

Åderförkalkning är multifaktoriell och endoteldysfunktion (begynnande funktionskada i kärlväggen) anses föregå åderförkalkning. Angiotensin (Ang) II, den huvudsakliga effektorn av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), är inblandad i hypertoni och har visat sig bidra till åderförkalkning. Läkemedlet ”angiotensin converting enzyme” (ACE) hämmare minskar bildningen av Ang II.

Två vanliga blodfetsrubbingar; familjär kombinerad hyperlipidemi (FCHL) och familjär hyperkolesterolemi (FH), har båda identifierats som riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdomar och för tidig död. FCHL har en annan fenotyp (observerbara egenskaper) jämfört med FH, men båda associeras med endoteldysfunktion och en subklinisk åderförkalkning. Vi spekulerade i att patienter med hypertoni samt blodfetsrubbingarna FCHL och FH var mer känsliga för de potentiella proinflammatoriska och prokoagulatoriska effekterna av Ang II jämfört med friska individer. Vi undersökte därför hur RAAS påverkar inflammation och koagulation hos friska kontroller samt hos individer med hypertoni och FCHL respektive FH.

**I delarbete I** undersökt vi effekten av behandling med ACE hämmaren ramipril avseende koagulation hos patienter med mild-till-måttlig hypertoni. Vi observerade att ramipril dämpade bildningen av trombin (förorsakar blodkoagulering) hos individer med essentiell (utan känd orsak) hypertoni. Vi såg också en tendens till minskade nivåer av fibrinogen.

**I delarbete II** ville vi klargöra effekten av blodtryckssänkande behandling i sig. Därför undersökt vi effekterna av 3 månaders behandling med ramipril jämfört med doxazosin, som är en blodtrycksmedicin utan någon påverkan på RAAS, avseende inflammation och koagulation hos patienter med mild-till-måttlig hypertoni. Vi fann att blodtryckssänkande behandling i sig hade en begränsad effekt på systemisk inflammation. Behandling med ramipril, men inte doxazosin, tycktes minska bildningen av trombin. Detta utökade våra tidigare resultat från **delarbete I** genom att vi här visade att behandling med ramipril minskade trombin bildningen, utöver de blodtryckssänkande effekterna. Läkemedel som blockerar RAAS kan därmed minska aterotrombotiska komplikationer utöver de blodtryckssänkande effekterna. Vi observerade också fördelaktiga effekter på fibrinolysen (system som löser upp blodkoagler), som skulle kunna tala för positiva effekter av behandling med doxazosin hos hypertensiva patienter avseende fibrinolys. Detta kan vara till nytta vid behandling av patienter med nedsatt fibrinolys, såsom patienter med FCHL.

**I delarbete III** undersökte vi hur en intravenös infusion av Ang II under 3 timmar påverkade inflammation och koagulation hos patienter med FCHL och friska kontrollpersoner. **I Delarbete IV** beskrev vi patienterna med FCHL i **delarbete III**, ytterligare med avseende på deras insulinresistens och fibrinolys. Vi genomförde också placebo experiment för att göra det möjligt att bedöma påverkan av de dagliga variationerna och kontrollera stabiliteten i vår experimentella design. Vi fann att FCHL hade ett förhöjt systoliskt blodtryckssvar under infusionen av Ang II jämfört med kontroller, vilket skulle kunna tala för en ökad endoteldysfunktion hos FCHL. Patienter med FCHL uppvisade en låggradig kronisk

inflammation och en nedsatt fibrinolys, medan koagulationssystemet däremot föreföll vara intakt. FCHL hade flera kännetecken för det metabola syndromet; höga triglycerid och låga HDL kolesterol nivåer, insulinresistens och ett högt kroppsmasseindex. Infusion av Ang II ökade systemisk inflammation på ett liknande sätt hos FCHL och kontroller. Ang II medförde inte någon påverkan på bildandet av trombin, vare sig hos FCHL eller hos kontrollerna. Ang II påverkade inte fibrinolysen hos FCHL, medan fibrinolysen däremot ökade hos de friska kontrollerna. De olika svaren för Ang II stimuleringen berodde förmodligen på att patienter med FCHL är oförmögna att öka sin fibrinolys som svar på Ang II. Vi kunde inte observera några kortsiktiga effekter på PAI-1-aktiviteten, varken hos FCHL eller hos kontrollerna. Våra fynd talar för att patienter med FCHL har en låggradig kronisk inflammation, en nedsatt fibrinolytisk kapacitet och flera kännetecken för det metabola syndromet, som alla bidrar till den ökade risken för hjärt-kärlsjukdomar och för tidig död hos FCHL. Vi föreslog också att Ang II verkar proinflammatoriskt och förorsakar en ökad fibrinolys, utan någon inverkan på trombin bildningen. Effekterna av de dagliga variationerna av våra markörer för koagulationen togs inte i beaktande i **delarbete III**. Om effekterna av Ang II däremot analyseras under den *faktiska* infusionstiden, visade nya data istället att bildandet av trombin istället ökade hos både FCHL och kontrollerna. Vår nya slutsats blev därför istället att Ang II verkar protrombotiskt.

I **delarbete V** undersökte vi hur en intravenös infusion av Ang II under 3 timmar påverkade inflammation och koagulation hos patienter med FH och friska kontroller. Vi genomförde också placebo experiment för att göra det möjligt att bedöma påverkan av de dagliga variationerna och kontrollera stabiliteten i vår experimentella design. Vi fann att patienter med FH hade högre systoliskt blodtryck än kontrollerna, medan blodtryckssvaren var lika hos FH och kontrollerna. FH uppvisade en intakt fibrinolys, men en ökad potential att bilda trombin jämfört med kontrollerna. FH hade inte några övertygande tecken på en pågående låggradig inflammation. Infusion av Ang II orsakade en ökning i inflammation, fibrinolys och troligen bildandet av trombin, på samma sätt hos både FH och kontrollerna. Under Ang II infusionen visade FH tecken på ett aktiverat antikoagulerande system. Vi föreslog att patienter med FH har ett aktiverat koagulationssystem i stället för en förändrad fibrinolys eller inflammation, vilket kan bidra till den ökade risken för hjärt-kärlsjukdomar och för tidig död hos FH.

Vår slutsats blev att blockering av RAAS genom att använda en ACE hämmare kan förhindra aterotrombotiska komplikationer hos patienter med hypertoni, utöver effekterna av blodtryckssänkningen framför allt genom att minska bildandet av trombin. Olika mekanismer kan bidra till ökningen av kardiovaskulära komplikationer hos patienter med FCHL och FH. Hos patienter med FCHL kan en effekt av ACE hämning vara att dämpa inflammation, i kombination med deras kända positiva inverkan på insulinresistens, och hos patienter med FH förefaller den huvudsakliga effekten vara att minska bildningen av trombin.