

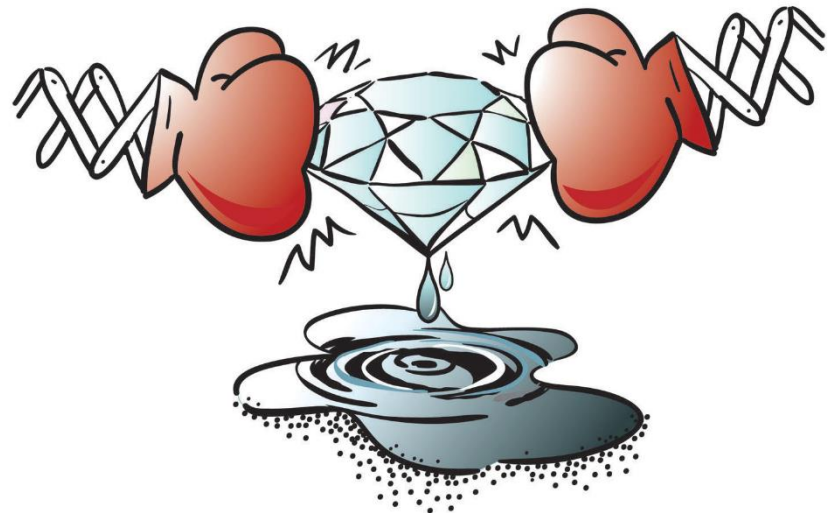
# Systemová arteriální hypertenze (SAH)

Regulace krevního tlaku  
Stanovení normy TK  
Etiopatogeneze SAH  
Remodelace cév



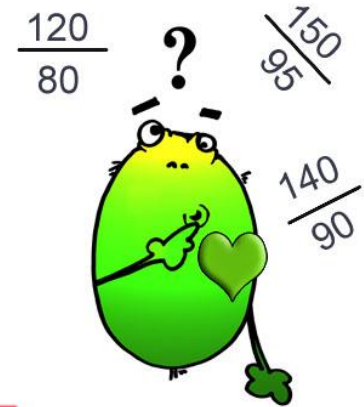
# Tlak - hypertenze

- arteriální
  - systémová
  - plicní
    - primární
    - sekundární
      - prekapilární
      - postkapilární
      - hyperkinetická
  - lokální
    - koarktace aorty
- venózní
  - systémová
    - kongestivní srdeční selhání
  - lokální
    - portální

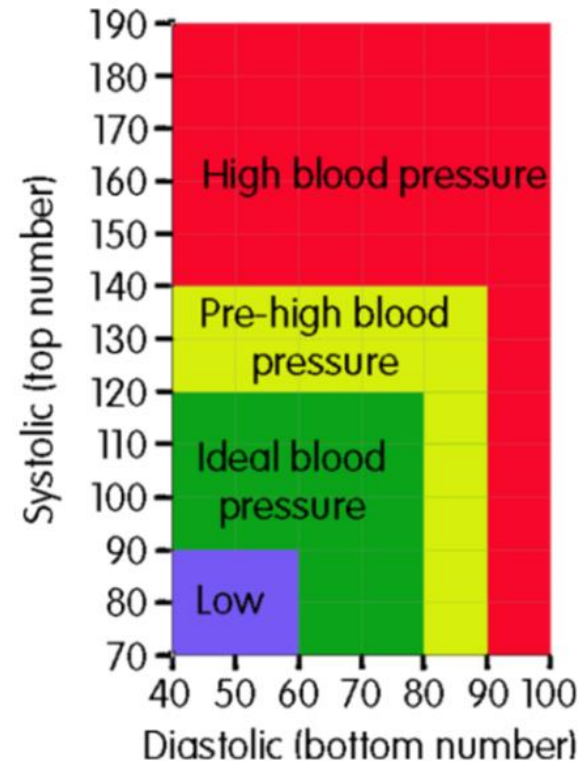


# Sytémová arteriální hypertenze (SAH)

- Paul Dudley White (1931):
  - *"The treatment of the hypertension itself is a difficult and almost hopeless task in the present state of our knowledge and in fact, for ought we know the hypertension may be an important compensatory mechanism which should not be tampered with even if it were certain that we could control it."*
- základní fakta:
  - trvalé zvýšení periferního kr. tlaku (nad 140/90), které vede k vyšší incidenci mozkových, srdečních a renálních onemocnění
    - iničiálně LV hypertrofie, lehká kognitivní dysfunkce, mikroalbuminurie
    - později infarkt myokardu, (kongestivní) srd. selhání, arytmie, mozk. mrtvice, renální selhání (nefroskleróza, proteinurie), retinopatie, demence
  - často sdružena s inzulínovou rezistencí, nadváhou / obezitou a dyslipidemií

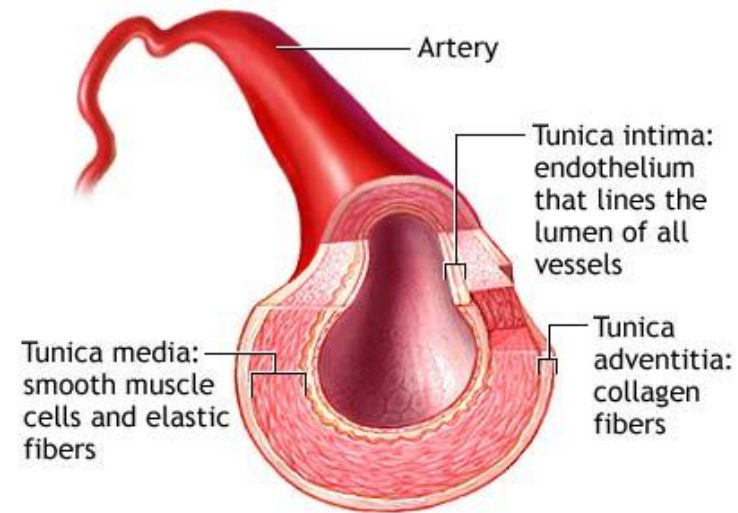


Blood pressure chart for adults


































# Cévy – morfologie & funkce

- prototypická struktura
  - intima
    - endotel + bazální membrána
  - media
    - hladké sval. bb, elastin
  - adventicia
    - kolagen
- parametry cirkulace krve ovlivňované cévou
  - rychlost a rezistence = hl. sval. bb.
  - pulzová vlna = elastin
  - limitace rozpětí = kolagen
- typy cév
  - kapacitní (např. aorta, karotidy, velké cévy končetin)
    - elastin (konzervace energie)
  - odporové
    - proměnlivá rezistence
  - výživovací – terminální
    - regulace perfuze kapilárami
  - kapiláry
    - filtrace, difuze
  - kapacitní (venuly a vény)
  - shuntů (AV anastomózy)
    - obchází kapiláty
  - lymfatické cévy

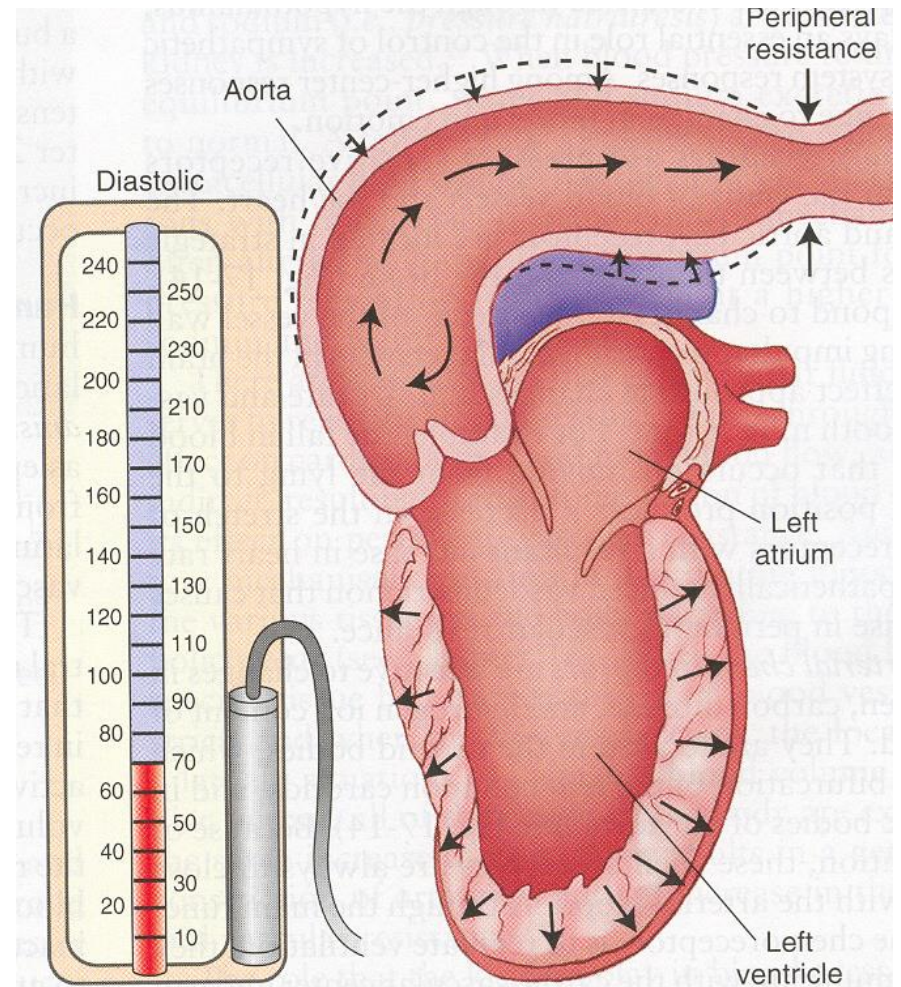
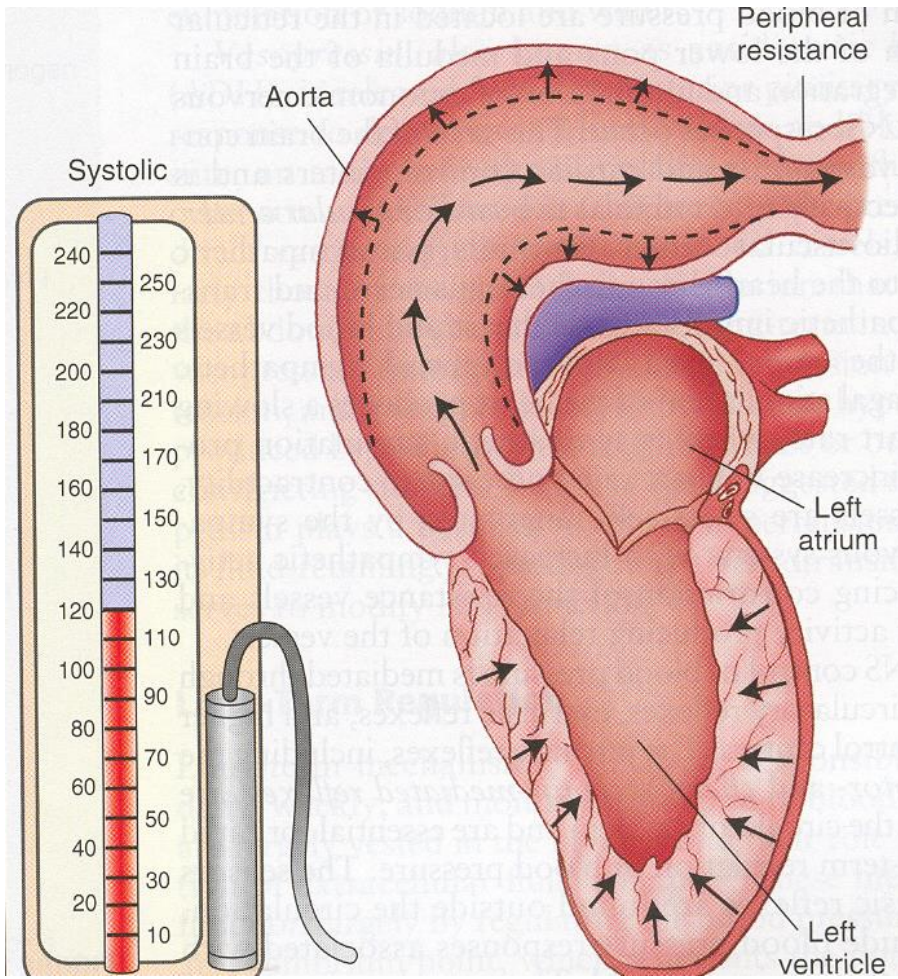


ADAM.

							
	Aorta	Artery	Arteriole	Capillary	Venule	Vein	Vena Cava
<b>Diameter</b>	2 cm	4 mm	50 $\mu$ m	8 $\mu$ m	40 $\mu$ m	1.5 mm	3 cm
<b>Wall Thickness</b>	2 mm	1 mm	20 $\mu$ m	1 $\mu$ m	2 $\mu$ m	5 $\mu$ m	1.5 mm
<b>Wall Thickness / Lumen Radius</b>	1/5	1/2	>1	1/4	1/10	1/5	1/10
<b>Endothelium</b>							
<b>Elastin</b>							
<b>Smooth Muscle</b>							
<b>Collagen</b>							

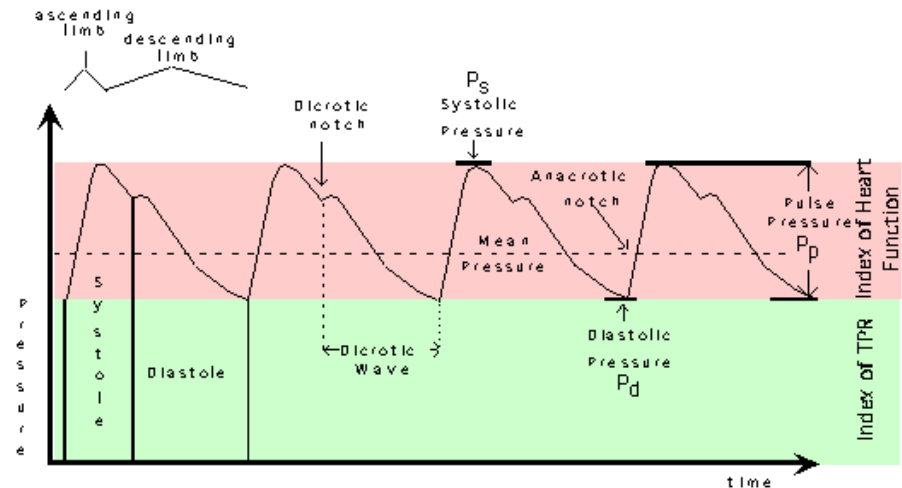
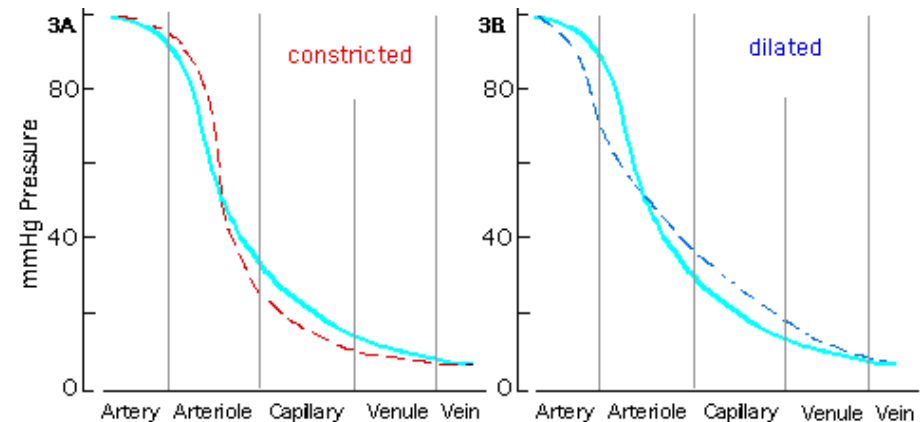


# Kontinuita toku krve – elasticita cév



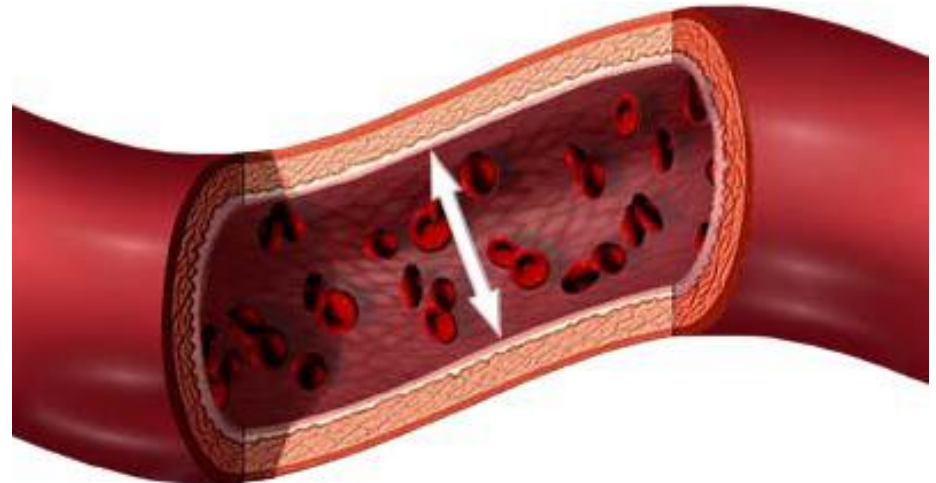
# Tok krve

- arterie
  - pulzatilní, diskontinuitní
- tlaky
  - arteriální
    - systolický
      - roste fyziologicky s věkem a nárůstem arteriální 'stiffness'
    - diastolický
      - ukazatel celk. perif. rezistence
  - pulzní
    - rozdíl SBP – DBP
      - významný parametr mortality
      - podílí se na 'shear stress'
  - střední (MAP)
    - integrál křivky fluktuací



# Krevní tlak

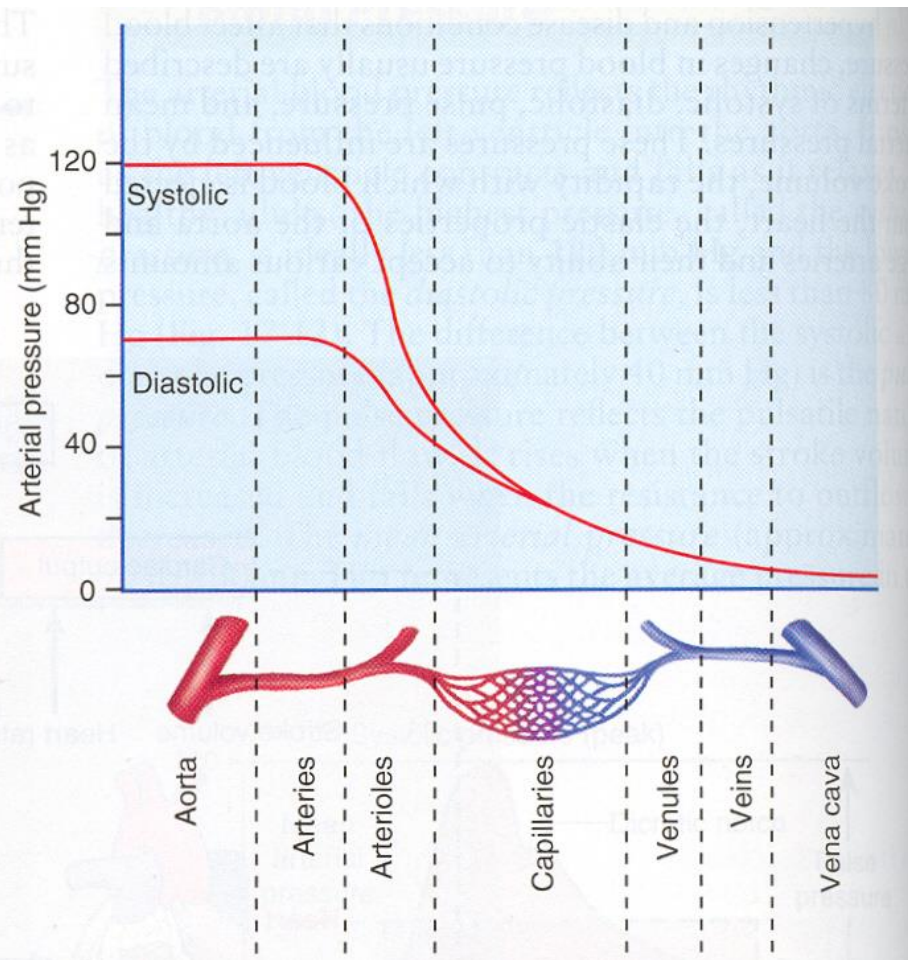
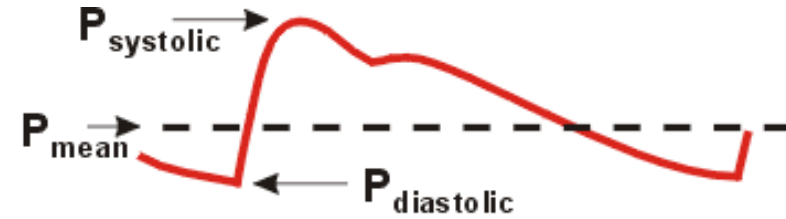
- TK = síla, která pohybuje tekutinou v cirkulaci a zároveň síla působící na stěnu cévy
- TK (P) je výsledkem fyzikálních vlastností cirkulace (= poddajnost) a jejího roztažení náplní
  - **P = Q × R** (Ohmův zákon)
    - Q = **průtok** – určen přibližně CO (= SV × f)
      - SV = EDV – ESV
        - EDV → preload → plnění, tedy žilní návrat, tedy (efektivní) cirkulující volem
        - ESV → afterload a kontraktilita
    - R = **rezistence** – určena  $k \times \eta \times d / \pi \times r^4$ 
      - $\eta$  = viskozita krve
      - d = délka cévy
      - r = poloměr cévy





# Regulace TK

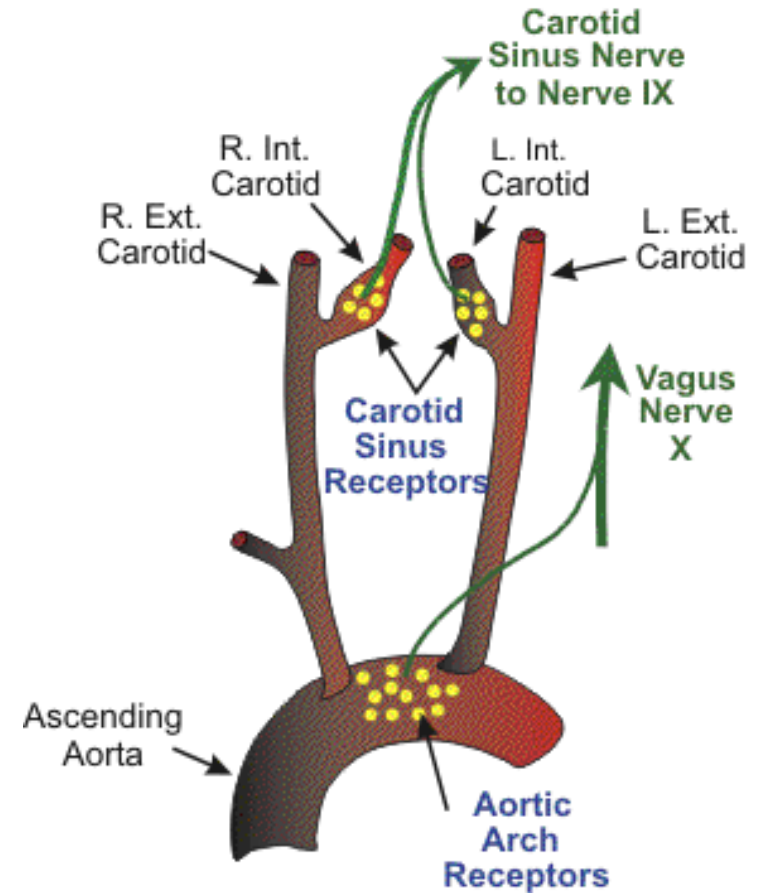
- TK se periodicky mění v závislosti na rytmické ejekci krve ze srdečních dutin
  - SBP, DBP, MAP
    - $MAP = DBP + 1/3(SBP - DBP)$
- **$P = Q \times R$**  → regulace TK prostřednictvím ovlivňování Q, R nebo obou
  - krátkodobá regulace
    - operuje zejm. se změnami CO (f, kontraktilita) a r
      - r – změna zejm. v odporových cévách (= arterioly), které určují vtok do mikrocirkulace
  - dlouhodobá regulace
    - humorální – via Na a H<sub>2</sub>O
- regulace
  - systémová = baroreflex
  - lokální = auto-/parakrinní mediátory
    - důležitá při fixaci hypertenze (vazokonstrikce jako obrana proti hyperperfuzi, později hypertrofie stěny cév)



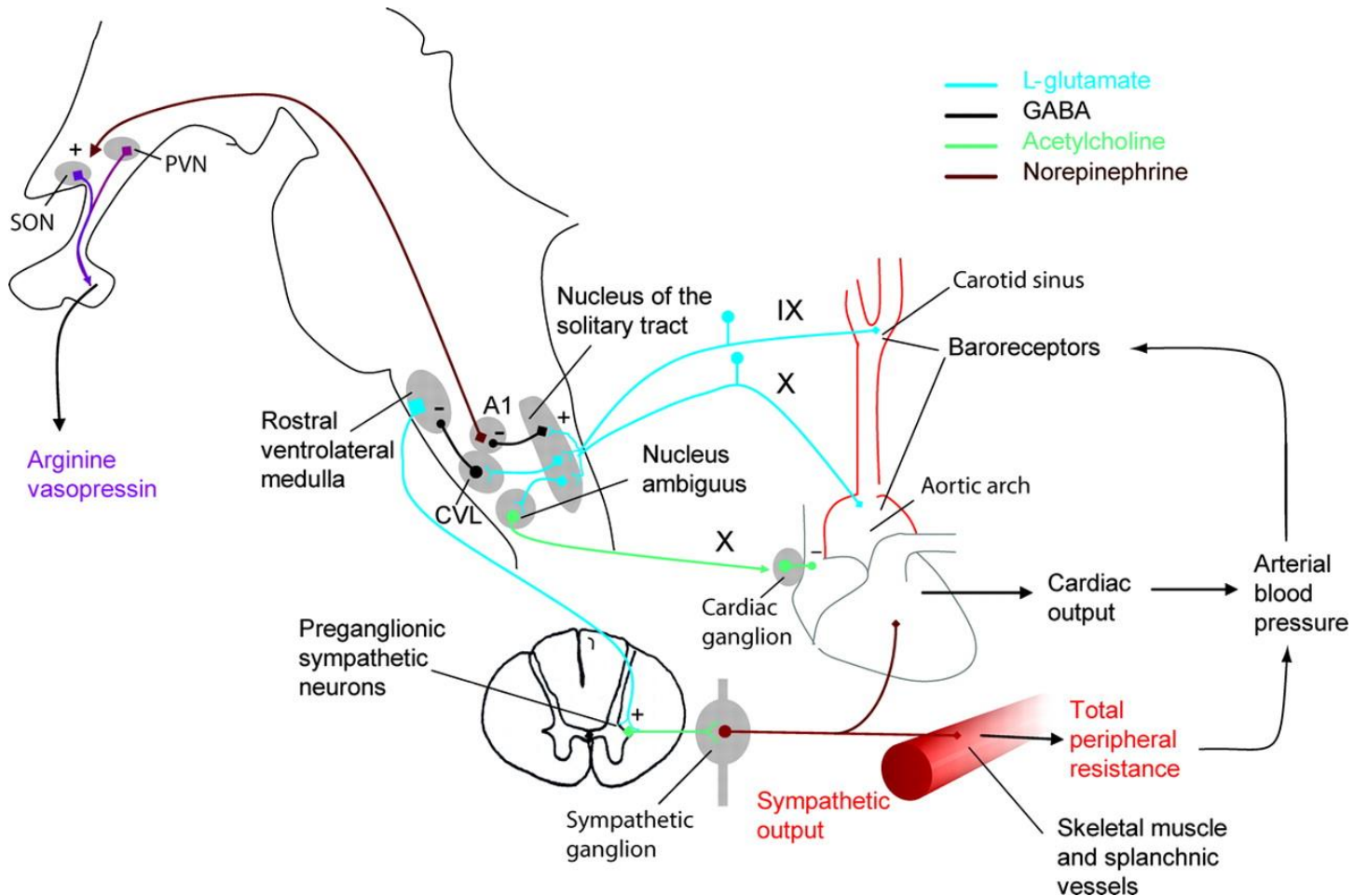


# Neuroregulace TK - baroreflex

- hlavní **krátkodobá** (ale permanentní) regulace TK
  - aferentace
    - baroreceptory oblouku aorty a karotických bifurkací signalizují do prim. kardiovask. centra
      - n. tractus solitarii
    - zčásti též chemoreceptory v karotických tělískách
  - eferentace
    - snížení aktivace eferent. sympatických neuronů → **sympatický nervový systém** kontroluje **Q** (tedy CO) i **R**
      - noradrenalin z adrenergických nerv. zakončení a cirkulující adrenalin z dřene nadledvin
        - $\alpha_1$ -receptory - konstrikce perif. arterioli včetně afferentní a eferentní arterioly → pokles RBF a GFR → zvýšená resorbce Na
        - $\beta_1$ -receptory - v srdci ionotropní a chronotropní účinek
        - $\beta_1$ -receptory - v ledvině stimulují uvolnění reninu z granulárních JG-bb. a tím aktivaci systémového RAS
    - aktivace eferent. **parasymptických neuronů** (n. vagus)
- intermitentní hypoxie (např. **obstrukční spánková apnoe**)
  - protože periferní (a zčásti i centrální) chemoreceptory mají přesah do vazomotorických center → aktivace SNS hypoxií (ve spánku)
  - postupně fixace hypertenze zvýšením perif. cévní rezistence
    - rizikový faktor hypertenze a kardiovaskulární mortality



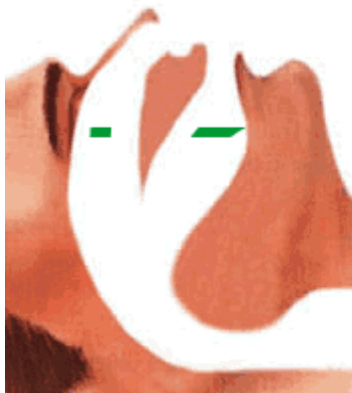
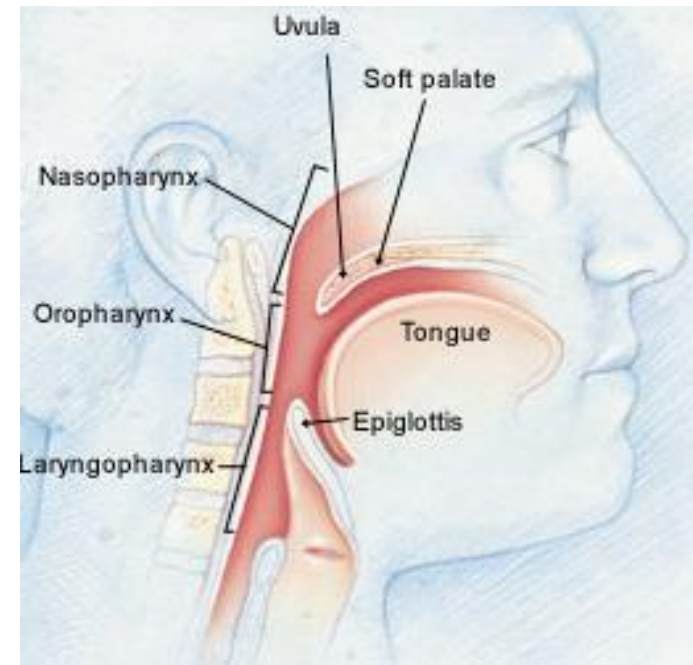
# Arteriální baroreflex



The arterial baroreceptors are mechanoreceptors located in the carotid sinuses (innervated by the glossopharyngeal nerve, IX) and aortic arch (innervated by the vagus nerve, X) that respond to stretch elicited by increase in arterial pressure. Primary baroreceptor afferents provide monosynaptic excitatory input to the nucleus of the solitary tract. Barosensitive NTS neurons initiate a sympathoinhibitory pathway that involves a projection from the NTS to interneurons in the caudal ventrolateral medulla (CVL) that send an inhibitory projection to sympathoexcitatory neurons located in the rostral ventrolateral medulla. The baroreflex-cardioinhibitory pathway involves a direct input from the NTS to a group of vagal preganglionic neurons located in the ventrolateral portion of the nucleus ambiguus (NA). These neurons project to the cardiac ganglion neurons that elicit bradycardia. The baroreflex, via the NTS, also inhibits secretion of arginine vasopressin by magnocellular neurons of the supraoptic (SON) and paraventricular (PVN) nuclei of the hypothalamus, in part by inhibiting noradrenergic cells of the A1 group.

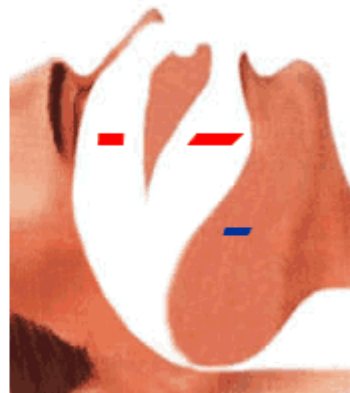
# Obstrukční spánková apnoe (OSA)

- periodický kolaps a obstrukce dýchacích cest během spánku
  - dispozice: krátký krk, anatomie ústní dutiny, tvar čelisti, obezita!!
- apnea 10-60s s různou periodicitou (až 1× za 30s)
- postihuje cca 4% lidí středního věku
- důsledky: denní ospalost, ranní bolesti hlavy, poruchy paměti, změny nálady, hypertenze



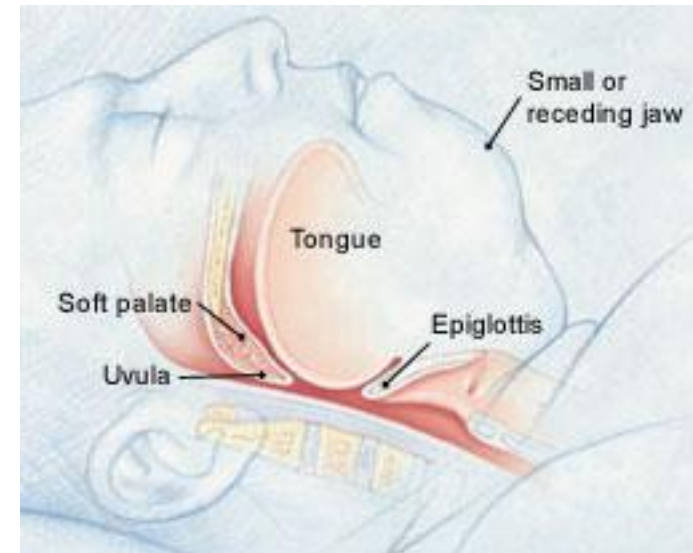
**Normal Breathing**

- Airway is open
- Air flows freely to lungs



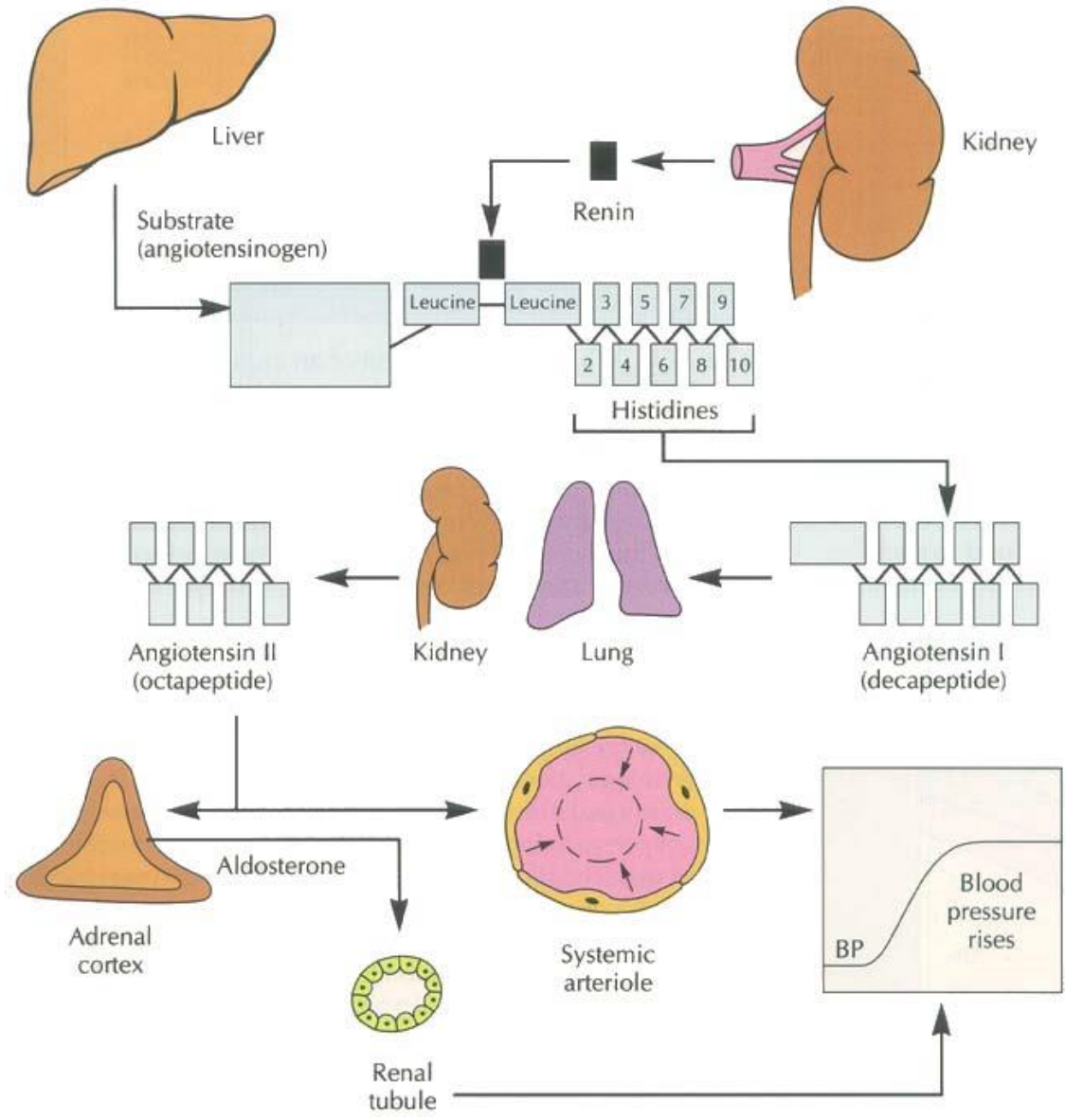
**Obstructive Sleep Apnea**

- Airway collapses
- Blocked air flow to lungs



# Humorální regulace TK

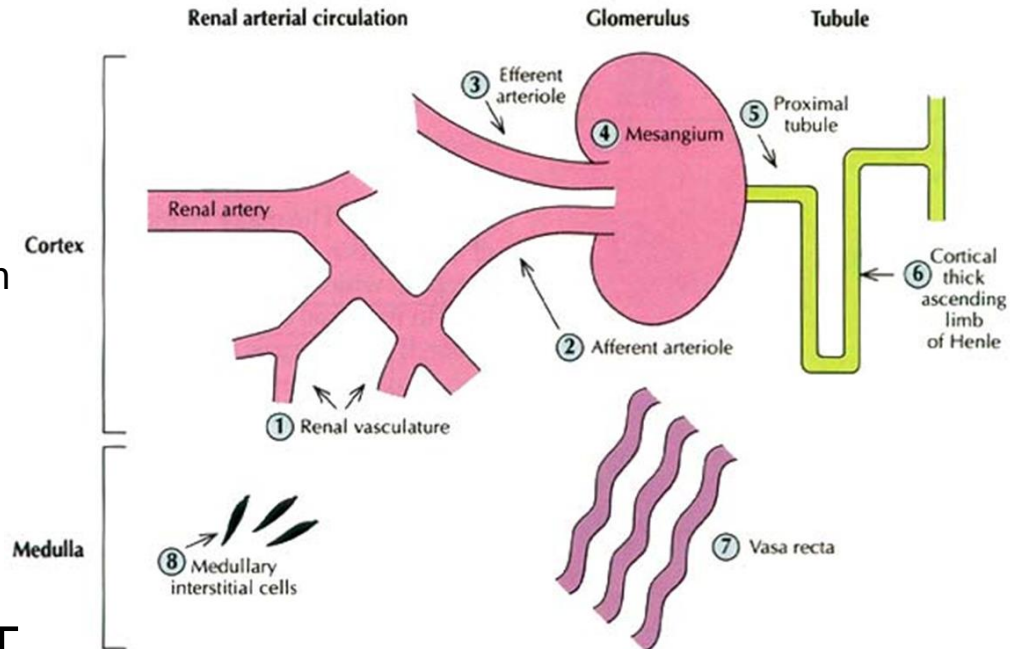
- (1) ledvina / kůra nadledvin → RAAS - hlavní **dlouhodobá** regulace TK
- (2) hypothalamus / neurohypofýza → vasopresin (ADH)
  - cestou  $V_2$  receptorů
  - vedlejší role, zejm. regulace osmolality
- (3) dřeň nadledvin → adrenalin
- (4) srd. předsíně (pravá) → ANF
- (5) další
  - glukokortikoidy
  - inzulin
  - hormony štítné žlázy
  - růstový hormon
- (6) parakrinní mediátory





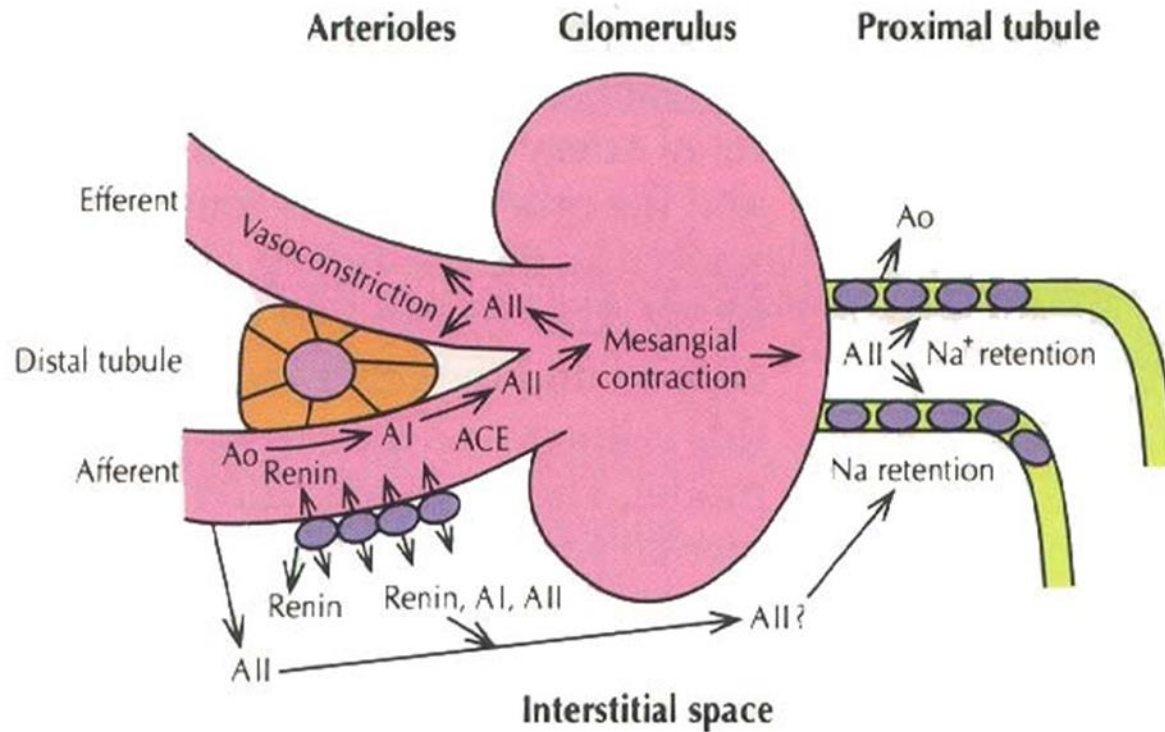
# RAAS

- kaskáda enzymatických reakcí vedoucích k vytvoření ATII
  - systémový efekt
    - vazopresorický efekt
      - aktivace PLC → PIP2 štěpen na IP3 a DAG → mobilizace intracelulárního Ca
    - stimulace uvolňování aldosteronu v kůře nadledvin
  - lokální účinek systémového ATII + zejm. lokálně tvořený AGT → ATII
    - dlouhodobější efekt zejm. v cévní stěně, myokardu a ledvině
      - hypertrofie a remodelace **cévní stěny** a **myokardu**
      - v **ledvině** hypertrofie glomerulů a proliferace mesangia



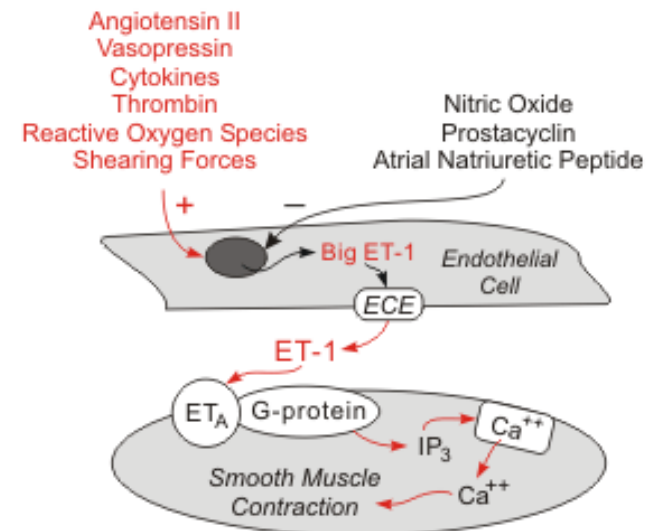
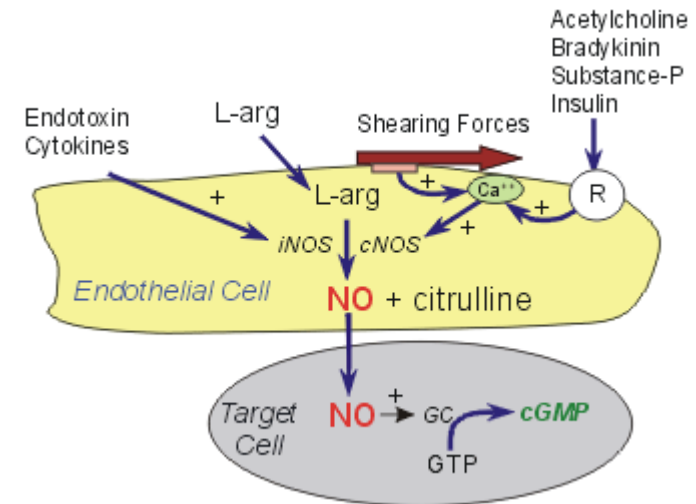
- 1-vazokonstrikce
- 2-omezeně vazokonstrikce a inhibice tvorby a uvolňování reninu
- 3-preferenční vazokonstrikce
- 4-kontrakce
- 5 a 6-Na<sup>+</sup> reabsorpce
- 7-vazokonstrikce
- 8 -efekt neznámý

# Efekty AT II v ledvině

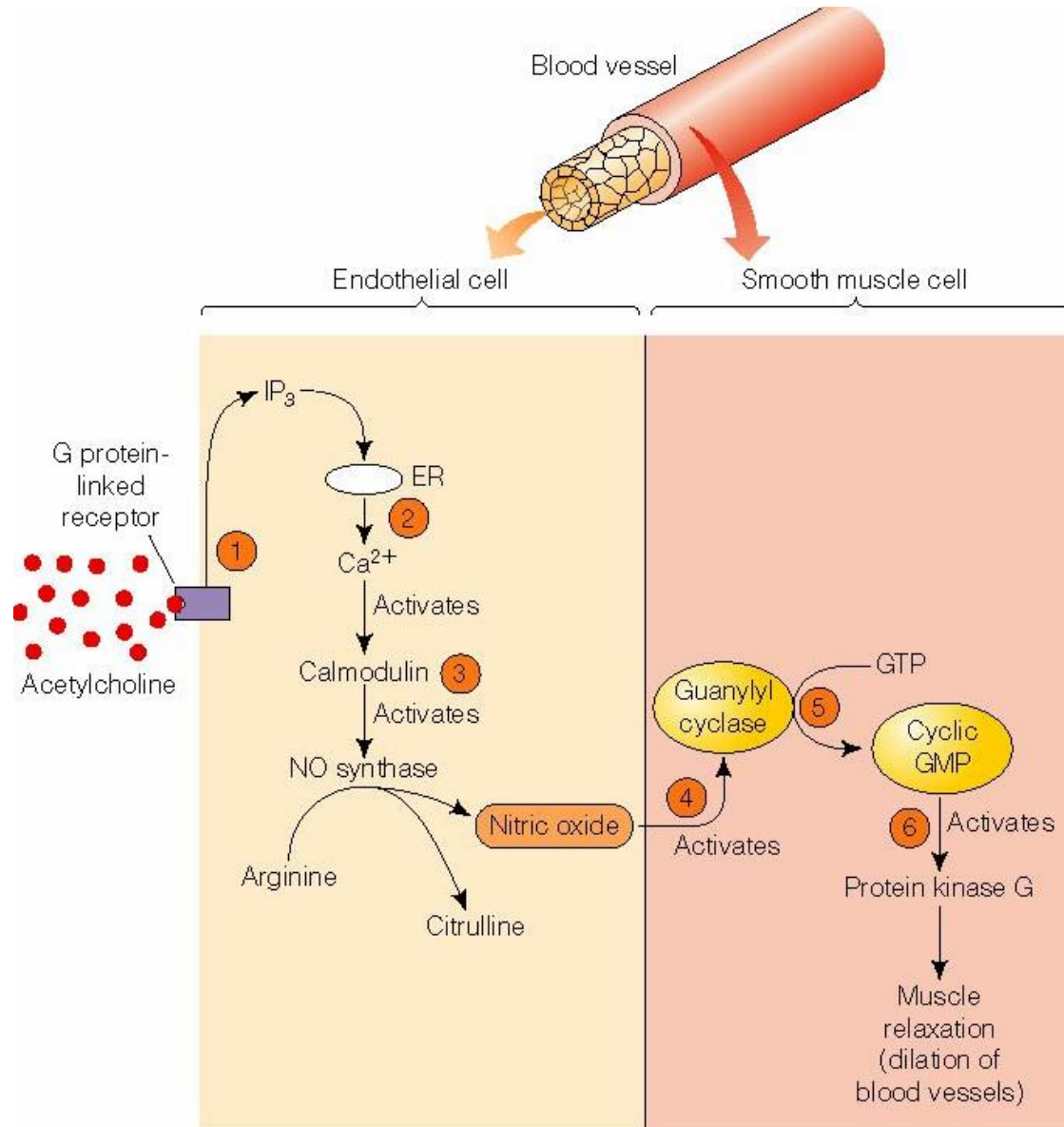


# Parakrinní vazokonstrikční a vazodilatační mediátory

- oxid dusnatý (NO)
  - tvořen NO syntetázou (NOS)
    - jednak konstitutivně exprimovanou endotelovými bb. (eNOS)
    - a jednak inducibilní (iNOS)
  - vede k relaxaci hl. svalstva cév
  - inhibuje proliferaci bb.
  - moduluje efekt jiných faktorů (ATII, endotelin, noradrenalin, ...)
- endotelin
  - produkován endotelovými bb.
  - velmi silný vazokonstriktor
  - vazba na receptory

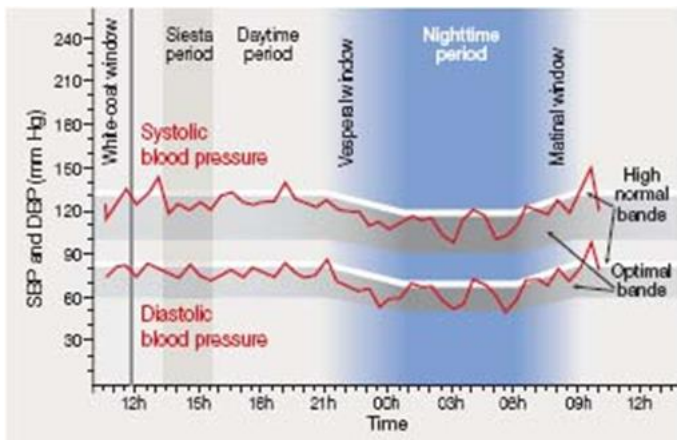


# NOS/NO/cGMP/PKG

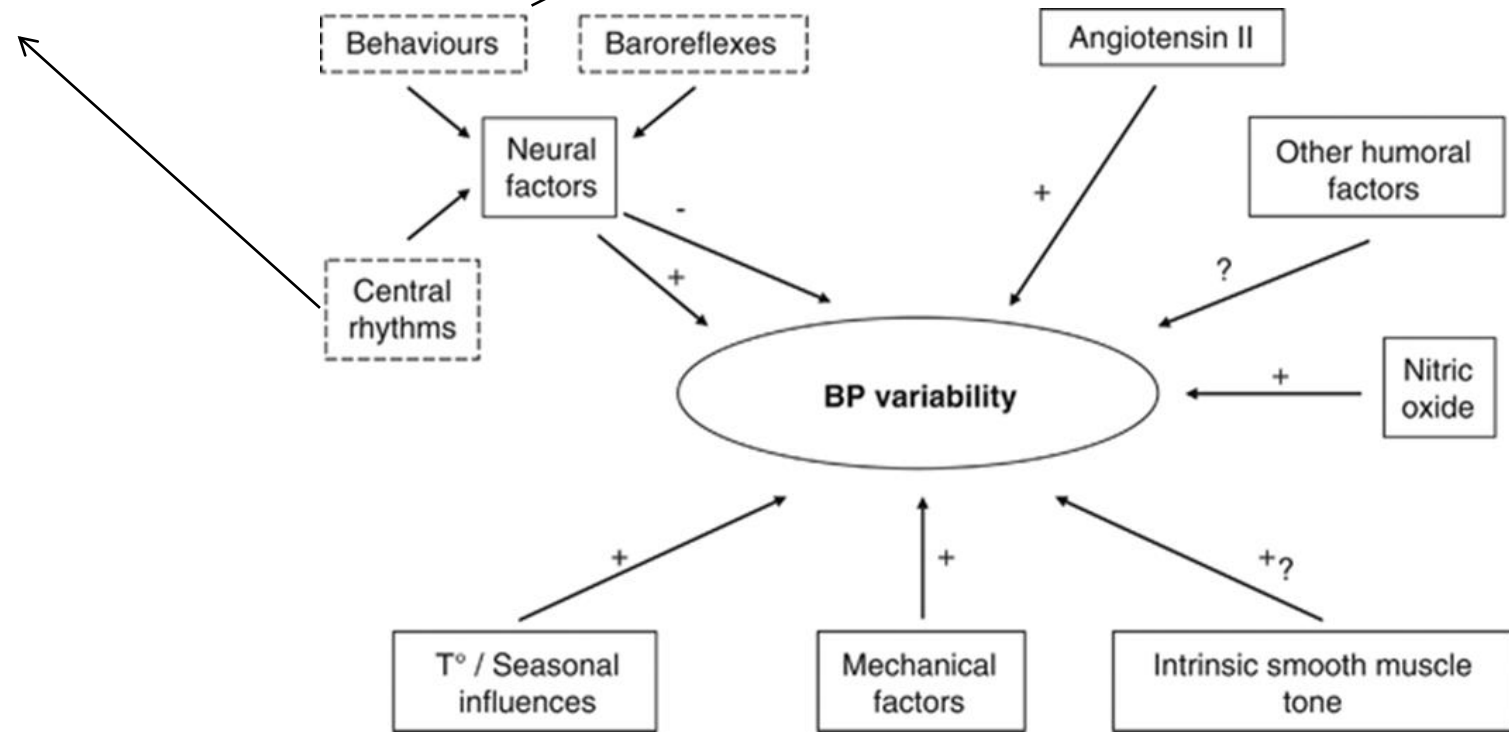




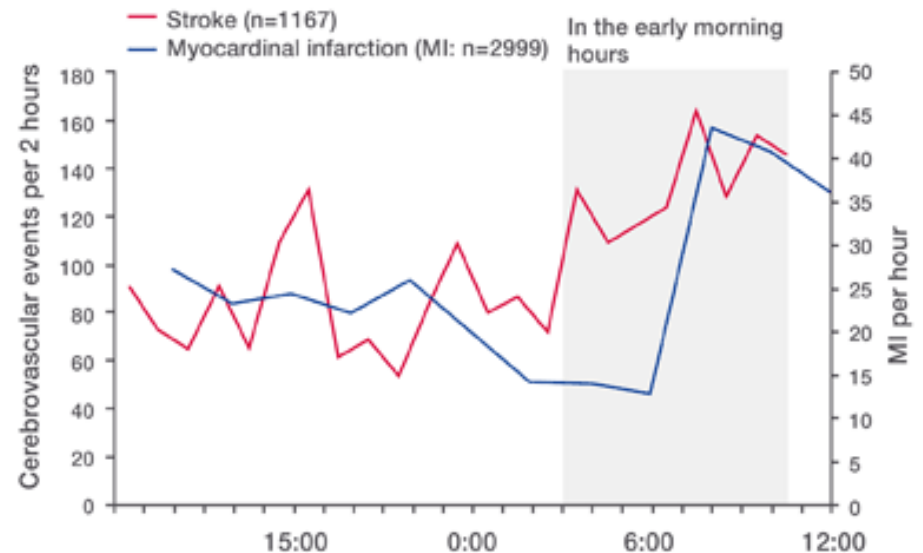
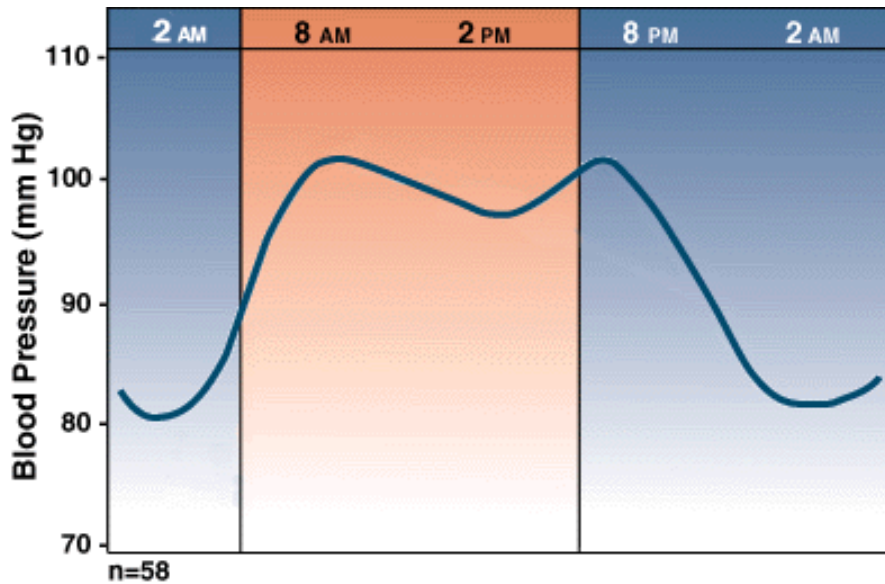
# Variabilita TK



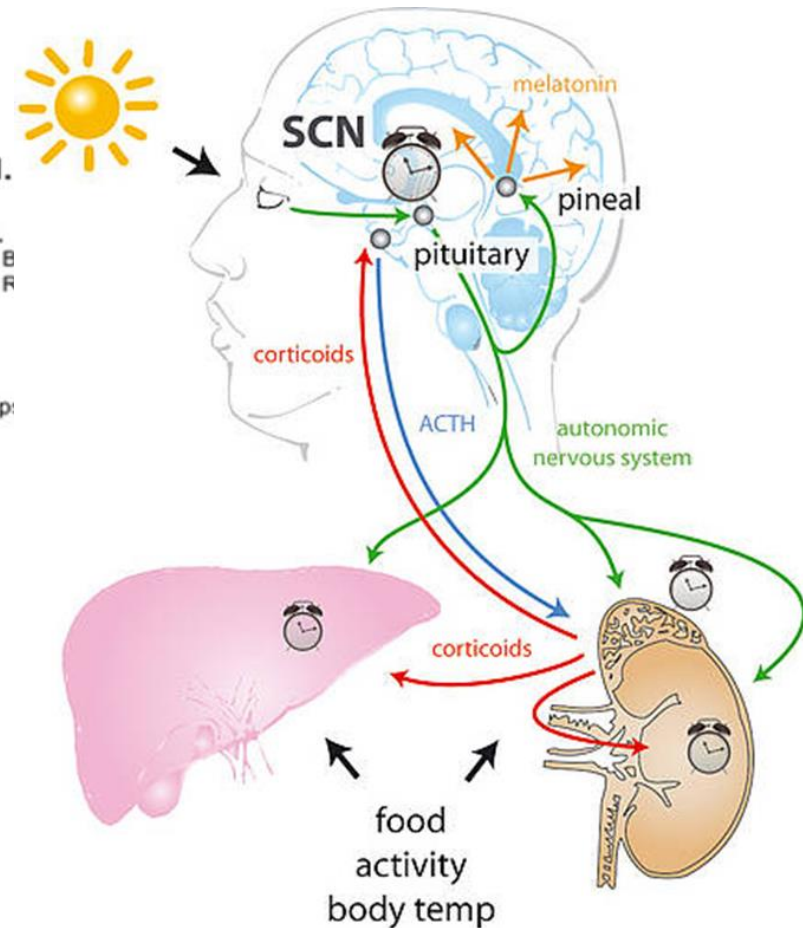
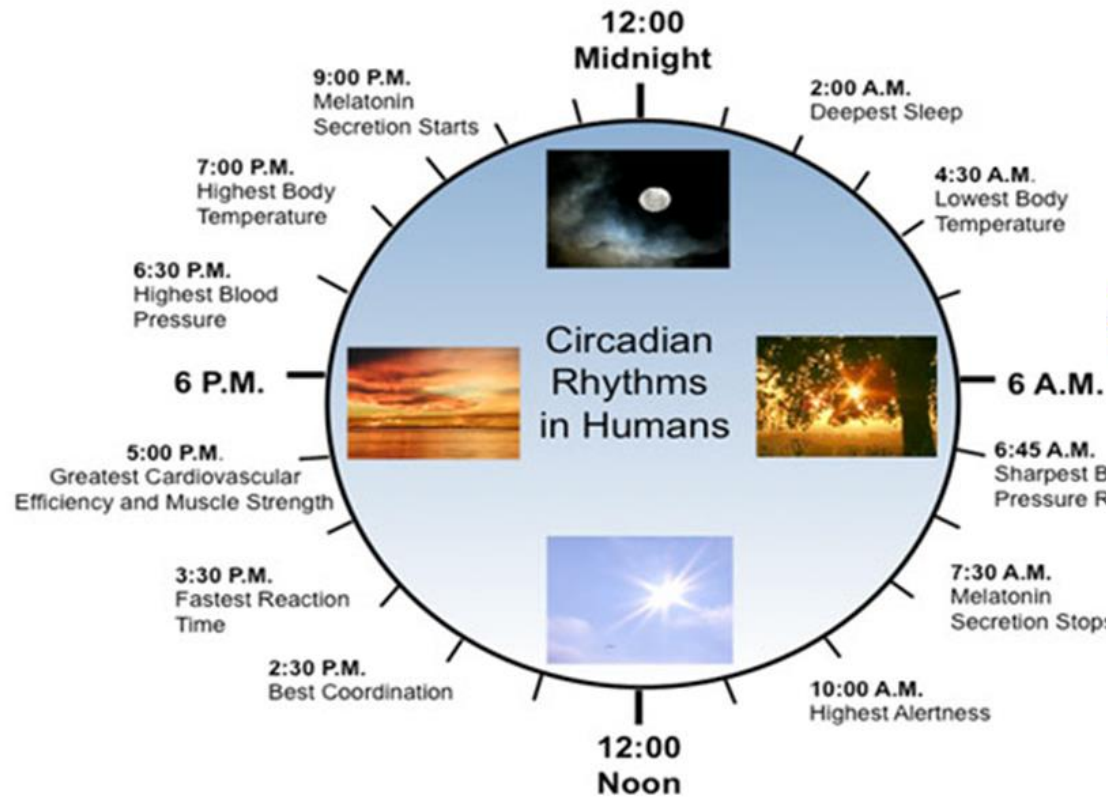
- ↑ kouření
- ↑ alkohol
- ± kofein
- ± Na<sup>+</sup> (genetika)



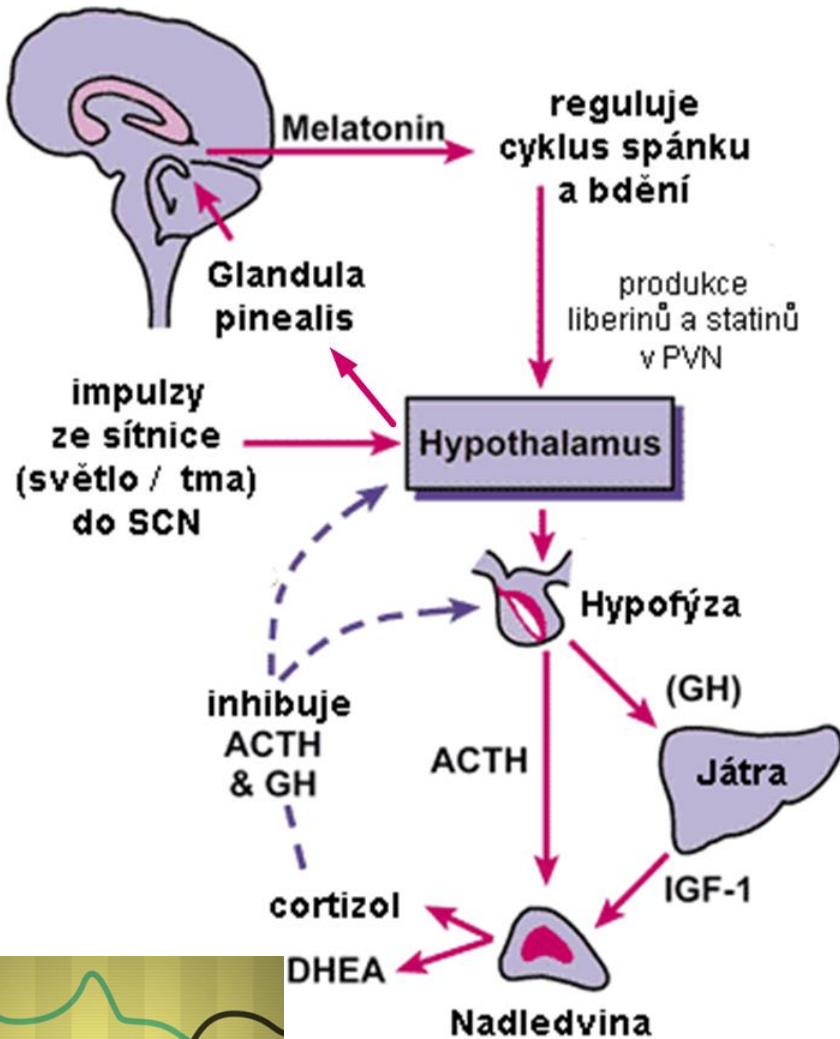
# Cirkadiánní rytmicita TK



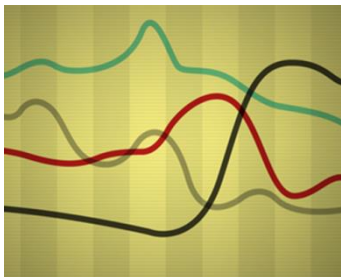
# Denní (cirkadiánní) rytmus



# Chronobiologie



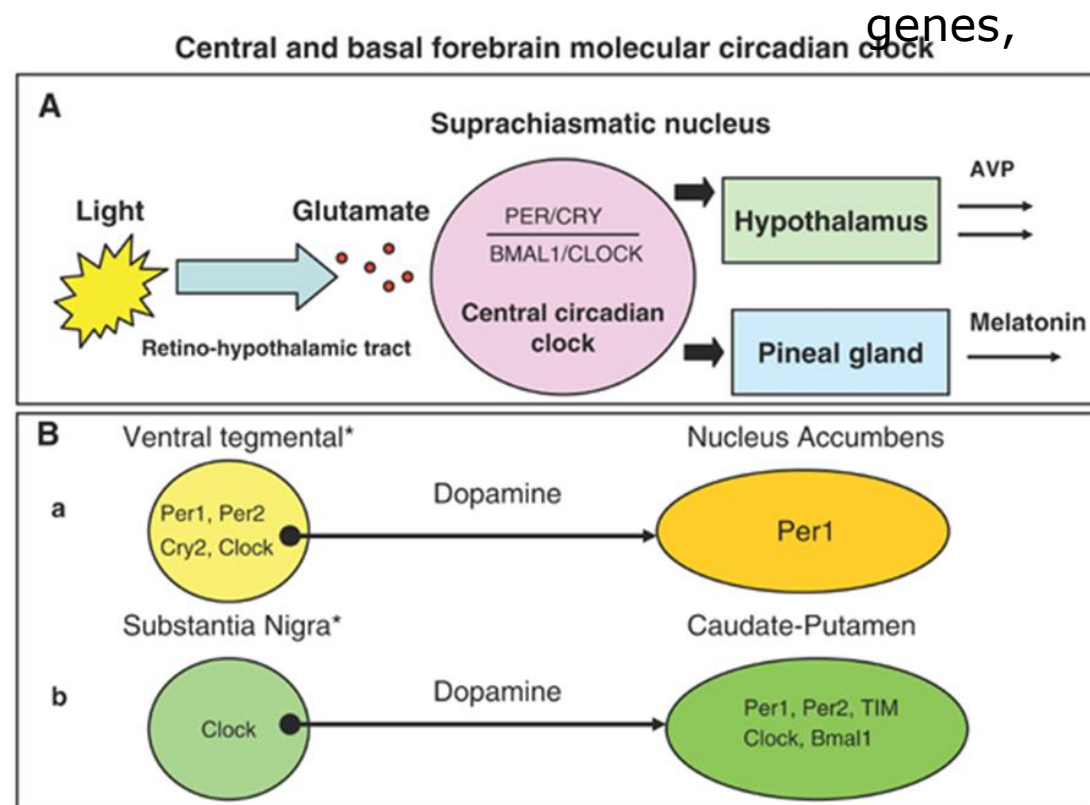
- většina procesů v organismu má nějaký charakteristický časový průběh
  - cyklus spánku/bdění
  - hemodynamika
  - produkce hormonů během dne (cirkadiánní rytmus), měsíce (lunární), roku (anuální)
- rytmicita je endogenní (25 hod.), ale synchronizována podněty z vnějšího prostředí
  - světlo/tma
  - příjem potravy
  - teplota
  - sezóna
- integraci zajišťují smyslové orgány a vnitřní "biologické" hodiny
  - nucleus suprachiasmaticus (SCN) hypotalamu přijímá signály ze sítnice
  - ovlivňuje produkci melatoninu v šišince (glandula pinealis) hypofýzy
  - melatonin ovlivňuje produkci hormonů (liberiny a statiny) v nucleus paraventricularis (PVN) hypotalamu
- ty ovlivňují aktivitu periferních endokrinních žláz, cévy, orgány aj.





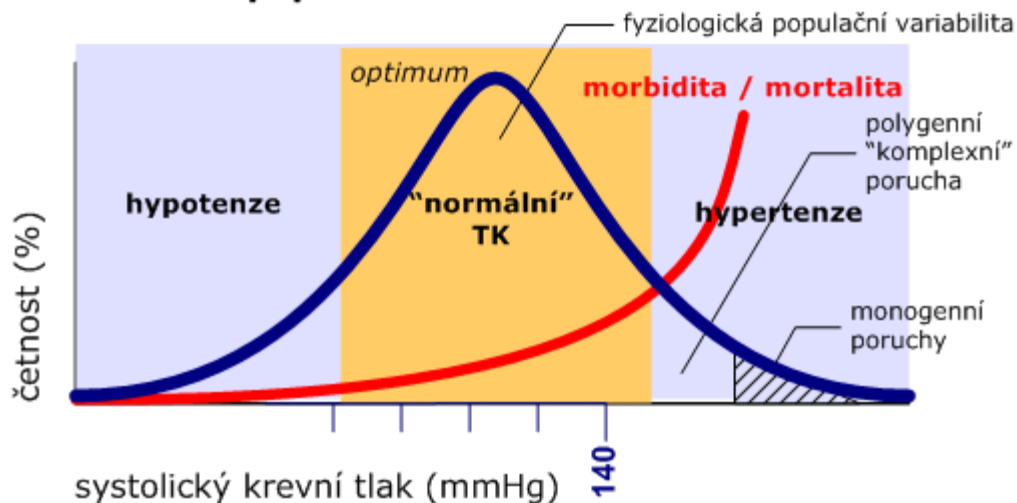
# „Molekulární hodiny“

- podstatou rytmicity jsou negativní i pozitivní zpětnovazebné smyčky transkripce určitých genů (CGs), jejich translace, postransl. modifikace a degradace, tyto složí jako transkr. faktory dalších stovek genů (CCGs) v n. suprachiasmaticus a periferně a synchronizují tak podle zevního prostředí organismus
- hypotalamus
  - hodinové geny (clock CGs)
    - Clock
    - BMal1 (Mop3), BMal2
    - Per1, Per2 (Period)
    - Cry1, Cry2 (Cryptochrome)
    - Rev – Erb-a
    - CK1ε CK1δ (kaseinkinase)
  - geny kontrolované hodinami (clock controlled genes, CCGs)
    - Per 3
    - AVP (arginin vasopresin)
    - Dbp (D-element binding protein)
- periferní orgány

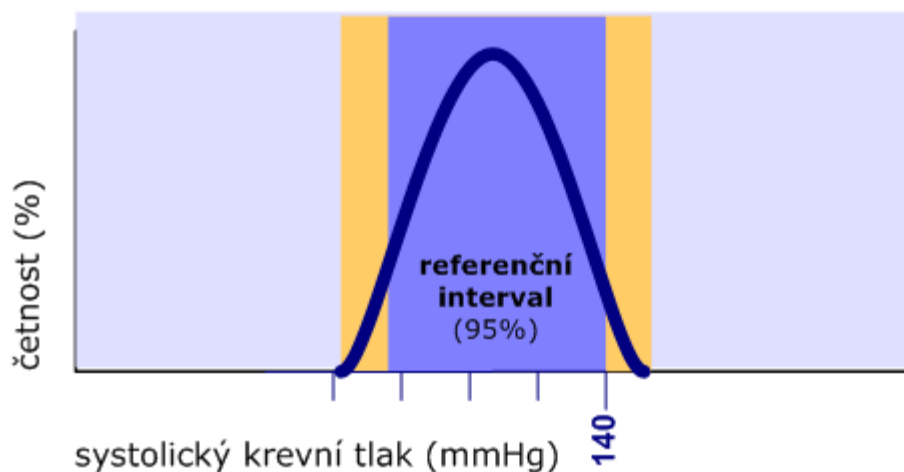


# Krevní tlak

## A. veškerá populace



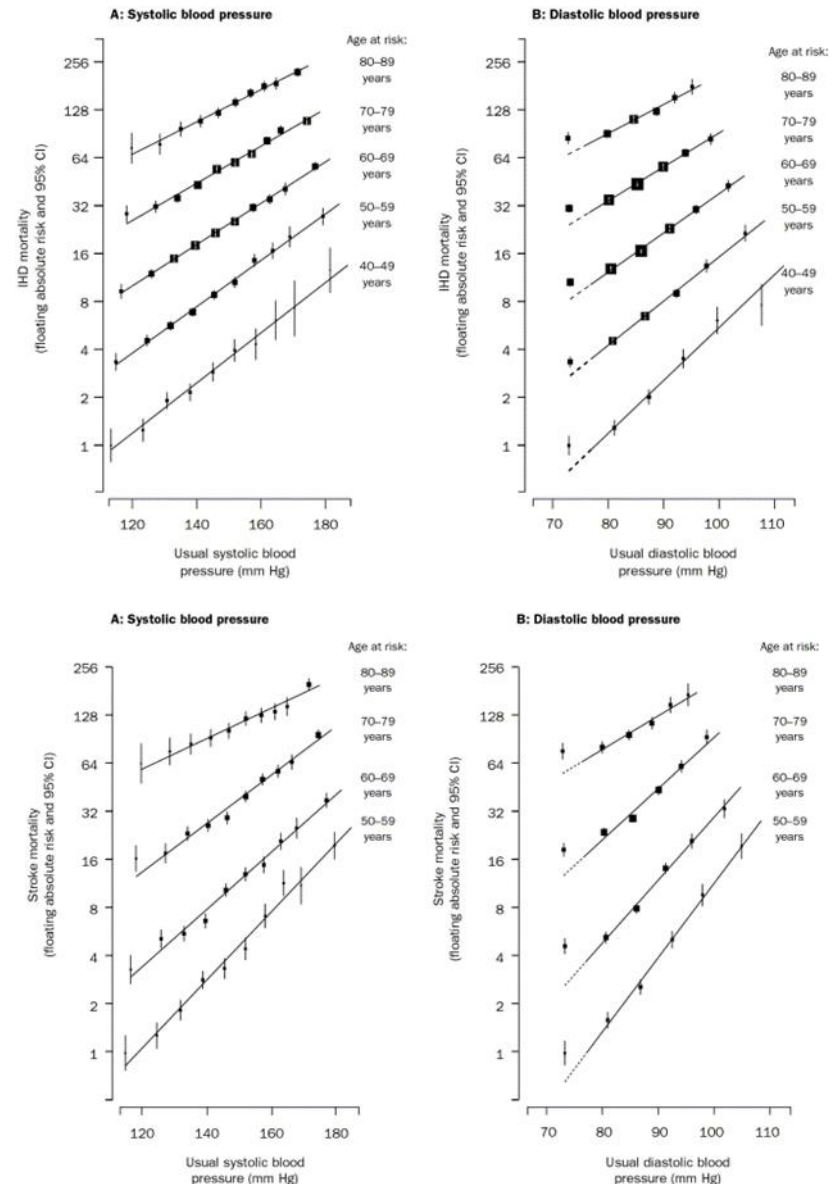
## B. zdravá populace



- TK je **spojitý znak** s charakteristickou **populační distribucí**
- stanovení hranice "normality" je vždy arbitrární → "**referenční interval**" (zahrnuje 95% zdravé populace, zbylých 5% ne)
  - u parametrů s normální distribucí populační průměr  $\pm$  2SD
  - u ostatních parametrů např. medián [2.5% - 97.5% kvantil]
- ale **populace nemusí ležet svými obvyklými hladinami v optimu!**
  - proto se navíc běžně se zohledňuje např. mortality asociovaná s příslušnými hodnotami
- TK u daného individua je výsledkem působení
  - genetických faktorů
  - faktoru zevního prostředí
  - aktivity endogenních regulačních mechanismů

# TK vs. kardiovaskulární mortalita

- hypertenze je jednoznačným rizikovým faktorem kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality a rizikovým faktorem selhání ledvin
- hypertenze je nejvýznamnější rizikový faktor aterosklerózy
  - **Framinghamská studie** – identifikace hl. KV rizikových faktorů – ↑ TK, ↑ cholesterol, ↑ triglyceridy, ↓ HDL, ✓ kouření, ✓ obezita, ✓ diabetes, fyzická inaktivita, ↑ věk, pohlaví (mužské) a psychosociální faktory
    - originální kohorta (od r. 1948)
      - 5,209 osob (32 – 60 let) z Framingham, Massachusetts, USA
      - detailní vyšetření každé 2 roky
    - II. kohorta (od r. 1971)
      - 5,124 dospělých potomků
    - III. kohorta
      - 3,500 dětí (vnuků původních participantů)
- nárůst TK o každých 20mmHg STK a 10mmHg DTK dvakrát násobí riziko CVD
  - jak chronických (atrogenese – mechanické poškození endotelu) tak akutního IM (ruptura plaku)
- pozdní klin. manifestace jsou zohledněny při definici referenčních hodnot TK
  - nicméně komorbidity se mohou dále modifikovat doporučení
    - požadavek na nižší TK než 140/90

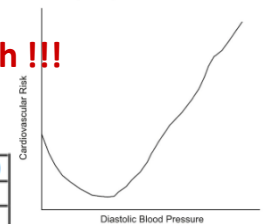


# SAH - definice a kritéria

- kritéria závisí na prostředí a typu měření
- kritéria SAH
  - TK  $\geq 140/90$  mmHg u dospělého bez ohledu na věk v klidu ( $>10$  min) opakovaně min. 2x ze 3 měření v odstupu několika dní
    - u diabetiků a chronického selhání ledvin by měl být tlak  $<130/80$  mmHg
    - ideální TK je u dospělého STK  $<120$  a DTK  $<80$  mmHg
- stupeň SAD
  - mírná 140 – 179/90 – 104
  - středně závažná 180 – 199/105 – 114
  - těžká  $\geq 200/115$
  - izolovaná systolická hypertenze SBP  $>160$  při DBP  $<90$  mmHg
  - rezistentní  $\geq 140/90$  při kombinaci 3 antihypertenziv
- stadia SAH
  - I – prosté zvýšení TK bez orgánových změn
  - II – hypertrofie LK, mikroalbumin-/proteinurie, kalcifikace aorty
  - III – komplikace: srdeční selhání, renální insuficience, CMP

**ALE opatrně u starších !!!**

Conceptual Representation of J Curve Phenomenon



Měření tlaku	Systolický tlak (mm Hg)	Diastolický tlak (mm Hg)
Ve zdravotnickém zařízení	$\geq 140$	$\geq 90$
24hodinové monitorování	$\geq 125$	$\geq 80$
V domácích podmínkách	$\geq 135$	$\geq 85$

Tabulka 1. Hraniční hodnoty systémového arteriálního krevního tlaku (mm Hg) podle podmínek měření.

Klasifikace	Systolický tlak (mm Hg)	Diastolický tlak (mm Hg)
Optimální	$< 120$	$< 80$
Normální	120 – 129	80 – 84
Vysoký normální	130 – 139	85 – 89
Hypertenze 1. stupně („mírná“)	140 – 159	90 – 99
Hypertenze 2. stupně („středně závažná“)	160 – 179	100 – 109
Hypertenze 3. stupně („závažná“)	$\geq 180$	$\geq 110$
Izolovaná systolická hypertenze	$\geq 140$	$< 90$

Tabulka 2. Kategorie hladin systémového arteriálního krevního tlaku.



# SAH – formy / klasifikace

- **sekundární (5%)** = ↑ TK je symptomem jiného primárního onemocnění
  - (A) renální
    - renovaskulární
    - renoparenchymatózní
  - (B) endokrinní
    - prim. hyperaldosteronismus
    - feochromocytom
    - Cushingův syndrom
    - akromegalie
  - (C) monogenní formy hypertenze
    - mutace genů ovlivňujících hospodaření se Na v ledvině
- **esenciální (95%)** = známe řadu patogenetických mechanismů ale vlastní etiologická příčina je tradičně uváděna jako nejasná (což už dnes není pravda)
- není jen prostou hemodynamickou odchylkou ale je až v 80% případů sdružena s řadou metabolických odchylek
  - obezita
  - inzulinová rezistence / porušená glukózová tolerance / diabetes
  - dyslipidemie
- jejich společný výskyt je častější než by odpovídalo náhodnému souvýskytu = **METABOLICKÝ SYNDROM**
  - hl. patogenetické komponenty jsou:
    - porucha regulace hospodaření s Na v ledvině
    - ↑ sympatická aktivita

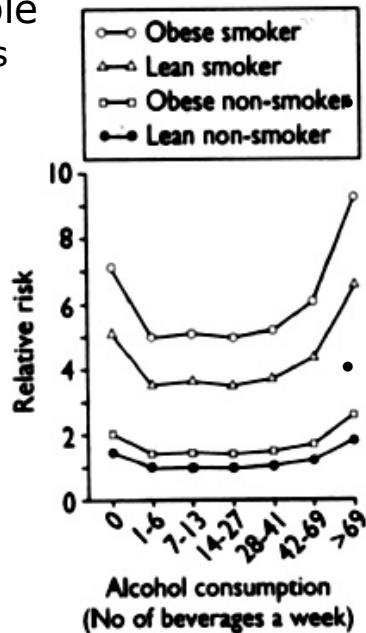




# Patogenetická klasifikace SAH

## SAH rizkové faktory

- modifiable
  - obesity
  - salt consumption (NaCl)
  - lack of physical exercise
  - chronic stress
  - high alcohol intake
    - „French paradox“ (for CVD)
  - smoking
  - ~~caffeine~~
- unmodifiable
  - genetics



## • $P=Q \times R \rightarrow$ SAH can develop due to

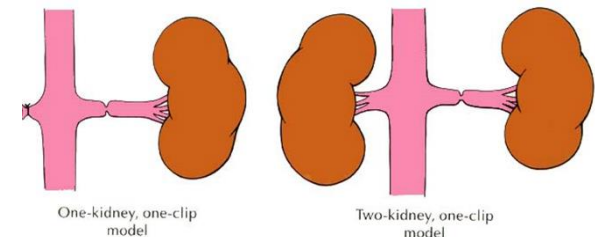
- (1) volume expansion
  - changes in natriuresis (i.e. any factors that lead to Na<sup>+</sup> retention) will lead to pressure diuresis (i.e. increase in systemic BP)
    - initially:  $\uparrow$  venous return,  $\uparrow$  CO,  $\uparrow$  BP
    - later: vessel and heart stretch lead to remodeling,  $\uparrow$  periph. resistance (R),  $\downarrow$  CO
      - vascular stiffening, glomerulosclerosis, microangiopathy, LV hypertrophy
  - etiology
    - primary hyperaldosteronism
    - SIADH
    - monogenic but also common genetic forms of SAH
    - m. Cushing
    - renoparenchymatous: loss of filtration capacity, tubulointerstitial damage, Goldblatt 1K1C

## (2) increase of peripheral resistance

- the site of increased R can be anywhere above renal arterioles
- etiology
  - renovascular: unilateral renal artery stenosis (Goldblatt 2K1C) or intra-renal stenosis
  - isolated systolic hypertension in older people

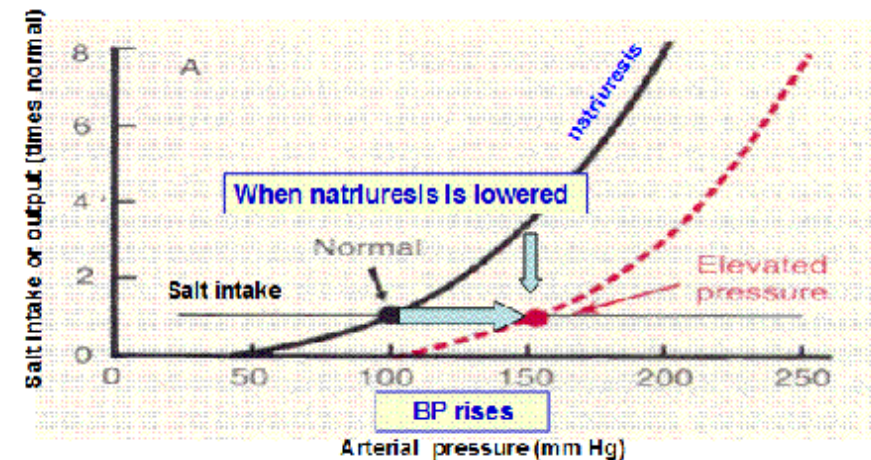
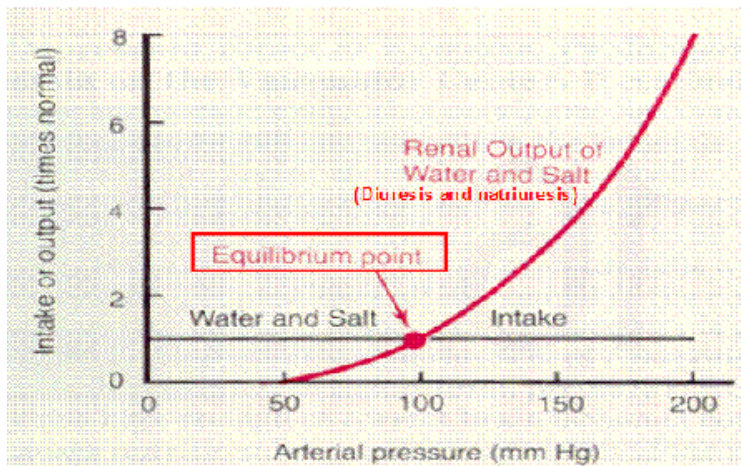
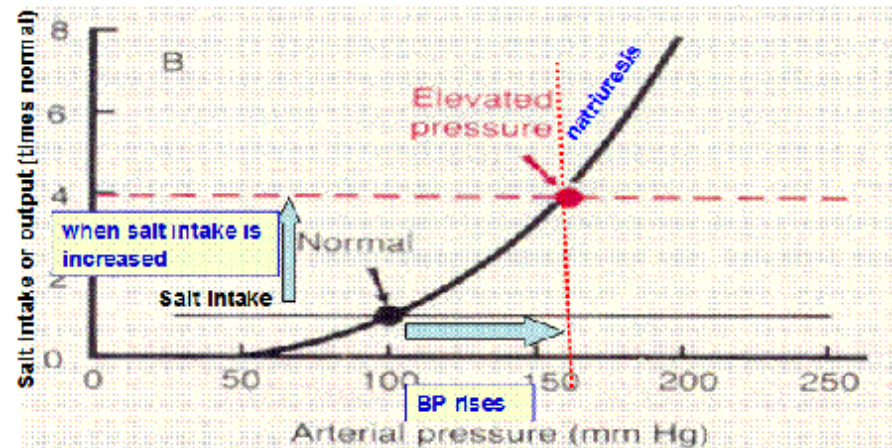
## (3) mixed causes (constitution to both sodium retention and increased RAAS and sympathetic tone)

- etiology
  - obesity, stress



# Salt sensitivity / příjem NaCl

- cca 99.8% času (~3.5 mil let) lidstvo konzumovalo málo Na<sup>+</sup> (30mmol = 1.8g) ale více K<sup>+</sup>
- dnes obráceně (170-260mmol = 10-15g NaCl) což je 10-15× více
- etnicita hraje roli!!!
  - zvýšená citlivost k Na se uplatňuje zejm. v některých populacích (zejm. černoši), kde je příjem Na obecně nízký a proto je zajištěna intenzivní reabsorpce Na
    - přetrvává i v jiných podmínkách - "gen otroků"
  - na druhou stranu např. v Evropě je příjem soli obecně vysoký a přesto ne všichni jsou hypertonici
    - evidentně různá citlivost
- redukce příjmu Na (soli) je první doporučení při léčbě hypertenze, ale ne všichni na něj reagují
  - různá citlivost (genetika)



# MS - why obesity increases

- relationship between BMI and SBP or DBP is nearly linear
  - approx. 78% of primary SAH in men and 65% in women can be ascribed to excess weight gain
  - even in obese normotensives BP rises to some extent
- distribution of fat is an important consideration – visceral rather than subcutaneous obesity!!!
- pathogenic mechanisms
  - physical compression of the kidneys by fat in and around the kidneys
    - activation of RAAS
  - increased sympathetic nervous system activity
    - renal afferent nerves
      - effect of renal denervation
    - RAAS dependent
    - RAAS-independent (leptin, MCR4 etc.)
      - obese leptin deficient individuals are not hypertensive
  - obezita vede k inzulinové rezistenci
    - inzulin má anti-natriuretický efekt
      - stimuluje Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-ázu → zvýšená reabsorbce Na v prox. i dist. tubulu
    - inzulin zvyšuje aktivitu SNS
      - tedy ↑ CO, perif. rezistence a vazokonstrikce v ledvině, sekrece reninu
  - abnormalities of ANF (deficiency)

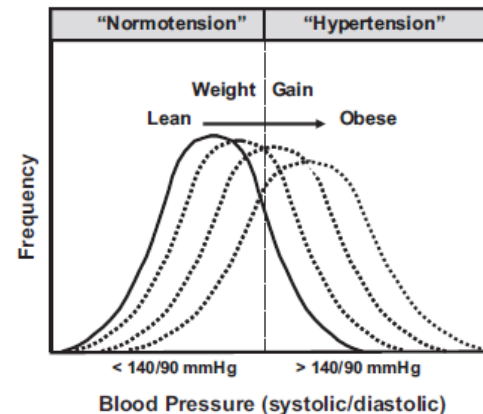
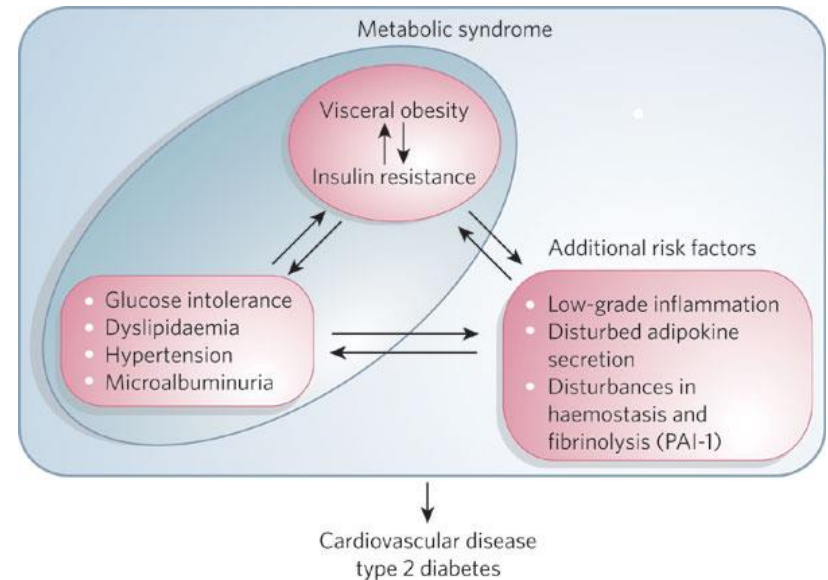


Figure 1. Effect of weight gain to shift the frequency distribution of blood pressure toward higher levels.

# Chronický stres a TK

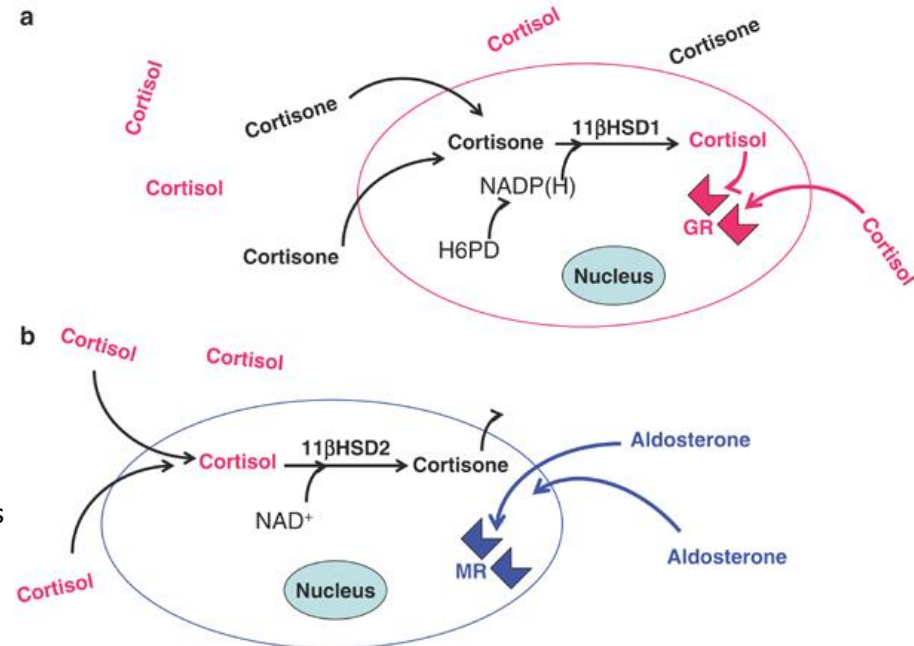


- predefined series of reactions aimed to fight or flight
  - lack of counterbalancing physical activity today
- chronic phase – dominance of **glucocorticoids**
- initially reactive  $\uparrow$  of BP leads later to the active remodeling of vessel wall and thus “fixation” of hypertension
  - epidemiologically proven by the studies comparing groups of subjects of similar age, gender, education and social background but different profession (= level of stress) living in the same geographical area (nuns vs. primary school teachers, air traffic controllers vs. gardeners etc.)



# Peripheral modulation of GC availability

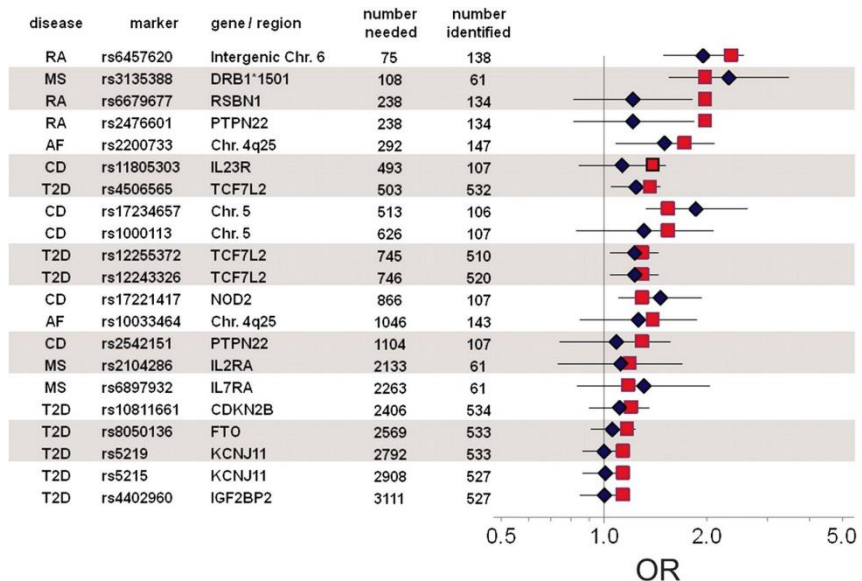
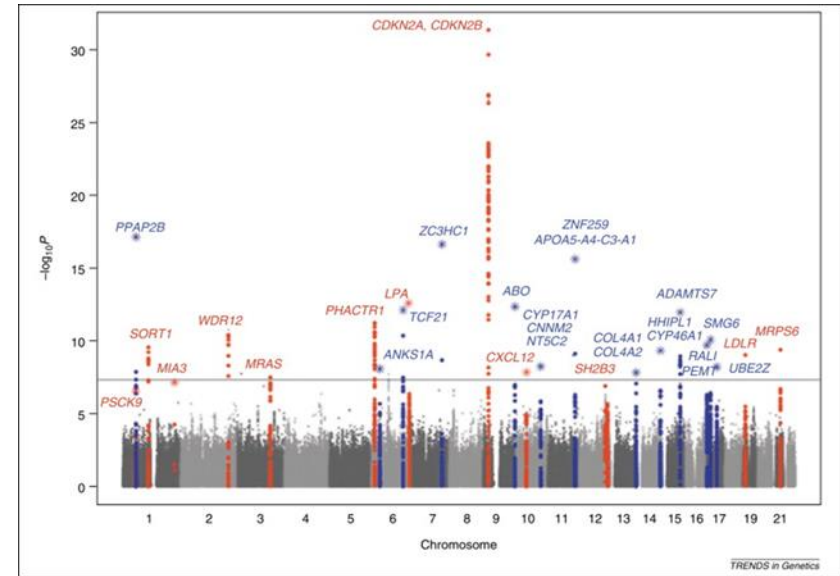
- peripheral tissue-specific modulation of cortisol availability by enzymes catalysing interconversions of active and inactive forms of GCs
- **(a) 11 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ HSD1)**
  - act as a reductase regenerating cortisol from cortisone  $\rightarrow$   $\uparrow$  intracellular cortisol concentration
    - mainly in liver and adipose tissue
      - expression of 11 $\beta$ HSD1 is higher in visceral than subcutaneous fat!  $\rightarrow$  visceral fat is therefore more flexible pool of energy substrate
  - often co-localises with GR (e.g. in liver and adipose tissue) and thus locally amplifies the GC action
    - 11 $\beta$ HSD1 overexpressing mice develop obesity, while 11 $\beta$ HSD1 knock-out mice are protected from overeating-induced obesity
    - liver and fat-tissue specific inhibitors of 11 $\beta$ HSD1 could be used for treatment of metabolic syndrome and obesity
  - pathology associated with 11 $\beta$ HSD1
    - Cushing syndrome – higher expression of 11 $\beta$ HSD1 in visceral fat – normally first source of substrate, but higher suppression with GC, while enhanced GC action leads to lipolysis in adipose tissue, the fat cumulates in visceral
    - congenital deficiency of 11 $\beta$ HSD1 (apparent cortisone reductase deficiency)  $\rightarrow$  compensatory over-activation of HPA axis  $\rightarrow$  adrenal androgen excess, oligomenorhea, hirsutism in women
    - overexpression of 11 $\beta$ HSD1 in subcutaneous tissue (congenital or acquired) leads to lipodystrophy
    - 11 $\beta$ HSD1 plays a role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome
  - regulation: starvation, cortisol, other hormones
- **(b) 11 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ HSD2)**
  - act as a dehydrogenase degrading cortisol to cortisone  $\rightarrow$   $\downarrow$  intracellular cortisol concentration
    - mainly in kidney
  - by degrading cortisol 11 $\beta$ HSD2 enables tissue-specific preferential action of aldosterone on MR even though concentration of plasma cortisol  $\gg \gg$  aldosterone
  - pathology associated with 11 $\beta$ HSD2
    - congenital deficiency of 11 $\beta$ HSD2 (apparent mineralocorticoid excess)  $\rightarrow$  monogenic form hypertension
    - 11 $\beta$ HSD2 is expressed in placenta (maintains lower cortisol in fetal circulation than in maternal) – deficient action contributes to pregnancy pathologies (preeclampsia, IUGR, ...) and possibly to fetal metabolic programming





# Genetika TK / SAH

- proved by studies (population, twins, adoption) – **heritability of BP ~30-60%** dependig on definition of phenotype
- “candidate genes” approach – pathogenesis-based approach
  - SNS, RAAS (rennin, AGT, ATR1, ACE, ...), endothelin, TXA, ANP, NO synthase, ...
    - so far only several unequivocal genetic factors identified and confirmed
  - genome-wide association studies (GWAS)
- monogenic forms of EH
  - (1) glucocorticoids-suppressed hyperaldosteronism
    - mutations in the promoter of the gene for aldosterone synthase → production of aldosterone is not regulated by ATII but ACTH (therapy by glucocorticoids to suppress ACTH)
  - (2) Liddle’s syndrome
    - mutations in the genu for Na-channel subunit, → increased reabsorption of Na in the kidney proximal tubule
  - (3) apparent mineralocorticoid excess (AME)
    - mutations in the enzyme 11βHSD2 degrading cortisol in kidneys → locally increased activity of cortisol → mineralocorticoid effect in higher concentrations
  - (4) pseudohyperaldosteronism
    - mutations in the gene encoding mineralocorticoid receptor → aldosterone resistance
  - (5) adrenogenital syndrome/congenital adrenal hyperplasia (CAH)
    - defect of 11-β-hydroxylase or 17-α-hydroxylase → excess of mineralocorticoids

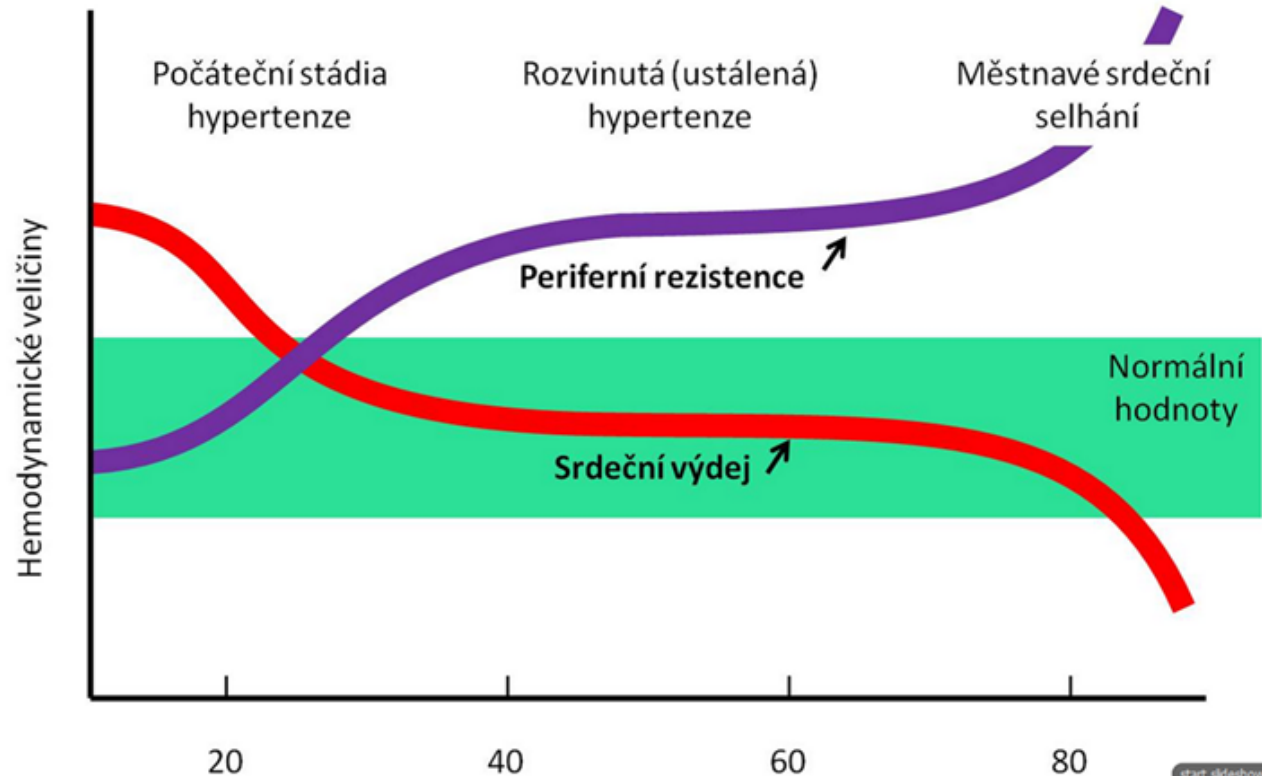


# Patofyziologie SAH z klin. perspektivy

- EH má několik etiopatogenetických komponent, které se v rozvinuté formě podílejí na manifestaci SAH, u různých lidí ale pravděpodobně různou měrou = **HETROGENNÍ ONEMOCNĚNÍ** (které asi nebude v budoucnu léčeno u všech stejně – **FARMAKOGENETIKA!!!**)
  - (1) vše co ovlivňuje **srdeční výdej**
    - zvýšená aktivita sympatického nervového systému
    - snížená citlivost k inzulínu
    - snížená senzitivita baroreflexu
    - aktivace osy hypotalamus - hypofýza (ACTH) - nadledvina (glukokortikoidy a aldosteron)
    - zvýš. velikost levé komory
  - (2) vše co ovlivňuje **cirkulující volem**
    - vyšší plazmatické hladiny jednotlivých součástí RAS (t.j. hladina reninu, ACE, AGT)
    - variabilita enzymů syntetizujících steroidy, zejm. aldosteron-syntetázy
    - zvýš. citlivost k Na (centrální osmorecepce a tubuloglomerulární zpětná vazba)
    - snížená citlivost k inzulínu
    - změny hladin nebo působení atriálního natriuretického peptidu (ANP)
  - (3) vše co ovlivňuje **periferní rezistenci**
    - zvýšená aktivita sympatického nervového systému
    - vyšší plazmatické hladiny jednotlivých součástí RAS (t.j. hladina reninu, ACE, AGT)
    - zvýš. aktivace ATR1 jako důsledek genet. variability
    - kalikrein-kininový systém
    - poměr mezi hladinami para-/autokrinních vazopresorických (endotelin, TXA) a vazodilatačních mediátorů (NO, adenosin)
  - (4) vše co ovlivňuje **poddajnost, hypertrofii a remodelaci cév**
    - růstové faktory jejich receptory
    - oxidační stres
    - změněné transportní procesy na buněčné membráně (Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> transport)
  - (5) ostatní
    - snížený počet nefronů
    - fetální programování

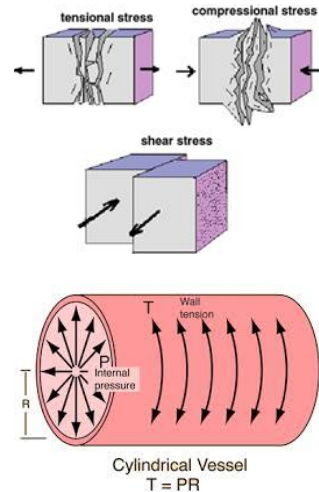
# Vývoj SAH v čase

- zpočátku přechodné a reverzibilní změny TK vedou:
  - zpočátku ke krátkodobé odpovědi cévní stěny (myogenní reflex)
  - později k dlouhodobým změnám jako je cévní remodelace

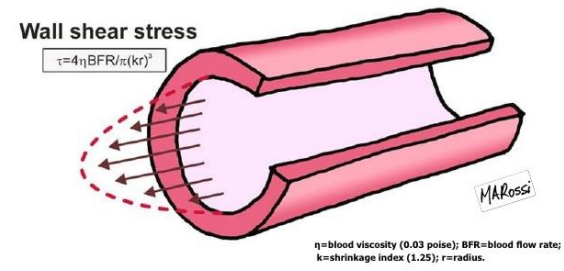


# „Fixace“ SAH

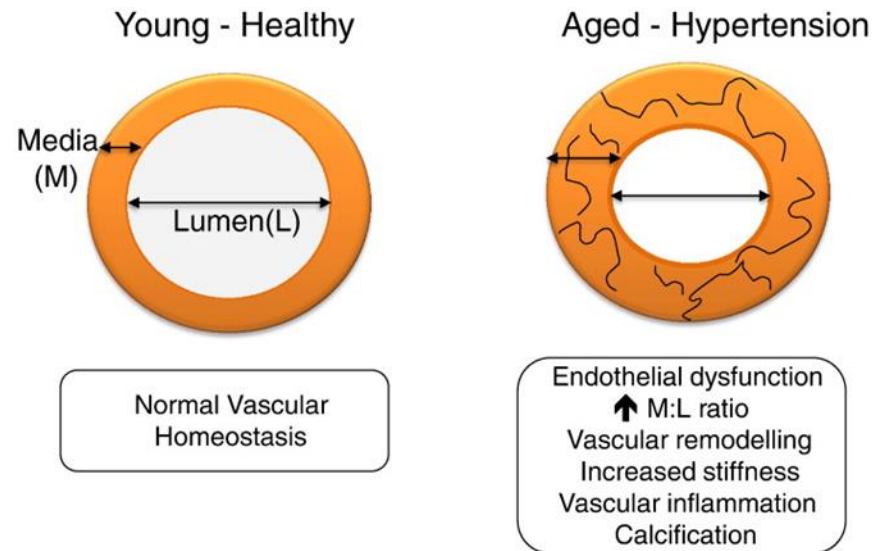
- SAH changes
  - shear stress and
  - circumferential wall stress (stretch)
    - Laplace law  $\sigma = \frac{P \cdot r}{h}$
- SAH accelerates changes otherwise seen during aging
  - endothelial cell damage
  - increased vascular smooth muscle cell growth and migration
  - inflammation
  - fibrosis (extracellular matrix deposition)
    - $\uparrow$  collagen / elastin ratio
  - cross-linking, contraction and calcification
- stiffness of arteries results in increased aortic pulse pressure and pulse wave velocity (PWV)



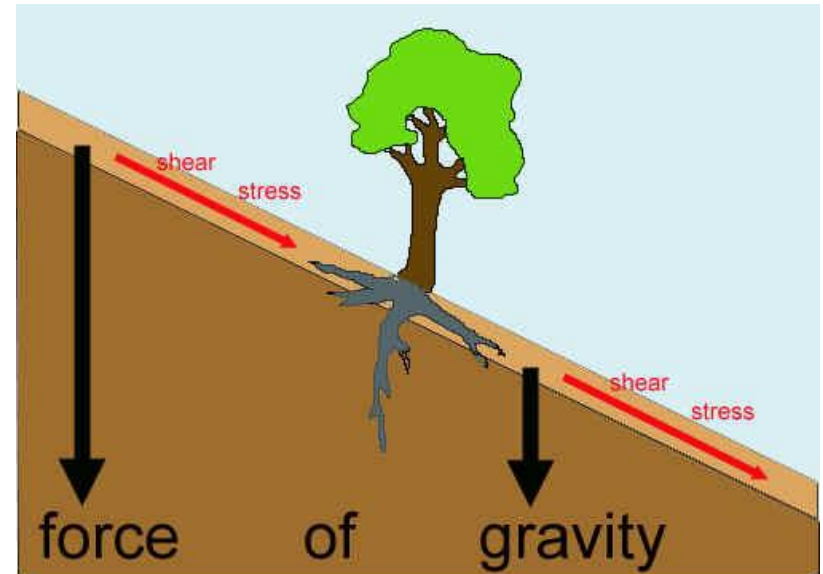
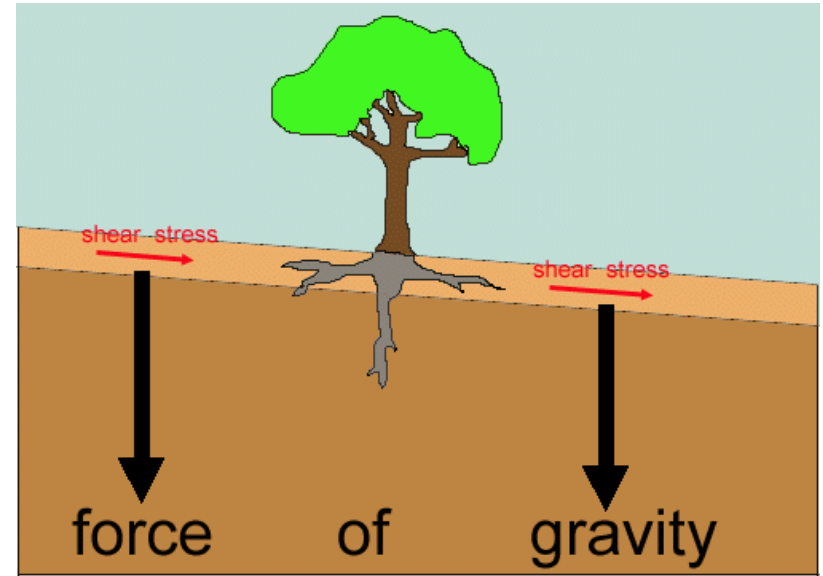
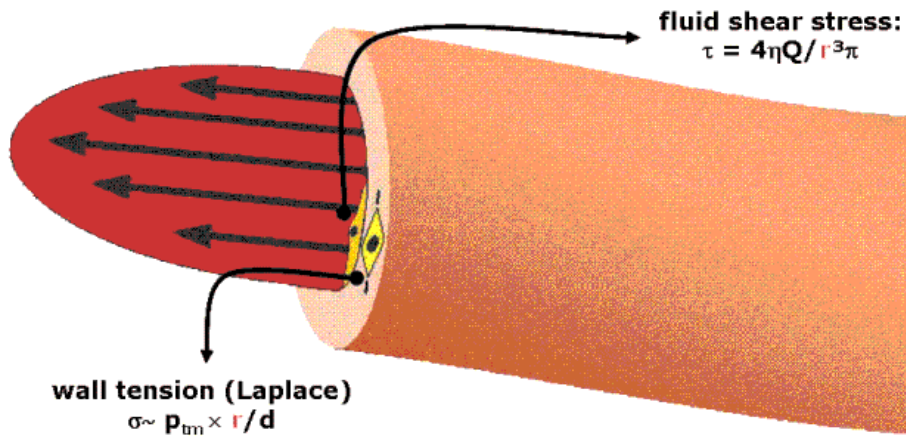
Wall shear stress and stretch are the most important hemodynamic forces involved



Shear stress is a frictional force parallel to the wall at the surface of the endothelium directly related to blood flow velocity.

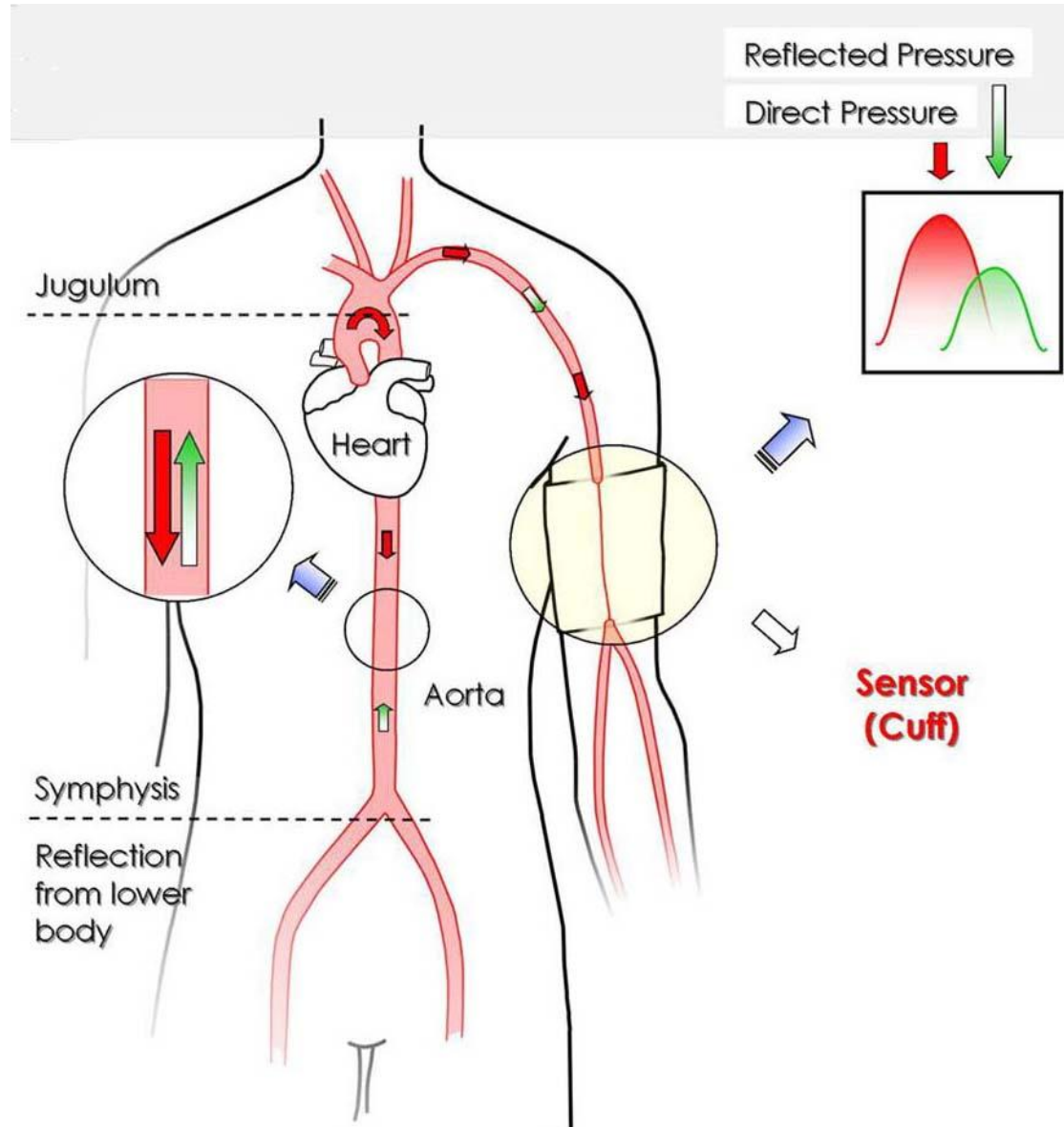


# Shear stress (= viskozita & transmurní P)



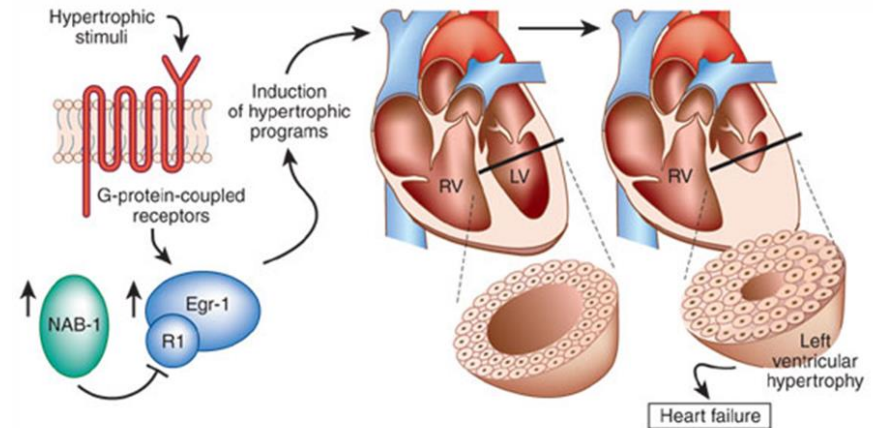


# Kvalitativní aspekty pulzové vlny



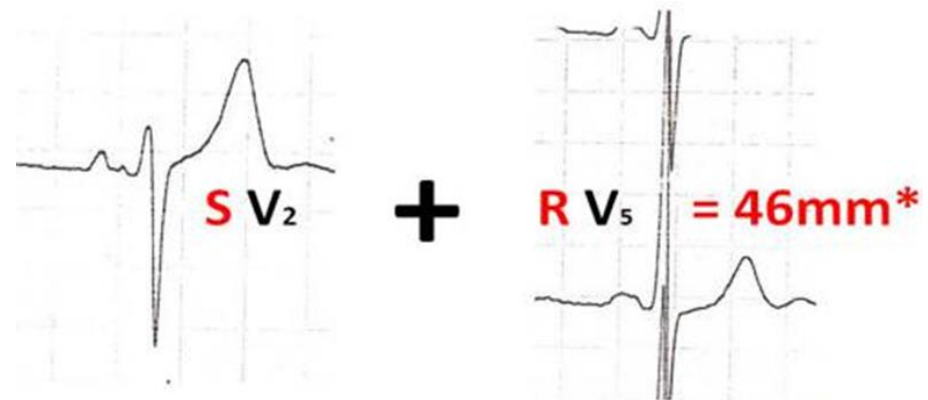
# Consequences of SAH

- pressure overload hypertrophy – pathological LVH
  - hypertrophy of cardiomyocytes
  - myocardial fibrosis
    - not present in physiological heart hypertrophy in exercise training
  - media of coronary arteries
    - impaired coronary vasodilator reserve



Ann Thomson

LVH by voltage criteria in chest leads

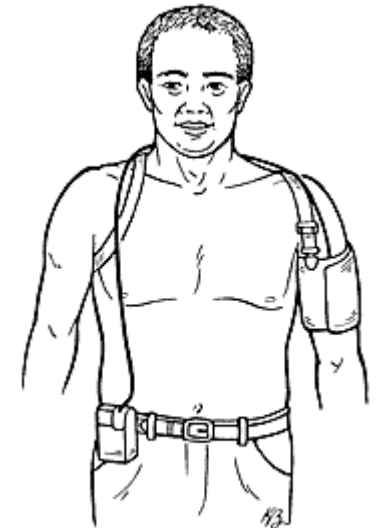


\* > 35mm is significant

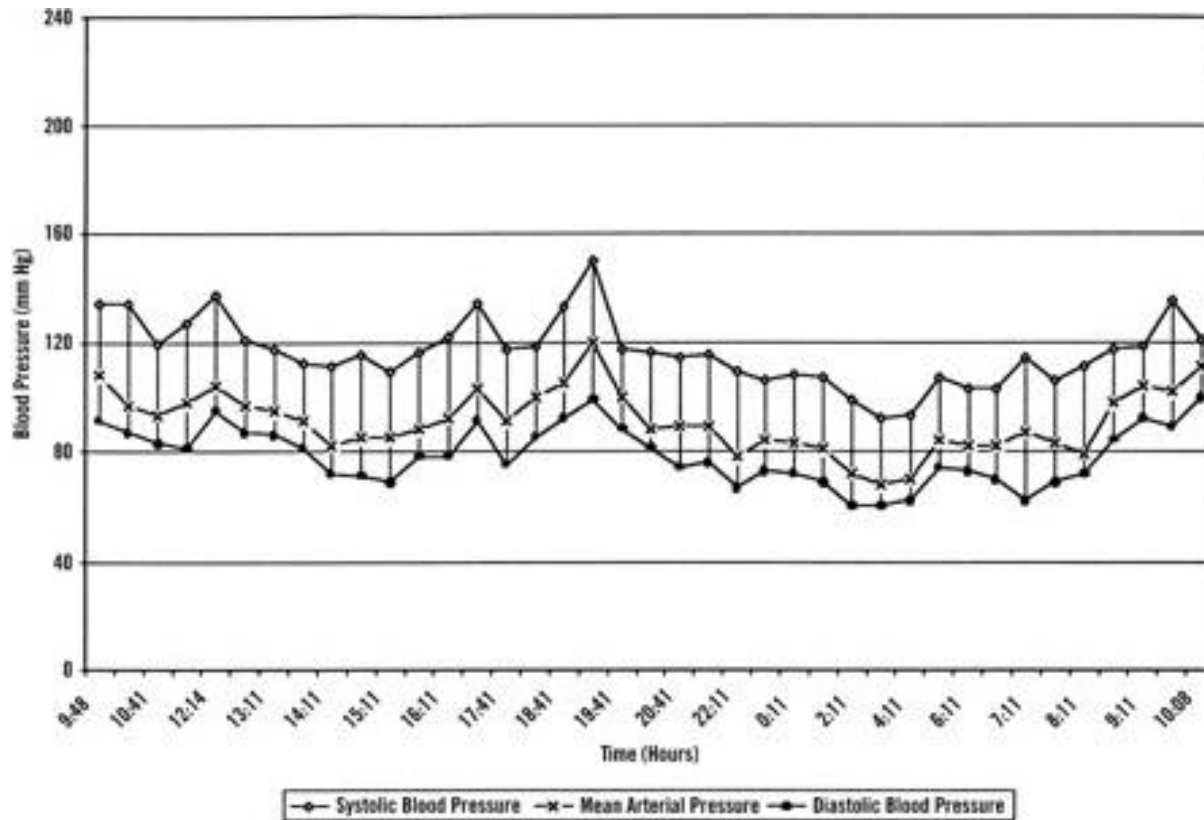
www.drsvenkatesan.co.in

# Diagnostika hypertenze

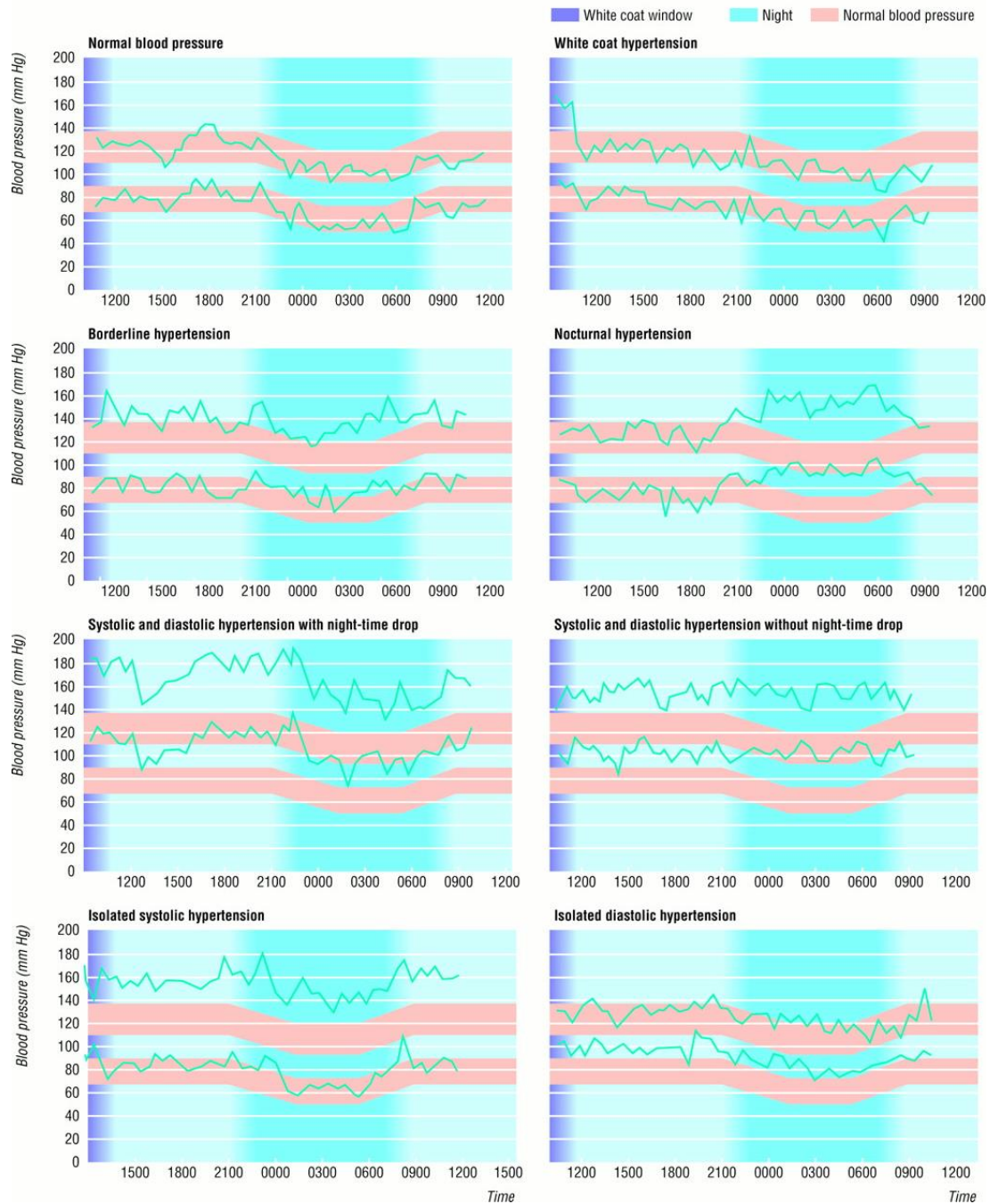
- (1) příležitostný TK
  - v sedě, klidu, po 10minutovém uklidnění, na dominantní paži s volně podloženým předloktím a tonometrem umístěným ve výši srdce, přiměřeně široká a dlouhá manžeta ((při obvodu paže pod 33cm širě 12cm, u paže s obvodem 33-41cm manžeta 15cm a u paže nad 41cm manžeta 18cm)
  - klasický tonometr – auskultačně
  - digitální – oscilometricky
  - dopplerometricky
- (2) invazivní měření TK – katetr vyplněný tekutinou
- (3) ambulantní monitorování TK (AMTK neboli “Holter”)
  - záznam TK celkem 24 (nebo 48) hodin
  - měření s periodicitou 15–30min během dne, 30–60min v noci
  - indikace
    - podezření na „syndrom bílého pláště“
    - na terapii rezistentní hypertenze
    - epizodické hypertenze
    - autonomní neuropatie
    - ověření účinnosti terapie
    - kolapsové stavy



# AMTK - interpretace



- interpretace
  - průměrné hodnoty
    - $< 135/85$  během bdění
    - $< 120/70$  ve spánku
    - celodenní průměr  $< 130/80$
  - přesahy (více než 15% hodnot)
    - $> 140/90$  během bdění
    - $> 120/80$  ve spánku







**“What fits your busy schedule better, exercising one hour a day or being dead 24 hours a day?”**