

saa Slovenská Asociácia Aterosklerózy

AtheroEDUC 2009 – projekt Slovenskej Asociácie Aterosklerózy a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

prezidentka Slovenskej asociácie aterosklerózy (www.saa.sk)

Etiopatogenéza aterosklerotického procesu

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy a Špecializovaná lipidologická ambulancia, Metabol KLINIK s. r. o., Bratislava

Ateroskleróza, s jej komplikáciami, je celosvetovo vedúcou príčinou morbidity a mortality na kardiovaskulárne ochorenia. V súčasnosti nárast kardiovaskulárnych ochorení a komplikácií ovplyvňuje najmä zvyšujúca sa prevalencia obezity a s ňou veľmi úzko súvisiaci diabetes mellitus 2. typu (diabezita). Dôsledky aterosklerózy začínajú byť citeľné aj v menej rozvinutých oblastiach sveta, kde úmrtia na kardiovaskulárne ochorenia podmienené aterosklerózou vytesňujú doterajšie prvenstvo infekčných ochorení. Tradične bola ateroskleróza ponímaná ako degeneratívne ochorenie postihujúce predovšetkým starších ľudí, pomaly progredujúce mnoho rokov a vedúce ku klinickej symptomatológii pri mechanickej prekážke krvného toku. Mnohé nové vedecké poznatky viedli k tomu, že aterosklerózu sme začali vnímať ako dynamický multifaktoriálny proces ovplyvniteľný ako nefarmakologickou, tak najmä farmakologickou liečbou.

Kľúčové slová: ateroskleróza, etiopatogenéza, teórie aterogenézy, endotelová dysfunkcia, stabilný a nestabilný aterosklerotický plát.

Etiopathogenesis of atherosclerosis

Atherosclerosis, with its complications, is the leading cause of cardiovascular disease mortality and morbidity. The rising tide of cardiovascular disease continues due to a large increase in the prevalence of both obesity and diabetes mellitus type 2 (diabesity). The consequences of atherosclerosis are also beginning to be felt in less well-developed regions of the globe, with death from atherosclerotic cardiovascular disease set to replace infection as the leading cause of death in the Third World in the near future. Traditionally, atherosclerosis has been viewed as a degenerative disease, affecting predominantly older people, slowly progressing over many years, and eventually leading to symptoms through mechanical effects on blood flow. In present evidence have shown that, rather than being an irreversibly progressive disease, atherosclerosis is a dynamic, multifactorial process that can be influenced by both non-pharmacological and pharmacological therapy.

Key words: atherosclerosis, etiopathogenesis, theories of atherogenesis, endothelial dysfunction, stable and vulnerable atherosclerotic plaque.

Via pract., 2009, roč. 6 (2): 69–75

Úvod

Ateroskleróza, s jej komplikáciami, je v súčasnosti celosvetovo **vedúcou príčinou morbidity a mortality na kardiovaskulárne ochorenia**. Je chronickým ochorením, ktoré je tak staré ako ľudstvo samé, avšak pôvod súčasnej epidémie kardiovaskulárnych ochorení musíme hľadať v období industrializácie začiatkom 17. storočia. V tomto období veľmi úzko súvisel s tromi faktormi (nárast fajčenia, zníženie pohybovej aktivity a zvýšenie konzumácie jedál bohatých na kalórie, tuky a cholesterol). Nárast kardiovaskulárnych ochorení pokračoval do druhej

polovice 20. storočia. Následne ho ovplyvnili údaje získané z Framinghamskej štúdie vďaka ktorým sa podarilo identifikovať (následnej aj ovplyvniť) početné modifikovateľné rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení (fajčenie, artériová hypertenzia a hypercholesterolémia) (1). V súčasnosti nárast kardiovaskulárnych ochorení a komplikácií ovplyvňuje najmä zvyšujúca sa prevalencia obezity a s ňou veľmi úzko súvisiaci diabetes mellitus 2. typu (**diabezita**) (2). Dôsledky aterosklerózy začínajú byť citeľné aj v menej rozvinutých oblastiach sveta, kde úmrtia na kardiovaskulárne ochorenia podmienené

aterosklerózou vytesňujú doterajšie prvenstvo infekčných ochorení (3).

Tradične bola ateroskleróza ponímaná ako degeneratívne ochorenie postihujúce predovšetkým starších ľudí, pomaly progredujúce mnoho rokov a vedúce ku klinickej symptomatológii pri mechanickej prekážke krvného toku.

Nový pohľad na aterosklerózu

V súčasnosti sa pohľad na aterosklerózu výrazne zmenil. Nové štúdie viedli k poznatkom, že aterosklerotické pláty sa navzájom odlišujú bunkovým zložením, a práve **typy buniek**, ktoré

v aterosklerotickom pláte prevažujú, **ovplyvňujú riziko fatálnej klinickej príhody**. Práce rôznych autorov poukazujú na dôležitosť zápalových buniek a zápalových mediátorov v patogenéze aterosklerózy. Ďalšou príčinou zmeny pohľadu na aterosklerózu boli výsledky veľkých klinických štúdií, ktoré priniesli poznatky o tom, že **hypolipidemická liečba** vedie k redukcii počtu klinických príhod u pacientov už s rozvinutou aterosklerózou. Tieto nové informácie viedli k tomu, že sme aterosklerózu začali vnímať ako **dynamický multifaktoriálny proces ovplyvniteľný medikamentóznou liečbou**.

Teórie aterogenézy

Počas mnohých rokov sa proces aterosklerózy pokúšali vysvetliť rôzne teórie. Avšak vzhľadom na multifaktoriálnu etiológiu aterosklerózy ani jedna z nich nebola schopná zobrať do úvahy všetky jej aspekty. Z desiatok teórií zaoberajúcich sa vznikom aterosklerózy spomeniem najrozšírenejšie.

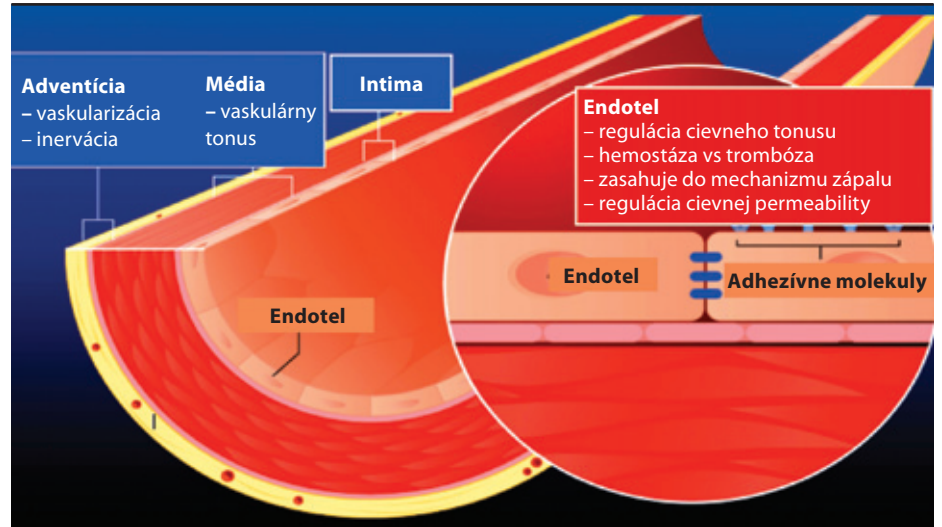
Lipidová hypotéza (Aničkov, 1913) predpokladá, že hlavnou a prvotnou príčinou aterosklerózy je infiltrácia cievnej steny lipidmi (najvýznamnejšiu úlohu pri tom zohrávajú LDL častice) s tvorbou penových buniek, ktoré sú základom aterómnej lézie (4).

Trombogénna hypotéza spočíva na predpoklade, že aterosklerotické lézie sa zväčšujú postupným začlenením lumenálneho trombu do steny artérie. Hypotézu podporuje nález fibrínu a trombocytmi uvoľňovaných proteínov ako v rozvíjajúcom sa, tak aj v zrelom aterosklerotickom pláte. Trombus obsahuje veľké množstvo rastového faktoru produkovaného trombocytmi (PDGF), potentného mitogénu pre hladké svalové bunky ciev. Túto teóriu je však veľmi ťažké potvrdiť, pretože rozvíjajúce sa lézie sú infiltrované cievami, v ktorých sú hemorágie a trombóza časté. Trombus sa javí skôr ako priamy dôsledok aterosklerózy, ako jej príčina.

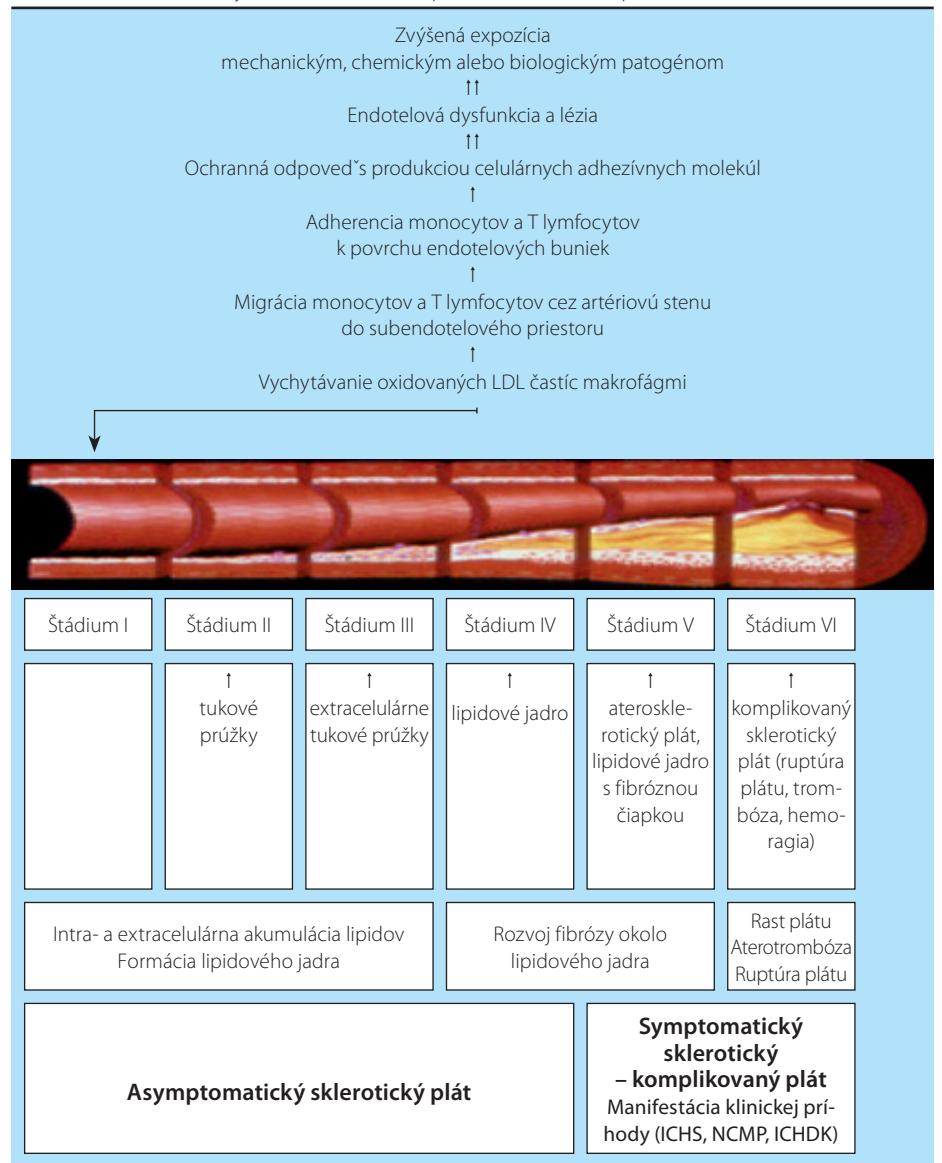
V obidvoch spomínaných teóriách aterogenézy sa za iniciačný faktor pre rozvoj aterosklerózy považuje endotelová dysfunkcia. V lipidovej teórii defektná bariéra endotelových buniek umožňuje postupné prestupovanie lipidov do intimy steny artérie s iniciáciou formácie sklerotického plátu. V trombogénnej teórii endotelová dysfunkcia umožňuje lokálnu agregáciu trombocytov a tvorbu trombu, ktorý sa postupne inkorporuje do steny artérie. Idea endotelovej dysfunkcie dominuje v súčasných teóriách o etiológii aterosklerózy.

V roku 1856 Virchow navrhol **hypotézu „odpovede na poškodenie“**, ktorej podstatou bola myšlienka, že degeneratívne zmeny asociované

Obrázok 1. Stena normálnej artérie (modifikované podľa Frucharta, 2002).



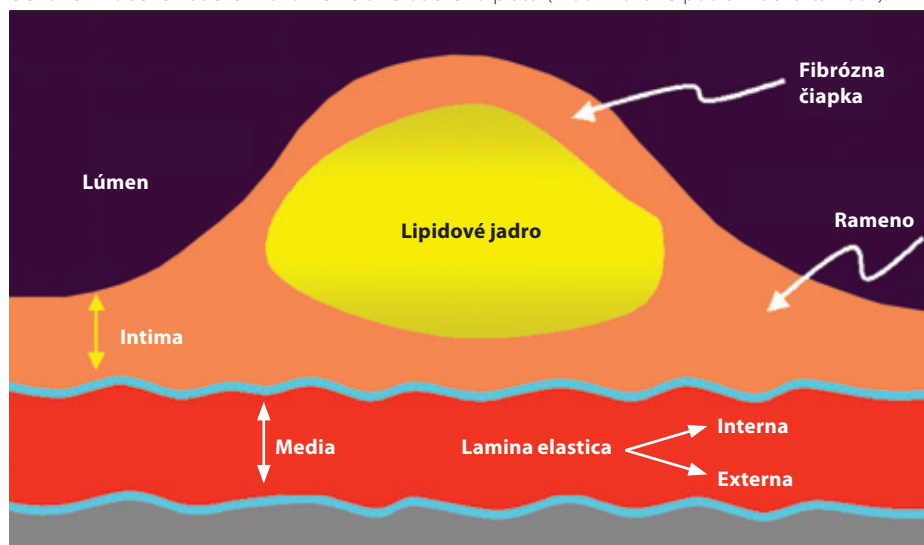
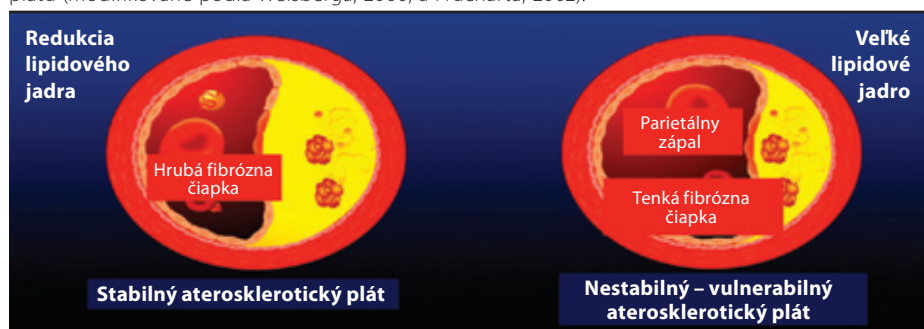
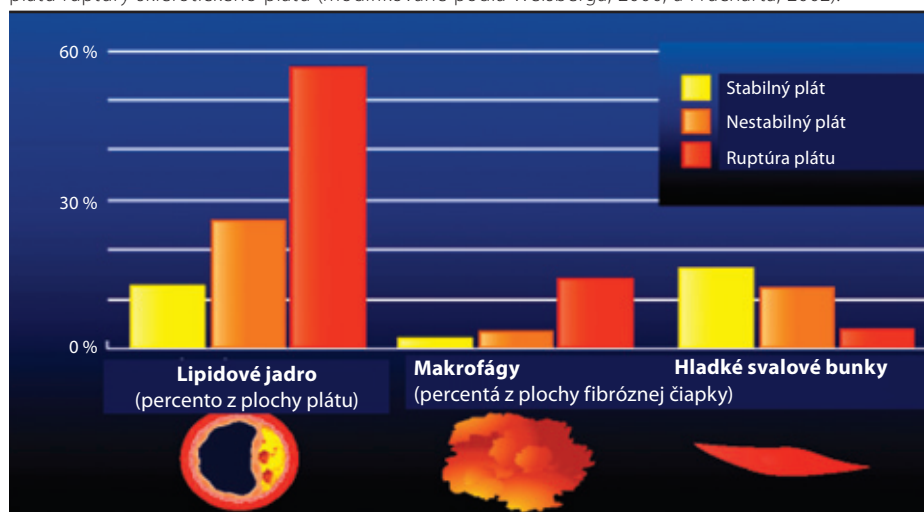
Tabuľka 1. Štádiá rozvoja aterosklerotického plátu (modifikované podľa Frucharta, 2002).



s aterosklerózou boli následkom predchádzajúceho mechanického poškodenia.

V roku 1973, Russell Ross a John Glomset publikovali modifikovanú verziu Virchowovej

hypotézy, ktorá považuje poškodenie endotelu (**endotelovú dysfunkciu**) za základ pre rozvoj aterosklerotickej lézie. Na poškodení endotelu sa nemusia podieľať len mechanické

Obrázok 2. Schématické znázornenie sklerotického plátu (modifikované podľa Frucharta 2002).**Obrázok 3.** Charakteristika stabilného aterosklerotického plátu a nestabilného aterosklerotického plátu (modifikované podľa Weisberga, 2000, a Frucharta, 2002).**Obrázok 4.** Charakteristika stabilného aterosklerotického plátu a nestabilného aterosklerotického plátu ruptúry sklerotického plátu (modifikované podľa Weisberga, 2000, a Frucharta, 2002).

faktory (artériová hypertenzia), ale môže ísť o poškodenie endotelu pri zachovaní morfolologickej integrity (hyperlipidémia, imunologické faktory, toxíny, napr. nikotín, vírusy, baktérie). Na poškodenom endoteli adherujú trombocyty uvoľňujúce mitogény, ktoré vedú k proliferácii hladkých svalových buniek, k zvýšeniu syntézy extracelulárnej matrix, kolagénu a proteoglykánov. Nasledujúca aktivácia monocytov, resp. makrofágov, vedie k ďalšej progresii ateroskle-

rózy s následnou akumuláciou lipoproteínov v cievnej stene.

V ďalších svojich prácach Ross poukázal okrem významu endotelovej dysfunkcie aj na významnú úlohu **zápalu v patogeneze aterosklerózy** (5). Idea, že ateroskleróza je zápalové ochorenie, vychádza z poznania, že zápal ovplyvňuje stabilitu aterosklerotického plátu a úprava lipidového spektra vedie k redukcii zápalu v aterosklerotickom pláte.

Normálna stena artérie

Normálna stena artérie pozostáva z troch histologicky zreteľných vrstiev (6) (obrázok 1). Najvnútornejšia vrstva obkolesujúca lúmen je **tunica intima** pozostávajúca z jednej vrstvy endotelových buniek v tesnej blízkosti vnútornej elastickej membrány.

Endotelové bunky intimy majú množstvo **zaujímavých funkcií**. Endotel je zodpovedný za **cievny tonus**, ktorý riadi systémom vazodilatačne pôsobiacich látok, ide napríklad endotelový dilatčný faktor, totožný s oxidom dusnatým (EDRF/NO), endotelový hyperpolarizujúci faktor (EDHF), prostacyklín (PGI₂), a systém vazokonstriktorov, napríklad endotelín 1 (ET-1), angiotenzín II (AngII), či tromboxán A₂ (TXA₂). Významne sa podieľa na **riadení hemostázy** (prostredníctvom von Willenbradovho faktora – vWf), fibrinogénu, tromboxanu A₂ (TXA₂) a prostacyklínu (PGI₂), ovplyvňuje i fibrinolýzu (pomocou tkanivového aktivátora plazminogénu – tPA) a inhibítora aktivátora plazminogénu (PAI-1). Zasahuje do **mechanizmu zápalu a aterogenézy** cez selektívny P a E, adhezívne molekuly VCAM a ICAM-1 alebo cestou transkripčných a regulačných proteínov – nukleárny faktor kappa B (NF kappa B), ktorý zasahuje významne do aktivácie programovanej bunkovej smrti – apoptózy, alebo cez systém proteínov riadiacich metabolismus lipidov a glycidov (PPARs – peroxizomovými proliferátormi aktivované receptory). **Angiogenéza** je tiež čiastočne pod vplyvom endotelu a je sprostredkovaná rastovými faktormi – vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF), rastový faktor produkovaný trombocytmi (PDGF) alebo transformačný rastový faktor β (TGF-β). Ďalšou dôležitou funkciou endotelu je **znižovanie oxidatívneho stresu** (7, 8).

Ateroskleróza je ochorenie primárne postihujúce vnútornú vrstvu elastických artérií. Z príčin, ktoré nie sú všeobecne známe, niektoré artérie sú náchylnejšie na rozvoj aterosklerotických zmien ako iné (napr. koronárne, cerebrálne, renálne, aorta, karotídy, ako aj artérie dolných končatín). Na rozdiel od týchto artérií napr. *a. mammaria interna* nebýva postihnutá aterosklerózou, čím sa stáva nenahraditeľnou pre koronárne bypassy.

Tunica média (hladké svalové bunky a ich extracelulárna matrix) obklopuje vnútornú elastickejšiu membránu a jej zloženie varíruje v závislosti od typu artérie. *Tunica média* najmenších artérií a arterií pozostáva z jednej vrstvy vaskulárnych hladkých svalových buniek (VSMCs), menšie artérie majú podobnú štruktúru, ale s hrubšou

vrstvou VSMCs. Arterioly a malé artérie sa nazývajú aj rezistentné cievy, pretože prispievajú k vaskulárnej rezistencii a priamo ovplyvňujú krvný tlak. Na opačnom konci spektra sa nachádzajú veľké elastické artérie, pomenované podľa vysokého obsahu elastínu v tunica média. Hladké svalové bunky média kontrahujú a relaxujú lúmen ciev ako odpoveď na rôzne stimuly (cirkulujúce alebo lokálne), regulujú cievny tonus, krvný tok a krvný tlak (6).

Tunica adventícia (vonkajšia ochranná vrstva spojivového tkaniva) obsahuje cievy a nervy vyživujúce artériu (6).

Stena artérie v aterosklerotickom procese

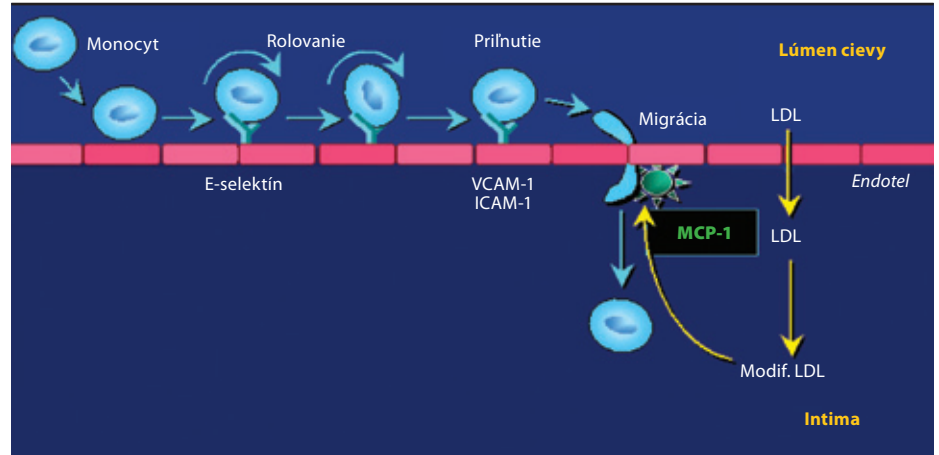
V súčasnosti môžeme rozdeliť **rozvoj aterosklerotického procesu** na **šesť štádií** (štádium I – IV je charakterizované akumuláciou lipidov, spočiatku intracelulárne, neskôr extracelulárne; štádium V je štádiom vzniku fibrózy okolo lipidového jadra s formáciou aterosklerotického plátu; štádium VI – štádium komplikovaného aterosklerotického plátu charakterizovaného ruptúrou, krvácaním a trombózou so vznikom klinických príhod) (6).

Ateroskleróza sa vyvíja desiatky rokov, prakticky od mladosti. Spočiatku sú zmeny diskrétné a týkajú sa predovšetkým endotelovej dysfunkcie. Toto predklinické obdobie je dnes považované za reverzibilné obdobie aterogenézy.

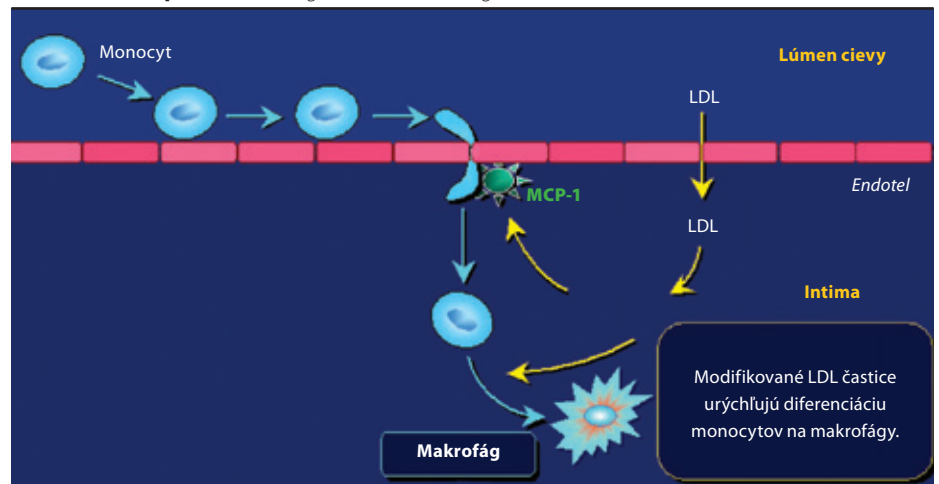
Endotelová dysfunkcia je stav charakterizovaný nerovnováhou medzi faktormi pôsobiacimi kontraktilne a dilatčne, medzi faktormi pôsobiacimi koagulačne a antikoagulačne a medzi inhibítormi a promótormi rastu. Všeobecne ide o generalizovaný defekt všetkých mechanizmov homeostázy zaisťovanej endotelom. Endotelová dysfunkcia je spoločným momentom pôsobenia rozličných rizikových faktorov a vedie k aterogenéze.

V I. štádiu aterosklerotického procesu – vo fáze dysfunkcie a poškodenia endotelových buniek dochádza k zvýšenej permeabilite, ktorá umožňuje urýchlenú penetráciu intimy aterogénnymi lipoproteínmi. Zvyšuje sa adhezivita zápalových buniek (monocytov a T lymfocytov) na endotelové bunky s ich infiltráciou do subendotelového priestoru. Adhezívne interakcie medzi leukocytmi a endotelovými bunkami sprostredkujú špecifické adhezívne molekuly (napr. VCAM-1, ICAM-1) alebo faktory podporujúce priamu migráciu adherovaných leukocytov (MCP-1). Monocyty penetrujúce do intimy sa transformujú na makrofágy alebo na penové bunky bohaté na lipidy. M-CSF (*macrophage*

Obrázok 5. Včasné štádium procesu aterosklerózy: rolovanie monocytov a T buniek, migrácia leukocytov cez endotel (modifikované podľa Charo IF, 1992, a Weisberga, 2000).



Obrázok 6. Modifikované LDL častice urýchľujú diferenciáciu monocytov na makrofágy (modifikované podľa Steinberga, 1989, a Weisberga, 2000).



colony-stimulating factor) zapríčiňuje expresiu scavengerových receptorov a stimuluje mitogenézu makrofágov. Scavengerové receptory internalizujú modifikované LDL častice, za vzniku penových buniek.

V II. štádiu aterosklerotického procesu dochádza k progresívnej akumulácii na lipidy bohatých penových buniek, čo vedie k formovaniu **tukových prúžkov**, ktoré sú najvčasnejšie rozpoznateľnou aterosklerotickou léziou (môžu progredovať, ostať statické alebo regresovať).

III. štádium aterosklerotického procesu je charakterizované extracelulárnym rastom tukových prúžkov.

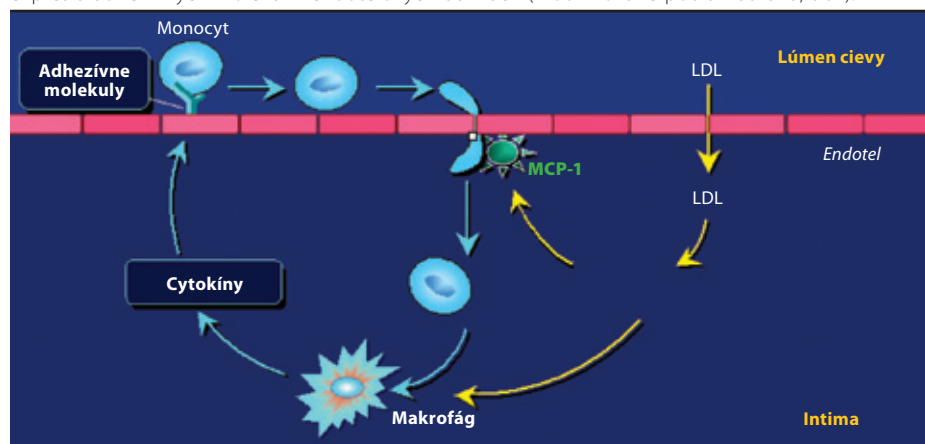
V IV. štádiu aterosklerotického procesu sa formuje **lipidové jadro**. Migrácia vaskulárnych hladkých svalových buniek do intimy a rozklad kolagénových vlákien vedie k formácii **fibróznej čiapky** nad lipidovým jadrom.

V. štádium aterosklerotického procesu. Fibrózna čiapka obsahuje kolagén, proteoglykány a aktivované hladké svalové bunky, je základnou zložkou zrelého aterosklerotického plátu a oddeľuje vysoko trombogénne a na

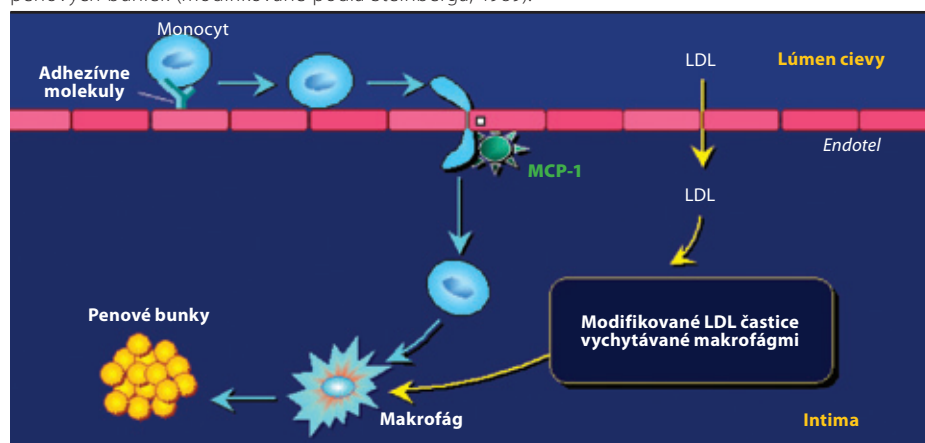
lipidy bohaté jadro od cirkulujúcich trombocytov a ostatných koagulačných faktorov. Ďalšia kumulácia lipidov v lipidovom jadre vedie k **apoptóze (programovanej smrti) penových buniek**.

Výsledkom apoptózy na lipidy bohatých penových buniek je rast **lipidového jadra** s rozvojom **aterosklerotického plátu – indikuje pokročilé VI. štádium aterosklerotického procesu** (tabuľka 1). **Stabilné aterosklerotické pláty** sú charakteristické nekrotickým lipidovým jadrom obaleným hrubou na hladké svalové bunky bohatou fibróznou čiapkou (obrázok 2). Aterosklerotický plát môže spôsobiť komplikácie jednak svojou veľkosťou (redukcia lúmenu a ovplyvnenie krvného toku), jednak tendenciou k ruptúre, ktorá je kľúčovým momentom v transformácii stabilného plátu na **nestabilný – vulnerabilný plát**. Vulnerabilné pláty majú tenkú fibróznou čiapku, vysoký pomer zápalových buniek voči hladkým svalovým bunkám s lipidovým jadrom zaberajúcim viac ako 50 % objemu sklerotického plátu (obrázky 3, 4) (6).

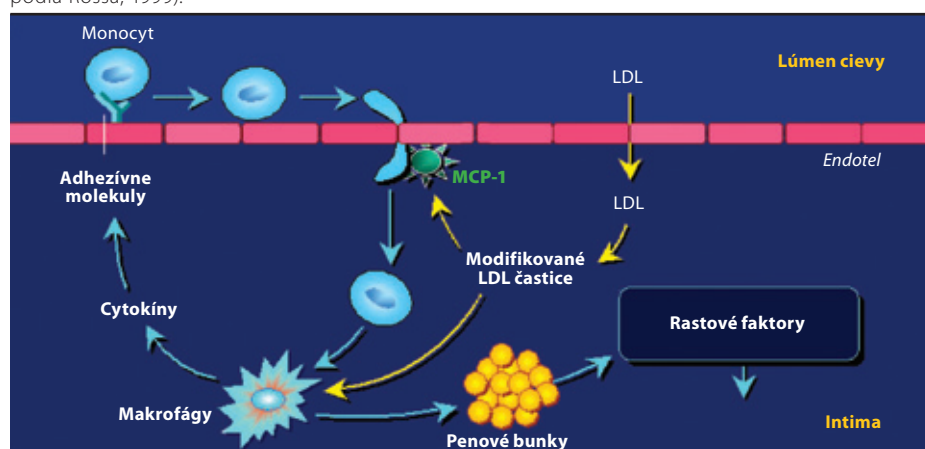
Obrázok 7. Modifikované LDL častice indukujú makrofágy k uvoľňovaniu cytokínov ovplyvňujúcich expresiu adhezívnych molekúl v endotelových bunkách (modifikované podľa Nathana, 1987).



Obrázok 8. Scavengerové receptory makrofágov vychytávajú modifikované LDL častice za vzniku penových buniek (modifikované podľa Steinberga, 1989).



Obrázok 9. Makrofágy a penové bunky produkujú okrem cytokínov aj rastové faktory, ktoré vedú k proliferácii hladkých svalových buniek a zvýšenej produkcii extracelulárnej matrix (modifikované podľa Rossa, 1999).



Úloha buniek v aterogenéze

Endotelové bunky

Endotelové bunky zohrávajú centrálnu úlohu v ovplyvňovaní vaskulárneho „zdravia“ vďaka svojim protizápalovým a antikoagulačným vlastnostiam, ktoré sú sprostredkované molekulou oxidu dusnatého (NO). Molekula bola objavená v roku 1980 izoláciou z makrofágov. NO je syntetizovaný endotelovými bunkami

pod kontrolou enzýmu endotelovej syntázy NO a má mnohopočetné antiaterogénne vlastnosti. Jednak účinkuje ako **silný inhibitor agregácie trombocytov na endotelových bunkách**, ale **redukuje aj nahromadenie zápalových buniek v intime** znížením expresie génov vstupujúcich do tohto procesu. Ide o expresiu génov pre ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), P-selektín a MCP-1 (*monocyte chemoattractant*

protein-1). Existujú údaje, že NO dokáže **redukovať vstup lipidov do intimy** artérie. NO je potentnou protizápalovou molekulou, v závislosti od jeho koncentrácie, môže byť scavengerom, ale aj tvorcom potenciálne deštruktívnych voľných kyslíkových radikálov (VKR).

Včasná detekovateľná štádiu aterosklerózy je charakterizované **znížením dostupnosti NO** v dôsledku jeho zníženej tvorby pri endotelovej dysfunkcii alebo pri jeho zvýšenom odbúravaní. Obidva mechanizmy môžu byť zaujímavé v rozdielnych situáciách. Mnohé rizikové faktory aterosklerózy vedú k poškodeniu funkcie endotelu a k redukcii dostupnosti NO. Napr. pacienti s dyslipidémiou majú redukovanú vazodilatáciu závislú na NO. Redukcia je reverzibilná medikamentóznou hypolipidemickou liečbou. U diabetikov sa tiež vyskytuje endotelová dysfunkcia, ktorá je primárne následkom zníženej produkcie NO. Zvýšený oxidačný stres vedie k zvýšenému odbúravaní NO. Arteriálna hypertenzia a fajčenie sú ďalšími rizikovými faktormi, ktoré sú spojené s redukcii dostupnosti NO. U fajčiarov je endotelová dysfunkcia spôsobená zvýšenou degradáciou NO cestou VKR (superoxid). Peroxynitrit (ONOO⁻) je výsledkom zvýšenej reaktivity medzi NO a superoxidom. Tento silný oxidant sa nachádza vo vysokých koncentráciách v aterosklerotických léziách, výsledkom je oxidatívne poškodenie buniek (7,8,9).

Ďalším dôsledkom endotelovej dysfunkcie je **expresia selektínov a adhezívnych molekúl** (P-selektín, ICAM-1 a VCAM-1). Tieto molekuly priťahujú zápalové bunky a urýchľujú ich migráciu do subendotelového priestoru (10).

Rozdielmi v endotelovej dysfunkcii sa dá vysvetliť aj tendencia k rozvoju aterosklerotických zmien v určitých oblastiach cievneho riečiska. Je to pravdepodobne dôsledok variácií rýchlosti v lokálnom krvnom toku. Napr. v oblastiach s laminárnym prúdením krvi majú endotelové bunky elipsoidný tvar; v cievach s turbulentným prúdením krvi majú polygonálny tvar. Takéto endotelové bunky majú zvýšenú permeabilitu pre LDL-cholesterol a môžu urýchľovať formovanie aterosklerotických lézií.

Zápalové bunky

LDL častice sú schopné z cirkulácie pasívne preniknúť cez tesné spojenia, ktoré viažu susedné endotelové bunky. Pri vyšších koncentráciách **LDL-cholesterolu** je pasívna difúzia vyššia. Ďalšou lipidovou frakciou zaujímavou pre rozvoj aterosklerózy je **lipoproteín(a) – Lp(a)**, ktorý má rovnakú molekulárnu štruktúru ako LDL. Lp(a) je vysoko aterogénny a kumuluje sa

v subendotelovom priestore podobne ako LDL. **Akumulácia lipidov** (hlavne ak sú oxidované) v subendotelovom priestore **stimuluje lokálnu zápalovú reakciu**, ktorá iniciuje a udržiava aktiváciu endotelových buniek. Aktivované endotelové bunky vedú k expresii selektínov a adhezívnych molekúl a k produkcii chemokínov (MCP-1), ktorých expresia je regulovaná prítomnosťou oxidovaných LDL častíc v subendotelovom priestore (11,12,13,14). **Chemokíny** sú zápalové cytokíny, ktoré sú zodpovedné za chemoatrakciu, migráciu a aktiváciu leukocytov.

Prvým štádiom kumulácie zápalových buniek do intimy je „rolovanie“ **monocytov a T buniek** pozdĺž vrstvy endotelových buniek. Fenómén je sprostredkovaný molekulami selektínov, ktoré selektívne viažu ligandy zápalových buniek. **Následná adhézia a migrácia leukocytov** cez endotelovú vrstvu závisí od expresie adhezívnych molekúl ako ICAM-1 a VCAM-1 a ich väzbu na receptory zápalových buniek (15,16). V intime sa **monocyty diferencujú na makrofágy** pod vplyvom chemokínov ako napr. MCS-F (*macrophage colony-stimulating factor*) (17, 18). Tieto molekuly stimulujú aj expresiu scavengerových receptorov, ktoré umožňujú makrofágom pohlcovať oxidované lipidy a vytvárajú makrofágov **penové bunky**, ktoré sú predominantnými bunkami vo včasných štádiách aterosklerotických lézií. **Tvorba scavengerových receptorov** je tiež regulovaná PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ*), jadrovým transkripčným faktorom, ktorý sa nachádza v penových bunkách. Vo včasných štádiách aterosklerózy môžu makrofágy zohrávať úlohu „neutralizátora“ potenciálne škodlivých oxidovaných lipidov. Makrofágy – penové bunky však syntetizujú aj **prozápalové cytokíny a rastové faktory**, ktoré ovplyvňujú evolúciu sklerotického plátu (*osteopontin* a *PDGF* – *platelet-derived growth factor*). Pod vplyvom týchto cytokínov hladké svalové bunky migrujú z médiu do intimy, kde následne produkujú extracelulárnu matriku a podieľajú sa na tvorbe ochrannej fibróznej čiapky (obrázky 5, 6, 7, 8, 9) (19).

Aktivované makrofágy majú vysoký stupeň **apoptózy**, pri ktorej sa z nich **uvolňuje obsah lipidov** (19). Tieto sa stávajú súčasťou jadra sklerotického plátu a podporujú jeho rast. Apoptotické bunky obsahujú vysokú koncentráciu tkanivového faktora, ktorý môže vyvolať trombózu pri expozícii s cirkulujúcimi trombocytmi.

Patologická progresia a dôsledky aterosklerotických lézií sú podmienené dynamickou interakciou medzi zápalovými bunkami (ako odpoveď na kumuláciu lipidov v subendotelovom

priestore) a lokálnou reparatívnou odpoveďou okolitých hladkých svalových buniek.

Hladké svalové bunky ciev

Hladké svalové bunky ciev (VSMCs) sa nachádzajú v *tunica media* artérií a ich hlavnou úlohou je **regulácia cievného tonusu**. Hladké svalové bunky médiu obsahujú veľké množstvo kontraktilných proteínov, vrátane myozínu, alfa-aktínu a tropomyozínu. Tento kontraktilný fenotyp je udržiavaný vplyvom extracelulárnych proteínov v médiu, ktoré pôsobia prostredníctvom integrínov v membráne hladkých svalových buniek ciev. Pri ateroskleróze sú VSMCs ovplyvňované cytokínmi produkovanými aktivovanými makrofágmi a endotelovými bunkami. VSMCs migrujú do intimy a podliehajú fenotypovým zmenám charakterizovaným redukciou obsahu kontraktilných proteínov a zvýšením počtu syntetických organel. Migrácia hladkých svalových buniek z médiu do intimy s následnými zmenami z kontraktilného na „syntetický“ fenotyp bola považovaná za hlavný krok v rozvoji aterosklerózy už v spomínanej modifikovanej hypotéze odpovede na poškodenie. V súčasnosti vieme, že VSMCs v intime aterosklerotického plátu sa veľmi podobajú na VSMCs, ktoré nachádzame vo včasných štádiách vývoja ciev (20). Toto podporuje názor, že **VSMCs intimy zohrávajú skôr reparatívnu úlohu** v aterosklerotickom procese. VSMCs zvyšujú koncentráciu proteínáz a dovoľujú im migráciu do miesta zápalu alebo poškodenia. VSMCs **produkurujú rôzne rastové faktory** – vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF), rastový faktor produkovaný trombocytmi (PDGF), ktoré urýchľujú ich proliferáciu v mieste poškodenia. VSMCs **produkurujú glykoaminoglykany, elastín a izoformy kolagénu 1 a 3**, ktoré sú potrebné na reparáciu ciev a formovanie

fibróznej čiapky nad jadrom aterosklerotической lézie. **Fibrózna čiapka** oddeľuje vysoko trombogénne lipidové jadro sklerotického plátu od cirkulujúcich trombocytov a proteínov koagulačnej kaskády a zabezpečuje stabilitu aterosklerotической lézie. Vzhľadom na to, že VSMCs sú jediné bunky schopné syntetizovať fibróznu čiapku, **zohrávajú hlavnú úlohu v zachovaní stability sklerotického plátu** a ochrane proti potenciálne fatálnym trombotickým následkom aterosklerózy (21).

Interakcia buniek a stabilita aterosklerotической lézie

Včasné štádiá aterosklerózy progredujú bez symptomatológie až do obdobia, keď sa aterosklerotické lézie môžu prejavovať napr. ischémiou alebo nekrozou.

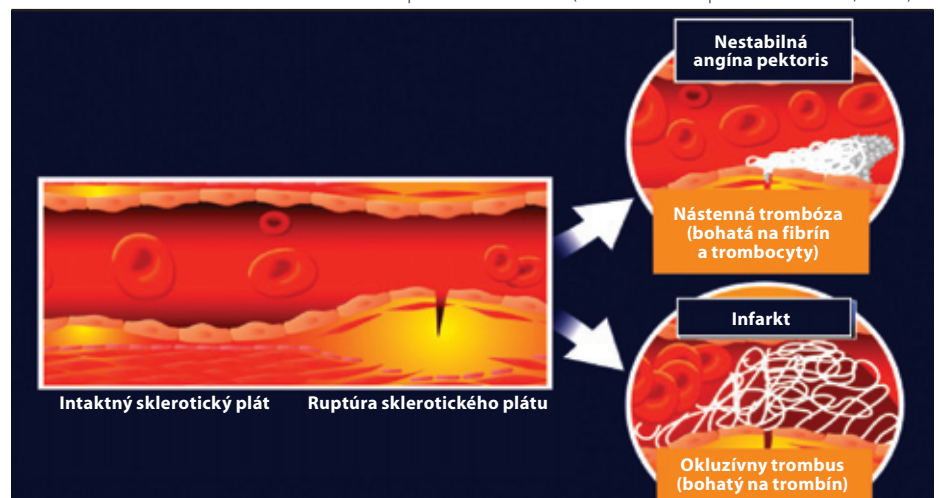
Ako sme spomínali vyššie, penové bunky môžu podliehať apoptóze, najmä pri prítomnosti vysokých koncentrácií oxidovaných LDL častíc. Bunkové zvyšky makrofágov sa stávajú súčasťou zväčšujúceho sa jadra bohatého na lipidy. Zväčšujúci sa sklerotický plát môže viesť k redukcii lúmenu cievy, a v období zvýšených nárokov, napr. pri cvičení, môže znížený prítok krvi cez zredukovaný lúmen spôsobiť ischemické symptómy.

Pokiaľ sa sklerotický plát prezentuje disruptiou fibróznej čiapky, dochádza na trombogénnom lipidovom jadre ku akumulácii a aktivácii trombocytov, depozícií fibrínu a intravaskulárnej trombóze. V závislosti od kolaterálneho krvného toku, rozsahu arteriálneho trombu, ako aj lokálnej fibrinolytickej aktivity môže byť výsledkom oklúzia artérie s nekrozou.

Zápalové bunky v sklerotických plátoch môžu **urýchľovať ruptúru plátu** mnohopočetnými **synergickými mechanizmami**:

- aktivované T bunky produkujú prozápalové cytokíny, ktoré priamo inhibujú proliferáciu

Obrázok 10. Od intaktného sklerotického plátu k trombóze (modifikované podľa Frucharta, 2002).



VSMCs a kompletne poškodzujú syntézu kolagénu. VSMCs v blízkosti aktivovaných T buniek v sklerotických plátoch nie sú schopné zabezpečiť reparáciu extracelulárnej matrix;

- makrofágmi produkované zápalové cytokíny, najmä IL-1 β a TNF- α , súčasne s cytokínmi produkovanými T bunkami, pôsobia synergicky cytotoxicky na VSMCs (deplécia počtu buniek apoptózou). Tieto cytokíny sa nachádzajú vo vysokých koncentráciách vo vulnérabilných sklerotických plátoch;
- aktivované makrofágy indukujú apoptózu VSMCs priamo medzibunkovým kontaktom;
- makrofágy vylučujú metaloproteinázy, ktoré degradujú proteíny fibróznej čiapky. Produkcia metaloproteináz extracelulárnej matrix je regulovaná zápalovými mediátormi ako TNF- α . Zápalové bunky poškodzujú fibróznu čiapku, toto poškodenie nie sú VSMCs schopné kompenzovať.

Všetky tieto črty sú prítomné aj v malých, hemodynamicky nesignifikantných sklerotických plátoch, ktoré sú klinicky "nemé" a angiograficky nepostrehnuteľné. Z klinického hľadiska sa tak zloženie sklerotického plátu javí omnoho dôležitejšie ako samotná veľkosť sklerotického plátu.

Dve formy disrupcie sklerotického plátu

Aterosklerotické pláty začínajú byť život ohrozujúce v čase, keď dochádza k iniciácii **formácie trombu v cievnom lúмене** s následným poškodením krvného toku. Môže sa to udiť ať **dvomi rozdielnymi cestami**:

- **ruptúrou fibróznej čiapky**, s následným kontaktom trombogénnej extracelulárnej matrix fibróznej čiapky a lipidového jadra bohatého na tkanivový faktor s cirkulujúcou krvou
- alebo menej často, **eróziou endotelových buniek pokrývajúcich fibróznu čiapku**, čo tiež môže viesť k tvorbe trombu bohatého na trombocyty. Erózia endotelu sa vyskytuje približne v 30 % akútnych koronárnych syndrómov a často býva prítomná u žien.

Obidve formy disrupcie sklerotického plátu vedú k lokálnej kumulácii a aktivácii trombocytov, so spustením koagulačnej kaskády a s formovaním trombu. Pokiaľ je trombus extenzívny, dochádza ku kompletnej oklúzii cievy (obrázok 10).

Trombus bohatý na trombocyty obsahuje **chemokíny a mitogény** (PDGF a trombín), ktoré

indukujú migráciu a proliferáciu VSMCs z média do aterosklerotického plátu a **transformačný rastový faktor β** , ktorý prispieva k hojeniu lézie. Trombocyty obsahujú vo svojich bunkových membránach **CD40**, ktorý zabezpečuje lokálnu aktiváciu endotelových buniek, výsledkom čoho je prísun väčšieho množstva zápalových buniek do lézie a urýchlenie cyklu zápalu, ruptúry a trombozy.

Avšak ruptúra alebo erózia fibróznej čiapky **nemusi viesť vždy ku oklúzii cievy**. Viac ako 70 % sklerotických plátov zapríčínujúcich vysoký stupeň stenózy má histologické príznaky svedčiace pre **subklinickú ruptúru sklerotického plátu s následnou reparáciou**. Ruptúra neokluzívneho sklerotického plátu vedie ku **formovaniu novej fibróznej čiapky** nad organizovaným trombom, čo síce restabilizuje léziu, ale vedie k výraznému zväčšeniu veľkosti aterosklerotického plátu. Pokiaľ sa táto situácia udeje náhle, je veľmi malá príležitosť na remodeláciu artérie a zhojená lézia vedie k rozvoju ischemickej symptomatológie. To môže vysvetľovať, prečo sa u pacientov s doposiaľ normálnou toleranciou námahy objavujú symptómy stabilnej angíny pectoris (22).

Čiže **aterosklerotické pláty** sa môžu **zväčšovať dvomi spôsobmi**:

- prvým je zväčšovanie veľkosti plátu **v dôsledku apoptózy penových buniek** s následnou **inkorporáciou plátu do nekrotického lipidového jadra**;
- druhým spôsobom je postupné zväčšovanie veľkosti plátu opakovanými **tichými epizódami ruptúry** alebo **erózie sklerotického plátu s následnou reparáciou** (22).

Záver

Napriek množstvu nových informácií a poznatkov ostávajú mnohé otázky týkajúce sa iniciácie a progresie aterosklerózy ešte stále otvorené. Keby sme chceli odpovedať na otázku, kde sa v poznaní etiopatogenézy aterosklerózy nachádzame, dalo by sa odpovedať známym citátom: *To nie je koniec. To nie je dokonca ani začiatok konca. Dúfajme, že je to snáď aspoň koniec začiatku.*

Literatúra

1. Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 687–693.
2. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000; 102: 3137–3147.

3. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97: 596–601.
4. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488–2496.
5. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
6. Fruchart JC. Handbook of dyslipidemia and atherosclerosis. Elsevier Science Limited 2002.
7. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001; 85: 342–350.
8. Poredoš P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2001; 7: 276–280.
9. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42 (7):1149–1160.
10. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 4219–4225.
11. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989; 320 (14): 915–924.
12. Hoi H, Kuqivama K, Oka H, et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombotic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation* 2000; 102 (6): 670–676.
13. Colomé C, Martínez-González J, Vidal F, et al. Small oxidative changes in atherogenic LDL concentrations irreversibly regulate adhesiveness of human endothelial cells: effect of the lazaroid U74500A. *Atherosclerosis* 2000; 149 (2):295–302.
14. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, et al. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 11: 1987–1994. Charo IF. Monocyte-endothelial cell interactions. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 335–343.
15. Kim I, Moon SO, Kim SH, et al. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. *J Biol Chem* 2001; 276 (10): 7614–7620.
16. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354 (6): 610–621.
17. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res* 2004; 95 (9): 858–866.
18. Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987; 79: 319–326.
19. Shanahan CM, Weissberg PL. Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 333–338.
20. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844–2850.
21. Weissberg PL. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart*. 2000; 83 (2): 247–252.

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, špecializovaná lipidologická ambulancia, Metabol KLINIK s.r.o., MED PED centrum
Cukrová 3, 811 08 Bratislava
metabol.klinik@zoznam.sk

