

Ateroskleróza: patogeneze

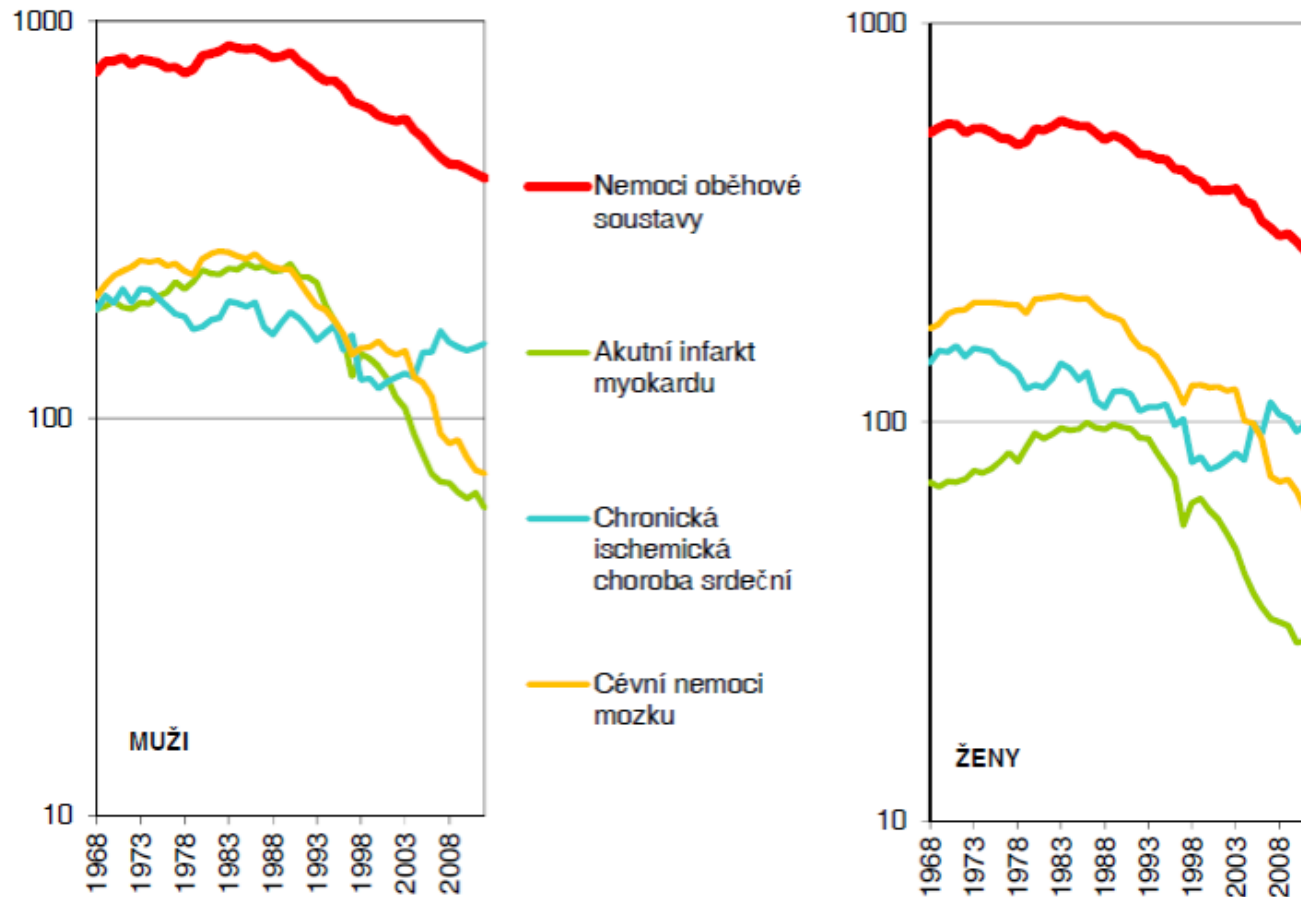
Michal Vrablík

3. Interní klinika 1. LF UK a VFN
Praha

Předatestační kurz kardiologie, 4_2019

Proč umíráme?

Vývoj úmrtnosti na onemocnění oběhové soustavy 1968-2012



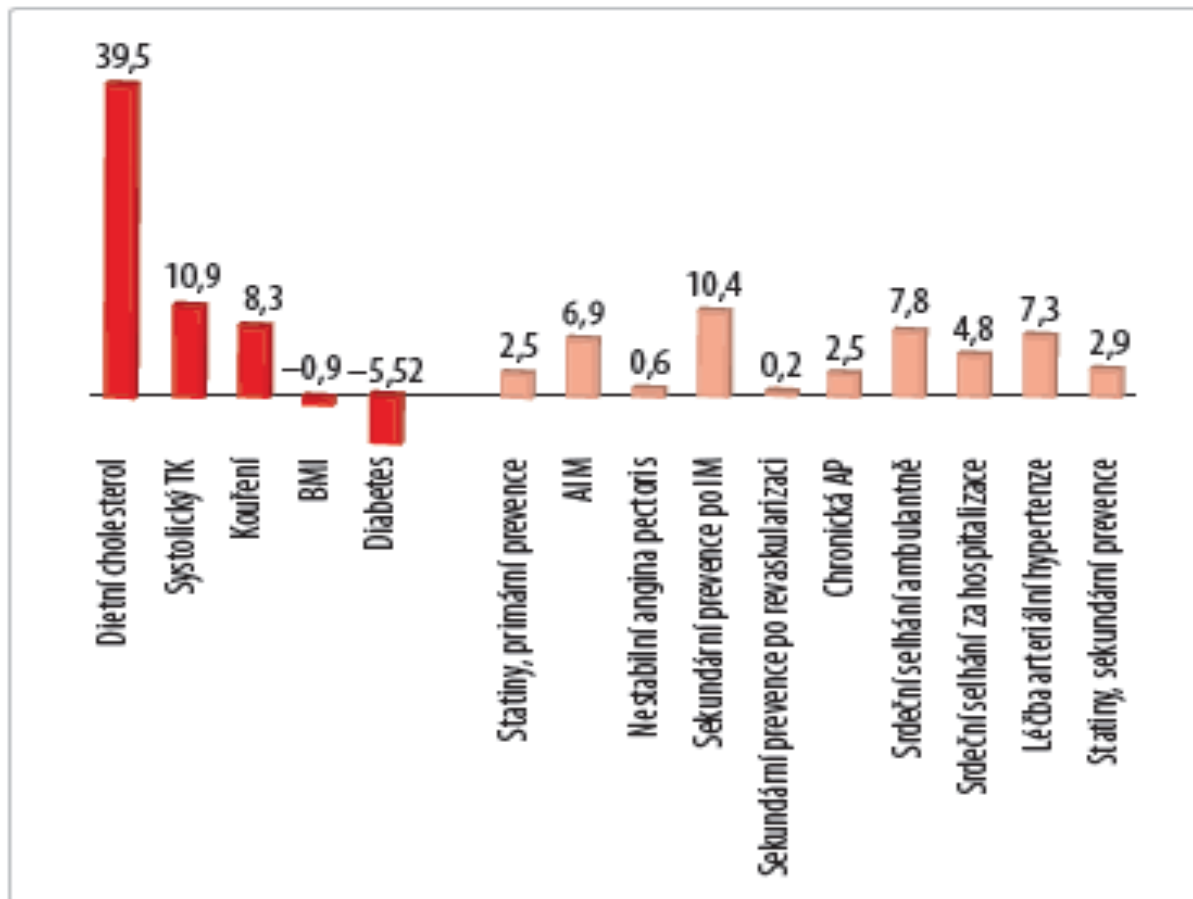
Zdroj dat: ČSÚ, vlastní výpočet

Zdroj grafu: MZ ČR, Zpráva o zdraví ČR

Pokles úmrtnosti na ICHS a jeho hlavní příčiny

Jan Bruthans

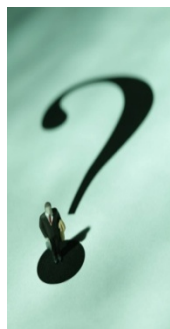
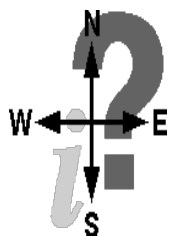
Pracoviště preventivní kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika



Obrázek 4 Úmrtí na ICHS, jimž se podařilo zabránit nebo která se podařilo oddálit, v důsledku změn rizikových faktorů a léčby v ČR 1985/2007 (%)



**Co způsobuje
většinu ne/
fatálních
cévních
příhod ?**



Ateroskleróza

- je zánětlivé onemocnění na jehož počátku stojí akumulace lipidových částic v cévní stěně a jejich interakce s imunitním systémem s následným funkčním i morfologickým postižením cévní stěny.
- Tento proces je závislý na dalších biologických vlivech (kouření, hypertenze, diabetes mellitus).

Co mají společného?



Dick Cheney



Bill Clinton

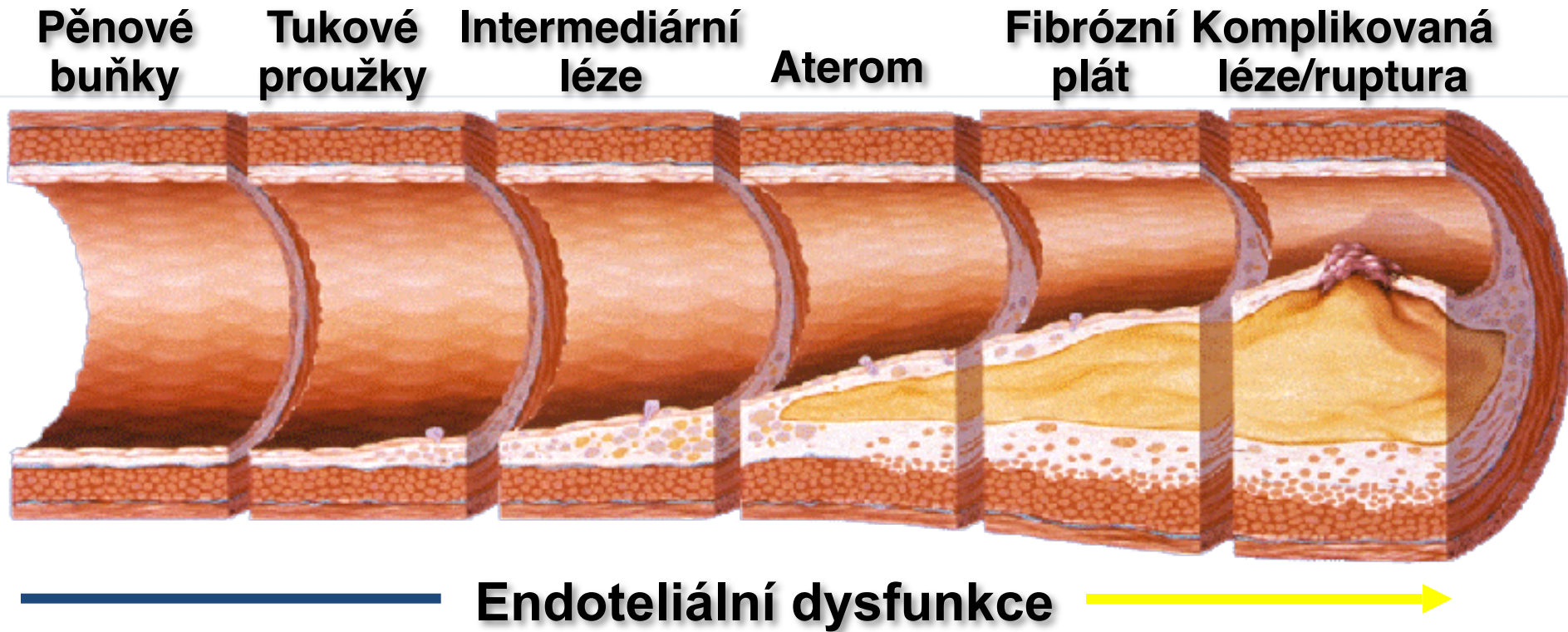


Larry King



Manmóhan Singh

Ateroskleróza: od endoteliální dysfunkce ke komplikované lézi



Růst hlavně akumulací lipidů

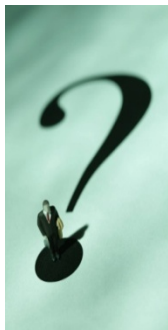
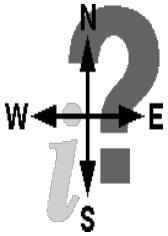
Hladký sval a kolagen

Trombóza, hematom

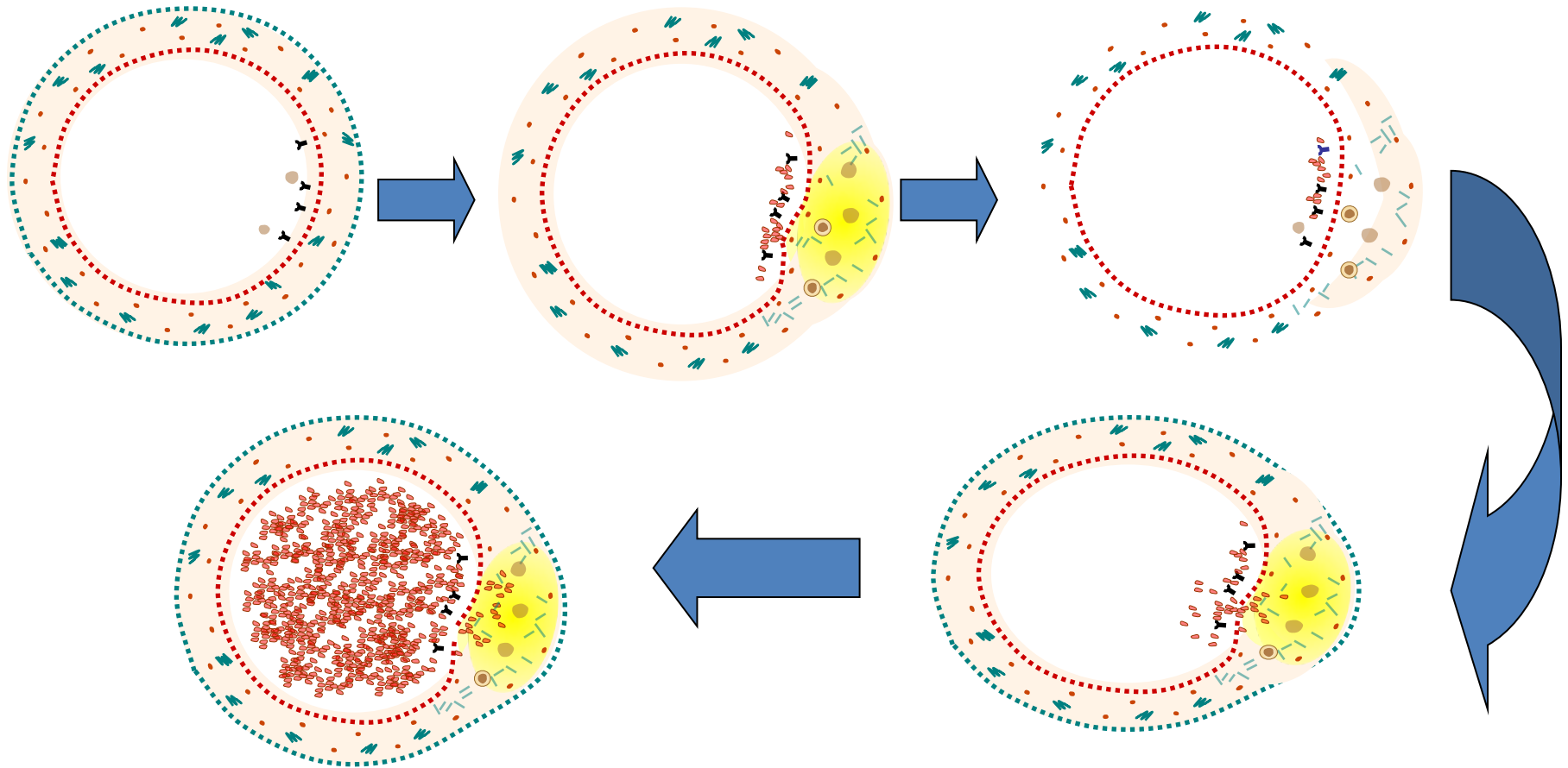


Máte ateroskleróz

u ?



Určitý stupeň aterosklerózy máme všichni, ale...



Historické představy o vzniku aterosklerózy

- **Rudolf Virchow 1821-1902**

Endarteritis deformans

- “Rozvoj ateromu je důsledkem zánětlivého procesu v arteriální intimě a lokální fibrózní ztlustění vzniká, když zánětlivý proces stimuluje buňky pojivové tkáně v intimě k proliferaci“



1913: Start cholesterolové éry

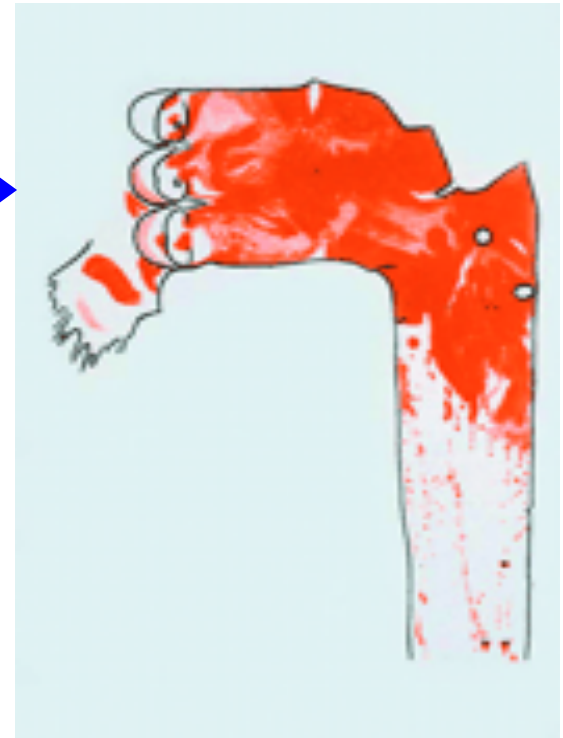


Nikolaj Nikolajevič

Aničkov

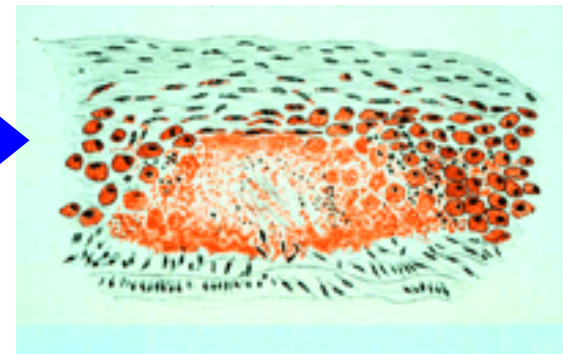
Russian pathologist
in St. Petersburg (1885-1964)

Cholesterol
in aorta



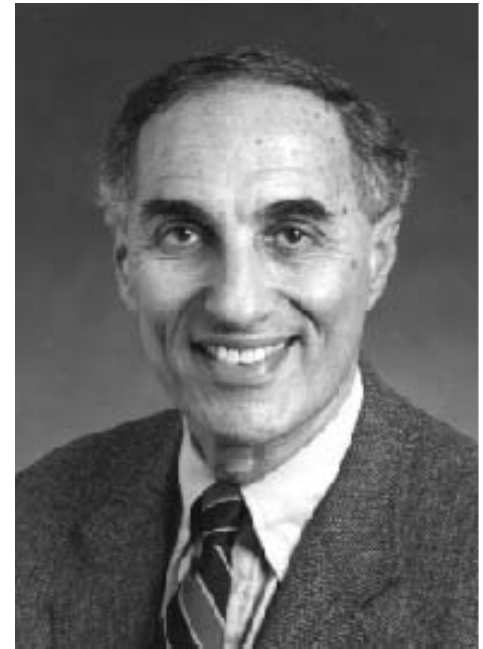
Oil Red O

Foam cells



Hypotéza odpovědi na endoteliální poškození

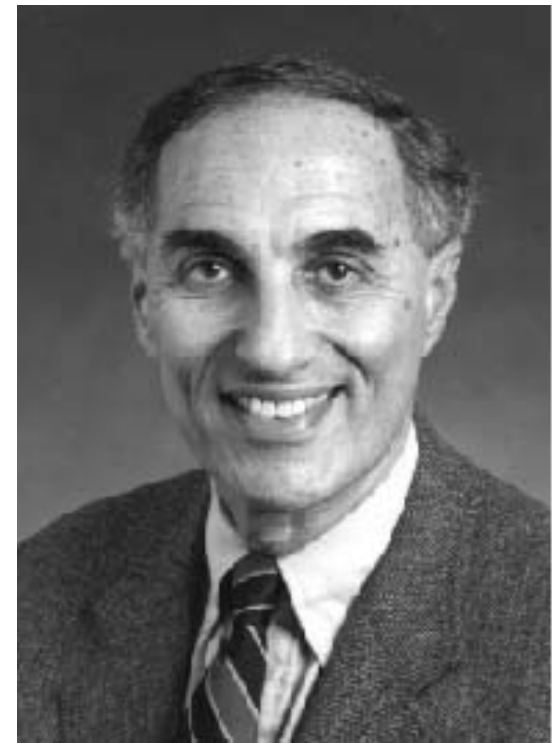
- Ateroskleróza je “arteriální odpověď” na poškození
 - **Ross R, Glomset JA.** The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976



Denudace endotelu – produkce růstových faktorů –
Proliferace buněk hladkého svalu

Zánět: hypotéza vzniku aterosklerózy pro 21. století

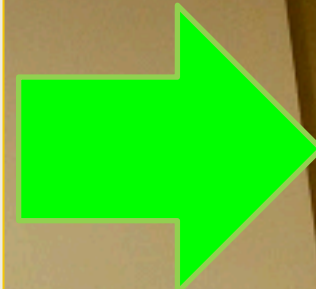
- Ateroskleróza je
”zánětlivé onemocnění”
 - Ross R. “Atherosclerosis –
an inflammatory disease”
N Engl J Med 1999



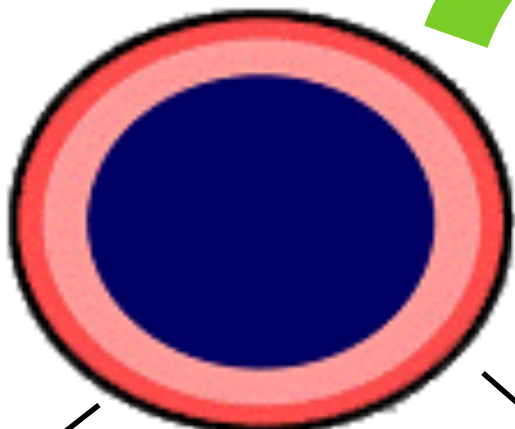
Zánět: hypotéza vzniku aterosklerózy pro 21. století

- Infarkt myokardu je
”zánětlivé onemocnění”
- Hansson G. “Inflammation,
Atherosclerosis,
and Coronary Artery Disease”
N Engl J Med 2005

- Press release & advanced information



Normální endotel



Reguluje
cévní tonus

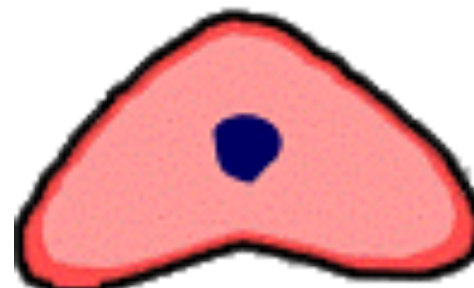
Snižuje
adhezi
trombocytů a
leukocytů

Inhibuje migraci a
proliferaci buněk
hladké svaloviny

Antitrombotické
působky

DLP
hypertenze
diabetes
kouření

Abnormální endotel



Endoteliální dysfunkce

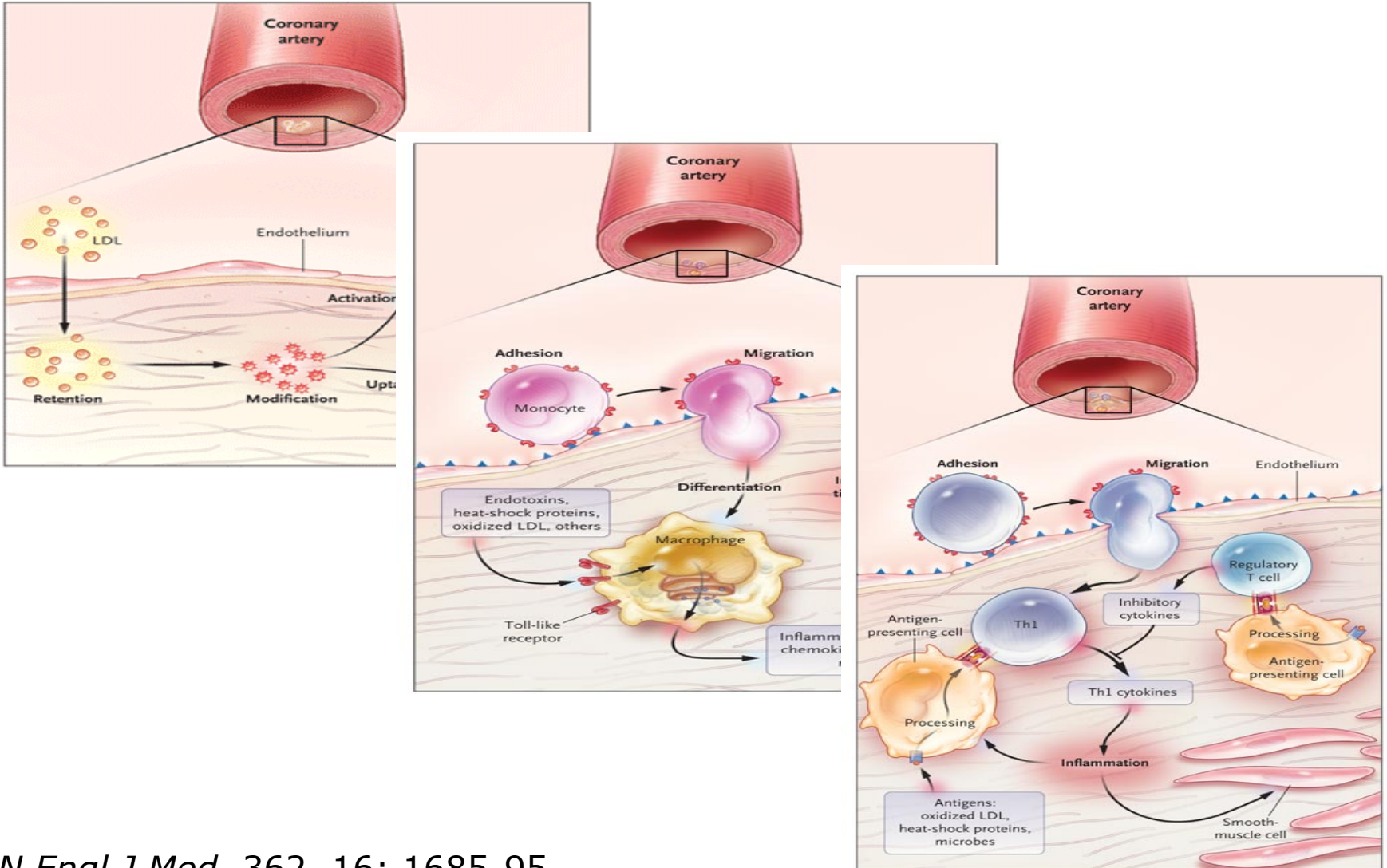
vazokonstrikce

adheze trombo
a leukocytů

migrace a
proliferace hladké
svaloviny

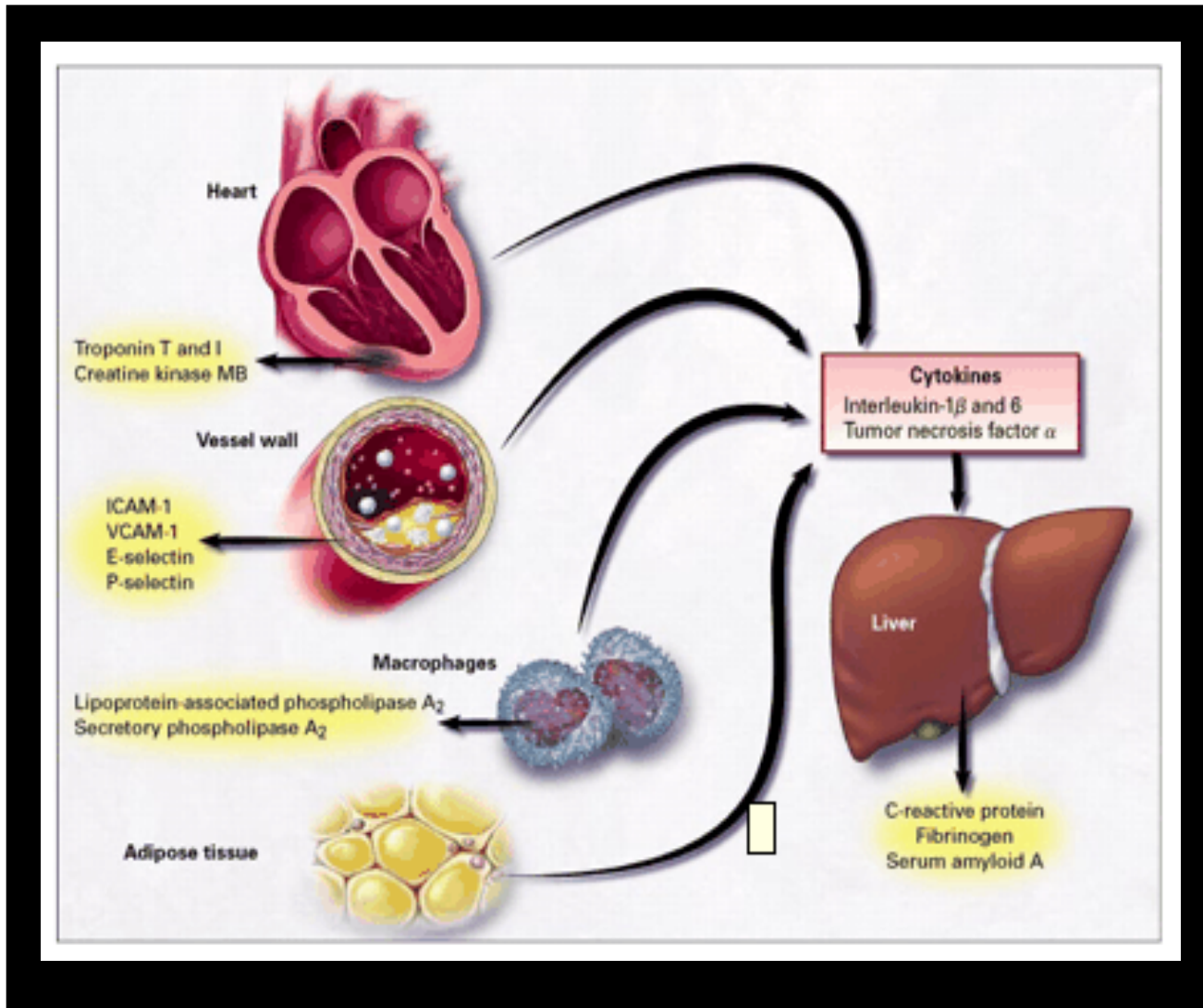
depozice lipidů
ve stěně cév

Role zánětu v rozvoji aterosklerózy podle G. Hanssona

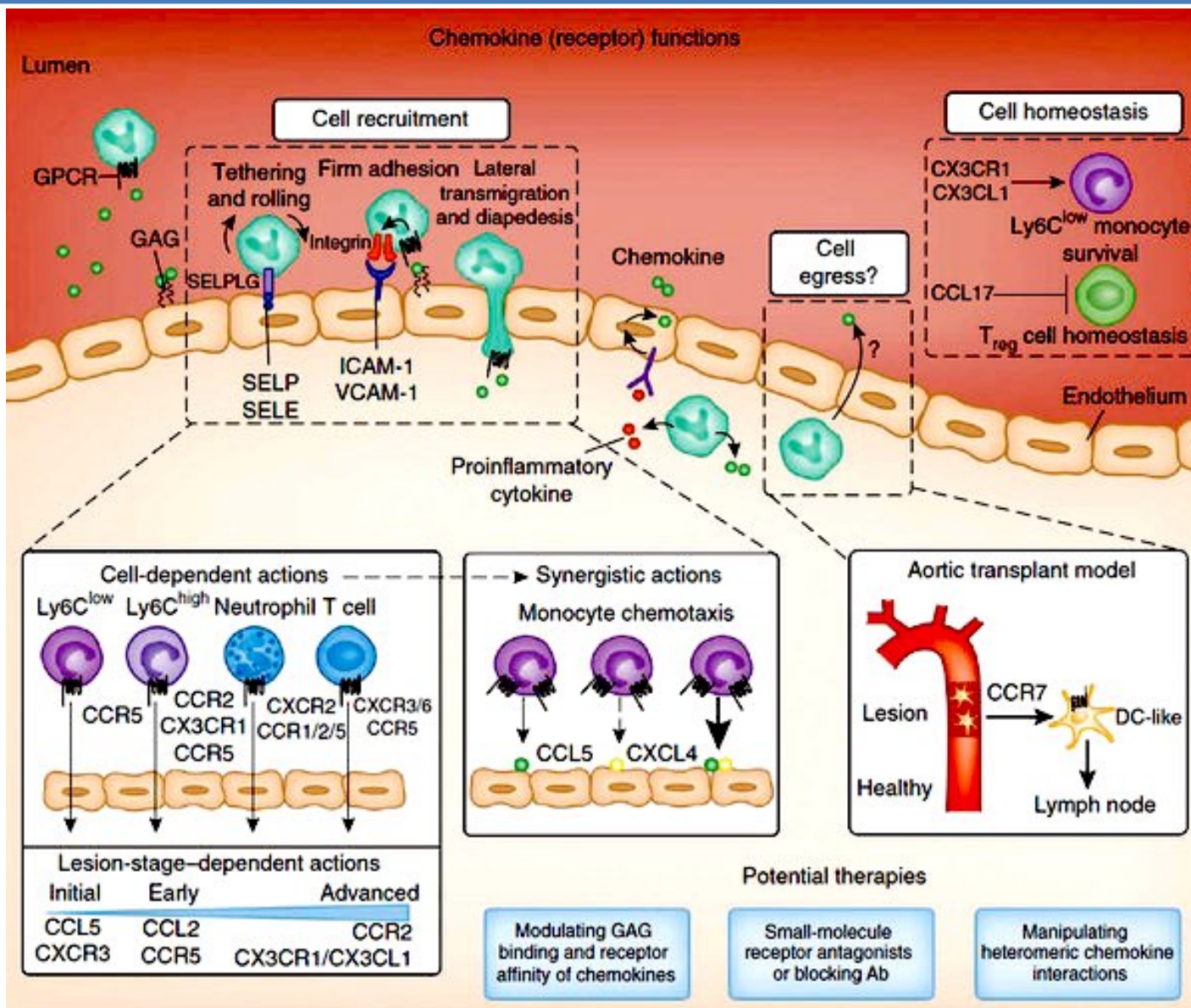


N Engl J Med. 362, 16: 1685-95.

Zdroje zánětlivých cytokinů



Značně zjednodušené schéma imunitní reakce v cévní stěně

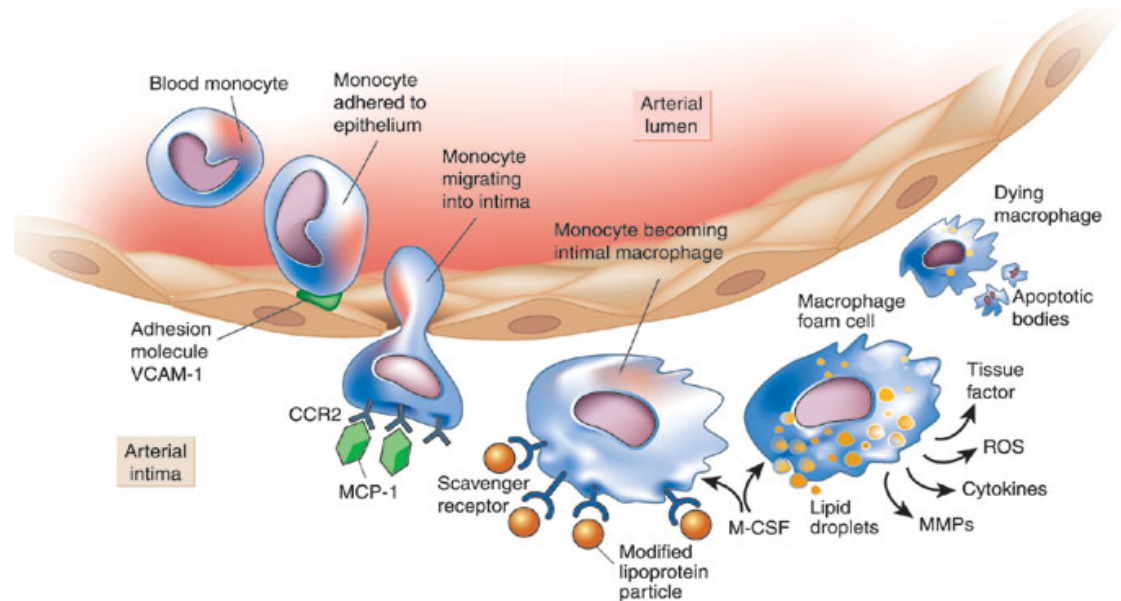


Záněť a aterogeneze

Role mononukleárů

Endothelial cells undergo inflammatory activation, produce different leukocyte adhesion molecules (VCAM-1). Monocytes penetrate into tunica intima. Their receptor CCR_2 interact with MCP-1

- Resident monocytes acquire characteristics of tissue macrophages.
- Macrophages express scavenger receptors for oxidized LDL, internalized lipoprotein particles. Macrophages change to foam cells (lipid droplets are accumulated within the cytoplasm).
- Foam cells secrete pro-inflammatory cytokines.
- This process amplifies local inflammation and ROS.



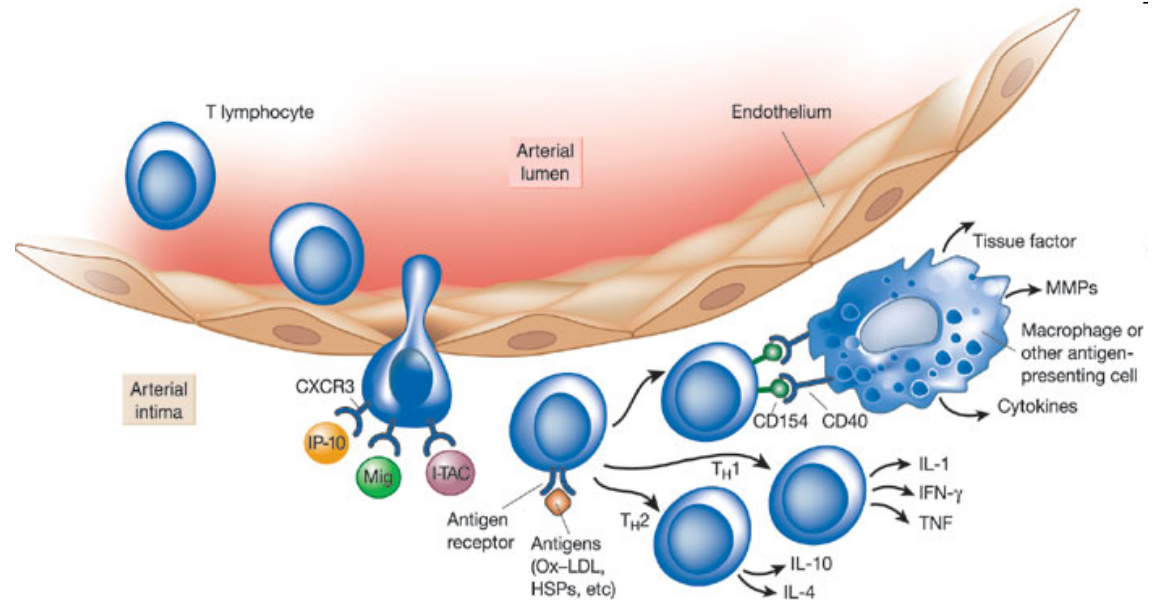
From the review article: Libby P.: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420, 2002: 868-874

Zánět a aterogeneze

Role T- lymfocytů

T-lymphocytes enter the intima facilitated by VCAM-1 and trio chemokines- IP-10 (inducible protein-1), Mig (monokine induced by interferon- γ) and I-TAC (interferon-inducible T-cells α -chemoattractant). Trio chemokines bind to CXCR3 chemokine receptor expressed by T-cells in the atherogenic lesion.

T-cells are activated by antigens (Ox-LDL, heat-shock proteins), produce cytokines. Cytokines influence behaviour of other cells present in the atheroma. CD154 (protein expressed on activated T-cells) binding to CD40 ligand expressed on macrophages induces the expression of other cytokines, MMPs, tissue factor.

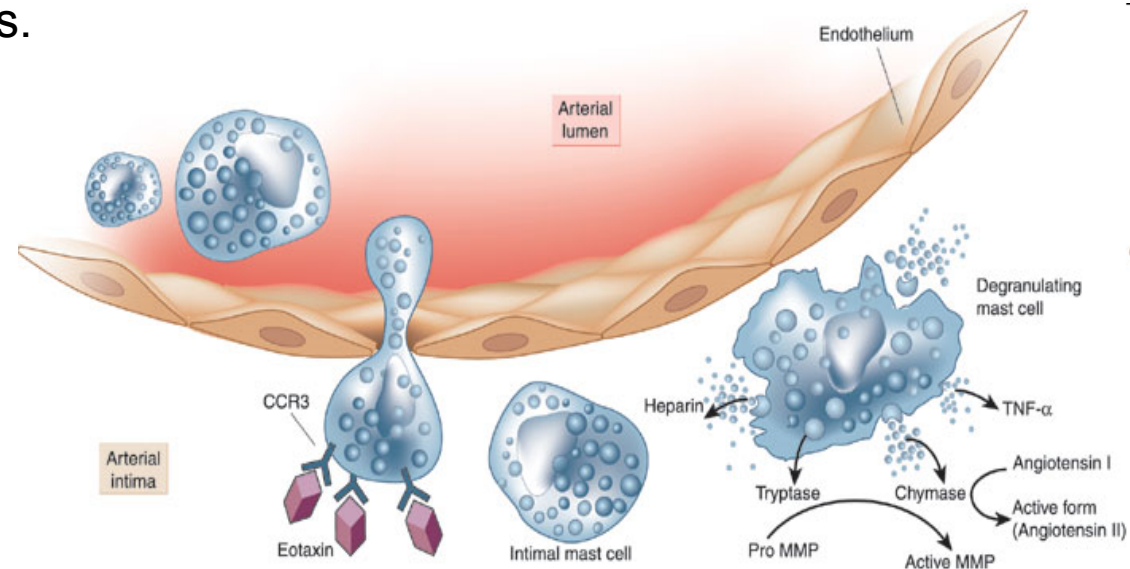


From the review article: Libby P.: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420, 2002: 868-874

Záněť a aterogeneze

Role žírných buněk

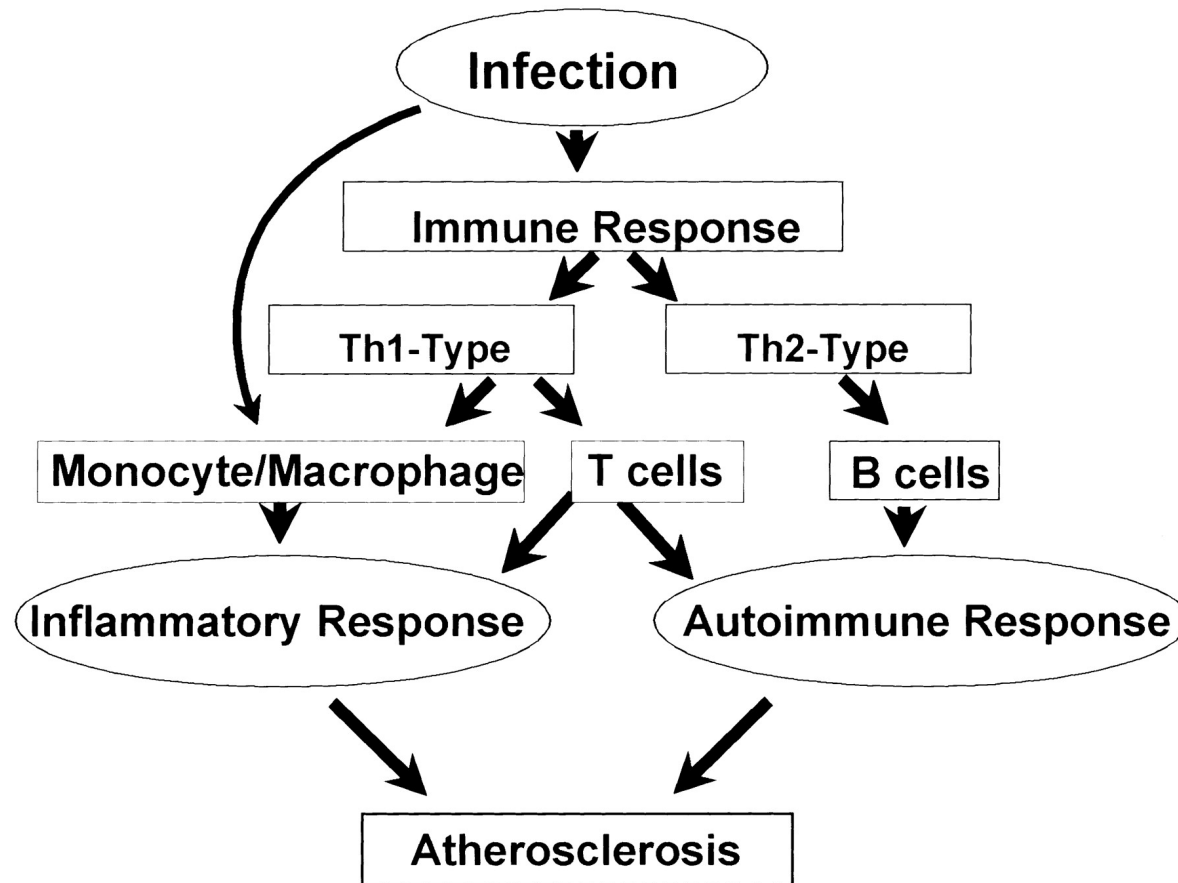
Mast cells infiltrate to the intima. Chemoattractant eotaxin mediate migration of mast cells and interacts with the chemokine receptor CCR₃. Resident mast cells in the intima degranulate, release TNF- α , heparin, and enzymes activating proMMPs.



From the review article: Libby P.: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420, 2002: 868-874

Záněť a aterogeneze

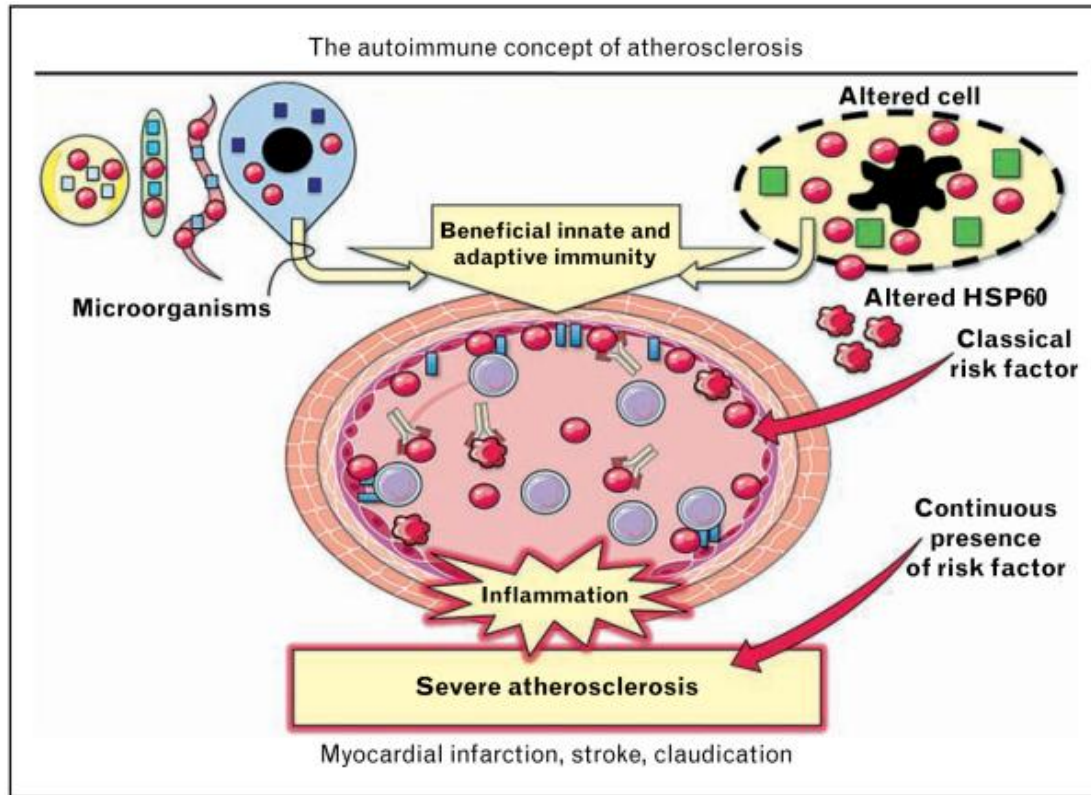
Role infekce



A single infection with *Chlamydia pneumoniae* is sufficient to exacerbate atherosclerosis in ApoE deficient mice. Sorrentino R, Yilmaz A, Schubert K, Crother TR, Pinto A, Shimada K, Arditi M, Chen S *Cell Immunol.* 2015 Mar; 294(1):25-32

Záněť a aterogeneze

Autoimunitní mechanismy



- The core of this concept is that an HSP60(heat shock protein 60)-induced inflammatory process initiates atherosclerosis, and all other events, including the formation of foam cells

A single infection with *Chlamydia pneumoniae* is sufficient to exacerbate atherosclerosis in ApoE deficient mice. Sorrentino R, Yilmaz A, Schubert K, Crother TR, Pinto A, Shimada K, Arditì M, Chen S *Cell Immunol.* 2015 Mar; 294(1):25-32

What makes endothelial cells a target for
pre-existing innate and adaptive immunity?
The role of classical atherosclerosis risk factors

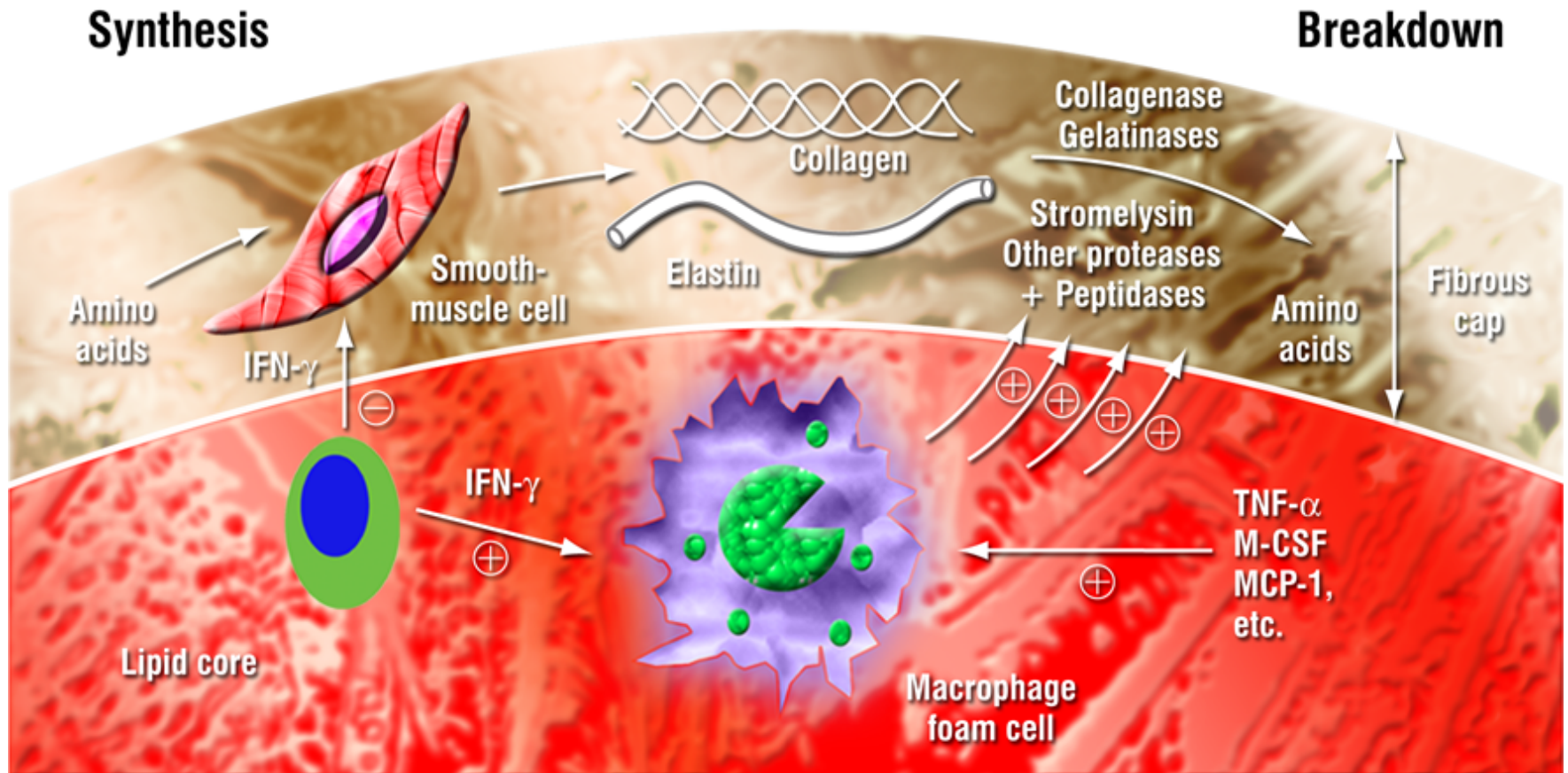
- *Chlamydia pneumoniae*
- Smoking
- Mechanical stress (high blood pressure)
- Infections (LPS)
- Oxygen radicals
- Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL)
- Drugs
- Advanced glycation end products (AGE)

~15-fold in relative abundance of
hHSP60 RNA/protein expression

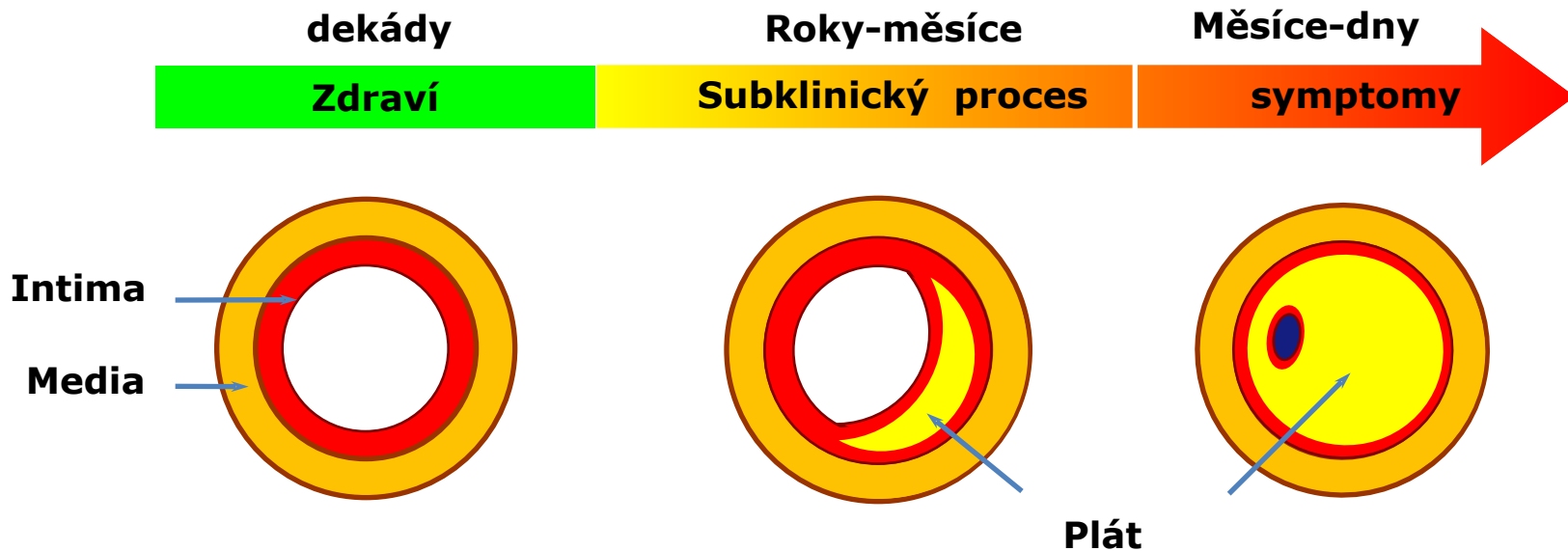


~two-fold in relative abundance of
hHSP60 RNA/protein expression

Aterosklerotický plát je velmi dynamický

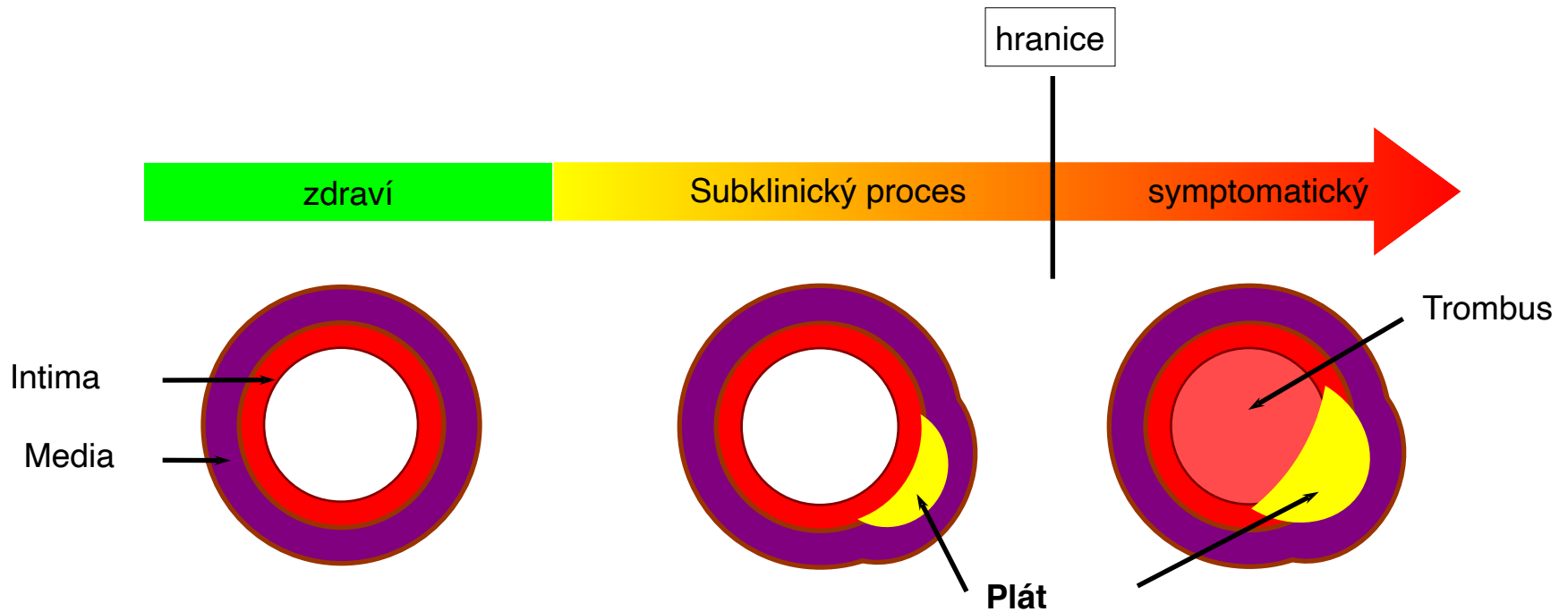


Historický model aterosklerózy



- **Stabilní angina pectoris**
- **Stabilní plát zužující lumen**
- **Jednoduchá diagnostika (EkG, SKG)**
- **IM vzácně**
- **Snadno léčitelná/ovlivnitelná**

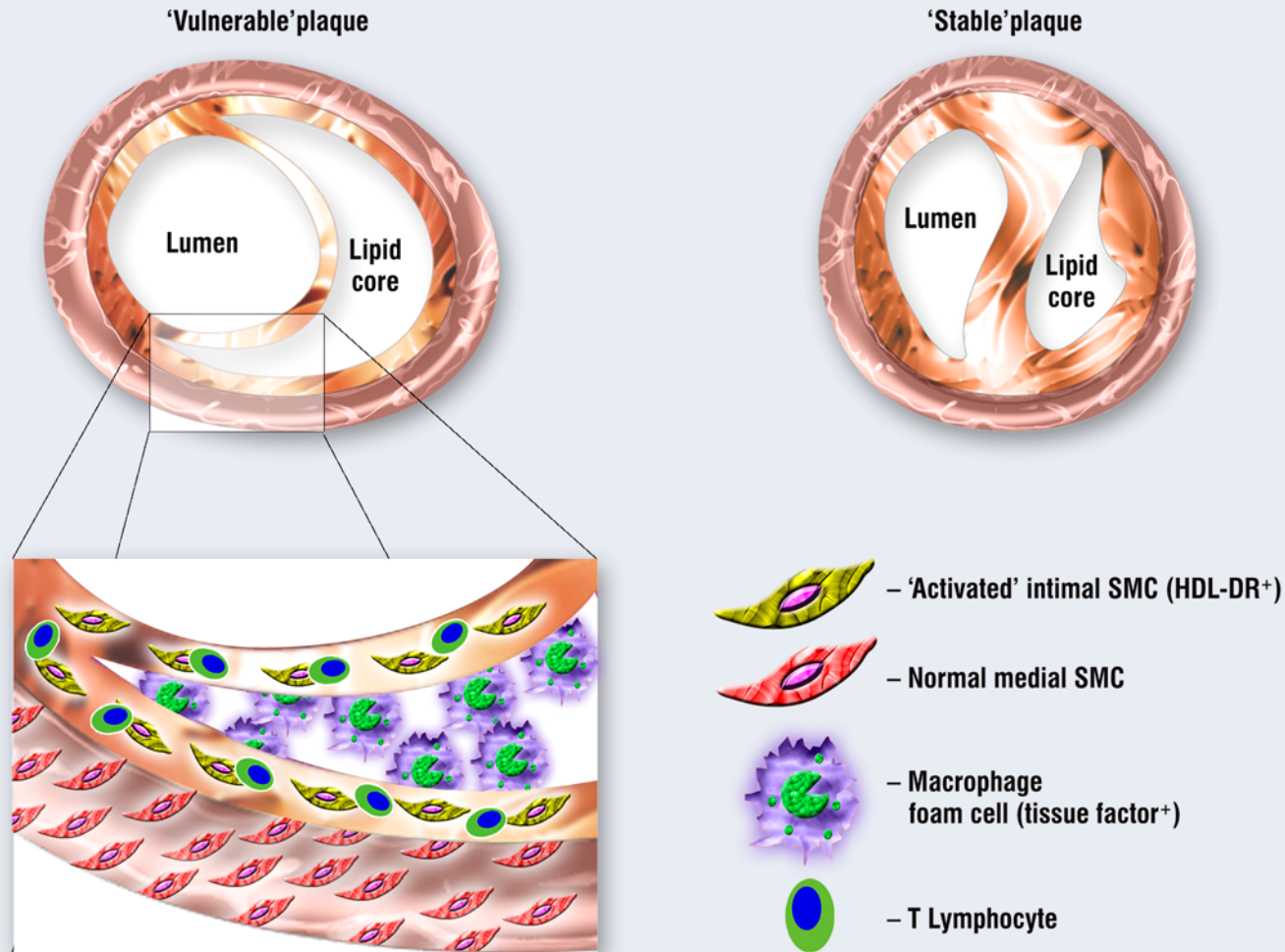
Glagowův model aterosklerózy



- NAP
- Nestabilní plát bez zúžení
- Obtížná diagnostika (IVUS, MRI)
- Častý IM a náhlá smrt
- Jednodušší prevenovat než léčit

Vulnerabilní aterosklerotický plát

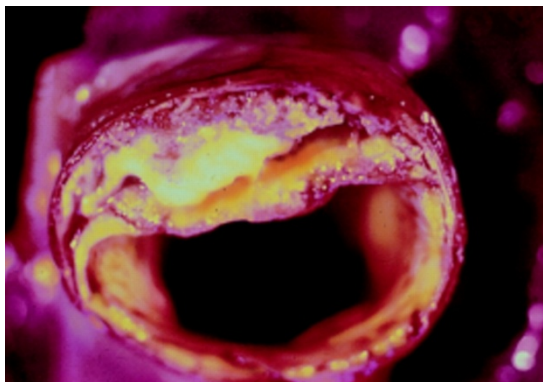
Characteristics of vulnerable plaques



SMC – smooth muscle cell

HDL-DR – transplantation antigen indicating 'activation' of SMCs

Libby P. *Circulation* 1995;**91**:2844-2850.



Vulnerabilní plát

- pozitivní remodelace
- vysoký obsah lipidů
- ruptura
- TCFA
- infiltrace plátu lymfocyty a makrofágy

Vulnerabilní krev



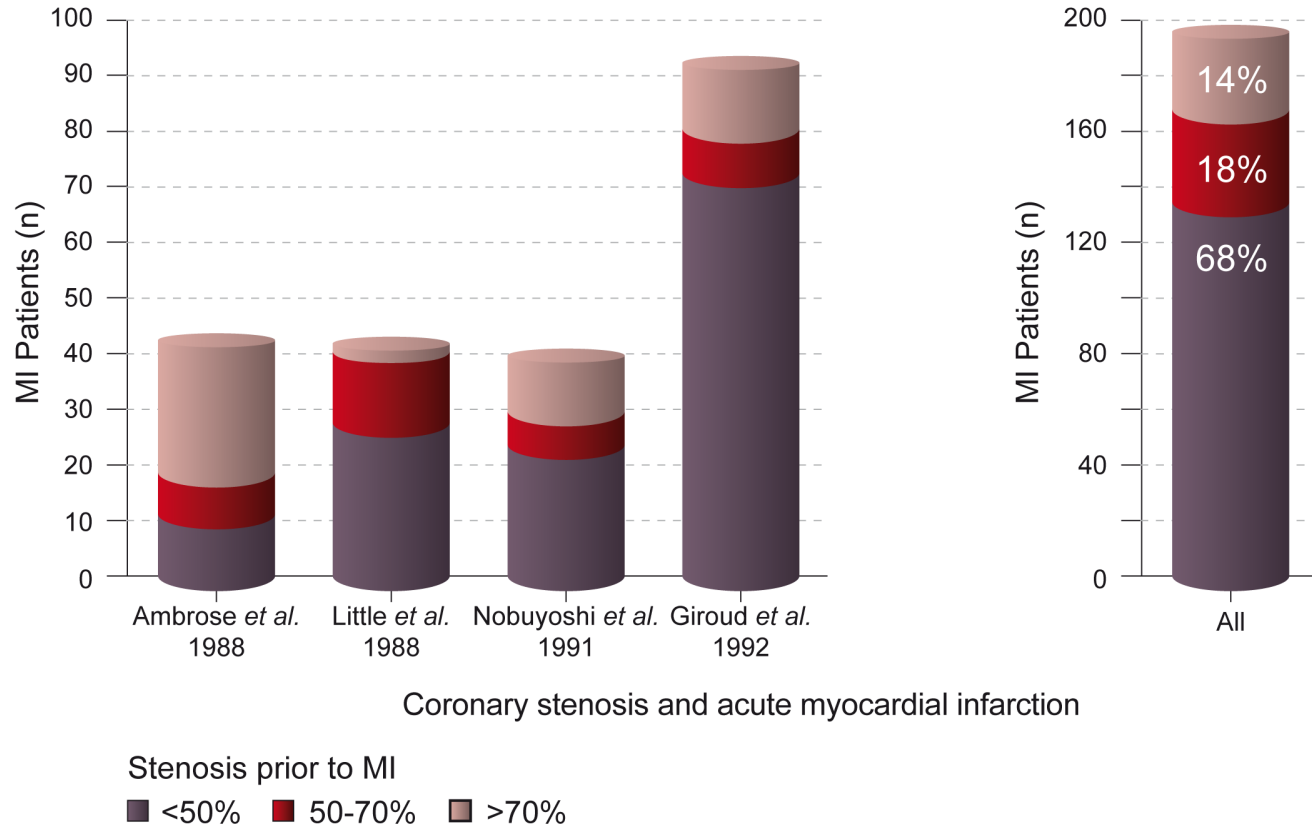
Vulnerabilní pacient

- vysoká hladina fibrinogenu
- nízká hladina PAI
- aktivace destiček

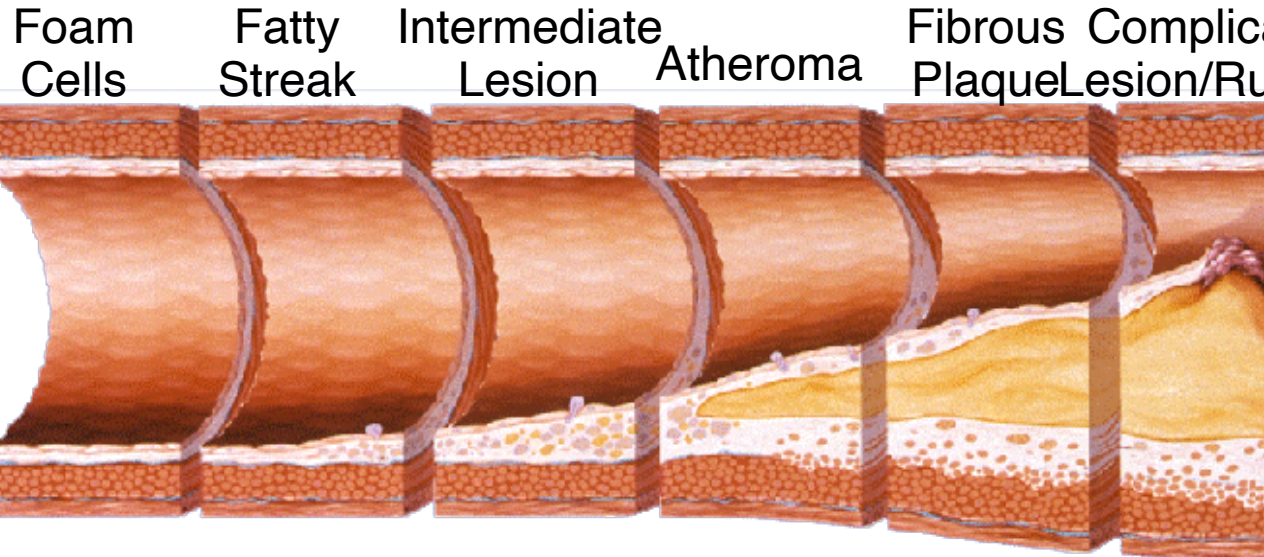


- kouření
- renální insuficience
- DM
- resistance na ASA
- dehydratace
- vysoká hladina zánětlivých mediátorů
- endoteliální dysfunkce

Akutní koronární příhody jsou nejčastější u osob bez okluzivní koronární aterosklerózy



Proč je rychlost aterosklerózy individuálně rozdílná ?



Endothelial Dysfunction

From first decade

From third decade

From fourth decade

Growth mainly by lipid accumulation

Smooth muscle and collagen
Thrombosis and hematoma

• PAD

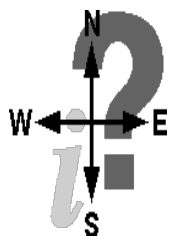
Adapted from Stary HC et al. *Circulation* 1995;92:1355-1374.



Díky rizikovým faktorům

- **Měřitelné veličiny asociované s budoucí manifestací onemocnění v experimentálních i klinických studiích**
- **Jejich modifikací lze ovlivnit výskyt onemocnění v budoucnosti**





**Kolik
rizikových
faktorů KVO
znáte ?**

Rizikové faktory aterosklerózy

• **Ovlivnitelné**

- Kouření
- Dyslipidemie
 - Vysoký LDL-C
 - Nízký HDL-C
 - Vysoké triglyceridy (?)
- Arteriální hypertenze
- Diabetes mellitus
- Obezita
- Dietní faktory
- Trombogenní faktory
- Nízká fyzická aktivita
- Nadměrná konzumace alkoholu
- ...

• **Neovlivnitelné**

- Osobní anamnéza ICHS/PAD/CMP/TIA...
- Rodinná anamnéza dtto
- Věk
- Pohlaví

Modifikátory rizika:

nové rizikové faktory aterosklerózy

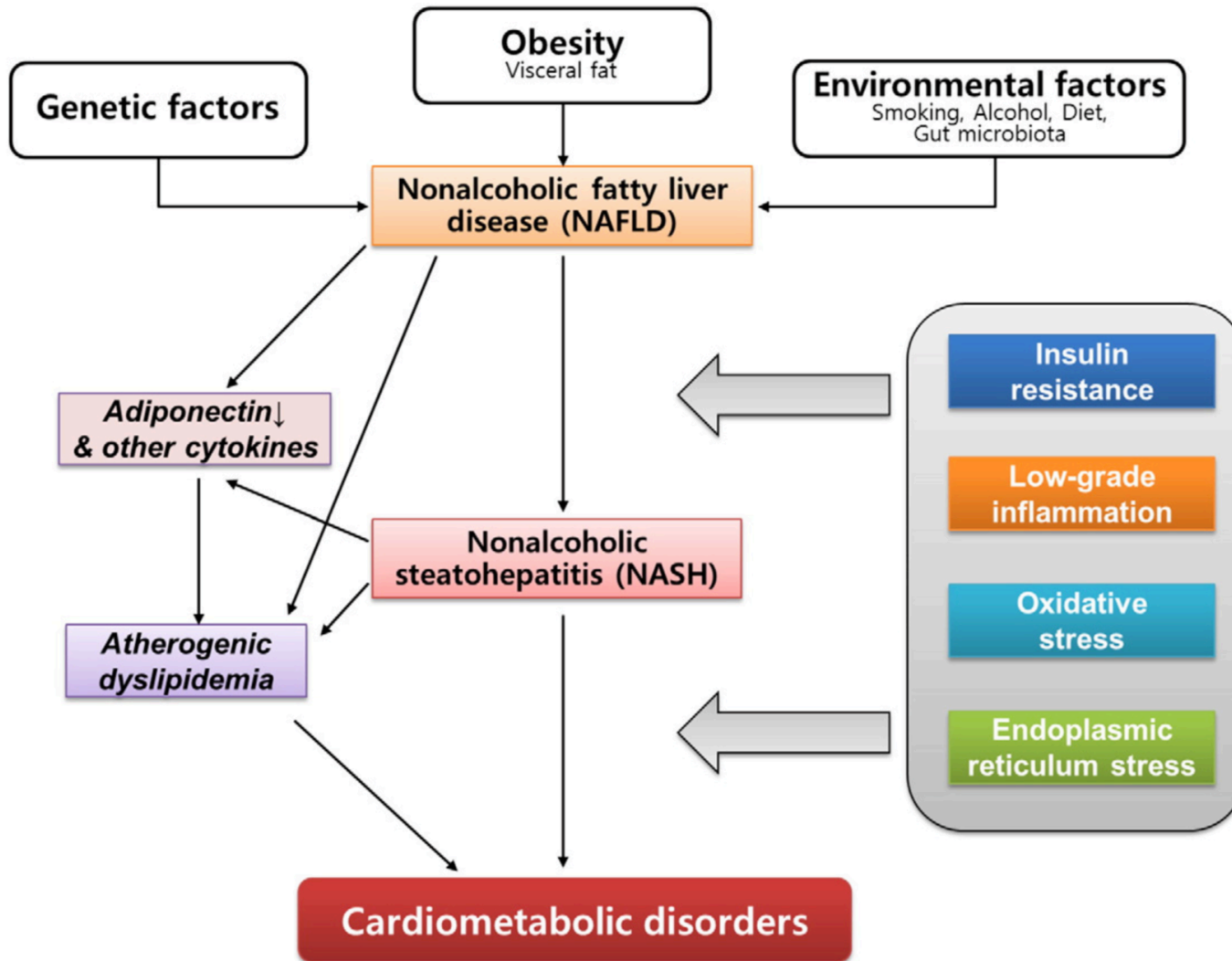
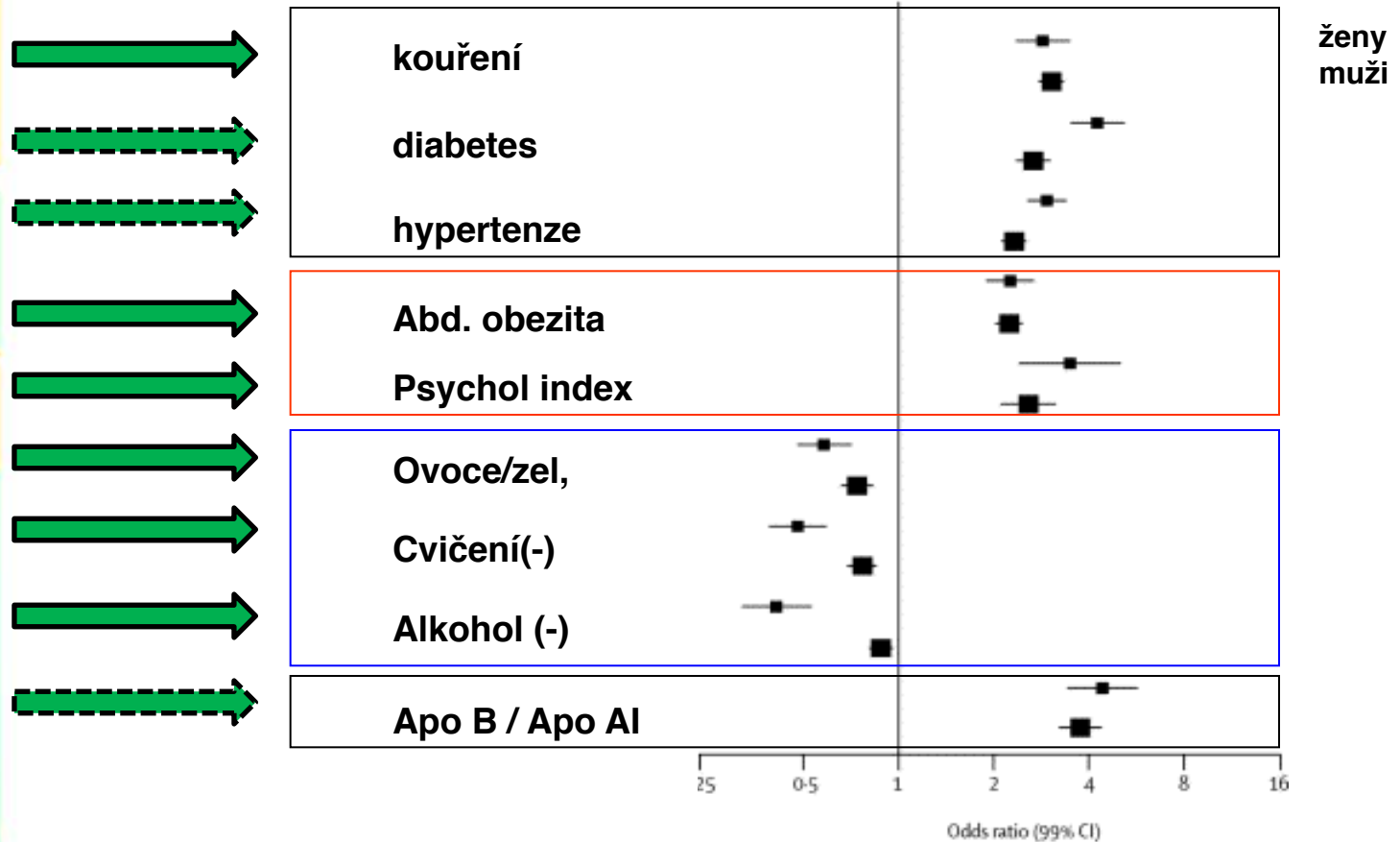


Fig. 2. Pathogenic link between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis and cardiovascular diseases. ER, endoplasmic reticulum.

9 RF vysvětlí 90% případů IM, ale...

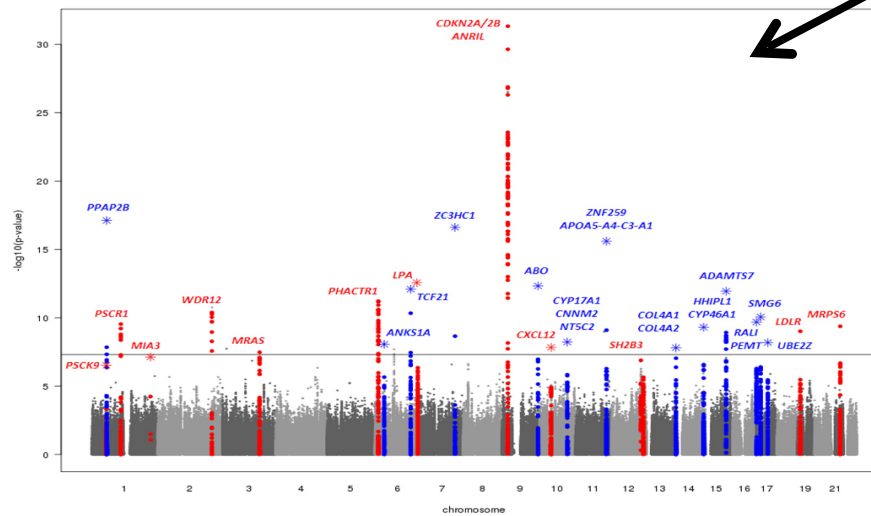


Genetika aterosklerózy: 50 % rizika

- 13 novel loci(blue) vs old known loci(red)
- SNPs act through novel pathways

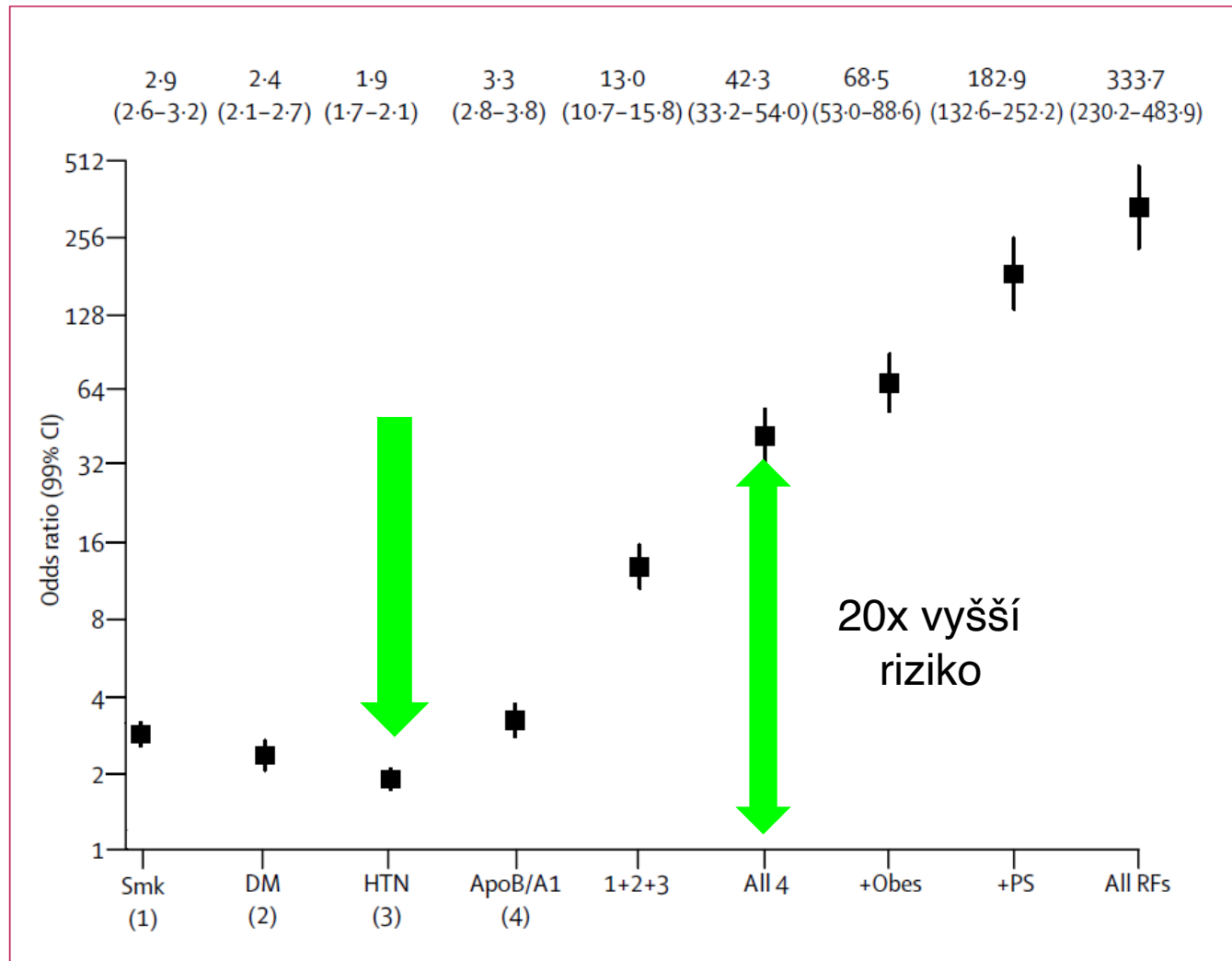
Table 2
GWAS of CAD and risk factors

Trait	Population	Number of subjects	Reference
Early onset MI	European	19,492	33
CAD and MI	European	12,393	39
CAD	European, African American	>23,000	34
CAD	Icelandic	>17,000	31
CAD	European	>7,300	35
CAD	European	>27,000	30
CAD	European, South Asian	>50,000	26
CAD	Chinese Han	>6,000	27
CAD	European	>100,000	25
Blood lipids	European	>100,000	12
Blood pressure	European, others	>200,000	27



Band	SNP	Gene(s) in region	Risk allele frequency (risk allele)	P	n	Replication P	n	Combined analysis OR (95% CI)	P
1p32.2	rs1211105	PPAP2B	0.91 (A)	1.43 · 10 ⁻¹⁰⁸	80,870	3.18 · 10 ⁻¹²	52,356	1.17 (1.13; 1.22)	3.81 · 10 ⁻¹⁹
6p21.31	rs1783940	ANKRD1A	0.75 (G)	2.21 · 10 ⁻¹⁰⁶	83,997	1.18 · 10 ⁻¹⁰³	53,415	1.07 (1.05; 1.10)	1.36 · 10 ⁻¹⁰⁸
6q23.2	rs12190287	TCF21	0.62 (C)	4.64 · 10 ⁻¹¹¹	78,290	3.25 · 10 ⁻¹⁰⁴	52,598	1.08 (1.06; 1.10)	1.07 · 10 ⁻¹¹²
7q32.2	rs11556924	ZC3HC1	0.62 (C)	2.22 · 10 ⁻¹⁰⁹	80,011	7.37 · 10 ⁻¹¹⁰	54,189	1.09 (1.07; 1.12)	9.18 · 10 ⁻¹¹⁸
9q34.2	rs370459	ABO	0.21 (C)	1.16 · 10 ⁻¹⁰⁷	77,138	7.02 · 10 ⁻¹⁰⁸	46,840	1.10 (1.07; 1.13)	4.08 · 10 ⁻¹¹⁴
10q24.32	rs12413409	C17orf11, CNM2, NTSC2	0.89 (G)	1.47 · 10 ⁻¹⁰⁶	80,940	1.38 · 10 ⁻¹⁰⁴	48,801	1.12 (1.08; 1.16)	1.09 · 10 ⁻¹⁰⁹
11q23.3	rs964184	ZNF259, APOA5-A4-C3-A1	0.13 (G)	8.02 · 10 ⁻¹¹⁰	82,562	2.20 · 10 ⁻¹⁰⁹	52,990	1.13 (1.10; 1.16)	1.02 · 10 ⁻¹¹⁷
13q34	rs4773144	COL4A1, COL4A2	0.44 (G)	4.15 · 10 ⁻¹⁰⁷	77,113	1.31 · 10 ⁻¹⁰³	37,618	1.07 (1.05; 1.09)	3.84 · 10 ⁻¹⁰⁹
14q32.2	rs2893811	HHIP1	0.43 (C)	2.67 · 10 ⁻¹⁰⁷	63,184	4.59 · 10 ⁻¹⁰⁵	51,054	1.07 (1.05; 1.10)	1.14 · 10 ⁻¹¹⁰
15q25.1	rs3825807	ADAMTS7	0.57 (A)	9.63 · 10 ⁻¹⁰⁶	80,849	1.39 · 10 ⁻¹⁰⁸	48,803	1.08 (1.06; 1.10)	1.07 · 10 ⁻¹¹²
17p11.2	rs12896587	RASD1, SMC3, PSM1	0.56 (G)	4.89 · 10 ⁻¹⁰⁷	76,952	1.35 · 10 ⁻¹⁰⁴	52,948	1.07 (1.05; 1.09)	4.45 · 10 ⁻¹¹⁰
17p13.3	rs216172	SMC6, SRR	0.37 (C)	6.22 · 10 ⁻¹⁰⁷	57,235	2.11 · 10 ⁻¹⁰⁴	54,303	1.07 (1.05; 1.09)	1.15 · 10 ⁻¹⁰⁹
17q21.32	rs46522	UBE2Z, GIP, ATP9G1, SNF8	0.53 (T)	3.57 · 10 ⁻¹⁰⁶	83,867	8.88 · 10 ⁻¹⁰⁴	53,766	1.06 (1.04; 1.08)	1.81 · 10 ⁻¹⁰⁸

Prognózu určuje kumulace RF

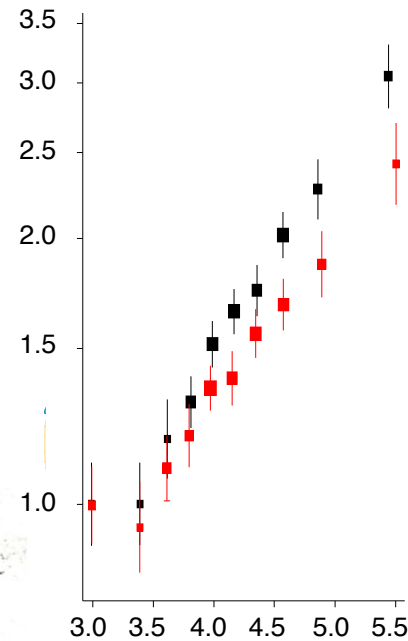


O co se tedy při stratifikaci rizika můžeme opřít ?

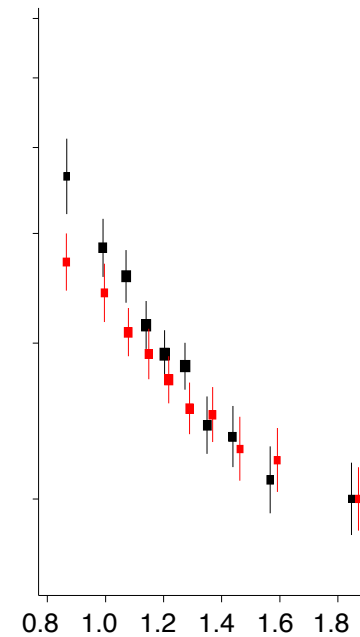


Hazard ratio (95% CI)

LDL-C



HDL-C



Mean lipid level (mmol/L)

■ Adjustováno na pohlaví a věk ■ Adjustováno na ostatní RF

Kardiovaskulární riziko a kouření

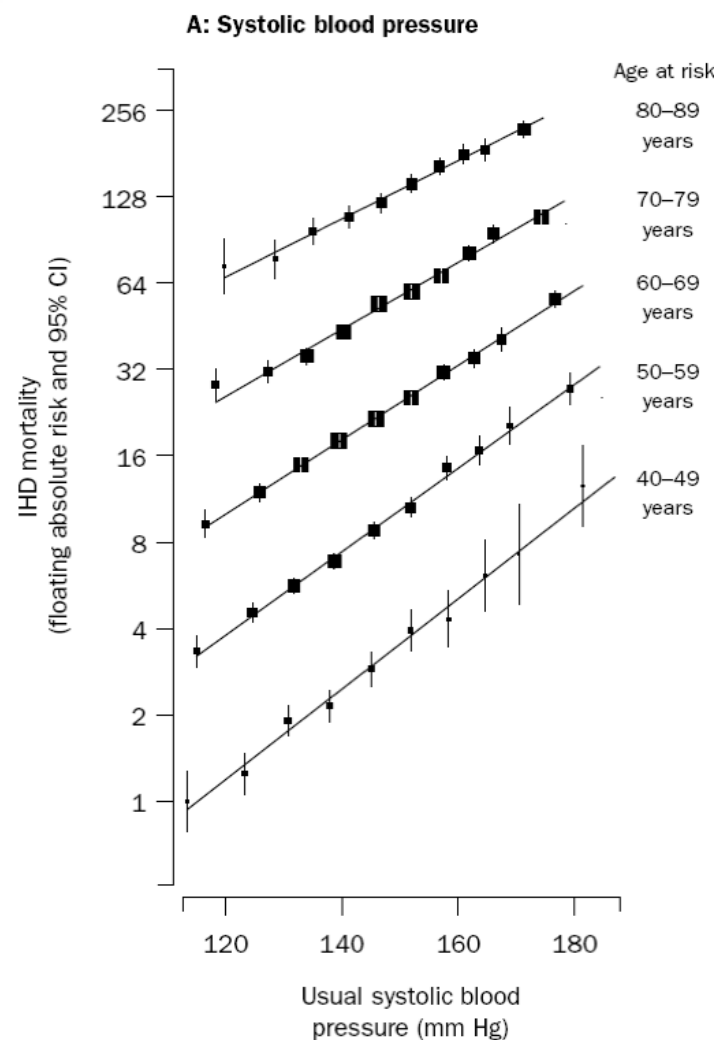
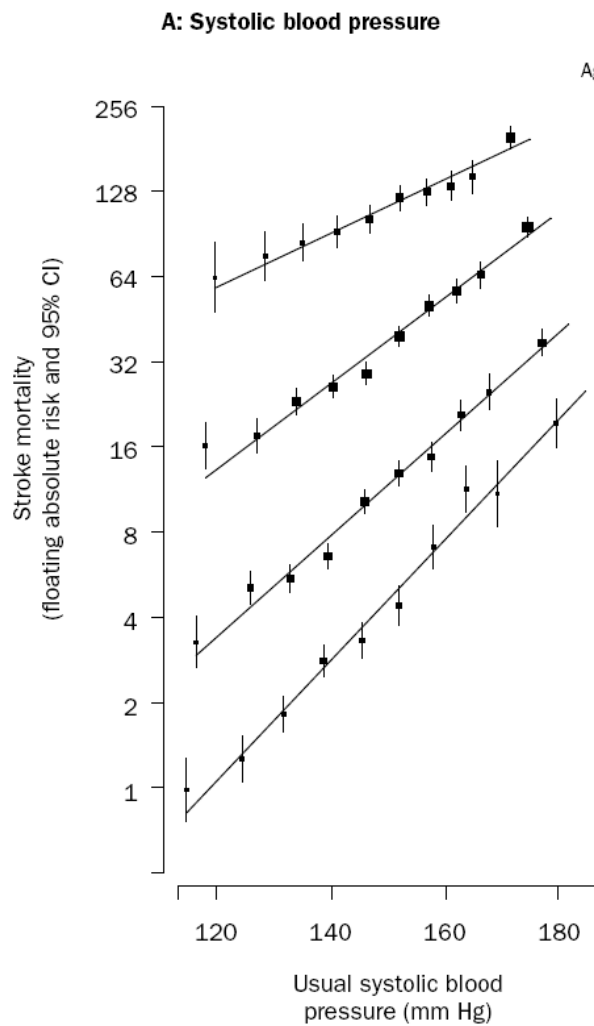
Nurses' Health Study, 1980-2004

Relativní riziko podle věku začátku kouření

Věk začátku kouření

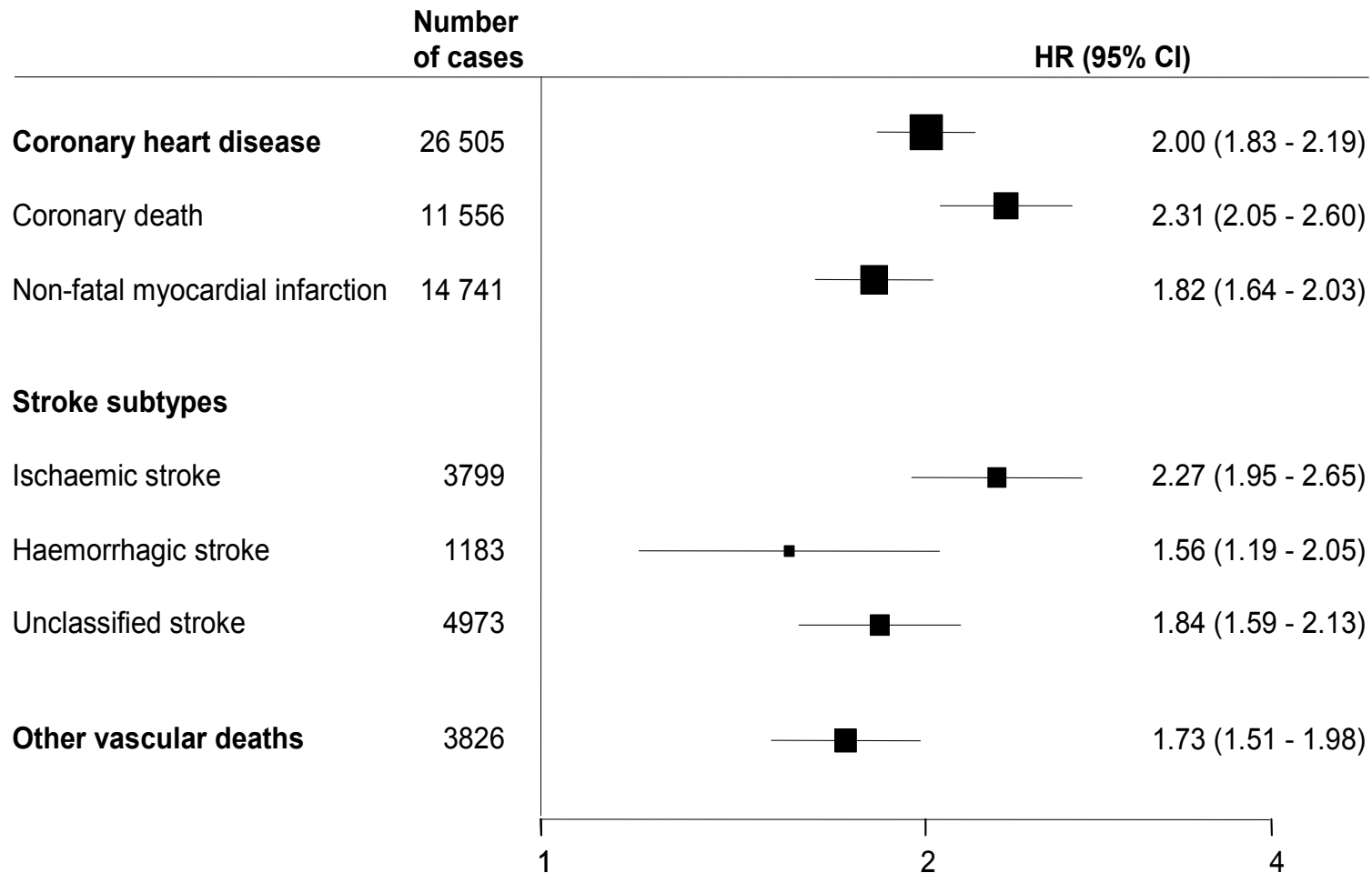
	Nekuřák	< 17	18–21	22–25	<u>≥26</u>	P trend
KVO úmrtí celkem (n=2957)	1073	190	517	133	67	
RR	1 (ref)	3,61	3,15	3,49	3,44	0.84

Systolický krevní tlak a KV riziko



Diabetes mellitus 2. typu a KV riziko

Prospektivní data, 520 000 sledovaných



Stratifikace rizika dle ESC/EAS 2016

Tabulka 4 – Rizikové skupiny

Velmi vysoké riziko

- Osoby s alespoň jedním z následujících faktorů:
- KVO prokázané klinicky nebo při zobrazovacích metodách. Prokázané KVO zahrnuje proběhlý IM, AKS, koronární revaskularizaci (PCI, CABG) a revaskularizaci jiných tepen, CMP, TIA a ICHDK. KVO prokázané při zobrazovacích metodách zahrnuje nálezy, které silně predisponují ke klinické příhodě, jako je významné postižení při koronarografii nebo ultrazvuku karotid.
 - DM s postižením cílových orgánů, jako je proteinurie, nebo s hlavními rizikovými faktory jako kouření, hypertenze nebo dyslipidemie.
 - Pokročilé stadium chronického onemocnění ledvin ($GF < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
 - Vypočtené riziko fatálního KVO v následujících deseti letech podle tabulek SCORE $\geq 10 \%$.

Stratifikace rizika dle ESC/EAS 2016

Vysoké riziko	<p>Osoby s:</p> <ul style="list-style-type: none">• Významně zvýšeným jedním rizikovým faktorem, zejména celkovým cholesterolem ≥ 8 mmol/l (např. u familiární hypercholesterolemie) nebo TK $\geq 180/110$ mm Hg.• Většina ostatních s DM (někteří mladší pacienti s DM 1. typu mohou mít střední nebo nízké riziko).• Středně závažné chronické onemocnění ledvin (GF 30–59 ml/min/1,73 m²).• Vypočtené riziko fatálního KVO v následujících 10 letech podle tabulek SCORE ≥ 5 % a < 10 %.
Střední riziko	Vypočtené riziko fatálního KVO v následujících 10 letech podle tabulek SCORE ≥ 1 % a < 5 %.
Nízké riziko	Vypočtené riziko fatálního KVO v následujících 10 letech podle tabulek SCORE < 1 %.

Vysoké riziko aterosklerózy může snížit

1. pacient

2. lékař

3. stát/vláda/politici

Abdominální obezita

Fyzická inaktivita

Aterogenní dieta

- ↓ hmotnost o 10% během 6-12 měsíců
- 30-60 minut fyzické aktivity denně
- Zařadit denní omezení sedavého života
- Zařadit posilovací cvičení
- ↓ celkový příjem tuku 25-35% kalorií
- ↓ saturevané tuky (s vysokou energií), trans tuky, cholesterol
- Zbylé tuky MNOŽÍ omega-3 FA
- potraviny s vysokým obsahem vlákniny
- Omezit příjem jednoduchých cukrů

1. Vysvětlením

2. Léčbou

1. Arteriální

hypertenze

2. Dyslipidemie

3. Protrombogenní

stavu

4. Dysglykemie

5. Závislosti na

tabáku

6. Nadváhy/obezity

1. Stanovením

pravidel

1. Reklamy

2. Cen

3. Daní

4. Jejich

dodržováním

5. Vlastním

příkladem☺



50% případů IM nemá RF

“Although much has been learned about the causes of coronary heart disease, the gaps in knowledge are noteworthy; for example, fully **half of all patients** with this condition **do not have any** of the established coronary **risk factors** (hypertension, hypercholesterolemia, cigarette smoking, diabetes mellitus, marked obesity, and physical inactivity”).

Cardiovascular Medicine at the Turn of the Millennium: Triumphs, Concerns, and Opportunities

Eugene Braunwald, M.D.

New England Journal of Medicine Volume 1997; 337:1360-1369

