



UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



III. interní – kardiologická klinika

Filip Kratochvíl

Rizikové faktory aterosklerózy
Risk factors of atherosclerosis

Diplomová práce

Praha, říjen 2006

Autor práce: Filip Kratochvíl

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Petr Ošťádal, PhD.**

Pracoviště vedoucího práce: **III. Interní – kardiologická klinika**

FNKV

Datum a rok obhajoby:

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně za pomoci vedoucího diplomové práce a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 27. září 2006

Filip Kratochvíl

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval III. interní – kardiologické klinice FNKV za dobrou spolupráci a zvláště svému vedoucímu diplomové práce Doc. MUDr. Petru Ošťádalovi, PhD za ochotu a vstřícnost , cenné rady, připomínky a odborné rady při přípravě mé diplomové práce.

Obsah

OBSAH	4
ÚVOD	6
1. STRUKTURA A FUNKCE SLOŽEK CÉVNÍ STĚNY	7
1.1 STRUKTURA CÉVNÍ STĚNY	7
1.2 FYZIOLOGICKÉ FUNKCE JEDNOTLIVÝCH SOUČÁSTÍ INTIMY.....	8
1.2.1 Endoteliální buňky.....	8
1.2.2 Buňky hladké svaloviny.....	10
1.2.3 Makrofágy	11
1.2.8 Extracelulární matrix	11
2. TEORIE VZNIKU ATEROSKLERÓZY	13
2.1 LIPIDOVÁ TEORIE.....	13
2.2 TEORIE ENDOTELIÁLNÍHO POŠKOZENÍ	13
2.3 SJEDNOCENÁ TEORIE ATEROSKLERÓZY	14
2.3.1 Faktory modifikující rozvoj endoteliální dysfunkce	15
2.4 INFEKČNÍ TEORIE ATEROSKLERÓZY	17
2.5 ZÁNĚTLIVÁ TEORIE ATEROSKLERÓZY	17
2.6 VÝZNAM FYZIKÁLNÍCH FAKTORŮ V ROZVOJI ATEROSKLERÓZY	19
3. PATOGENEZA ATEROSKLERÓZY	24
3.1 ÚLOHA LIPOPROTEINŮ V PATOGENEZE ATEROSKLERÓZY.....	24
3.1.1 Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL)	24
3.1.2 Chemicky modifikované lipoproteiny.....	25
3.1.3 Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL)	25
3.2 ÚLOHA ENDOTELOVÝCH BUNĚK V PATOGENEZE ATEROSKLERÓZY	25
3.3 ÚLOHA MONOCYTŮ-MAKROFÁGŮ V PATOGENEZE ATEROSKLERÓZY	27
3.3.1 Matrixové metaloproteinázy	27
3.3.2 Kumulace lipidů v makrofágu.....	28
3.4 ÚLOHA BUNĚK HLADKÉHO SVALU V PATOGENEZE ATEROSKLERÓZY	29
3.5 DALŠÍ FAKTORY V PATOGENEZE ATEROSKLERÓZY	29
3.6 SLOŽENÍ ATEROSKLEROTICKÉHO PLÁTU	29
3.6.1 Stabilní plát.....	31
3.6.2 Nestabilní plát.....	31
3.6.3 Stabilizace aterosklerotického plátu	32
4. RIZIKO A RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY	34
4.1 RIZIKO	34
4.2 RIZIKOVÝ FAKTOR	34
4.2.2 Ovlivnitelný rizikový faktor.....	35
4.3 KREVŇÍ LIPIDY	37
4.3.1 Cholesterol a triglyceridy	38
4.3.2 Lipoprotein(a) (Lp(a))	41
4.3.3 Prodloužená postprandiální lipidemie.....	42
4.3.4 Malé denzní LDL.....	42
4.3.5 Apolipoprotein AI, apolipoprotein B100.....	43
4.3.6 Vztah krevních lipidů k extrakoronárním formám aterosklerózy.....	43
4.4 KOUŘENÍ	44
4.5 ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE	44
4.6 PORUCHA METABOLISMU GLUKÓZY	47

4.6.1 <i>Hyperinzulinismus a inzulinová resistance</i>	47
4.6.2 <i>Diabetes mellitus</i>	49
4.7 FYZICKÁ INAKTIVITA.....	51
4.8 OBEZITA	52
4.9 MEDIÁTORY ZÁNĚTU	55
4.10 HOMOCYSTEIN.....	56
4.10 RIZIKOVÉ FAKTORY VE VZTAHU K LOKALIZACI ATEROSKLERÓZY	57
4.11 MOŽNOSTI PRŮKAZU ATEROSKLERÓZY	59
5. STANOVENÍ GLOBÁLNÍHO RIZIKA	65
ZÁVĚR.....	70
SOUHRN.....	72
SUMMARY.....	73
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	74
SEZNAM OBRÁZKŮ.....	76
SEZNAM TABULEK	77

Úvod

Téma své diplomové práce jsem si vybral na základě svého zájmu o tuto problematiku.

Ateroskleróza je multifaktoriální onemocnění cévní stěny vznikající v důsledku interakce metabolických a strukturálních vlastností cévní stěny, krevních komponent a hemodynamických sil. Je to dlouhodobě probíhající zánětlivý proces, který postihuje vnitřní stěnu tepny poškozenou chemickými, fyzikálními či biochemickými vlivy a vede ke vzniku změn ve struktuře cévní stěny v důsledku fibroproliferativního zánětu.

Termín arterioskleróza byl poprvé použit v roce 1829 k popisu kalcifikací ve stěně arterií. Pojem ateroskleróza pak byl použit v roce 1904 k popisu lipidových depozit v arteriosklerotické arterii. Objev vztahu mezi klinickými symptomy infarktu myokardu, aterosklerózou a trombózou koronárních arterií učinil v roce 1912 James Herrick.

Ateroskleróza je proces podílející se patofyziologickými mechanismy na vzniku orgánových změn, které se klinicky manifestují závažnými komplikacemi, jako jsou ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin nebo ischemická cévní mozková příhoda. Vzájemné působení řady rizikových faktorů může podmiňovat nejen vznik aterosklerózy, ale i její rychlejší postup a šíření do dalších oblastí.

1. Struktura a funkce složek cévní stěny

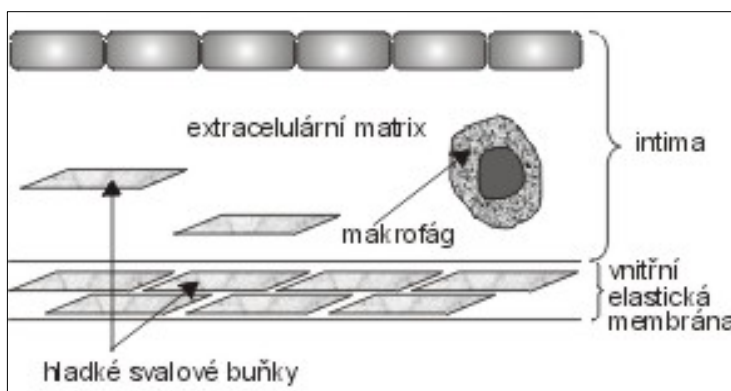
1.1 Struktura cévní stěny

Vnitřní výstelku cévní stěny tvoří jediná vrstva endoteliálních buněk. Část cévní stěny, obsahující endoteliální buňky a subendoteliální prostor mezi endotelem a medií, se souhrnně nazývá intima (obr. 1). Povrch endoteliálních buněk (směrem do cévního lumen) je pokryt vrstvou polysacharidů, glykosaminoglykanů a glykoproteinů. Endoteliální buňky obsahují i kontraktilní elementy (aktin, myozin, tropomyozin a a-actinin), uspořádané do několika struktur, které se podílejí také na remodelaci endotelu, imobilizaci bílkovin v buněčné membráně a na regulaci propustnosti endotelu pro organické molekuly a buňky. Pod endoteliálními buňkami obsahuje intima pojivovou tkáň, elastická vlákna, malé množství myointimálních buněk, které jsou podobné buňkám hladké svaloviny a ojedinělé makrofágy. Hladké svalové buňky jsou dvojího fenotypu: kontraktilního a syntetického. Až 60 % objemu intimy tvoří extracelulární matrix, syntetizovaná a secernovaná jak endoteliálními buňkami, tak i buňkami hladké svaloviny a makrofágy. Obsahuje proteoglykany (chondroitin sulfát, dermatan sulfát a heparin sulfát), které jsou v kontaktu s dalšími bílkovinami matrix, jako jsou kolagen, elastin, fibronectin a laminin. Obsah proteoglykanů se zvyšuje s věkem a stoupá také v průběhu rozvoje aterosklerózy. Kolagen je v intimě syntetizován intimálními buňkami (typ III kolagenu) a buňkami hladké svaloviny (typ I kolagenu, jehož podíl se zvyšuje se stoupajícím věkem). Elastická vlákna jsou tvořena elastinem, syntetizovaným buňkami hladké svaloviny i buňkami endoteliálními. Níže ležící media obsahuje elastickou tkáň a buňky hladké svaloviny. V arteriích muskulárního typu (např. koronární arterie) je intima od medie oddělena tenkou vnitřní elastickou membránou. V arteriích elastického typu (např. aorta) je pod intimou vrstva tunica media, obsahující elastickou tkáň a hladké svalové buňky.[1]

Povrch cévy je kryt adventicií tvořenou fibrilárním vazivem s kolagenními a elastickými vlákny, které se na povrchu cévy síťovitě překřížují a přecházejí do

vaziva v nejbližším okolí cévy, čímž ji pružně fixují. Od medie bývá adventicie oddělena zevní elastickou membránou. Ta na tepnách některých oblastí (např. mozek) chybí.

Protože stěny tepen jsou relativně silné, nestačí pro ně přívod kyslíku a živin difúzí z protékající krve. Výživu a kyslík pro stěny tepen přivádějí cévy, které se souborně označují jako vasa vasorum. Pocházejí buď přímo z tepny, kterou zásobují, nebo z tepny v nejbližším okolí. Vasa vasorum se větví hlavně v adventicii a ve vnějších vrstvách medie. [2]



Obr. 1 Struktura intimy [1]

1.2 Fyziologické funkce jednotlivých součástí intimy

1.2.1 Endoteliální buňky

Endotelové buňky tvoří jednoduchou vrstvu buněk vystýlající vnitřek cév. Nepovažují se za pravý epitel, protože vznikají z mezenchymu. Mají protáhlý polygonální tvar, obsahují četné pinocytové vakuoly a vytvářejí komplexní spoje s buňkami sousedními. Obsahují dále Weibel-Paladeova tělíska (0,1 x 3 μm), která skladují von Willebrandův faktor. Strukturální a funkční integrita endotelových buněk (= endothelium) je základním předpokladem pro homeostázu stěny cévní a krevní cirkulace.

Základní funkce endoteliálních buněk je regulace permeability, udržení nesmáčivého a antitrombogenního povrchu, včetně kontroly hemostázy, syntéza extracelulární matrix intimy, regulace cévního tonu a regulace remodelačních

a reparačních procesů. Endoteliální buňky jsou metabolicky aktivní, produkují celou řadu působků.[1]

Tab. 1 Vlastnosti a funkce endotelu [3]

<i>Udržování permeability bariér</i>
<i>Syntéza antikoagulačních a antitrombotických molekul</i> - prostacyklin - trombomodulin - aktivátor plasminogenu - molekuly podobné heparinu
<i>Syntéza protrombotických molekul</i> - von Willebrandův faktor - tkáňový faktor - inhibitor aktivátoru plasminogenu
<i>Tvorba extracelulární matrix</i> - kolagen, proteoglykany
<i>Modulace krevního proudu (reaktivity cév)</i> - vazokonstriktory: endotelin, enzym konvertující angiotenzin - vazodilatátory: oxid dusnatý, prostacyklin
<i>Regulace zánětlivých a imunitních procesů</i> - IL-1, IL-6, IL-8 - adhezní molekuly - histokompatibilní antigeny
<i>Regulace růstu buněk</i> - stimulatory růstu: PDGF, FGF, CSF - inhibitory růstu: heparin, TGFb
<i>Oxidace LDL</i>

IL - Interleukin, PDGF - Platelet-derived Growth Factor, FGF - Fibroblast Growth Factor, CSF - Colony Stimulating Factor, TGFb - Transforming Growth Factor beta, LDL - Low Density Lipoprotein

Regulace permeability

Přes zdravý endotel přechází nejen voda, ionty a živiny, ale i makromolekuly - bílkoviny krevní plazmy a lipoproteiny a také některé buňky. Transportovány jsou řadou mechanismů: transcytóza, pomocí vezikul, paracelulárních kanálků, intercelulární junkce atd. Rychlost transportu je závislá na plazmatické koncentraci, velikosti a náboji molekul, ale také na krevním tlaku, věku a dalších faktorech. Endoteliální buňky mají na svém povrchu také receptory

pro LDL (low density lipoprotein) cholesterol, histamin a inzulin a nespecifická vazebná místa pro některé hormony a léky.

Antitrombogenní a antiadherentní povrch

Membrána endoteliálních buněk obsahuje trombomodulin, který váže trombin a mění ho na aktivátor proteinu C (aktivovaný protein C inaktivuje faktory Va a VIIIa a působí tak proti tvorbě trombu). Endoteliální buňky syntetizují glykosaminoglykany (které inaktivují faktor X a trombin) a aktivátor plazminogenu. Na funkční endotel neadherují trombocyty ani leukocyty, dokonale nesmáčivý povrch zajišťuje kromě negativního elektrostatického náboje i sekrece oxidu dusnatého a prostacyklinu (inhibuje agregaci trombocytů).

Udržování cévního tonu

Optimální cévní tonus je udržován syntézou vazodilatačních a vazokonstrikčních působků. Vazodilatačně působí oxid dusnatý (NO), prostacyklin, endoteliální hyperpolarizující faktor (EDHF) a typ C natriuretického peptidu. NO působí vazodilataci aktivací guanylátcyklázy svalových buněk. Vazokonstrikční látkou syntetizovanou v endotelu je především endotelin (aktivace kalciových kanálů buněk hladké svaloviny a stimulace jejich kontraktálních myofibril), dále tromboxan A₂ a prostaglandin H₂.

Syntéza a sekrece cytokinů a růstových faktorů

V průběhu prvního stadia rozvoje aterosklerózy při endoteliální dysfunkci syntetizují endoteliální buňky dále řadu působků, které modifikují další progresi aterosklerotické léze: cytokiny, chemotaktické a růstové faktory pro monocyty, colony stimulating factor (CSF) pro makrofágy a další.

1.2.2 Buňky hladké svaloviny

Funkce hladkých svalových buněk ve zdravé intimě není zcela jasná. Jsou jim přisuzovány následující funkce:

- syntéza extracelulární matrix intimy; může se uplatňovat v rozvoji

- aterosklerózy a také restenózy po angioplastice,
- schopnost proliferace; na svém povrchu exprimují receptory růstových faktorů, které stimulují proliferaci; k tomu může dojít jak v průběhu aterosklerózy, tak při chirurgickém zákroku na cévě,
 - vylučování lipoproteinů; na svém povrchu mají LDL receptory, kterými získávají pro svoji potřebu cholesterol. [1]

1.2.3 Makrofágy

Zdravá intima obsahuje jen velmi málo makrofágů, jejich počet ale vzrůstá při jejím zesílení a během aterogeneze. Hlavní funkce makrofágů v intimě jsou:

- remodelace intimy: tu ovlivňuje syntéza proteináz (metaloproteináz, kolagenáz, elastáz), které modifikují strukturu extracelulární matrix, a syntéza růstových faktorů pro endoteliální a hladké svalové buňky,
- reakce na zánět, včetně scavengerové funkce: fagocytóza a odstraňování odumřelých buněk, imunitních komplexů, plazmatických bílkovin a lipoproteinů, sekrece cytokinů pro lymfocyty v místě poškození endotelu,
- imunitní odpověď: vazba a prezentace antigenů, produkce cytokinů a růstových faktorů jako součást odpovědi na zánět,
- v průběhu aterogeneze mohou akumulovat oxidované LDL a přeměnit v pěnové buňky. [1]

1.2.8 Extracelulární matrix

Extracelulární matrix je především strukturální složkou intimy. Její další funkce jsou:

- zajištění fyziologické permeability cévní stěny, včetně transferu esenciálních nutrientů. Intima obsahuje prakticky všechny bílkoviny krevní plazmy, obsah bílkovin závisí především na jejich krevní koncentraci a na velikosti jejich molekuly, nativní LDL mají afinitu k chondroitin sulfátu

proteoglykanů, jejich koncentrace v intimě se ale zvyšuje především v závislosti na jejich koncentraci v krvi,

- regulace buněčné proliferace, heparin sulfát může regulovat (inhibovat) buněčnou proliferaci vazbou některých růstových faktorů. [1]

2. Teorie vzniku aterosklerózy

V minulosti existovaly dvě hlavní teorie vzniku aterosklerózy: teorie lipidová a teorie endoteliálního poškození, které byly později spojeny do tzv. „sjednocené hypotézy aterosklerózy“. V devadesátých letech 20. století vznikla infekční teorie aterosklerózy. Tato teorie je dnes de facto již opuštěna. Dnes se do popředí dostává zánětlivá teorie aterosklerózy. Všechny tyto teorie mají mnoho společných rysů a do značné míry se prolínají. Velký význam v rozvoji aterosklerózy mají ale také fyzikální faktory, které rozhodují především o lokalizaci aterosklerotického ložiska.

2.1 Lipidová teorie

Lipidová teorie předpokládá, že primární příčinou aterosklerózy je akumulace lipidů, především lipoproteinů o nízké hustotě (LDL, low density lipoprotein), ale i lipoproteinů o intermediární hustotě (IDL, intermediate density lipoprotein) a lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL, very low density lipoprotein), v cévním endotelu. Jejich zvýšený průnik je dán především jejich zvýšenou koncentrací v krvi. V endotelu jsou lipoproteiny ve zvýšené míře vychytávány makrofágy a buňkami hladké svaloviny cestou jejich specifických i nespecifických receptorů. Tím dochází k nadměrné akumulaci lipidů intracelulárně a k přeměně makrofágů na pěnové buňky jako základ aterosklerotického ložiska.[1]

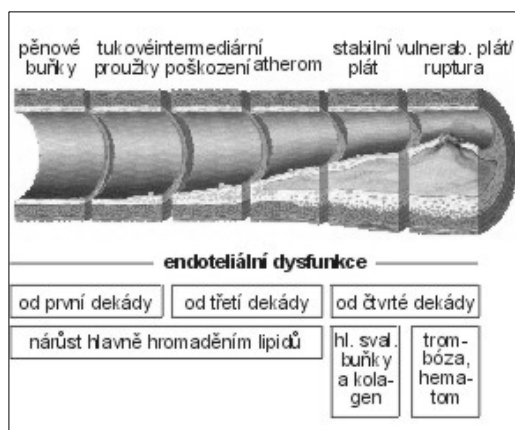
2.2 Teorie endoteliálního poškození

Tato Rossova teorie předpokládala, že prvotní příčinou rozvoje aterosklerózy je poškození cévního endotelu. Na něj adherují trombocyty, které uvolňují řadu faktorů (především PDGF) a které stimulují proliferaci hladkých svalových buněk a syntézu extracelulární matrix. Chemotaktické faktory atrahují monocyty, které se transformují v makrofágy, a samy makrofágy i hladké svalové buňky syntetizují PDGF. Ukládání lipidů do aterosklerotického ložiska je podle této teorie sekundární záležitostí.[1]

2.3 Sjednocená teorie aterosklerózy

Sjednocená teorie aterosklerózy neboli teorie **endoteliální dysfunkce** (obr. 2) , vychází z předpokladu, že základním krokem v rozvoji aterosklerózy je diskrétní poškození endotelu, tedy endoteliální dysfunkce. Jde většinou o lokalizované postižení endotelu, kdy není porušena jeho integrita, ale jsou alterovány jeho funkce a endoteliální buňky mají zvýšený obrat a zvýšenou propustnost pro některé molekuly. Vzniká nerovnováha mezi vazoaktivními mechanizmy (vazokonstriční × vazodilatační) a hemokoagulačními působky (prokoagulační, protrombotické × antikoagulační, antitrombotické). Výsledkem je převaha vazokontričních a protrombotických pochodů a aktivace zánětlivých a proliferačních dějů. Dochází mimo jiné ke zvýšené adhezenci trombocytů a jejich agregaci se zvýšeným uvolňováním růstových a proliferačních faktorů (především PDGF, který stimuluje proliferaci buněk hladké svaloviny). Chemotaktické faktory přitahují další monocyty, které se transformují v makrofágy. Lipoproteiny snáze pronikají poškozeným endotelem do subendoteliálních prostor a masivně infiltrují cévní stěnu, kde jsou oxidovány. Oxidované lipoproteiny dále aktivují makrofágy a proces aterosklerózy progreduje. Na konci těchto pochodů je pak fibro-ateromová léze, nebo ruptura či fisurace plátu s nasedající trombózou a obliterací postižené arterie.

Endoteliální dysfunkci navozuje celá řada podnětů, především kouření, dyslipoproteinemie, diabetes mellitus, hypertenze a hyperhomocysteinemie (obr. 3). Dále se uplatňují např. vlivy virů, bakterií, imunitních komplexů, toxinů a léčiv, zejména cytostatik, méně často jde o mechanické poškození endotelu. Velmi významným faktorem, který sám o sobě vyvolává endoteliální dysfunkci, je přímé toxické působení lipoproteinů (především LDL) na endotel při jejich zvýšené koncentraci v krvi. Vysoká koncentrace LDL tak sama o sobě může nastartovat proces endoteliální dysfunkce a aterosklerózy. Typickým příkladem je onemocnění nazývané familiární hypercholesterolemie, kdy bez dalších rizikových faktorů probíhá akcelerovaná ateroskleróza a ICHS (ischemická choroba srdeční).[1]



Obr. 2 Vývoj aterosklerózy (Stary, 1995; materiál "IMPPACT", BMS ČR)[1]

2.3.1 Faktory modifikující rozvoj endoteliální dysfunkce

a) Oxid dusnatý - NO

Oxid dusnatý je syntetizován a uvolňován endoteliálními buňkami (obsahují syntázu oxidu dusnatého, eNOS). NO je hlavní vazodilatační faktor, zprostředkující acetylcholin dependentní relaxaci cévy. Za hlavní stimulus pro jeho syntézu in vivo je považován „shear stress“, dalšími stimuly jsou např. pokles tenze kyslíku nebo estrogeny. Funkcí NO není jen relaxace hladkých svalových buněk cévní stěny, ale také inhibice adheze a agregace trombocytů a inhibice proliferace hladkých svalových buněk. NO tlumí syntézu chemotaktického faktoru pro monocyty a blokuje adhezi neutrofilů k endotelu. Může reagovat se superoxidovým radikálem a s organickými hydroperoxidy a chránit tak lipidy (LDL) před oxidací. Jeho nedostatečná sekrece nebo zvýšená degradace má za následek poruchu vazodilatace, prozánětlivé, proagregační a prokoagulační pochody v endotelu a tím rozvoj endoteliální dysfunkce. Jeho snížená dostupnost v ateroskleroticky změněné cévě nemusí být jen důsledkem snížené syntézy, ale také jeho zvýšené spotřeby v reakci s peroxidovým lipidovým radikálem a se superoxidem. Nedostatečná syntéza NO (např. v místech větvení arterií - nízký shear stress) má celou řadu závažných důsledků:

- Zvyšuje se sekrece chemotaktického proteinu pro monocyty (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1) a faktoru stimulujícího kolonie

monocytů (M-CSF, macrophage colony stimulating factor). Dochází k proliferaci makrofágů, tvorbě prozánětlivých cytokinů a adhezních molekul. M-CSF zvyšuje expresi scavengerových receptorů pro oxidované a chemicky modifikované LDL na povrchu monocytů.

- Zvyšuje se vstup monocytů do cévní stěny a jejich proliferace, zvyšuje se akumulace LDL a tvorba pěnových buněk.
- Dochází ke zvýšené peroxidaci lipoproteinů a zvýšené adhezi a agregaci trombocytů.
- Zvyšuje se proliferace hladkých svalových buněk s rozvojem neointimální hyperplazie.

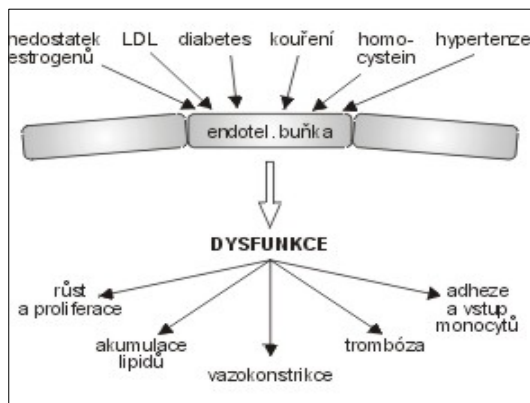
b) Endotelin

Je to vazoaktivní peptid syntetizovaný nejen endoteliálními buňkami, ale i jinými tkáněmi. Způsobuje kontrakci hladkých svalových buněk, jeho efekt nastupuje pozvolna a je protrahovaný. Jeho koncentrace v krvi bývá při ateroskleróze zvýšená.

c) Růstové faktory a cytokiny

Progrese aterosklerotické léze má typické známky zánětu. Pod endotel vstupují monocyty, které se mění v makrofágy a ty se dále akumulací oxidovaných LDL přeměňují na pěnové buňky. Dochází k proliferaci makrofágů a hladkých svalových buněk, degradaci extracelulární matrix a k infiltraci léze T-lymfocyty. Tyto změny jsou zprostředkovány i chemotaktickými faktory. Patří k nim např. PDGF, indukující růst a dělení buněk pojivové tkáně (fibroblasty, hladké svalové buňky) a TGF-beta, indukující syntézu nové pojivové tkáně. PDGF i TGF-beta jsou syntetizovány makrofágy, trombocyty a zřejmě i endoteliálními buňkami. Makrofágy dále produkují IL-1 a tumor nekrotizující faktor (TNF-alfa, tumor necrosis factor alfa), které stimulují proliferaci hladkých svalových buněk. Hladké svalové buňky syntézového fenotypu produkují řadu růstových faktorů a receptorů vázajících tyto faktory a jsou zodpovědné za syntézu nové extracelulární matrix v průběhu procesu aterosklerózy. Cytokiny,

především cévní endoteliální růstový faktor (VEGF, vascular endothelial growth factor) a základní fibroblastový růstový faktor (bFGF, basic fibroblast growth factor), indukují angiogenezi.[1]



Obr. 3 Endoteliální dysfunkce: hlavní příčiny a důsledky [1]

2.4 Infekční teorie aterosklerózy

Koncem první poloviny devadesátých vznikla tzv. infekční teorie aterosklerózy, která předpokládala, že základním etiologickým agens, vyvolávajícím endoteliální dysfunkci a zánětlivou reakci v cévní stěně, jsou chronické bakteriální a virové infekce. Za možné etiologické agens byly považovány především *Chlamydia pneumoniae* a Cytomegalovirus, dále pak *Helicobacter pylori*, herpetické viry a další. [1]

Další výzkum však infekci jako patogenetický činitel aterosklerózy neprokázal a dnes je de facto opuštěna.

2.5 Zánětlivá teorie aterosklerózy

Je dobře známa řada tzv. klasických rizikových faktorů vývoje aterosklerózy. Přesto se však nepodařilo prokázat, že tyto změny mohou vysvětlit patogenezí tepenného kornatění. Od počátku devadesátých let se však množí zprávy o pravděpodobně jednom z klíčových faktorů vývoje aterosklerózy. Tímto faktorem je zánět. Důvodem k těmto názorům byla histologická a imunochemická analýza vzorků postižených cév a vyšetření krve pacientů trpících aterosklerózou. V aterosklerotických plátech jsou nacházeny monocyty/makrofágy, často

aktivované, které secernují řadu prozánětlivých faktorů a na svém povrchu exprimují molekuly HLA (human leukocyte antigen) II. třídy, sloužící k prezentaci antigenu Th-lymfocytům. Monocyty/makrofágového původu jsou rovněž tzv. pěnové buňky hromadící v sobě tukové elementy. Ateromy obsahují různé množství T-lymfocytů, které v počátečních fázích onemocnění patří zpravidla k Th1 subpopulaci a produkují INF-gama (interferon gama), TNF-alfa a IL-2 (interleukin). V pozdějších fázích hemodynamicky významné aterosklerózy jsou T-lymfocyty zastoupeny především Th2 subpopulací, secernující IL-4, 5 a 6. Tyto molekuly jsou potom společně s dalšími cytokiny (IL-1 a 8), řadou enzymů (např. metaloproteinázy) a dalšími prozánětlivými molekulami (histamin, serotonin) nacházeny v aterosklerotických plátech. V místě aterosklerotických lézí dochází dále k aktivaci endotelií, které na svém povrchu exprimují celou řadu adhezivních molekul, umožňujících migraci zánětlivých buněk do stěny postižené cévy. V séru nemocných s aterosklerózou bývá nacházena zvýšená koncentrace některých cytokinů (IL1 a 6), které stimulací hepatocytů vedou k elevaci koncentrací proteinů akutní fáze (fibrinogen, CRP (C-reaktivní protein), sérový amyloid A). Tyto látky jsou popisovány jako další nezávislé rizikové faktory aterosklerózy.

Co je však stimulem pro spuštění zánětlivých mechanismů a jaké antigeny aktivují buňky imunitního systému je stále předmětem výzkumu. Infekční teorie aterosklerózy nebyla prokázána.

Dalším uvažovaným patogenetickým činitelem je autoimunitní zánět. Za autoantigen, který by se mohl při patogeneze aterosklerózy uplatňovat, považuje pozměněná, především oxidovaná molekula LDL. Oxidované LDL aktivují endotel, T-lymfocyty a makrofágy, kterými jsou poté fagocytovány a způsobují jejich postupnou přeměnu v pěnové buňky. Fagocytóza je potencována autoprotilátkami proti těmto molekulám, které vytváří většina nemocných s aterosklerózou. [4]

2.6 Význam fyzikálních faktorů v rozvoji aterosklerózy

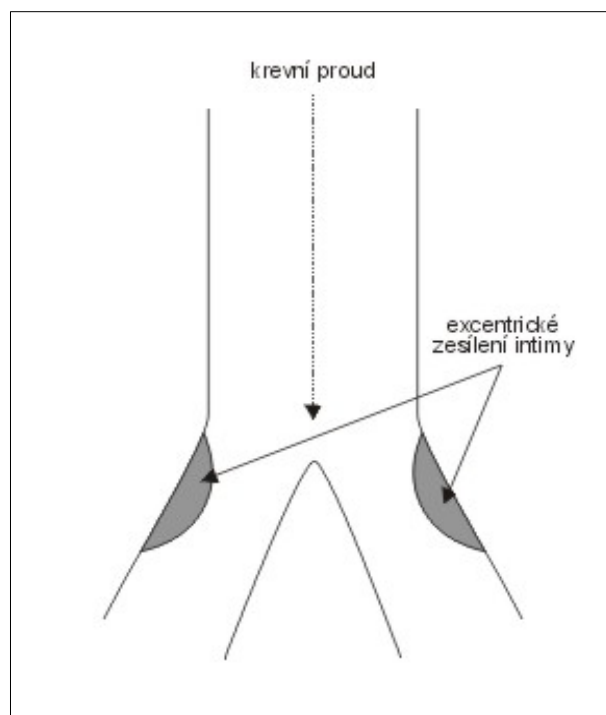
Všechny výše popsané teorie aterosklerózy mají jeden závažný nedostatek: nevysvětlují, proč je aterosklerózou v celkovém součtu postiženo pouze několik metrů délky arterií, ačkoliv vlivu LDL, diabetu, homocysteinu, hypertenze, kouření, imunitním, infekčním a dalším vlivům je vystaveno několik kilometrů cév. Lipidy by teoreticky měly akumulovat difuzně v celé délce cévního řečiště. Tukové proužky lze nalézt v řadě míst arteriálního řečiště, nejvíce jich ale bývá v místech větvení arterií. V těchto místech jejich vývoj pokračuje (kontinuálně či intermitentně) za vzniku fibrózních plátů nebo ateromů, zatímco v jiných místech proces aterogeneze dále neprogreduje. Ateroskleróza nepostihuje difuzně všechny arterie, jde pouze o lokalizovaný proces, přičemž aterosklerotická ložiska mají predilekční místa svého vzniku. Takovými typickými predilekčními místy jsou především místa větvení arterií.

Nejčastějšími místy výskytu jsou:

- aorta: oblouk aorty, horní okraj Valsalvových sinů a místa odstupu velkých krčních arterií, bifurkace břišní aorty,
- femorální, tibiální a popliteální arterie: místa větvení arterií; vysoký výskyt aterosklerotických ložisek na tepnách dolních končetin kontrastuje se vzácným výskytem na tepnách horních končetin;
- koronární arterie: zde jsou nejvíce postiženy hlavní kmeny arterií, především segmenty blízko větvení koronárních cév; predilekčně se ateroskleróza vyskytuje v epikardiálních segmentech arterií, zatímco v intramurálních částech je vzácná;
- interní a externí karotidy, cerebrální arterie: tyto arterie mívají okrskovité postižení aterosklerózou, které se nejdříve objevuje v karotidách na úrovni mozkové báze.

Predilekční lokalizace aterosklerózy naznačují, že v jejím rozvoji hrají roli nejen jednotlivé rizikové faktory, ale zásadní význam mají faktory fyzikální:

tlakové a hemodynamické, shear stress, změny v charakteru proudu krve (laminární × turbulentní) a další. Fyziologickou adaptací na některé fyzikální podněty (krevní tlak, pulzová vlna, rychlost proudění krve) může být difuzní nebo excentrické zesílení intimy se zmnožením buněk hladké svaloviny. Excentrické zesílení je nejčastěji lokalizované v místě bifurkace arterií, je pozorováno hlavně v karotidách, v koronárních, cerebrálních a renálních arteriích (obr. 4). Pokročilé aterosklerotické léze se vyvíjí z tukových proužků často právě na místech adaptivního zesílení intimy. [1]



Obr. 4 Excentrické zesílení intimy v místech větvení arterií, kde se většinou vyvíjejí aterosklerotické léze [1]

Shear stress (střihový, smykový stres)

Je považován za důležitý faktor, jenž ovlivňuje funkci endotelu a jenž se může uplatnit v rozvoji endoteliální dysfunkce. Jde o sílu způsobenou pulzovou vlnou, která působí na endotel kolmo ke směru toku krve. Tato síla má přerušovaný charakter v souladu s pulzovou vlnou a je jedním z hlavních stimulů pro syntézu NO v endoteliálních buňkách. Zvýšený shear stress indukuje zvýšenou syntézu NO, to vede k relaxaci cévní stěny, která se tím přizpůsobí

objemu protékané krve. Plynulá pulzová vlna je ale přerušována v místech větvení arterií a v těchto místech shear stress klesá. Tím klesá i syntéza NO se všemi jeho metabolickými důsledky. Není zatím jasné, co zprostředkovává biochemickou odpověď na shear stress. Za přenašeče informace jsou považovány integriny, iontové kanály a receptory G-proteinu. Shear stress také reguluje expresi některých genů, které se uplatňují v rozvoji aterosklerózy (gen pro NO syntázu, intracelulární adhezivní molekuly (ICAM-1, intercellular adhesion molecules) a chemotaktický protein monocytů) a trombomodulin (membránový glykoprotein vázající trombin). Shear stress může mít i antitrombotický efekt, protože reguluje tvorbu aktivátoru tkáňového plazminogenu a inhibitoru aktivátoru plasminogenu typu 1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1) v endoteliálních buňkách. Nepřímo také snižuje agregabilitu trombocytů zvýšením syntézy NO.[1]

Komprese arterií

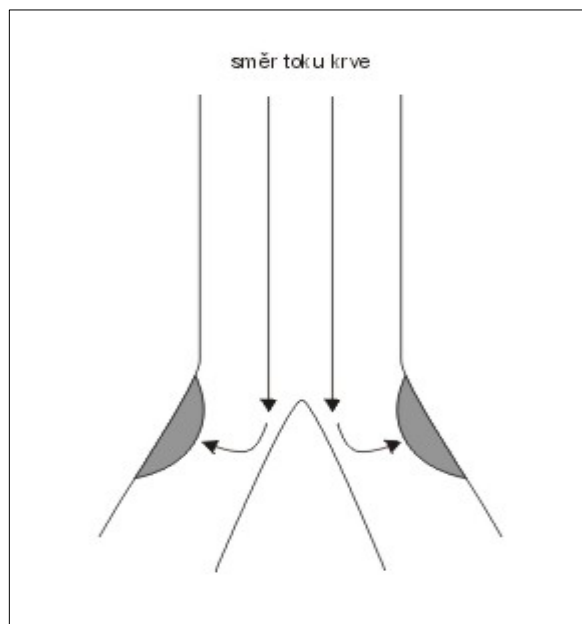
Typickým příkladem vlivu fyzikálních sil na rozvoj aterosklerózy je její absence v intramurálních částech koronárních arterií. Chybění aterosklerotických změn v intramurálních částech je vysvětlováno rozdílným vlivem systoly na intramurální a epikardiální arterie. Při systole jsou intramurální arterie komprimovány a krev je vytlačena do epikardiálních částí arterií. Kontakt LDL a monocytů s cévním endotelem je tak výrazně omezen a předpokládá se, že to je důvod absence aterosklerózy v této oblasti koronárních arterií. [1]

Vliv charakteru proudění krve

Fyzikální tlakové vlivy, kterým jsou endoteliální buňky vystaveny, mohou změnit jejich metabolickou aktivitu, permeabilitu a mohou způsobit i jejich poškození. Vstup LDL je zprostředkován difuzí i aktivním transportem, intenzita vstupu ale závisí na řadě fyzikálních faktorů:

- na čase, po který jsou obě složky v kontaktu s endotelem: v místech větvení naráží krevní proud na protilehlou cévní stěnu, vznikají víry a krev recirkuluje; LDL a monocyty jsou zde v delším kontaktu s cévní stěnou a snadněji do ní vstupují;

- na charakteru proudění krve: proudění krve v cévě bez větvení je převážně laminární. Laminární průtok je ale narušen v místech ohybu cév a především v místech jejich větvení (charakteru Y nebo T); v těchto místech separace toku krve vznikají víry se zvýšenou rychlostí krve, krev naráží na zevní okraje stěny arterie a mechanicky ji poškozuje (obr. 5).



Obr. 5 Separace toku krve se vznikem vírů v místech větvení typu Y [1]

- Rychlost proudění krve. Ta je největší (při lineárním proudění) v centru cévy a směrem k jejímu okraji se zpomaluje. Těsně u povrchu endotelu je tzv. přechodná hraniční vrstva kapaliny, která je tvořena pouze plazmou. Ta je tím silnější, čím rychlejší je tok krve. Čím silnější je tato přechodná vrstva, tím snáze z ní přecházejí LDL do endotelu. Zvýšená rychlost krve v místech separace toku vede ke vzniku silnější přechodné hraniční vrstvy a to usnadňuje vstup LDL do endotelu.

V kapilárách a žilách neexistuje shear stress, který je hlavním impulzem pro syntézu NO, a proto by se zde teoreticky měla rozvíjet ateroskleróza rychleji než v arteriích. V důsledku pomalého proudu krve zde ale chybí přechodná hraniční vrstva plazmy (její síla je úměrná rychlosti toku), ze které LDL vstupují do endotelu. Rozvoj aterosklerózy je zde také proto zásadně redukován.

Lze tedy uzavřít, že na rozvoj aterosklerotického ložiska působí vlivy fyzikální, především „shear stress“, charakter a rychlost proudění krve a síla přechodné hraniční vrstvy plazmy. Všechny tyto veličiny jsou zásadně odlišné v místech větvení arterií od míst, kde je tok krve přímý s laminárním prouděním.[1]

3. Patogeneza aterosklerózy

3.1 Úloha lipoproteinů v patogeneze aterosklerózy

3.1.1 Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL)

Centrálním lipoproteinem podílejícím se na patogeneze aterosklerózy je bezesporu lipoprotein o nízké hustotě – částice LDL, neboť právě ve formě těchto partikulí vstupuje cholesterol do stěny artérie. Prekurzorem LDL je VLDL, který je tvořen v játrech a obsahuje velké množství triglyceridů a tři druhy apolipoproteinů (apoB, apoC, apoE). Z částic VLDL jsou účinkem lipoproteinové lipázy lokalizované na endotelu štěpeny triglyceridy a vznikají tak IDL; ty jsou dále štěpeny lipoproteinovou a jaterní lipázou za vzniku LDL.[6]

Částice LDL jsou nejdůležitější transportní formou esterů cholesterolu a zajišťují jeho přísun ke všem extrahepatálním buňkám, které nejsou schopny tvořit cholesterol v množství dostatečném pro buněčný metabolismus. Bylo prokázáno, že zvýšení koncentrace LDL v intravazálním prostoru vede také ke zvýšenému přítoku těchto částic do stěny arterie. LDL částice jsou odbourávány ve stěně arterie jednak navázáním na LDL (receptory přítomné na všech buňkách), jednak přes scavengerové receptory (především na buňkách monocytomakrofágové linie); nejsou-li zachyceny buněčným receptorem procházejí intracelulárním prostorem směrem k adventicii a odcházejí zpět do cirkulace systémem vasa vasorum. LDL receptory vážou LDL přes apoB a apoE; takto navázaná částice je vtažena do intracelulárního prostoru a v lysozomech rozštěpena. Uvolněný cholesterol potom zpětnovazebně potlačuje syntézu vlastního cholesterolu v buňce (inhibicí 3-hydroxy, 3-metylglutaryl koenzym A reduktázy), zvyšuje esterifikaci cholesterolu (depotní forma cholesterolu) a snižuje syntézu dalších LDL-receptorů. Na rozdíl od LDL-receptorů není počet scavengerových receptorů zpětnovazebně regulován a proto s rostoucí koncentrací LDL se lineárně zvyšuje akumulace těchto částic v monocytomakrofázích a tím se potencuje jejich přeměna v pěnové buňky.[6]

3.1.2 Chemicky modifikované lipoproteiny

Objev chemicky modifikovaných, především oxidovaných a glykovaných, LDL se stal zásadním průlomem do porozumění kumulace těchto látek v monocytech a jejich přeměně v rezidenční makrofágy a pěnové buňky. Bylo totiž zjištěno, že takto pozměněné lipoproteiny jsou přednostně vychytávány scavengerovými receptory monocytů-makrofágů. Modifikace LDL, zejména ve stěně arterie, je způsobena přítomností nadbytku volných radikálů, které jsou i za normálních okolností v organismu všudypřítomny, ovšem jejich efekt je blokován systémem scavengerů volných radikálů. Právě nerovnováha těchto mechanismů byla v experimentu popsána jako faktor, který vede ke zvýšené tvorbě oxidovaných LDL. Zdá se také, že oxidované LDL mohou být oním antigenem stimulujícím imunitní systém ve stěně tepny.[6]

3.1.3 Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL)

HDL je tvořen především v hepatocytech a částečně v buňkách tenkého střeva; obsahuje fosfolipidy, cholesterol, triglyceridy a tři druhy apolipoproteinů (apoAI, apoAII, apoE). O těchto částicích se soudí, že se podílejí na transportu cholesterolu nevyužitého extrahepatálními tkáněmi zpět do jater. Malé HDL obsahující dvě molekuly apoAI opouštějí intravazální prostor a ve tkáních navazují další komponenty, jako cholesterol a fosfolipidy. Zpět do plazmy potom přecházejí jako střední nebo větší HDL obsahující 3 nebo 4 molekuly apoAI. Střední a větší HDL představují konečnou formu těchto částic a jsou z plazmy odstraňovány, a to především v játrech. Tyto částice proto představují protektivní mechanismus, umožňující reverzní transport cholesterolu ze stěny cévy do jater.[6]

3.2 Úloha endotelových buněk v patogeneze aterosklerózy

Původní představa role endotelu v patogeneze aterosklerózy předpokládala, že jeho poškození či ztráta vede k porušení bariéry mezi krví a tepennou stěnou a tedy ke snadnému průniku buněčných elementů i tukových metabolitů do tkáně. Postupně se však ukazuje, že *in vivo* se na vzniku

aterosklerózy spíše než ztráta endotelu podílí jeho aktivace. Endotelové buňky nejsou totiž pouhou bariérou mezi krví a stěnou tepny, nýbrž velmi aktivním faktorem podílejícím se na celé řadě cévních mechanismů. aktivované endotelové buňky mění svůj tvar a stávají se okrouhlými, proliferují a zvyšují svoji permeabilitu. Na svém povrchu exprimují řadu molekul důležitých v mezibuněčných interakcích, např. vaskulární adhezivní molekuly typu 1 (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1), intracelulární adhezivní molekuly typu 1 (ICAM-1, intracellular cell adhesion molecule-1), selektiny E a P, tedy molekuly které umožňují navázání krevních monocytů a dalších buněk imunitního systému. Současně secernují řadu velmi aktivních substancí: (i) PDGF, FGF a TGF, které mají mitogenní účinek a indukují proliferaci pojivové tkáně; (ii) IL-1, TNF-alfa a MCP-1, které vedou k amplifikaci zánětu a působí chemoatrakci monocytů; (iii) M-CSF a faktor stimulující kolonie granulocyto-makrofágů (GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating factor) jsou silně mitogenní a přispívají k aktivaci makrofágů. Dalším nesmírně důležitým faktorem produkovaným v endoteliálních buňkách je molekula NO, v endoteliích aterosklerotické tepny je syntéza NO snížena, na čemž se podílí přímá inhibice inducibilní NO syntázy působením oxidovaných LDL, stejně jako jejich vliv na degradaci mRNA NO syntázy. Molekula NO je velmi potentní vazodilatátor a proto jeho snížená produkce vede k dysregulaci vaskulárního tonu ve prospěch vazokonstrikce. NO také inhibuje agregaci trombocytů a adhezi leukocytů; snížená tvorba NO tedy také působí protromboticky. Endoteliální buňky se současně podílejí i na regulaci koagulačních a fibrinolytických aktivit, např. produkcí aktivátoru plasminogenu; je-li tato snížena nebo převáží produkce inhibitoru aktivátoru plasminogenu v aterosklerotickém plátu, dojde k poruše rovnováhy ve prospěch prokoagulačních faktorů.[6]

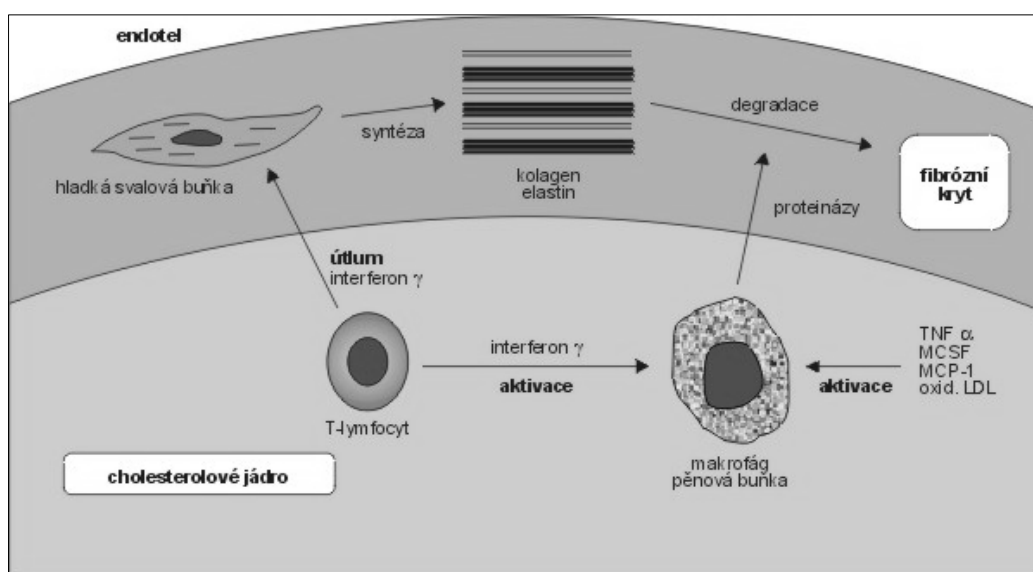
Na aktivaci endotelu se kromě zánětu nebo oxidovaných LDL podílejí i některé „klasické“ rizikové faktory aterosklerózy jako hypertenze a kouření.[6]

3.3 Úloha monocytů-makrofágů v patogeneze aterosklerózy

Buňky monocyto-makrofágové linie jsou pravděpodobně centrálním buněčným elementem podílejícím se na vývoji aterosklerózy a jsou v různém počtu nacházeny téměř ve všech aterosklerotických lézích. Krevní monocyty přestupují do stěny arterie stejnou cestou jako do ostatních tkání, přičemž zásadní je adheze k aktivovaným endotelovým buňkám. Po přechodu do intimy je zahájena aktivace a diferenciaci monocytů a jejich přeměna v makrofágy. Makrofág je mimořádně aktivní buňkou produkující širokou paletu růstových faktorů, zánětlivých mediátorů, enzymů a dalších substancí. Mezi růstové faktory sekretované makrofágy v intimě patří VEGF, mezi mediátory zánětu patří např. IL-1, IL-2, TNF-alfa a INF-gama. Tyto faktory vedou k aktivaci dalších buněk jak z monocyto-makrofágové linie, tak např. endotelu, a svým působením tedy indukují další amplifikaci procesu.[6]

3.3.1 Matrixové metaloproteinázy

Makrofág je současně také hlavním zdrojem další skupiny biologicky aktivních molekul – enzymů, které se svojí aktivitou pravděpodobně významně podílejí na destabilizaci a ruptuře plátu – matrixových metaloproteináz (MMP). Tyto proteiny jsou rozděleny do podskupin podle své specifity – např. kolagenázy (MMP1, MMP-13), gelatinázy (MMP-9), elastázy (MMP-12) apod.; jsou produkovány různými stádii diferenciaci makrofágů včetně pěnových buněk. Svým působením MMP rozrušují extracelulární matrix a v nadbytku nebo při relativním nedostatku inhibičních faktorů mohou vést k nestabilitě a k ruptuře aterosklerotického plátu.[6] (obr. 6)



Obr. 6 Zjednodušené schéma tvorby a degradace fibrózního krytu aterosklerotického plátu[1]

3.3.2 Kumulace lipidů v makrofágu

Makrofág exprimuje na svém povrchu, podobně jako všechny buňky, specifické LDL-receptory, jejichž počet je ovšem pečlivě regulován intracelulární koncentrací cholesterolu. Kromě těchto receptorů však makrofágy exprimují také tzv. scavengerové receptory, které mají podobnou strukturu jako LDL-receptory, ale jejich počet není regulován hladinou cholesterolu a proto v prostředí s nadbytkem LDL se také zvyšuje množství makrofágem absorbovaných LDL částic. Tyto receptory mají navíc výrazně vyšší vazebnou kapacitu pro chemicky modifikované, především oxidované LDL. Rychlá akumulace lipidů v makrofágu vedoucí k rychlému zvětšení buňky může makrofágu zabránit ve vyputování ze stěny arterie a ten je zadržen v mezibuněčných prostorech a ve struktuře glykoproteinů matrix. Postupně se tak mění v rezidenční makrofág a pěnovou buňku. Pěnové buňky tvoří základní buněčný element nacházející v aterosklerotickém plátu. Rezidenční makrofágy a pěnové buňky jsou však nestabilními strukturami, které se mohou rozpadnout a původně intracelulární zbytky bohaté na tuk tak dávají vznik extracelulární mase ateromu.[6]

3.4 Úloha buněk hladkého svalu v patogeneze

aterosklerózy

Zatímco proliferace buněk hladkého svalu tvoří pravděpodobně (spolu s remodelací cévy) centrální mechanismus vývoje restenózy perkutánní intervence, původně předpokládaná role proliferace hladkých svalových buněk v aterogeneze ustupuje do pozadí. Buňky hladkého svalu jsou ve stěně cévy nacházeny ve dvou fenotypech: kontraktilní a syntetický typ. Syntetický typ je stimulován PDGF, FGF a TGF k proliferaci a především k sekreci komponent extracelulární matrix. Tím jednak zvětšují celkovou hmotu ateromu, ale současně tvorbou extracelulární matrix plát zpevňují a tedy stabilizují proti ruptuře.[6]

3.5 Další faktory v patogeneze aterosklerózy

Kromě B-lymfocytů, relativně vzácně nacházených v aterosklerotických plátech, jsou zde velmi často nacházeny T-lymfocyty, které v počátečních fázích onemocnění patří zpravidla k Th1 subpopulaci a produkují INF-gama, TNF-alfa a IL-2. V pozdějších fázích hemodynamicky významné aterosklerózy jsou T-lymfocyty zastoupeny především Th2 subpopulací, secernující IL-4, IL-6 a IL-6. Dosud není znám antigen, který vede k aktivaci lymfocytů.[6]

3.6 Složení aterosklerotického plátu

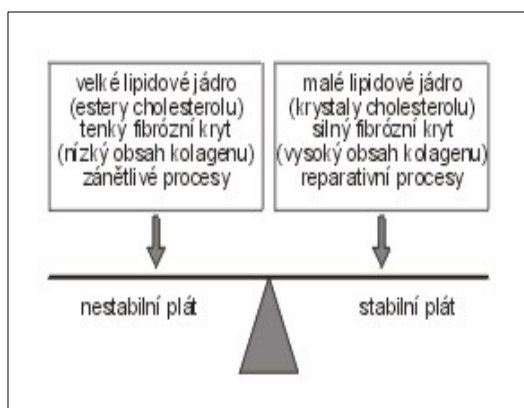
Podle současných znalostí existují 3 hlavní faktory rozhodující o charakteru plátu, a tím i o prognóze pacienta:

- velikost a konzistence lipidového jádra,
- síla fibrózního krytu a jeho obsah kolagenu,
- poměr aktivity zánětlivých a reparativních procesů (obr. 7).

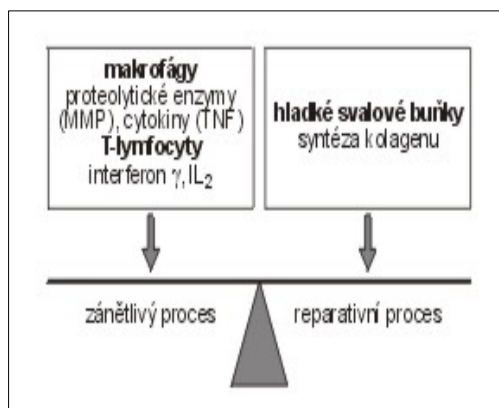
Lipidové jádro. Jde o extracelulárně umístěnou masu lipidů v intimě. Obsahuje především cholesterol a jeho estery, velmi málo kolagenu a z buněčných elementů pěnové buňky, lokalizované především na jeho periferii. Čím větší je lipidové jádro, tím slabší bývá fibrózní kryt a tím je plát náchylnější k ruptuře. V plátech podléhajících disrupci tvoří lipidové jádro většinou 30-40 % jejich

objemu. Estery cholesterolu způsobují měkkost jádra, krystaly cholesterolu jádro naopak ztužují. Cholesterol a jeho estery se dostávají do lipidového jádra především z rozpadajících se pěnových buněk. Je ale prokázáno, že hlavně v časných fázích aterosklerózy se dostávají do jádra také přímým transportem z krve přes extracelulární matrix (obr. 8).

Fibrózní kryt. Síla krytu a obsah kolagenu mají zásadní vliv na stabilitu plátu. K disrupci dochází obvykle v místě, kde je kryt nejtenčí. Kolagen syntetizují hladké svalové buňky intimy (syntetický typ) a jejich nedostatek nebo porušená funkce způsobují, že plát je náchylnější k ruptuře. Kryt mohou zeslabovat také proteolytické enzymy tvořené zánětlivými buňkami a takovýto kryt má nízkou odolnost proti mechanickému stresu.



Obr. 7 Základní charakteristika aterosklerotického plátu [1]



Obr. 8 Buněčné elementy v aterosklerotickém plátu [1]

MMP - Matrix Metalloproteinase

Zánětlivý proces. K disrupci plátu obvykle dochází v místě aktivního zánětu, kde jsou nahromaděny makrofágy a T-lymfocyty. Makrofágy zeslabují fibrózní kryt tím, že produkují proteolytické enzymy (matrix metalloproteinázy, MMPs): kolagenázu, gelatinázu, stromelysin. Makrofágy na periferii lipidového jádra mohou navozovat nekrózu okolní tkáně uvolňováním cytokinů (TNF), který také zvyšuje novotvorbu cév a trombogenitu. Aktivované T-lymfocyty v ložisku exprimují na svém

povrchu CD40, který aktivuje tvorbu MMPs, dále produkují interferon c, který brzdí tvorbu kolagenu. U pacientů s nestabilní anginou pectoris byla zvýšená koncentrace IL-2 a aktivovaných lymfocytů v krvi.

3.6.1 Stabilní plát

Za stabilní plát se považuje plát s nízkým obsahem lipidů a lipoproteinů, který je překryt tuhovou vrstvou tvořenou buňkami hladkého svalstva, extracelulární matrix a nízkým obsahem leukocytů. Jeho povrch je nesmáčivý, stabilní. Stabilní pláty bývají pláty starší, jsou často hemodynamicky významné, jsou ale po řadu let stálé. [5]

3.6.2 Nestabilní plát

Pro nestabilní plát je příznačný vysoký obsah lipidů, leukocytů a tenký fibrózní kryt. Má vysokou tendenci k mechanickému poškození. Mechanicky je plát poškozen buď rupturou v oblasti povrchové čepičky, nebo hemoragií v plátu. K ruptuře dochází obvykle v místě největšího mechanického stresu, zejména v místě spojení plátu a normální intimy. Trombocyty mohou být aktivovány buď rupturou čepičky nestabilního plátu nebo povrchovou erozí. Krvácení do plátu může zvětšit jeho objem a narušit tak souvislost endotelové výstelky. Styk lipidového jádra s krví zahajuje aktivaci koagulační kaskády s uvolněním a tvorbou řady biologicky velmi účinných látek, tvorbou trombinu a fibrinu a agregaci destiček. Vulnerabilní pláty bývají pláty „mladé“, často hemodynamicky nevýznamné.[5]

Při agregaci destiček se uvolňuje obsah jejich granulí a dochází k navození lokální vazokonstrikce. Trombóza zmenšuje, či uzavírá lumen postižené tepny. To závisí např. na stavu endotelu, fibrinolytické aktivitě, velikosti praskliny na povrchu plátu, vazokonstrikci cévní stěny a dalších okolnostech.

V případě úplné obstrukce pak závisí další prognóza na rychlosti zprůchodnění tepny. Jsou 3 hlavní faktory, které determinují výsledný efekt

trombózy:

- charakter a množství trombogenního materiálu, exponovaného krvi,
- stupeň stenózy a tvar povrchu plátu,
- stav systémové koagulace.

Největší protrombogenní vlastnosti má lipidové jádro. Tvorba trombu při kontaktu s tímto jádrem je asi 6× vyšší než při kontaktu s kolagenem, který je přitom považován za vysoce trombogenní. Příčinou je asi vysoký obsah tkáňového faktoru v lipidovém jádře.[5]

Stupeň stenózy a tvar povrchu. Riziko úplné okluze trombem se zvyšuje se stupněm preexistující stenózy, trombogenitu zvyšují také povrchové nerovnosti.

Systémový stav koagulace. Stavy se zvýšenou koagulační nebo trombogenní pohotovostí zvyšují riziko úplné okluze. Rizikovými faktory jsou z tohoto hlediska zvýšená koncentrace fibrinogenu, porušená fibrinolýza (PAI-1, lipoprotein a (Lp(a)), riziko ale zvyšuje také diabetes, hyperhomocysteinemie a další.[5]

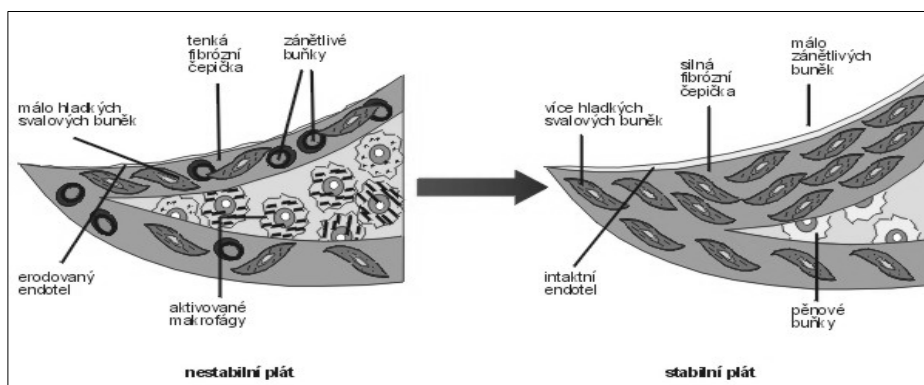
3.6.3 Stabilizace aterosklerotického plátu

Charakter plátu, tedy jeho stabilita či instabilita, nejsou neměnné charakteristiky a mohou přecházet jeden ve druhý. Záleží na tom, zda převáží činnost hladkých svalových buněk s tvorbou kolagenu, nebo činnost makrofágů s prozánětlivými pochody (obr. 9).

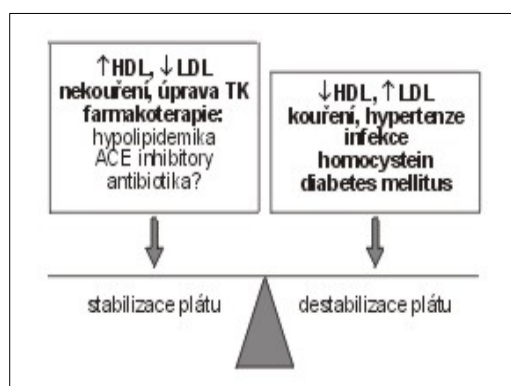
Zásahy vedoucí ke stabilizaci vulnerabilního aterosklerotického plátu jsou současně zásahy k úpravě endoteliální dysfunkce. Základním přístupem je odstranění modifikovatelných rizikových faktorů: kouření, hypertenze, kompenzace diabetu a snížení krevních lipidů.

Z farmakologických přístupů je prokázán příznivý efekt na úpravu endoteliální dysfunkce a stabilizaci plátu při léčbě hypolipidemiky (statiny, ale i fibráty) a ACE inhibitory (obr. 10). U hypolipidemik je rozhodující vliv snížené koncentrace aterogenních lipoproteinů, statiny ale mají i přímý účinek na cévní

endotel a stabilizaci plátu. Některé z nich mohou mít i účinky protizánětlivé a protitrombotické. [1]



Obr. 9 Schéma stabilního a nestabilního aterosklerotického plátu (Libby, 1995; materiál "IMPACT", BMS ČR) [1]



Obr. 10 Stabilizace a destabilizace aterosklerotického plátu [1]

4. Riziko a rizikové faktory aterosklerózy

4.1 Riziko

Riziko v obecném pojetí je pravděpodobnost nepříznivého jevu. K měření rizika lze využít metody matematické statistiky. Z pohledu teorie pravděpodobnosti je riziko definováno jako podíl počtu případů, u nichž sledovaný jev nastal, k celkovému počtu případů, u nichž sledovaný jev nastat mohl. Na pojem rizika navazují další pojmy, jedním z nich je rizikový faktor.[5]

4.2 Rizikový faktor

Rizikový faktor je taková vlastnost osoby (vrozená nebo získaná) anebo životního prostředí, u které bylo na základě epidemiologické studie doloženo, že souvisí s určitým zdravotním důsledkem.

Vlastnost, která je spojena s rizikem vyššího výskytu určitého jevu, nemusí být současně kauzálním činitelem, plní jenom funkci rizikového ukazatele. Při hodnocení kauzalit by měl rizikový faktor splňovat několik podmínek. Asociace by měla být velmi těsná, měla by zesilovat při kvantitativním nárůstu faktoru ve smyslu efektu dávky a odpovědi, měla by být trvalá a také vysvětlitelná obecně biologicky přijatelnou hypotézou.

4.2.1 Neovlivnitelný rizikový faktor

Rizikový faktor, který není možné preventivně ovlivnit nefarmakologickými a farmakologickými vlivy se nazývá neovlivnitelný (nemodifikovatelný) rizikový faktor.

Mezi rizikové faktory aterosklerózy neovlivnitelné prevencí patří:

- věk vyšší než 45 let u mužů, postmenopauzální věk u žen
- mužské pohlaví
- rodinná anamnéza předčasné kardiovaskulárního onemocnění

- (ICHS) u mužů ve věku nižším než 55 let a u žen nižším než 65 let
- jiné manifestace aterosklerózy u příbuzného 1. stupně, tj. u rodičů, sourozenců nebo dětí
 - osobní anamnéza ICHS nebo jiné manifestace aterosklerózy
 - nález asymptomatické formy choroby
 - etnická příslušnost

4.2.2 Ovlivnitelný rizikový faktor

Charakteristika nebo determinanta, která může být ovlivněna určitým opatřením se nazývá ovlivnitelný (modifikovatelný) rizikový faktor.

Poznatky o etiologii aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocněních získané na základě epidemiologických studií významně přispěly k vytvoření metod ovlivňování rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v primární a v sekundární prevenci.

Při hodnocení možnosti intervencí na základě zásad medicíny založené na důkazu (Evidence based medicine) by léčba nebo jiná intervence měly ovlivnit nejen příslušný rizikový faktor kardiovaskulárního onemocnění, ale i některý obecný parametr, jako je mortalita, morbidita či kvalita života pacienta.

Jedná-li se o intervenci ohrožení populace dosud zdravé, mluvíme o primární prevenci, při léčení nemocné populace už vykonáváme sekundární prevenci.

Mezi ovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy patří:

Faktory životního stylu

- strava s vysokým obsahem nasycených tuků, cholesterolu a nadbytečným energetickým obsahem
- kouření cigaret a tabáku
- nadměrná spotřeba alkoholu (více jak 0,5 l piva, nebo 0,2 l vína, nebo 0,05 l destilátu za den)
- nízká tělesná aktivita

Ovlivnitelné biochemické charakteristiky

- zvýšený celkový cholesterol v plazmě, především LDL frakce
- zvýšený Lp(a)
- zvýšený apo B100 (apolipoprotein B100)
- nízký HDL (high density lipoprotein)
- zvýšené triglyceridy
- hyperglykemie
- hyperinzulinemie

Fyziologické charakteristiky

- hypertenze
- obezita centrálního typu

Trombogenní faktory

- zvýšená hladina fibrinogenu, faktoru V., VI., VII
- dysbalance PAI-1 a tPA (Tissue Plasminogen Activator)

Záněť

- zvýšený CRP, sérový amyloid A (SSA)
- zvýšená hladina cytokinů (IL-1 a 6)
- zvýšená exprese adhezivních molekul

Mírná hyperhomocystenemie

Poruchy metabolismu štítné žlázy

- hypertyreóza, hypotyreóza

Endoteliální dysfunkce

Socioekonomické a psychosociální faktory

- vzdělání a sociální postavení
- pracovní anamnéza těžké manuální práce
- anamnéza nemožnosti rozhodovat o pracovní náplni
- nedostatečná společenská podpora
- frustrace, anxiozita
- „koronární“ chování charakterizované agresivitou a hostilitou
- časový stres
- depresivní syndrom [5]

Tab. 2 Základní rizikové faktory aterosklerózy [1]

modifikovatelné rizikové faktory	nemodifikovatelné rizikové faktory
hypercholesterolemie	věk > 45 let muži, > 55 let ženy
kouření	rodinná anamnéza předčasné ICHS*
hypertenze	mužské pohlaví
diabetes mellitus, PGT (porušená glukózová tolerance)	
fyzická inaktivita	
obezita	

Tab. 3 Některé další rizikové faktory aterosklerózy [1]

koagulační rizikové faktory	jiné rizikové faktory
zvýšený Lp(a)	zvýšený homocystein
zvýšený fibrinogen	zvýšený CRP
zvýšený f. VII, VIII	zvýšený sérový amyloid A
zvýšený PAI-1	zvýšený ferritin

Dále budou popsány jednotlivé rizikové faktory aterosklerózy

4.3 Krevní lipidy

Samostatnými lipidovými rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění je zvýšená koncentrace celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů, lipoproteinu(a), apolipoproteinu B100 a snížená koncentrace HDL

cholesterolu a apolipoproteinu A I. Riziko ICHS zvyšuje také prodloužená postprandiální lipidemie a zvýšený podíl tzv. malých denzních LDL při normální koncentraci LDL cholesterolu. [7]

4.3.1 Cholesterol a triglyceridy

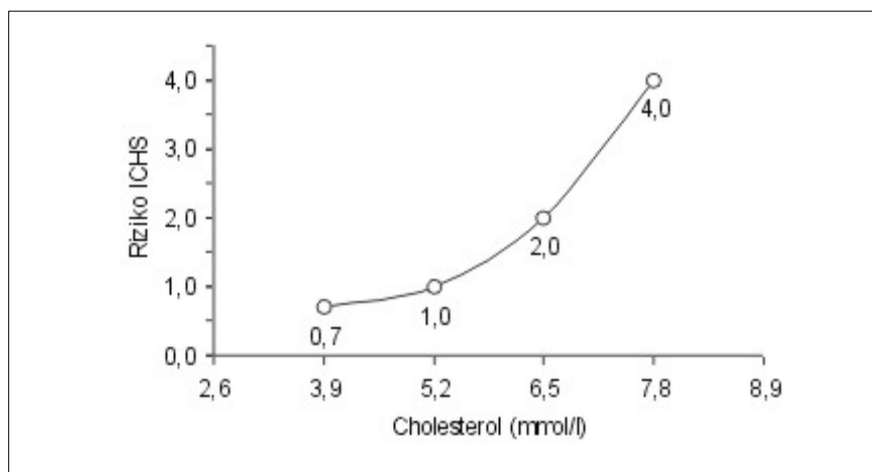
Cholesterol je vždy základní součástí aterosklerotického ložiska v cévní stěně. Jeho celková koncentrace v krvi je součtem jeho obsahu ve všech krevních lipoproteinech bez ohledu na jejich schopnost ovlivňovat rozvoj aterosklerózy. Pro posouzení rizika ICHS je proto důležité znát, kolik cholesterolu je nesené v jednotlivých lipoproteinech. Běžně dostupné je stanovení koncentrace cholesterolu, neseného v částicích LDL (LDL cholesterol) a v částicích HDL (HDL cholesterol). Stanovení koncentrace cholesterolu v dalších aterogenních částicích VLDL (VLDL cholesterol), IDL (IDL cholesterol) a v chylomikronových zbytcích je technicky obtížné a není běžně dostupné.

Triglyceridy samy o sobě nezasahují do procesu ICHS, jsou pouze zásobní formou energie. Jsou nesené především v chylomikrech, VLDL, IDL a zbytcích chylomiker, tedy v lipoproteinech, jejichž obsah cholesterolu nejsme schopni přímo změřit. Zvýšená koncentrace triglyceridů nás informuje o tom, že v krvi je zvýšené množství těchto částic, které nesou i cholesterol. Hypertriglyceridemie tedy není rizikovým faktorem proto, že by se triglyceridy přímo podílely na procesu aterosklerózy, ale proto, že nás informuje o zvýšené koncentraci lipoproteinových částic, které mají proaterogenní vlastnosti a jejichž množství běžně nestanovujeme (VLDL, IDL a zbytky chylomiker). Výjimkou je stav, kdy je zvýšení triglyceridů způsobeno přítomností chylomiker, které kardiiovaskulární riziko nezvyšují.[7]

a) Celkový cholesterol, LDL cholesterol

Zvýšená koncentrace cholesterolu (LDL cholesterolu) je nejvýznamnějším rizikovým faktorem rozvoje ICHS. Jednoznačnou závislost mezi koncentrací cholesterolu a výskytem ICHS prokázaly velké epidemiologické studie, např.: studie MRFIT. Je to nejrozsáhlejší epidemiologická studie, ve které bylo

sledováno 356 222 mužů (35–57 let) bez ICHS. Během 6 let byl zjišťován výskyt ICHS ve skupinách, rozdělených podle hladiny cholesterolu. Studie prokázala exponenciální závislost mezi koncentrací cholesterolu a rizikem ICHS (obr. 11). Riziko se zvyšovalo již od koncentrace cholesterolu 3,9 mmol/l a zvýšení cholesterolu o 1,3 mmol/l vždy riziko zdvojnásobilo.[7]

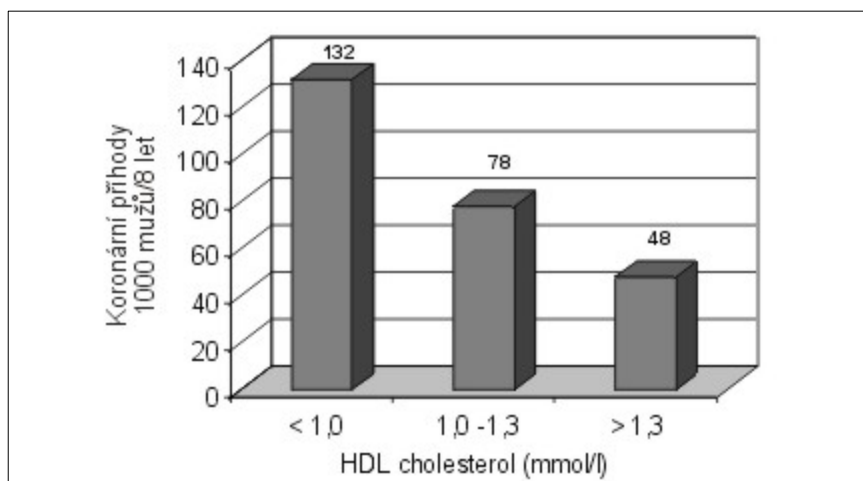


Obr. 11 Relativní riziko ICHS v závislosti na koncentraci cholesterolu (studie MRFIT)[7]

b) HDL cholesterol

Nízká koncentrace HDL cholesterolu je samostatným nezávislým rizikovým faktorem předčasné ICHS a rizika kardiovaskulární příhody, jak dokazuje celá řada epidemiologických studií (obr. 12). Framinghamská studie prokázala, že při jakékoliv hladině LDL cholesterolu znamená vysoká koncentrace HDL cholesterolu nižší kardiovaskulární riziko. Na každých 0,03 mmol/l vzestupu koncentrace HDL cholesterolu došlo ke 2–3% poklesu rizika ICHS. Tato inverzní závislost platí u mužů i u žen a u nemocných s již manifestní ICHS je silnější než u asymptomatických osob. Žádoucí koncentrace HDL cholesterolu je větší než 1,0 mmol/l. Sérové koncentrace HDL cholesterolu jsou metabolicky úzce spjaty s metabolismem triglyceridů (inverzní závislost): čím vyšší je koncentrace triglyceridů, tím nižší bývá koncentrace HDL cholesterolu.

Zatímco snížení HDL cholesterolu pod 1 mmol/l je samostatným rizikovým faktorem, zvýšení HDL cholesterolu nad 1,6 mmol/l je naopak tzv. negativním rizikovým faktorem, který snižuje kardiovaskulární riziko. Vysoká koncentrace HDL cholesterolu tedy do jisté míry „eliminuje“ vliv jiných rizikových faktorů, včetně zvýšeného LDL cholesterolu.[7]



Obr. 12 Význam koncentrace HDL cholesterolu pro riziko koronární příhody (Münsterská studie PROCAM) [7]

c) Triglyceridy

Triglyceridy jsou sloučeniny, které vznikají vazbou tří mastných kyselin na glycerol. Zvýšená koncentrace triglyceridů je samostatný rizikový faktor ICHS, i když jejich význam je menší, než význam celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu.[7]

Na vzniku hypertriglyceridemie se mohou podílet jak faktory exogenní (zvýšený příjem energie, sacharidů, alkoholu, nadváha, viscerální typ obezity, inzulinová resistance, diabetes mellitus II. typu, nefrotický syndrom, renální insuficience, podávání estrogenů, beta-blokátorů), tak i faktory genetické (geny pro apolipoprotein CII, CIII, E, lipoproteinovou lipázu) [5]

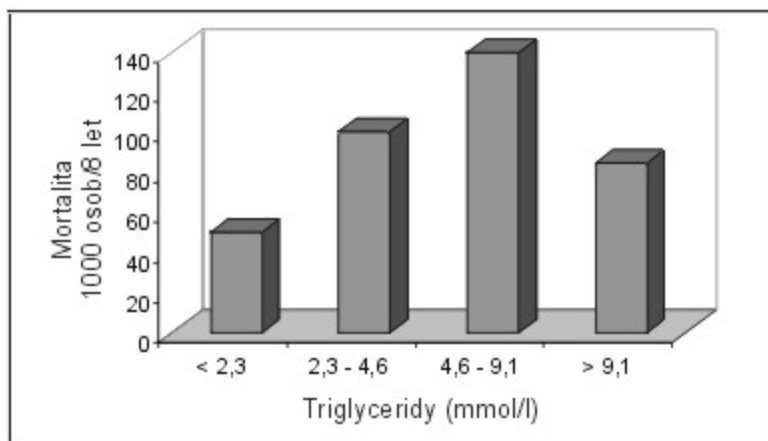
Framinghamská studie jako jedna z prvních epidemiologických studií potvrdila jak u mužů tak i u žen souvislost mezi zvýšenou koncentrací triglyceridů a rozvojem ICHS. Pokud se ale do multivariantské analýzy této studie zahrnula i

koncentrace HDL cholesterolu, triglyceridy ztratily u mužů nezávislý vztah k riziku rozvoje ICHS. U žen zůstala zvýšená koncentrace triglyceridů nezávislým rizikovým faktorem bez ohledu na koncentraci HDL cholesterolu a další rizikové faktory. Také další studie potvrdily, že zvýšená koncentrace triglyceridů znamená větší kardiovaskulární riziko pro ženy než pro muže.

Vztah mezi triglyceridy a ICHS u mužů prokázala Münsterská studie PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study), ve které bylo sledováno 4849 mužů ve věku 40–65 let po dobu 8 let. Tato studie prokázala, že zvýšená koncentrace triglyceridů je i pro muže nezávislým rizikovým faktorem předčasné ICHS (obr. 13); hypertriglyceridemie zvyšovala riziko ICHS bez ohledu na koncentraci LDL i HDL cholesterolu.

Aterogenita hypertriglyceridemie je dána cytotoxicitou a aterogenitou chylomikronových remnant a IDL, zvýšenou postprandální lipidemií a modifikací dalších lipoproteinů, především HDL a LDL s následným snížením efektivnosti reverzního transportu cholesterolu z tkání do jater. [7]

Aterogenita lipoproteinů bohatých na triglyceridy se zvyšuje obohacením o estery cholesterolu. Snižuje se hladina HDL cholesterolu spolu se změnou zastoupení jednotlivých subpopulací HDL cholesterolu



[5]

Obr. 13 Mortalita v závislosti na hladině triglyceridů (Münsterská studie PRO-CAM)[7]

4.3.2 Lipoprotein(a) (Lp(a))

Je to lipoproteinová částice o nízké hustotě, která je svojí strukturou velmi podobná LDL. Na svém povrchu má kromě apolipoproteinu B100 navázán další glykoprotein – apolipoprotein (a), který je strukturálně homologní s plazminogenem. Tato částice není rozpoznávána LDL receptorem. S plazminogenem soutěží o vazbu na plazmin a zasahuje tak do procesu fibrinolýzy. Protože Lp(a) plazmin neaktivuje, potlačuje fibrinolýzu a vede k převaze trombogeneze nad trombolýzou

Zvýšená koncentrace Lp(a) zvyšuje riziko uzávěru arterie trombem a je rizikovým faktorem vzniku koronárních příhod. Jeho významem se zabývala také již zmíněná studie PROCAM, která prokázala, že zvýšená koncentrace Lp(a) je pro muže samostatným rizikovým faktorem pro vznik předčasné ICHS. [7]

Za rizikové jsou považovány koncentrace Lp(a) větší než 30 mg/dl. Je pravděpodobné, že aterogenní význam Lp(a) klesá po normalizaci LDL cholesterolu, proto je u osob s vysokou hodnotou Lp(a) nutná úprava klasických rizikových faktorů. [5]

Zvýšená koncentrace Lp(a) může být jednak geneticky podmíněna, nalézána je ale také např. u pacientů s familiární hypercholesterolemií, u nemocných s chronickým selháním ledvin a při dalších stavech.[7]

4.3.3 Prodloužená postprandiální lipidemie

Chylomikra nemají aterogenní potenciál. Produkty jejich katabolizmu – remnantní částice – jsou vysoce aterogenní, cytotoxické a při jejich zvýšené koncentraci se zvyšuje i koagulační aktivita faktoru VII. U osob, u kterých je katabolizmus chylomiker zpomalen, bývá nalézána za 6-8 hodin po příjmu potravy tzv. prodloužená postprandiální lipidemie. Ta je považována za významný rizikový faktor předčasné ICHS.[7]

4.3.4 Malé denzní LDL

Vznikají katabolismem atypických velkých VLDL. Jsou menší než běžné LDL, nesou tedy méně cholesterolu a při zvýšení jejich koncentrace v krvi může

být koncentrace LDL cholesterolu normální. Jejich zvýšení je rizikovým faktorem, který může zvyšovat riziko ICHS až 4x a riziko infarktu myokardu až 6x. Byla prokázána pozitivní korelace, nezávislá na přítomnosti dalších rizikových faktorů (věk, krevní tlak, kouření), mezi hladinou LDL a progresí angiografických změn na koronárních artériích. U pacientů s ICHS byla zjištěna snížená velikost LDL částic ve srovnání se zdravými osobami. Přítomnost malých denzních LDL předpovídá riziko vzniku infarktu myokardu a existuje pozitivní korelace mezi velikostí LDL částic a rizikem infarktu myokardu.

Malé denzní LDL jsou pravidelně nalézány u nemocných s familiární kombinovanou hyperlipidemií, u osob s Reavenovým syndromem (syndrom X, sdružený metabolický syndrom) a u nemocných s NIDDM (non inzulin dependentní diabetes mellitus). Množství malých denzních LDL v krvi je závislé na koncentraci triglyceridů: při koncentraci triglyceridů $< 1,5$ mmol/l je jejich tvorba minimální, při vzestupu triglyceridů $> 1,5$ mmol/l se jejich podíl na celkovém množství LDL zvyšuje.[7]

4.3.5 Apolipoprotein AI, apolipoprotein B100

Apolipoprotein AI je obsažen v chylomikronech a HDL a funguje jako aktivátor plazmatického enzymu LCAT (lecithin:cholesterol acyltransferase), který esterifikuje cholesterol uvolněný z tkání a zachycený HDL. Apolipoprotein B100 je obsažen v VLDL, IDL a LDL a je důležitý pro interakci těchto částic z LDL-receptorem. Zvýšená koncentrace apolipoprotein B100 a snížená koncentrace apolipoproteinu AI jsou považovány za samostatné rizikové faktory ICHS a výsledky některých studií ukazují, že jejich stanovení může mít lepší předpovědní hodnotu než měření LDL a HDL cholesterolu. Koncentrace apolipoproteinu B100 ale většinou velmi dobře koreluje s koncentrací LDL cholesterolu a koncentrace apolipoproteinu AI prakticky vždy koreluje s koncentrací HDL cholesterolu. Zvýšení apolipoproteinu B100 při normálním LDL cholesterolu může ale někdy signalizovat zvýšený podíl malých denzních LDL v krvi.[7]

4.3.6 Vztah krevních lipidů k extrakoronárním formám aterosklerózy

U osob s ICHS je zvýšená incidence ischemických cévních mozkových příhod (CMP) a karotické aterosklerózy. Zatím však chybí dostatek důkazů pro to, že zvýšená koncentrace cholesterolu (LDL cholesterolu) je rizikovým faktorem pro periferní formy aterosklerózy, především pro ischemickou chorobu dolních končetin a ischemické CMP.[7]

4.4 Kouření

Je jedním z nejrozšířenějších rizikových faktorů, sdružených s rizikem aterosklerózy, především CMP, IM (infarkt myokardu) a obliterací dolních končetin. Mechanismem účinku kouření je nejen indukce endoteliální dysfunkce, ale i rozvoj dyslipidemie (nízký HDL cholesterol, více oxidovaných LDL), hemodynamický stres (tachykardie, přechodný vzestup TK (krevní tlak)), zvýšení koagulační pohotovosti, vyšší arytmogenní pohotovost a relativní hypoxie (CO redukuje kapacitu Hb (hemoglobin) pro kyslík). Kompenzačně k relativní hypoxii se vyvíjí polycytemie, zvyšující viskozitu krve, a tím riziko trombotické příhody. Snižuje se tolerance k fyzické zátěži. U žen užívajících hormonální antikoncepci kouření potencuje riziko IM a CMP. Ve srovnání s nekuřáky je u kuřáků jedné krabičky/den zvýšeno riziko ICHS asi 3-5× a riziko náhlého úmrtí asi o 70 %. Kouření zvyšuje riziko prakticky všech kardiovaskulárních komplikací: náhlé smrti, akutního IM, nestabilní anginy, CMP, aneuryzmatu aorty a ICHDK (ischemická choroba dolních končetin). Přestat kouřit přináší zisk v každém věku. Riziko náhlé smrti se při vynechání kouření snižuje na úroveň nekuřáků asi během 1 roku, v riziku ICHS se po 2 letech nekuřáctví dostává bývalý kuřák na úroveň nekuřáka. [1]

4.5 Arteriální hypertenze

Za normální hodnoty krevního tlaku se považují hodnoty stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a Mezinárodní společností pro

hypertenzi (ISH), které činí TK < 140/90 mm rtuťového sloupce pro dospělou populaci. Výjimku tvoří osoby s diabetes mellitus a mladé osoby do 30 let, jejichž norma TK byla stanovena pod 130/80-85 mm Hg. Riziko komplikací arteriální hypertenze stoupá strměji již od hodnot krevního tlaku 120/80 mm Hg.[5]

Podle kritérií WHO/ISH označujeme za arteriální hypertenzi opakované zvýšení TK > 140/90 mmHg prokazované alespoň u 2 ze 3 měření TK, pořízených aspoň při dvou různých návštěvách. Vedle této systolicko-diastolické hypertenze je nutno diagnostickou a léčebnou pozornost věnovat i tzv. izolované systolické hypertenzi, nově definované jako systolický TK > 140 a současně diastolický TK < 90 mmHg.[8]

Tab. 4 Klasifikace hypertenze[8]

Definice a klasifikace jednotlivých kategorií krevního tlaku		
	STK mmHg	DTK mmHg
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)	> 180	> 110
Izolovaná systolická hypertenze	> 140	< 90

Spadají-li hodnoty systolického a diastolického tlaku téhož pacienta do různých kategorií, je třeba při klasifikaci hypertenze přeřadit pacienta do vyšší kategorie. Rovněž u systolické hypertenze lze stanovit různé stupně (1, 2 a 3), a to podle hodnot systolického tlaku ve výše uvedených stupních za předpokladu, že diastolický tlak je vždy nižší než 90 mm Hg.

Etiopatogenetická klasifikace rozlišuje primární (esenciální) hypertenzi, kde známe řadu patogenetických mechanismů, ale neznáme vlastní vyvolávající příčinu a dále sekundární hypertenzi, kde je zvýšení TK důsledkem jiného, přesně definovaného patologického stavu (renální, endokrinní hypertenze, atd.).

Diagnózu esenciální hypertenze (EH) děláme per exclusionem vyloučením sekundárních hypertenzí. EH představuje asi 95 % hypertenzní populace. Výskyt sekundární hypertenze je podstatně vyšší u těžké hypertenze. Jejich odlišení od EH je důležité pro možnosti specifické léčby, která může vést u odstranitelných příčin (feochromocytom, Connův syndrom, renovaskulární hypertenze) včasných

stádiích k vymizení hypertenze. Na možnost sekundární hypertenze pomýšlíme také u náhlého zhoršení nebo náhlého začátku těžké hypertenze, u rezistence na léčbu nebo při přítomnosti klinických a laboratorních markerů naznačujících možnost sekundární příčiny hypertenze.

Podle vývojových stádií třídíme hypertenzi do stádia I (prosté zvýšení TK bez orgánových organických změn), stádia II, kde vedle vyššího TK jsou již přítomny orgánové projevy (např. hypertrofie levé komory srdeční na EKG či echokardiogramu, mikroalbuminurie, proteinurie, kalcifikace aorty nebo jiných tepen, změny na karotických tepnách při ultrasonografickém vyšetření), avšak bez výraznější poruchy jejich funkce, III. stádium pak představuje hypertenzi s těžšími orgánovými změnami provázenými selháváním jejich funkce (levostranné srdeční selhání, ICHS, cévní mozkové příhody, atd.). Jako IV. stádium se řadí maligní hypertenze. [5]

U mužů středního věku s TK nad 160/95 mm Hg je riziko aterosklerotických komplikací 5× vyšší než u normotenzních osob. Ve věku nad 50 let může mít hypertenze pro rozvoj aterosklerózy větší prediktivní význam než hypercholesterolemie. Zvýšení systolického krevního tlaku je významnějším rizikovým faktorem než zvýšení diastolického krevního tlaku. Léčba hypertenze snižuje riziko kardiovaskulárních příhod bez ohledu na věk (i ve věku nad 80 let). Cílové hodnoty krevního tlaku jsou < 140/90 mm Hg, u diabetiků < 130/85 mm Hg. Z populačního hlediska se ale zvyšuje riziko CMP a koronárních příhod již od hodnoty TK 110/70 mm Hg. Léčba hypertenze snižuje především incidenci cévních mozkových příhod, ICHS a srdečního selhání. Zdá se, že ve vyšším věku může léčba hypertenze snížit také riziko demence a zlepšit kognitivní funkce. [1]

Podstatou patogenetického mechanismu u esenciální hypertenze je dysregulace mezi množstvím cirkulující krve a celkovým odporem kladeným proudění krve. Vyšší hodnoty krevního arteriálního tlaku poškozují organismus. Zesílené pulzace proudící krve mechanicky poškozují endotel. Zesiluje se srdeční tlaková práce, což způsobuje následnou hypertrofii myokardu. Zhoršuje se zásobení srdce kyslíkem a snižuje poddajnost a tím i diastolická funkce myokardu. Zvýšený arteriální krevní tlak zvyšuje riziko mechanického poškození

cév s možností arteriálního krvácení. Snižuje se glomerulární filtrace, bývá přítomna proteinurie a erytrocyturie. [5]

4.6 Porucha metabolismu glukózy

4.6.1 Hyperinzulinismus a inzulínová resistance

Hyperinzulinismus je charakterizován zvýšenou hladinou bazálního a zejména stimulovaného inzulínu v plazmě. Hyperinzulinismus je v blízkém vztahu k obezitě a hypertenzi. Jedním z nejdůležitějších mechanismů, spojujících hyperinzulinismus a tím diabetes mellitus 2. typu s výskytem obezity je skutečnost, že inzulín působí z metabolického hlediska mnohem účinněji na metabolismus lipidů než na regulaci metabolismu glukózy. Zvýšená koncentrace inzulínu vede k výrazné stimulaci aktivity pentózového cyklu a tím k nadbytku NADPH (nikotinamidadeninukleotid), jehož hydrogenačních účinků je využito ke zvýšené konverzi aktivní kyseliny octové a ketolátek v mastné kyseliny s dlouhým řetězcem. Zvýšená tvorba mastných kyselin v organismu současně s potlačením lipolýzy inzulínem vede k akumulaci triglyceridů nejen v tukové tkáni, v játrech, ale i v kosterním svalstvu. S tím souvisí fenomén charakterizovaný poklesem citlivosti svalstva na inzulín v závislosti na vzestupu triglyceridů ve svalu.

Syndrom inzulínové resistance, tzv. postreceptorový typ inzulínové resistance je typický pro všechny složky Reavenova metabolického syndromu.

Při stoupající koncentraci inzulínu stoupá jeho účinek pomaleji a maximálního účinku nelze dosáhnout. Nejde tedy o receptorový ani protilátkový mechanismus, kde průběh závislosti účinku inzulínu na koncentraci je jiný. Diabetes mellitus 2. typu lze považovat za jakési vyvrcholení metabolického syndromu. Ne každý pacient s metabolickým syndromem dospěje do tohoto stadia.

Nadměrný přívod a endogenní syntéza tuků patří k nejdůležitějším faktorům, které vedou k rozvoji obezity a současně ke zhoršení inzulínové resistance a vzniku diabetu mellitu 2. typu. Tím je možné dobře vysvětlit

skutečnost, proč snížení přívodu tuků dietou a redukce tělesné hmotnosti tak výrazně sníží inzulínovou resistenci a zlepší kompenzaci diabetu 2. typu.

Inzulínová resistance je definována jako defektní disponování glukózy a inzulínu. Uplatňují se zde mechanismy :

- tvorba abnormálního sekrečního produktu B buněk pankreatu
- přítomnost cirkulujících antagonistů inzulínu
- porucha citlivosti na inzulín v cílové tkáni

Na vzniku hypertenze u inzulínové resistance se podílí zvýšený obsah směnitelného sodíku zvýšeným sodíkglukózovým kotransportem v proximálním tubulu ledvin, extravaskulární přesun sodíku a tekutiny do intersticia a buněk, zhoršená tubulární odpověď na arteriální natriuretický faktor. Angiotenzin II. ovlivňuje rezorpci sodíkových iontů v proximálním tubulu směnou za vodíkový iont, stimuluje výdej aldosteronu z nadledvin a tím rezorpci sodíku v distálním úseku nefronu. Snížená schopnost ledvin vylučovat sodík je kompenzována zvýšením perfuzního tlaku, tlakovou diurézou. Hyperglykemie a zvýšený obsah sodíku zvětšují extracelulární objem tekutiny a zvyšují filtraci v glomerulu.

Renální glomerulární permeabilita vyjádřená poměrem albuminu v moči ke kreatininu v porovnání s normoalbuminurickými nemocnými je indikátorem vyšší kardiovaskulární mortality.

Mikroalbuminurie je charakterizována exkrecí albuminu v rozmezí 20 µg/min a 200 µg/min alespoň v 2 ze 3 vzorků moči sbíraných během šesti měsíců. To přibližně odpovídá exkreci albuminu mezi 30 – 300 mg/den. Hodnota albuminu v moči nad 35 mg/den je považována za mikroalbuminurii, hodnota nad 350 mg/den za makroalbuminurii, přítomnost uvedených známek poškození ledvin zvyšuje riziko kardiovaskulární mortality.

Toxicity glukózy na endotelové buňky snižuje jejich schopnost relaxace, stoupá cévní resistance a zvyšuje krevní tlak. Zvýšená sympatická aktivita prohlubuje poruchu glukózového i lipidového metabolismu. Prostřednictvím beta-receptorů dochází ke zmnožení rychlých svalových vláken a možnému ovlivnění inzulínové resistance. Alfa-receptory zprostředkují vazokonstrikci ve svalech a

glukóza tak nemůže být metabolizována. Hyperglykemie vyvolá zvýšené vylučování inzulínu, zvýšená nabídka inzulínu vede k poklesu počtu inzulínových receptorů a centrálně ke zvýšení sympatické aktivity.

Syndrom inzulínové resistance charakterizovaný porušenou biologickou odpovědí organismu na endogenní a exogenní inzulín je spojen se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob na rozdíl od prosté inzulínové resistance, která se vyskytuje i u stavů, které nejsou spojeny se zvýšeným rizikem ICHS.[5]

4.6.2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus představuje nezávislé riziko aterosklerózy obecně. Ateroskleróza a její komplikace jsou nejčastější příčinou úmrtí diabetiků 1. a 2. typu a jejich dlouhodobé nemocnosti. Diabetes mellitus je jedním z nejzávažnějších nezávislých rizikových faktorů vzniku a průběhu kardiovaskulárních chorob. Jeho vliv se neuplatňuje pouze jako rizikový faktor, ale přítomnost diabetes mellitus riziko násobí.

U diabetes mellitus 1. typu je vznik nefropatie faktorem urychlujícím progresi. U diabetes mellitus 2. typu se uplatňuje interakce řady metabolických odchylek, k nimž patří změny lipoproteinů, důsledky inzulínové resistance a glykace proteinů.

Změny lipoproteinů se týkají všech tříd, nejnápadnější je snížení HDL cholesterolu, které je v inverzním vztahu ke zvýšení triglyceridů. Změny jsou však širšího rozsahu a směřují ke zvýšení aterogenních vlastností krve. Mezi cholesterolem bohatými částicemi nabývají převahu malé denzní LDL, které snáze podléhají oxidaci, pronikají endotelem a stávají se součástí pěnových buněk. Pro diabetes jsou charakteristické abnormality lipidů a lipoproteinů.

Lipoproteinový metabolismus u diabetiků 2. typu je charakterizován zvýšenou hodnotou triglyceridů nalačno i postprandiálně. Zvýšené koncentrace VLDL lipoproteinů jsou pravděpodobně následkem kombinace jejich nadměrné syntézy a současně poruchy odbourávání. Snížená hladina sérového HDL cholesterolu je vázána na poruchu metabolismu VLDL částic. Hyperglykemie zhoršuje odstraňování lipoproteinů bohatých na triglyceridy.

Hladina triglyceridů představuje u diabetiků 2. typu marker inzulínové resistance. Inzulínová resistance je spojena s defektem intracelulární lipázy a lipoproteinové lipázy. K aterogennímu profilu diabetiků přispívají také změny v oxidaci lipidů a transferu esterů cholesterolu.

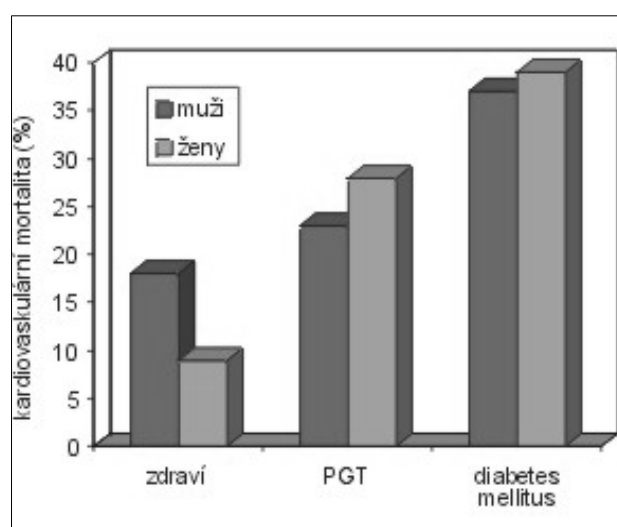
Hyperglykemie vede ke vzniku modifikovaných makromolekul, například AGE (advance glycation endproducts), které zvyšují produkci cytokinů v endoteliálních buňkách. Pro diabetes mellitus je charakteristický rychlý rozvoj aterogeneze. Hyperglykemie nalačno a postprandiální zhoršuje funkci endotelu a může se tímto mechanismem spolupodílet na aterosklerotických lézích. Pro diabetes mellitus je typická porucha endoteliální funkce ve smyslu převahy konstričních faktorů nad relaxačními, prokoagulačního systému na fibrinolytickým a převahy stimulačních růstových působků. Významně negativní vliv na funkci endotelu má především chronická hyperglykemie. Následkem hyperglykemie a porušené inzulínové homeostázy dochází při diabetu k expresi různých cytokinů a vazoaktivních peptidů, k zvýšené fibrinogenemii a hyperkoagulační pohotovosti.

Pro diabetes mellitus jsou typické především změny aterosklerotického typu mediální sklerózy středních a velkých cév a diabetická kardiomyopatie u geneticky predisponovaných jedinců.

Diabetická hypertriglyceridemie je významným rizikovým faktorem ICHS. Je nejvýraznějším rysem diabetické dyslipidemie. U diabetiků 2. typu je častější výskyt androidní obezity, kdy dochází k nahromadění tuku na hrudníku a břiše. S tímto typem obezity je spojen metabolický syndrom. Hypertenze předchází ve 40 % diabetes mellitus 2. typu, naproti tomu u diabetiků 1. typu vzniká až s projevy nefropatie. [5]

Diabetická makroangiopatie postihuje všechny predilekční lokalizace aterosklerózy: koronární i cerebrální a arterie dolních končetin. Riziko ICHS je u diabetiků 2-4× vyšší než u nediabetické populace (u mužů 2×, u žen 4× vyšší) (obr. 14). Cévní mozkové příhody jsou u diabetiků asi 3× častější, 80 % diabetiků umírá na komplikace aterosklerózy. Diabetik, který dosud netrpí ICHS, má stejně vysoké riziko infarktu myokardu jako nediabetik, který již IM prodělal. Prognóza

diabetika, který prodělal IM, je horší než prognóza nediabetika a diabetici mají ve srovnání s nediabetiky zhoršené přežívání po revaskularizačních zákrocích. Při řešení neurgentní koronární okluze má být u diabetiků preferován aortokoronární bypass, protože přežívání po perkutánní koronární intervenci (PCI, percutaneous coronary intervention) je u diabetiků horší než po bypassu. Vysoké riziko u diabetiků není dáno jen vlivem hyperglykemie (glykace) na lipoproteiny a na cévní endotel, ale také vysokým současným výskytem hypertenze, dyslipidemie a obezity. [1]



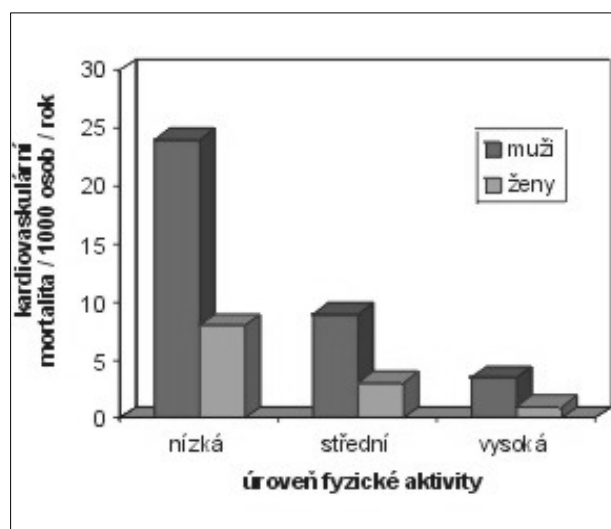
Obr. 14 Kardiovaskulární mortalita u zdravých osob, osob s porušenou glukózovou tolerancí (PGT) a u nemocných s diabetes mellitus (Jarrett, 1982) [1]

4.7 Fyzická inaktivita

Vztah mezi tělesnou nečinností a nejrůznějšími zdravotními potížemi je zcela spolehlivě prokázán. Výsledky výzkumu ukazují, že tělesná inaktivita je významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob.

Mezi známé biologické mechanismy, které přispívají k příznivému vlivu tělesné aktivity, patří zlepšení lipoproteinového profilu, snížení výskytu poruch metabolismu glycidů, snížení hodnot krevního tlaku a snížení tělesné hmotnosti. Pravidelná aerobní fyzická aktivita má celou řadu pozitivních účinků na prevenci kardiovaskulárních onemocnění. [5]

Longitudinální studie prokázaly, že pravidelná fyzická aktivita snižuje riziko ICHS, kardiovaskulární i celkové mortality u mužů i u žen. Riziko ICHS u mužů se sedavým způsobem života je asi 2× větší než u mužů s pravidelnou fyzickou aktivitou. U osob se sedavým způsobem života, které začnou cvičit, se riziko ICHS snižuje ve srovnání s těmi, kteří nezmění životní styl. Vliv fyzické aktivity na celkovou mortalitu ukazuje obr 15. Stejně velký je význam fyzické aktivity v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. U nemocných s ICHS, kteří po hospitalizaci začali s pravidelnou fyzickou aktivitou, došlo k poklesu kardiovaskulární i celkové mortality ve srovnání s těmi, kteří nezměnili svůj životní styl. Nejprínosnější je pohybová aktivita vytrvalostního charakteru, 4–6x týdně po dobu 30 minut na úrovni 60-75% maximální tepové frekvence, které bylo dosaženo při zátěžovém testu bicyklovou ergometrií nebo chůzí na pohyblivém pásu. Statisticky významný rozdíl byl patrný po 1-3 letech. [1]



Obr. 15 Vztah mezi fyzickou aktivitou a kardiovaskulární mortalitou pro muže i ženy během 8 let sledování (Blair, 1989) [1]

4.8 Obezita

Nadváha a obezita představují závažný zdravotnický problém. Česká republika se výskytem obezity řadí v evropském průměru na předení místa. Více než 20 % českých mužů a téměř 30 % českých žen trpí obezitou. K nárůstu

prevalence obezity dochází i v řadě rozvojových zemích, kde byla doposud velmi nízká. V řadě zemí, včetně České republiky a některých dalších zemí střední Evropy, byl v devadesátých letech zaznamenán vzestup prevalence obezity přesto, že došlo k poklesu energetického příjmu a konzumace tuků. Na nárůstu prevalence nadváhy a obezity se nepochybně podílí snižování úrovně pohybové aktivity.

Obezita je definována jako multifaktoriální onemocnění charakterizované zvýšenou tělesnou hmotností, která je způsobena nadměrným ukládáním energie do tukové tkáně, množením tělesného tuku.

Pro hodnocení velikosti rizika poškození zdraví v závislosti na distribuci tělesného tuku se užívá měření obvodu pasu. Obvod pasu je měřen páskovou mírou v horizontální rovině v klidové poloze.

Tab. 5 Obvod pasu (v cm) a velikost rizika poškození zdraví [5]

Pohlaví	Nízké riziko	Zvýšené riziko	Vysoké riziko
Muž	94	94 - 120	> 102
Žena	80	80 - 88	> 88

Obezita je považována za nezávislý rizikový faktor vzniku a rozvoje aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění. Obezita představuje po kouření druhou nejčastější příčinu, již lze předcházet. Výraznou měrou se podílí na vzestupu morbidity a mortality. Zvyšuje počet komorbidit a komplikací, hraje důležitou negativní roli v patogenezi řady závažných onemocnění.

Zvýšené riziko vzniku a rozvoje obezity lze očekávat u osob s pozitivní rodinnou anamnézou, s výraznou psychickou alterací, u osob v určitém věkovém období či životní situaci. Obezita patří mezi onemocnění, které vznikly v důsledku negativního civilizačního tlaku.

Obezita hraje důležitou roli v patogeneze kardiovaskulárních nemocí, metabolických poruch, včetně diabetu mellitu 2. typu a dyslipidemií, gynekologických onemocnění, hypertenzní nemoci, podílí se na rozvoji některých

druhů nádorových onemocnění, poruch fertility a v neposlední řadě i onemocnění velkých kloubů.[5]

Tab. 7 Komplikace obezity[5]

Choroby kardiovaskulární	Hypertenze, hypertrofie LK, arytmie, ICCHS, syndrom AP, CMP, TEN
Respirační nemoci	Pickwickův syndrom., spánková apnoe
Ortopedické komplikace	Degenerativní artropatie, epifyzeolýza u dětí
Nádorová onemocnění	Kolorektální ca, ca prsu, endometria, uteru
Choroby gastrointestinálního traktu	GER, hiátová hernie, jaterní steatóza, cholecystolithiaza
Kožní choroby	Ekzémy, mykózy, strie, celulitida, lipedém, lymfedém, hypertrichóza, hirsutismus
Psychosociální nemoci	Depresivní syndrom, poruchy sebevědomí, anxieta, poruchy příjmu potravy
Metabolické nemoci	DM 2. typu, hyperlipoproteinemie, hyperurikemie, metabolický syndrom
Endokrinní nemoci	Hyperestrinismus, hyperandrogenní syndrom u žen, hypogonadismus u mužů, snížená sekrece růstového hormonu, funkční hyperkortikalismus
Gynekologické komplikace	Poruchy menstruačního cyklu, amenorea, infertilita, descensus uteri, komplikace gravidity, záněty rodidel

LK-levá komora, ICCHS-ischemická choroba srdeční, AP-angina pectoris, CMP-cévní mozková příhoda, TEN-tromboembolická nemoc, GER-gastroezofageální reflux, DM-diabetes mellitus

K hlavním příčinám vzniku obezity patří pozitivní energetická bilance. Na vysokém přívodu energie se podílejí hlavně tuky a alkohol. Průměrný příjem tuků z naší stravy kryje energetickou potřebu až ze 40 %, přičemž doporučená denní dávka pro konzumaci tuků dosahuje 30 % z celodenního příjmu energie. Dalším důležitým faktorem, který se podílí na vzniku pozitivní energetické bilance a tím i na vzniku obezity je pokles výdeje energie v závislosti na preferenci sedavého

způsobu života. [5]

4.9 Mediátory zánětu

C-reaktivní protein (CRP)

CRP je považován za samostatný rizikový faktor ICHS, nezávislý na jiných rizikových faktorech, a to i v oblasti velmi nízkých hodnot. CRP získal jméno díky své reaktivitě s C proteinem Chlamydií. Patří do rodiny pentraxinů, jejichž jméno napovídá chemickou strukturu – skládají se z pěti podjednotek. Patří mezi proteiny akutní fáze, které jsou produkovány játry jako součást aktivace imunitního systému způsobené infekcí, poraněním či jiným poškozením tkání. Tvorba CRP je indukována především IL-6, který je produkován makrofágy v místě poškození či infekce.

Hlavní funkcí CRP je schopnost rozeznávat patogeny a vlastní poškozené buňky a facilitovat jejich odstranění makrofágy a komplementovým systémem. CRP navázaný na ligand je schopen aktivovat komplement klasickou cestou. Na makrofázích je receptorem pro CRP makrofágový Fc receptor pro IgG, a tak jsou zprostředkovány jeho opsonizační vlastnosti. Během akutní fáze infekčního onemocnění dochází ke vzestupu koncentrace CRP až tisícinásobně. Je tak velmi přesným ukazatelem rozvoje onemocnění a monitorace jeho koncentrací během léčby umožňuje posoudit její úspěšnost. Jako marker kardiovaskulárních onemocnění je naopak využíváno hodnocení koncentrací CRP v rámci fyziologického rozmezí – tzv. bazální koncentrace, tj. do 8 mg/l.

Je prokázáno, že zvýšený CRP, stanovený vysoce senzitivní metodou (hs-CRP) předpovídá riziko anginy pectoris, koreluje s koronarografickým nálezem na koronárních arteriích a nemocní po IM mají hladinu CRP vyšší než ti, kteří ICHS nemají. Vysoká koncentrace CRP zvyšuje riziko nejen IM, ale i CMP. Riziko dané zvýšenou koncentrací cholesterolu (nebo poměru celkového/HDL cholesterolu) a CRP se navzájem sčítá. Také ve studii MONICA byl prokázán význam zvýšeného hs-CRP jako prognostického faktoru ICHS.[9]

Není zatím jasné, zda zvýšení CRP je indukováno probíhajícím zánětem

v cévní stěně nebo jiným zánětlivých procesem v organismu, který aktivuje současně i proces aterosklerózy. Další hypotézou je, že CRP má sám o sobě přímý vliv na proces aterosklerózy, který aktivuje. Vliv CRP může být eliminován účinkem některých léků. Ve studii CARE (Cholesterol and Recurrent Events) bylo prokázáno, že nemocní, u kterých se vyvinula koronární příhoda, měli CRP (a také SAA) vyšší než ti, u nichž ke koronární příhodě nedošlo. Tento vztah ale byl prokázán pouze ve skupině s placebem. Ve skupině léčené pravastatinem tato závislost prokázána nebyla. Ve Physician Health Study bylo riziko zvýšené pouze u mužů, kteří nedostávali kyselinu acetylsalicylovou. Ve skupině, která ji užívala, zvýšené riziko nebylo, i když i v této skupině byl vysoký CRP.[9]

Prognostický význam zvýšené koncentrace CRP je z populačního hlediska nezpochybnitelný, může ale být problematický při individuální interpretaci výsledku. Jeho koncentraci může zvýšit mnohonásobně jakýkoliv zánětlivý proces v organismu (virový, bakteriální) bez vztahu k ICHS nebo ateroskleróze. Jednoznačnou výpovědní hodnotu má jeho nepřítomnost u osob s ICHS: takovýto náález svědčí pro to, že proces aterosklerózy není aktivní.[9]

Sérový amyloid A (SAA), ceruloplazmin a ferritin.

Mají podobný význam jako CRP, jsou to reaktanty zánětlivého procesu.[1]

Fibrinogen

Má dvojitý vztah k riziku aterosklerózy a jejích komplikací:

- je proteinem akutní fáze, tedy může být zvýšen ze stejného důvodu jako CRP,
- jeho zvýšená hladina může přispívat ke zvýšené koagulační pohotovosti a tím ke zvýšenému riziku vzniku trombózy. [1]

4.10 Homocystein

Homocystein je nezávislý rizikový faktor aterosklerózy. Je to neesenciální aminokyselina vznikající při metabolismu methioninu. Při metabolismu homocysteinu hrají důležitou úlohu vitamíny B₆, B₁₂ a kyselina listová, které jsou nezbytné pro normální funkci zúčastněných enzymů. Řada studií prokázala, že

nedostatek těchto vitamínů je častou příčinou hyperhomocysteinemie a jejich suplementace naopak hyperhomocysteinemii snižuje.

Zvýšené hladiny homocysteinu působí akceleraci aterosklerózy řadou mechanismů.

- přímé poškození cévního endotelu
- stimulace oxidačního stresu
- proliferace cévních myocytů
- snížení lokální tvorby oxidu dusnatého

Podle plazmatické hladiny celkového homocysteinu je hyperhomocysteinemie dělena na těžkou (plazmatická koncentrace nad 100 $\mu\text{mol/l}$), středně těžkou (30 – 100 $\mu\text{mol/l}$) a lehkou (15 – 30 $\mu\text{mol/l}$).[10]

4.10 Rizikové faktory ve vztahu k lokalizaci aterosklerózy

ICHS

Riziko ICHS zvyšují všechny uvedené rizikové faktory s různou predikční silou. Nejvýznamnějšími faktory jsou zvýšený LDL cholesterol, kouření, diabetes mellitus, nízký HDL cholesterol a hypertenze, CRP [1]

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)

Multivariační analýzy epidemiologických studií prokázaly, že nezávislými rizikovými faktory ICHDK jsou především nelipidové rizikové faktory (tab. 8).

Tab. 8 Rizikové faktory ischemické choroby dolních končetin [1]

hlavní rizikové faktory	vedlejší rizikové faktory
kouření	hypertriglyceridemie
diabetes mellitus, hyperinzulinemie	nízký HDL cholesterol
hypertenze	zvýšený lipoprotein(a)
hyperhomocysteinemie	

Riziko rozvoje ICHDK tedy souvisí především s kouřením a s diabetem,

vztah mezi zvýšenou koncentrací LDL cholesterolu a rizikem ICHDK není bezpečně prokázán. Nicméně u nemocných s hypercholesterolemií v sekundární prevenci ICHS došlo při léčbě statiny i k redukci klaudikačních obtíží.[1]

Ischemické cévní mozkové příhody (CMP)

Riziko CMP souvisí hlavně s nelipidovými rizikovými faktory, především s hypertenzí (tab. 9). Ze 13 různých epidemiologických studií, zabývajících se touto problematikou, byl pouze ve dvou nalezen vztah mezi zvýšeným cholesterolem a CMP. Chybění jasného kauzálního vztahu mezi hypercholesterolemií a ischemickou CMP je vysvětlováno:

- heterogenitou ischemických CMP (intrakraniální a extrakraniální příčina, nemoc malých a velkých mozkových cév atd.),
- velmi dlouhou dobou mezi rozvojem aterosklerózy a manifestací CMP.

Tab. 9 Rizikové faktory ischemických CMP[1]

onemocnění srdce a cév	další rizikové faktory
arteriální hypertenze	kouření cigaret
ischemická choroba srdeční	diabetes mellitus
fibrilace síní	obezita
hypertrofie levé komory	zvýšený fibrinogen, lipoprotein(a)
	nízký HDL cholesterol ?
	vysoký LDL cholesterol ?

Zcela zásadní význam pro redukci rizika CMP má léčba hypertenze. Nicméně léčba hypercholesterolemie u osob s ICHS (statiny nebo fibráty) vedla i k poklesu rizika CMP a tranzitorní ischemické ataky. Předpokládá se, že snížení LDL cholesterolu vede ke stabilizaci aterosklerotických plátů ve vzestupné aortě, které bývají zdrojem embolizačních CMP. Dále lze spekulovat, že na tomto efektu se podílí zlepšení srdeční činnosti při regresi ICHS (při poklesu LDL

cholesterolu), extralipidový efekt hypolipidemik nebo že může existovat vztah mezi hypercholesterolemií a určitým typem CMP, který zatím nebyl prokázán pro heterogenitu CMP. V primárně preventivních studiích u osob bez ICHS neměla léčba hypolipidemiky na výskyt CMP vliv.[1]

Řada CMP má „tromboembolizační“ etiologie při fibrilaci síní.

4.11 Možnosti průkazu aterosklerózy

Průkaz endoteliální dysfunkce

Průkaz endoteliální dysfunkce koronárních nebo brachiálních cév může mít prediktivní hodnotu pro riziko koronárních příhod. Endoteliální dysfunkci lze prokazovat jednak biochemickými parametry, jednak metodami zobrazujícími reaktivitu cévní stěny.

a) Biochemické parametry

Z biochemických ukazatelů lze využít stanovení těch látek, které odrážejí stav cévního endotelu:

- působky, mající vztah ke schopnosti vazodilatace: endotelin, tromboxan A₂, některé prostaglandiny (PGF₁),
- látky se vztahem k jeho permeabilitě: selektiny a adhezivní molekuly (VCAM, ICAM),
- látky vztahující se k antitrombogennímu působení endotelu (t-PA, von Willebrandův faktor).

Nevýhodou tohoto přístupu je, že koncentrace uvedených působků v systémové cirkulaci nemusí odrážet jejich aktivitu v místě poškození endotelu.[20]

b) Přímé zobrazení funkce cévní stěny

Lze sledovat reakci cévní stěny na některé vazodilatační podněty. Porušená schopnost vazodilatace je jednou z prvních zjistitelných známek endoteliální dysfunkce. Byla publikována i měření dalších parametrů: poddajnosti cévní stěny, rychlosti šíření pulzové vlny a další.

Jako vazodilatační podnět se používá nejčastěji infuze acetylcholinu, reakci cévní stěny lze kvantifikovat několika způsoby, např.:

- měřením dilatace koronárních cév s použitím kvantitativní koronarografie,
- měřením změn krevního průtoku pomocí venózní pletyzmografie (na předloktí),
- měřením dilatace nebo urychlení průtoku vysoce citlivým ultrazvukem (popliteální, brachiální tepna),
- měřením reaktivní hyperemie po přechodné okluzi končetiny distálně od měřeného místa.

Výhodnější pro nemocného jsou jistě neinvazivní metody, jejich nevýhodou je jistá subjektivita při hodnocení výsledků, závisující na vyšetřujícím lékaři.

Angiografie.

Zobrazuje morfologický stav průsvitu arteriálního řečiště. Je standardní zobrazovací metodou v nejrůznějších lokalizacích cévního řečiště a je nepostradatelným vyšetřením k lokalizaci akutních tepenných uzávěrů, standardním vyšetřením v intervenční kardiologii. Nevýhodou je nedostatečná citlivost pro průkaz změn v cévní stěně (disekce, ulcerace, trombóza uvnitř plátu) a především nemožnost zobrazit ta stadia aterosklerózy, kdy aterosklerotický plát neobliteruje lumen arterie. Dnes je angiografie jednou z nejdůležitějších metod. Uplatňuje se nejen v diagnostice, ale díky navazující perkutánní intervenci i v dalším léčebném postupu.[20]

Angioskopie

Angioskopie umožňuje přímý pohled do lumen arterie, vizuální hodnocení povrchu plátu (ruptura, nástěnné tromby). Vyšetřit lze ale relativně malý úsek tepny, limitován je také čas vlastního zobrazení.[20]

Ultrazvukové techniky

Měření tloušťky intimy a medie: Karotická ultrasonografie s vysokým rozlišením (high-resolution B-mode ultrasonography) je schopna změřit tloušťku

intimy a medie, měří se nejčastěji v oblasti bifurkace karotidy (současně je možno měřit i stupeň stenózy a rychlosti toku krve). Je prokázáno, že zvýšená hodnota poměru intima/media (kombinace měření společné karotidy a vnitřní karotidy) má predikční hodnotu pro riziko ICHS a koreluje i s výskytem aterosklerózy v jiných lokalizacích. Koreluje pozitivně s přítomností ostatních klasických rizikových faktorů a má podobnou předpovědní hodnotu. Změny v tloušťce intimy-media karotid mohou monitorovat úspěšnost hypocholesterolemické léčby. Nověji je prokázáno, že její zvýšená hodnota, měřená na společné a vnitřní karotidě, je sdružena se zvýšeným rizikem infarktu myokardu a CMP u starších pacientů bez doposud přítomné ICHS. Výsledky měření ale mohou být modifikovány variabilitou hodnocení (zkušenost vyšetřujícího).[20]

Duplexní ultrasonografie

Dvourozměrná ultrasonografie umožňuje zobrazit končetinové a kmenové tepny. Lze měřit nejen průtok krve a velikost stenózy, ale získat také informace o lokalizaci, velikosti a kvalitě aterosklerotických plátů.[20]

Intravaskulární ultrazvuk (IVUS)

Na rozdíl od koronarografie nezobrazuje IVUS pouze lumen koronárních arterií, ale i strukturu cévní stěny, včetně aterosklerotického plátu. Zobrazuje příčný řez cévní stěnou s jejími třemi základními vrstvami (intima, medie a adventicie) a jejich sílu. Zobrazuje také kalcifikace v cévní stěně a strukturu aterosklerotických plátů. IVUS umožňuje odhalit plát, který je nestabilní, hrozí rupturou a tím i rozvojem akutní koronární příhody. Lze odlišit lipidové jádro, které je jen málo echogenní, od fibrózní tkáň s vyšší echogenitou a změřit i sílu fibrózního krytu plátu. Lze tedy odlišit plát s malým lipidovým jádrem a silným fibrózním krytem (stabilní plát) od plátu s velkým lipidovým jádrem a tenkým fibrózním krytem (nestabilní plát) bez ohledu na to, zda obturuje, nebo neobturuje cévní lumen. IVUS prokázal, že v průběhu rozvoje aterosklerózy dochází k procesu remodelace cévní stěny, aniž by se významně měnil její průsvit. Možnými indikacemi k vyšetření pomocí IVUS jsou např. tyto situace:

- koronarografické vyšetření nestačí k rozhodnutí o intervenci na koronárních arteriích (např. nemocný s hraniční 50% stenózou a typickou anginou pectoris),
- kontrola po intervenčním zákroku (implantace stentu),
- zhodnocení bifurkačních stenóz,
- angina pectoris s normálním koronarografickým nálezem,
- sledování efektu léčby hypolipidemiky či plazmaferézou,
- sledování vývoje vaskulopatie po transplantaci srdce,
- nověji se objevuje i možnost terapeutické aplikace IVUS k rozrušení trombu na mikročástice, které procházející kapilárním řečištěm. [20]

Virtuální histologie

Virtuální histologie využívá podrobnější zpracování signálů získaných intravaskulárním ultrazvukem, který obecně hodnotí odraz vyslaného ultrazvukového signálu. Černobílý obraz vzniká vyhodnocením pouze amplitudy signálu – jeho nejvyšší amplitudě je standardně přiřazena bílá barva a nejmenší amplitudě barva černá. Ultrazvukový signál se však skládá z různých frekvencí, jejichž hodnocení metodou analýzy radiofrekvenčního ultrazvukového signálu prokázalo, že existují specifické frekvence pro jednotlivé tkáně. Při vyšetření virtuální histologií je plát rozdělen do malých segmentů, ve kterých probíhá analýza radiofrekvenčního signálu. Po jeho zpracování jsou výsledné „čisté“ frekvence srovnávány s tzv. „knihovnou“ dat, která byla získána in vitro srovnáním histologických vzorků s odpovídajícími nálezy z intravaskulárního ultrazvuku získanými post mortem. Výsledek analýzy je pak zakódován do různých barev: bílá pro kalcifikace, zelená pro fibrózní tkáň, žlutozelená pro fibrolipidovou tkáň, červená pro nekrotické hmoty a šedá pro medii stěny tepny. Opakovaně byla prokázána velmi dobrá korelace mezi virtuální histologií a skutečným histologickým vyšetřením plátů.

Hlavní předností virtuální histologie je možnost hodnocení složení plátu, které je pro jednotlivé typy tkání vyjadřováno v procentech i v absolutních objemech. To umožňuje sledovat změny složení plátu v čase, srovnávat typy plátů

v různých věkových skupinách nebo u nemocných s různými diagnózami, například u arteriální hypertenze, hyperlipoproteinemií nebo u akutních koronárních syndromů.[20]

Počítačová tomografie

Electron beam computed tomography - EB-CT

EB-CT nebo také ultrarychlé CT, nebo elektronovým paprskem řízené CT umožňuje poměrně přesně změřit tzv. „vápníkové skóre“, které ukazuje na rozsah kalcifikací v koronárních arteriích. Vyšetření má velmi dobrou reprodukovatelnost. Podle histochemických vyšetření koreluje vápníkové skóre s obsahem kalcium fosfátu (hydroxyapatit) v koronárních arteriích. Angiografické studie prokázaly závislost mezi hodnotou vápníkového skóre, stanovenou pomocí EB-CT, a závažností koronární aterosklerózy. Podle současných znalostí předpovídá vápníkové skóre velmi dobře riziko koronární smrti a nefatálního IM u asymptomatických osob s nízkým rizikem podle klasického Framinghamského modelu. U takovýchto zdánlivě zdravých mužů i žen je přítomnost koronárních kalcifikací nezávislým rizikovým faktorem nefatálního IM, koronární smrti a nutnosti revaskularizace. Vysoké skóre může zvyšovat riziko podobně jako dva jiné RF současně, velmi nízké skóre naopak riziko snižuje (podobně jako třeba vysoký HDL cholesterol). Prognostické studie ukázaly, že osoby s kalcifikacemi měly až 6x vyšší riziko koronární příhody než osoby bez kalcifikací a vysoké vápníkové skóre bylo statisticky významným rizikovým faktorem budoucí koronární příhody. Koronární vápníkové skóre by nemělo být nikdy interpretováno samostatně, ale vždy pouze v souvislosti s přítomností či nepřítomností dalších rizikových faktorů. Vyšetření nemá smysl u pacientů s více rizikovými faktory, které dostatečně dobře predikují riziko koronární příhody. Další indikací EB-CT může být určení celkového objemu plátů v koronárním řečišti.

Multislice CT (Multidetektorová CT)

Multislice CT je vybavena víceřadovým detektorem, který jednak

umožňuje zvýšení hodnoty P (pitch = poměr pohybu stolu na jednu rotaci systému ke kolimaci vrstvy, tj. šířky zobrazeného axiálního řezu), poněvadž při jedné rotaci systému lampa–detektory je snímáno několik vrstev současně. Nová technologie rtg lampy pro CT umožňuje dosažení jedné rotace systému za 0,5–0,4 sekundy.

Kromě hodnoty P, která zvyšuje kraniokaudální rozsah vyšetření lidského těla v kratším čase, MSCT významně ovlivňuje hodnoty šířky zobrazené vrstvy (< 1 mm), poměr signál : šum, snižuje radiační dávky a umožňuje postprocesingové manipulace.

Multidetektorová CT je přínosná při zobrazování proximálních dvou třetin, maximálně tří čtvrtin úseků koronárních tepen, v určování morfologie plátů (měkké, střední, kalcifikované), při kontrolách intervenčních výkonů na koronárních tepnách (stenty, bypassy) či při intraluminální angioskopii. [21]

Nukleární magnetická rezonance

MRI angiografie

MRI angiografie umožňuje lépe posoudit perfuzi myokardu a pozdní sycení poškozeného myokardu při infarktu myokardu. Dalším přínosem MRI angiografie je přesné zobrazení proximálních částí věnčitých tepen u nemocných s podezřením na vrozené anomálie koronárních tepen. Používá se i k zobrazení periferních aterosklerotických změn, např. mozkových tepen. CT angiografie má na rozdíl od MRI angiografie vyšší prostorové rozlišení a podrobněji hodnotí i cévní stěnu, v budoucnu lze proto očekávat její větší využití. [20]

5. Stanovení globálního rizika

Celkové KV riziko jako vodítko pro preventivní strategii: systém SCORE

Pacienti s prokázaným KVO jsou považováni za jedince s vysokým celkovým rizikem následných cévních příhod. Je u nich třeba nejvíce ovlivnit životosprávu a případně zahájit farmakoterapii. U asymptomatických, zdánlivě zdravých jedinců, je nutno preventivní opatření provádět podle celkového kardiovaskulárního rizika. Je třeba odhalit jedince s nejvyšším rizikem a zaměřit se u nich na intenzivní změnu životosprávy a v indikovaných případech zahájit farmakoterapii.

Při určování celkového kardiovaskulárního rizika postupujeme podle barevných nomogramů (obr. 16 a 17) vycházejících z projektu SCORE, který provádí odhad rizika fatálních kardiovaskulárních příhod v následujících 10 letech. Za vysoké riziko je považována hodnota $> 5\%$ (t.zn. pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech $> 5\%$). Uvedené barevné nomogramy vycházejí z mortalitních dat České republiky a hodnot základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění získané u reprezentativního vzorku české populace. Osoby s již manifestním kardiovaskulárním onemocněním nebo přidruženými onemocněními u hypertenze mají vysoké ($> 5\%$) nebo velmi vysoké ($> 10\%$) riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech.

K asymptomatickým jedincům přistupujeme na základě odhadu celkového kardiovaskulárního rizika. Odhad rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění vychází z věku, pohlaví, kuřáckých zvyklostí, hodnot systolického TK a celkového cholesterolu nebo poměru celkového a HDL-cholesterolu, který má význam používat pouze u osob se sníženou koncentrací HDL-cholesterolu ($< 1,0$ mmol/l u mužů; $< 1,2$ mmol/l u žen). Diabetiky 1. typu s albuminurií a všechny diabetiky 2. typu považujeme automaticky za osoby s vysokým kardiovaskulárním rizikem ($> 5\%$).

Systém SCORE umožňuje i stanovení celkového rizika KVO předpokládaného ve věku 60 let, což může být obzvláště důležité pro vedení

mladých dospělých jedinců s nízkým absolutním rizikem ve věku 20 nebo 30 let, ale již s nezdravým rizikovým profilem, který pro ně bude znamenat mnohem vyšší riziko ve vyšším věku.

Definice vysokého celkového rizika pro vznik fatální kardiovaskulární příhody

1. Pacienti s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním (KVO)
2. Asymptomatictí jedinci, u nichž jsou přítomny:
 1. Kumulace rizikových faktorů vedoucí k 10letému riziku 3 - 5% v současnosti nebo po extrapolaci na věk 60 let
 2. Výrazně zvýšené hodnoty izolovaných rizikových faktorů: celkový cholesterol 3,8 mmol/l, LDL-cholesterol 3,6 mmol/l, krevní tlak 180/110 mm Hg
 3. Diabetes 2. typu nebo diabetes 1. typu s albuminurií

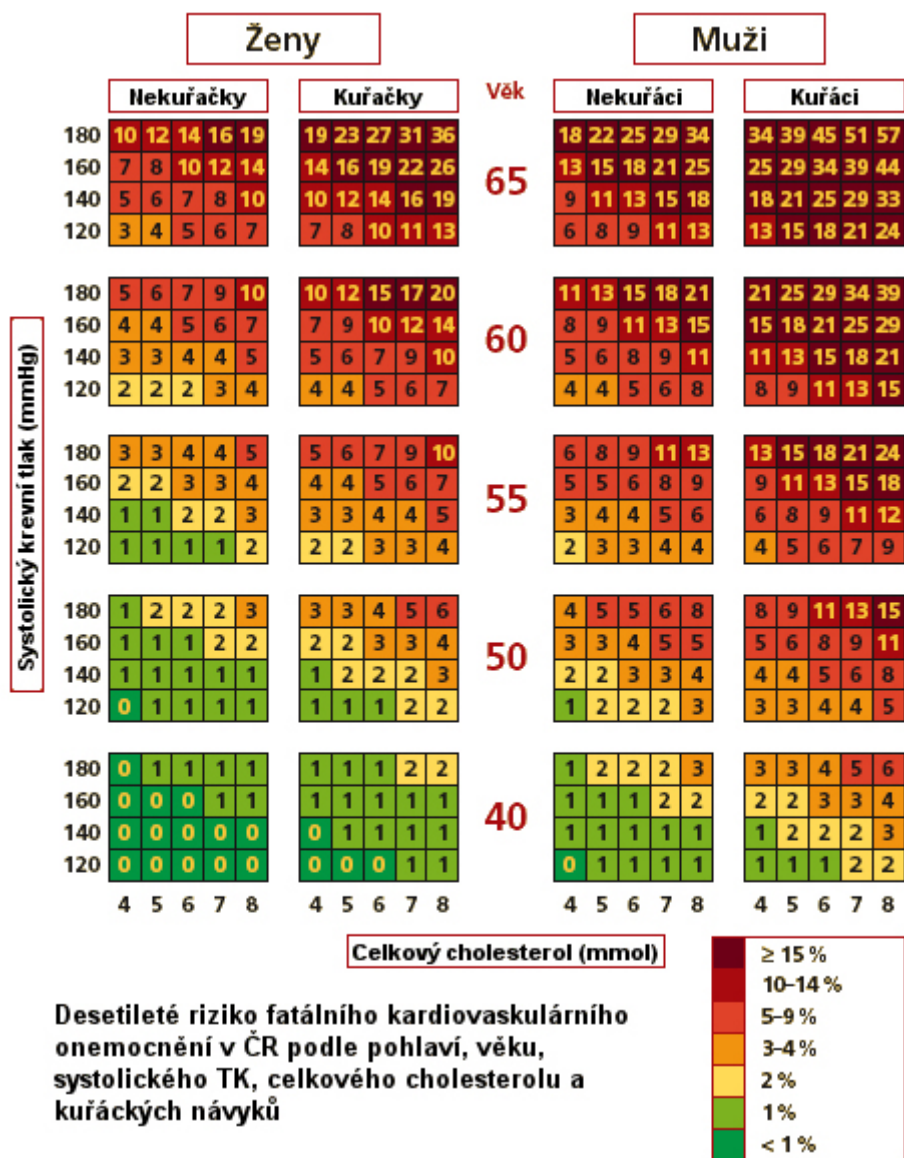
Hodnoty absolutního rizika KVO jsou vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE:

- u osob, které se věkem přibližují vyšší věkové kategorii
- u asymptomatických osob s preklinickými známkami aterosklerózy (zjištěnými při sonografickém vyšetření nebo při nálezů kalcifikací v tepnách či při stanovení kalciového skóre pomocí CT)
- u osob s pozitivní rodinnou anamnézou KVO (prvostupňová příbuzní ve věku do 55 let u mužů; do 65 let u žen)
- u osob s nízkou koncentrací HDL-cholesterolu (< 1,0 mmol/l u mužů; < 1,2 mmol/l u žen), zvýšenou koncentrací triglyceridů (> 1,7 mmol/l)
- u osob s porušenou glukózovou tolerancí (glykemie v žilní plazmě na lačno < 7,0 mmol/l; při orálním glukózovém tolerančním testu za 2 hod. 7,8–11,0 mmol/l)
- u osob se zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (stanoveného vysoce senzitivní metodou), fibrinogenu, homocysteinu, apolipoproteinu B nebo Lp(a)

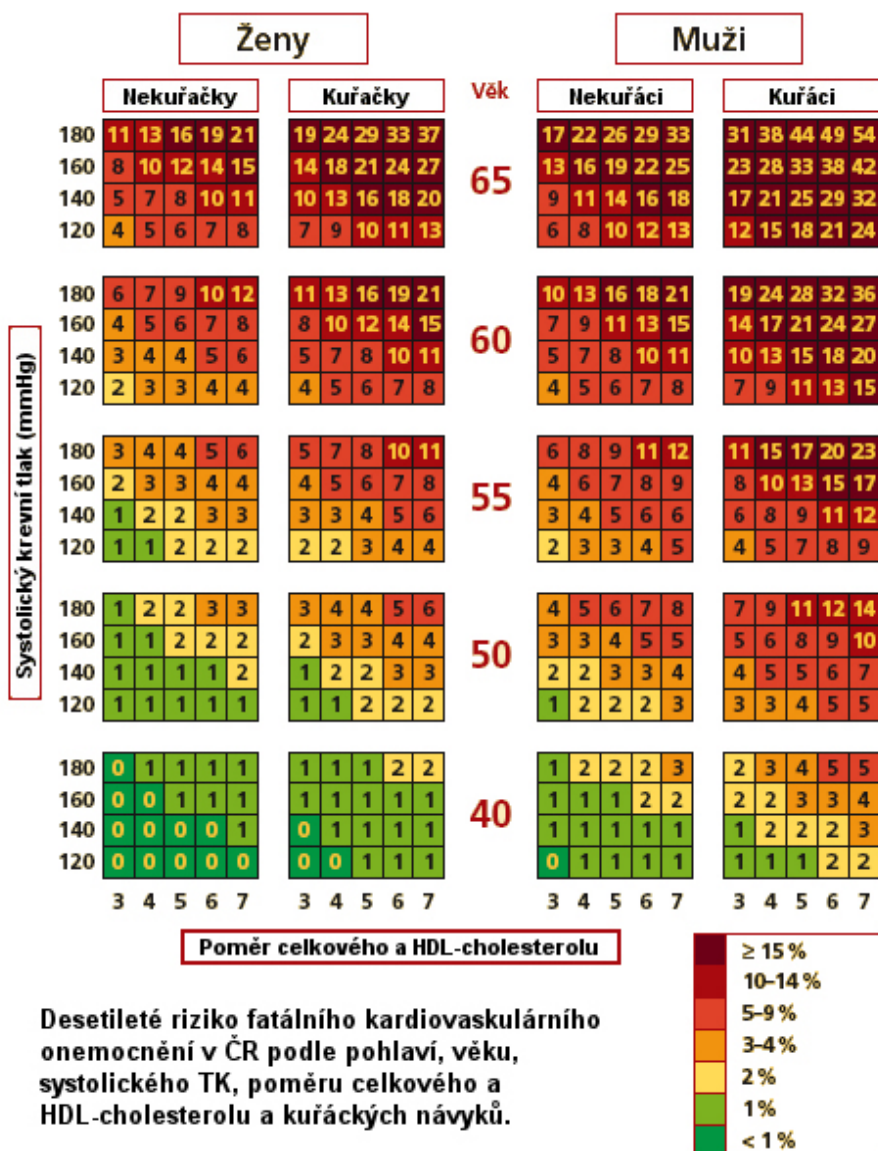
- u obézních nebo fyzicky inaktivních osob [25]

Tabulka kardiovaskulárního rizika podle projektu SCORE pro českou populaci

Obr. 16



Obr. 17



Závěr

Ateroskleróza představuje ve vyspělých zemích závažný zdravotní a

ekonomický problém. V evropských zemích jsou na základě údajů velkých epidemiologických studií (např. MONICA) hlavní příčinou úmrtí kardiovaskulární onemocnění, a to i u osob mladších 65 let.

Na tomto negativním jevu se především podílí nezdravý životní styl – nevhodné stravování, kouření, vysoká konzumace alkoholu, obezita, málo pohybu, nepřiměřená reakce na stres. Zde se nabízí velký prostor pro intervenci v populaci, pro aktivity podporující zdraví na nejrůznějších úrovních od komunitních programů zaměřených na zlepšení podmínek pro správnou životosprávu skupin osob ohrožených riziky až po celonárodní a nadnárodní programy podpory lidského zdraví.

Průlomová studie, která proběhla v letech 1995 – 1996 a kterou uskutečnila Pracovní skupina pro epidemiologii a prevenci Evropské kardiologické společnosti (Working Group Epidemiology and Prevention) se zabývala průzkumem rizikových faktorů s ohledem na sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob. Studie nesla akronym „EUROASPIRE“ (European Action on Secondary Prevention To Reduce Events). Sledovala prevalenci kouření, systémové hypertenze, obezity i vyšší koncentrace celkového cholesterolu. Tento průzkum, kterého se zúčastnila i dvě česká pracoviště dal základ budoucím evropským přehledům „Euro Heart Surveys“, které se od roku 1999 uskutečňují pravidelně. V roce 1999 probíhala „EUROASPIRE II“, která srovnávala údaje ze dvou předchozích studií.[22] Nyní probíhá „EUROASPIRE III“, jejíž výsledky budou známy v příštím roce.

Evropská kardiologická společnost vytvořila program nazvaný EuroAction, který vznikl na bázi poznatků ze studií EUROASPIRE I a II, které testovaly implementaci evropských a národních doporučených postupů do klinické praxe. Pomineme-li medikamentózní léčbu, bez níž se neobejdeme v sekundární prevenci pacientů po prodělané koronární příhodě, byly jako hlavní cíle pro primární prevenci vytyčeny - naučit populaci, aby plně porozuměla tomu, co je to kardiovaskulární riziko a osvojila si názor, že

- zdravý životní styl sníží kardiovaskulární riziko,
- nekouření je jednou ze základních podmínek prevence,

- je nutno si osvojit zdravé stravovací návyky,
- je nutno se pravidelně věnovat tělesným aktivitám spojeným s chůzí (popř. během),
- je nutno znát svůj krevní tlak, případně koncentraci cholesterolu v krvi a podřídit se lékařským doporučením k normalizaci těchto faktorů,
- je nutno umět se vyrovnávat s emočními stresovými faktory, naučit se relaxovat, uvažovat pozitivně a učit se zvládat úzkost a depresi.[23]

V České republice, stejně jako v ostatních evropských zemích, dochází k poklesu kardiovaskulární morbidity a mortality. V ČR se na poklesu mortality na kardiovaskulární onemocnění podílí nepochybně zlepšení léčebné péče, ale i změna ekonomických a sociálních faktorů, stravovacích zvyklostí, pokles hladiny některých rizikových faktorů.

Souhrn

Ateroskleróza je dlouhodobě probíhající onemocnění cévní stěny. Po řadě

let či desetiletí asymptomatického průběhu se manifestuje svými komplikacemi, ischemickou chorobou srdeční (ICHS), ischemickou cévní mozkovou příhodou (CMP) nebo ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK), méně často pak komplikacemi v jiných lokalizacích. Aterosklerózu lze definovat jako chronické onemocnění cévní intimy, provázené akumulací cholesterolu, fibrózní tkáně, některých dalších komponent krve a změnami v medii cévní stěny.

Etiopatogeneze aterosklerózy je komplexní (multifaktoriální). Vzniká jako specifická reakce na nespecifické poškození cévní stěny. Neznáme sice jednoznačnou příčinu jejího vzniku, známe ale řadu faktorů, které se na jejím vzniku podílejí a které nazýváme rizikovými faktory. Tyto rizikové faktory se dají rozdělit na základní rizikové faktory, které se dále dělí na modifikovatelné rizikové faktory (hypercholesterolemie, kouření, hypertenze, diabetes mellitus, fyzická inaktivita, obezita) a nemodifikovatelné rizikové faktory (věk, rodinná anamnéza, mužské pohlaví), a další rizikové faktory (zvýšený homocystein, zvýšený CRP, zvýšený Lp(a) a jiné).

V boji proti kardiovaskulárním onemocněním má zásadní význam ovlivnění a léčba rizikových faktorů aterosklerózy.

Summary

Atherosclerosis (ATS) is a chronic disease affecting arterial walls; it can

be described as an accumulation of cholesterol and other lipid substances, fibrous changes, and inflammation of vessel wall. After years or decades of asymptomatic progression it can be manifested by ischemic heart disease, stroke or peripheral vascular disease.

Pathogenesis of ATS is very probably of complex, multifactorial origin. Specific cause of ATS is not known; a number of factors have been, however, recognized to be associated with disease development and progression. These “risk factors” can be divided into the two basic groups: (i) classical (hypercholesterolemia, smoking, hypertension, diabetes mellitus, age, family history of premature cardiovascular event, male sex) and (ii) other risk factors (increased C-reactive protein, increased homocystein, increased lipoprotein (a), etc.).

Modification and treatment of risk factors are of essential importance in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.

Seznam použité literatury

[1] Špínar, J., Vítovec, J., Ischemická choroba srdeční, Praha:Grada, 2003. 361s.

ISBN 80-247-0500-1 (váz.)

[2] Čihák, R., Anatomie 3, Praha:Grada, 1997. 672 s. ISBN 80-7169-140-2 (váz.)

[3] Masopust, J. et al, Patobiochemie buňky [on-line], Praha, 2003. [cit. 4.7.2007]
Dostupnost z www:
https://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_1425.html

[4] Ošťádal, P., Ateroskleróza a zánět, Cor et Vasa, 1999, roč. 41, č. 6, s. 299-301

[5] Hromadová, D., Kardiovaskulární onemocnění (primární a sekundární prevence), Brno:Neptun, 2004. 190 s. ISBN 80-902896-8-1 (brož.)

[6] Alan, D., Ošťádal, P. Patogeneze aterosklerózy. In Vojáček, J., Malý, M. a kol. Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi. Praha:Grada, 2004. s. 33-41. ISBN 80-247-0501-X

[7] Soška, V., Poruchy metabolismu lipidů:diagnostika a léčba, Praha:Grada, 2001. 166 s. ISBN 80-247-0234-7 (brož.)

[8] Kolektiv autorů, Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze – 2003 [on-line] Praha:Česká společnost pro hypertenzi, 2003 [cit. 5.7.2007] Dostupnost z www: http://www.hypertension.cz/dwe//dwe-utils/get_file.php?id=46

[9] Dvořáková, A., Poledne, R., C-reaktivní protein, rizikový faktor rozvoje aterosklerózy, Postgraduální medicína, 2002, roč. 4, č. 7, s. 746-748

[10] Haluzík, M., Homocystein jako rizikový faktor aterosklerózy, Interní medicína pro praxi, 2000, roč. 2, č. 7, s. 340-344

[11] Janoušek, S., Rizikové faktory aterosklerózy, Causa subita, 2001, roč. 4, č. 1, s. 32-33

[12] Palma, P., Rizikové faktory aterosklerózy, Interna, 2000, roč. 5, s. 26-27

[13] Polák, F., Ateroskleróza a její rizikové faktory, Praktický lékař, 1999, roč. 79, č. 8, s. 440-446

[14] Špaček, R., Srdce a kouření, Cor et Vasa, 2001, roč. 43, č. 10, s. 505-11

[15] Piřha, J., Roztočil, K., Cífková, R., et al., Endoteliální dysfunkce a její hodnocení, Cor et Vasa, 2001, roč. 43, č. 9, s. 452-456

[16] Stejskal, D., Pastorková, R., Riziko aterosklerózy, FONS, 1999, roč. 8, č. 2, s. 31-34

- [17] Kollár, J., Teorie aterosklerózy včera a dnes – 1, Ateroskleróza, 1999, roč. 3, č. 2, s. 87-97
- [18] Soška, V., Rizikové faktory aterosklerózy, Practicus, 2006, roč. 5, č. 4, s. 143-145
- [19] Klener, P., Vnitřní lékařství, Praha:Grada, 2001, 949 s. ISBN 80-7262-101-7
- [20] Aschermann, M., Kovárník, T., Horák, J., Aschermann, O., Diagnostické metody využívané v průkazu regrese koronární aterosklerózy, Kapitoly z kardiologie, 2006, roč. 8, č. 2, s. 46-51
- [21] Dutka, J., Využití CT v kardiologii, Kapitoly z kardiologie, 2002, roč. 4, č. 2, s. 60-63
- [22] Čerbák, R., Euro Heart Survey [on-line] Brno:Česká kardiologická společnost, 2006 [cit. 11.7.2007] Dostupnost z www: http://www.kardio-cz.cz/resources/upload/data/61_3688.pdf
- [23] Šimon, J., Zdravý životní styl – podmínka účinnosti léčby a prevence aterosklerotické vaskulární nemoci, Cor et Vasa, 2007, roč. 49, č. 3. s. 83-84
- [24] Marečková, Z., Heller, S., Horký, K., Buněčné adhezivní molekuly a jejich úloha v patofyziologických dějích, Vnitřní lékařství, 1999, roč. 45, č. 1, s. 46-50
- [25] Cífková, R., Býma, S., Češka, R. et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku [on-line] Praha:Česká společnost pro aterosklerózu, 2005 [cit. 11.7.2007] Dostupnost z www: <http://www.athero.cz/odborna-doporuceni/prevence-kvo-v-dospelim-veku.php#score>

Seznam obrázků

OBR. 1 STRUKTURA INTIMY	8
OBR. 2 VÝVOJ ATEROSKLERÓZY (STARY, 1995; MATERIÁL "IMPPACT", BMS ČR)	15
OBR. 3 ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE: HLAVNÍ PŘÍČINY A DŮSLEDKY	17
OBR. 4 EXCENTRICKÉ ZESÍLENÍ INTIMY V MÍSTECH VĚTVENÍ ARTERIÍ, KDE SE VĚTŠINOU VYVÍJEJÍ ATEROSKLEROTICKÉ LÉZE	20
OBR. 5 SEPARACE TOKU KRVE SE VZNIKEM VÍRŮ V MÍSTECH VĚTVENÍ TYPY Y ...	22
OBR. 6 ZJEDNODUŠENÉ SCHÉMA TVORBY A DEGRADACE FIBRÓZNÍHO KRYTU ATEROSKLEROTICKÉHO PLÁTU	28
OBR. 7 ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA ATEROSKLEROTICKÉHO PLÁTU	30
OBR. 8 BUNĚČNÉ ELEMENTY V ATEROSKLEROTICKÉM PLÁTU	30
OBR. 9 SCHÉMA STABILNÍHO A NESTABILNÍHO ATEROSKLEROTICKÉHO PLÁTU (LIBBY, 1995; MATERIÁL "IMPPACT", BMS ČR).....	33
OBR. 10 STABILIZACE A DESTABILIZACE ATEROSKLEROTICKÉHO PLÁTU.....	33
OBR. 11 RELATIVNÍ RIZIKO ICHS V ZÁVISLOSTI NA KONCENTRACI CHOLESTEROLU (STUDIE MRFIT).....	39
OBR. 12 VÝZNAM KONCENTRACE HDL CHOLESTEROLU PRO RIZIKO KORONÁRNÍ PŘÍHODY (MÜNSTERSKÁ STUDIE PROCAM).....	40
OBR. 13 MORTALITA V ZÁVISLOSTI NA HLADINĚ TRIGLYCERIDŮ (MÜNSTERSKÁ STUDIE PRO-CAM)	41
OBR. 14 KARDIOVASKULÁRNÍ MORTALITA U ZDRAVÝCH OSOB, OSOB S PORUŠENOU GLUKÓZOVOU TOLERANCÍ (PGT) A U NEMOCNÝCH S DIABETES MELLITUS (JARRETT, 1982).....	51
OBR. 15 VZTAH MEZI FYZICKOU AKTIVITOU A KARDIOVASKULÁRNÍ MORTALITOU PRO MUŽE I ŽENY BĚHEM 8 LET SLEDOVÁNÍ (BLAIR, 1989)	52
OBR. 16 TABULKA PRO VÝPOČET KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA - 1	67
OBR. 17 TABULKA PRO VÝPOČET KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA - 2	68

Seznam tabulek

TAB. 1 VLASTNOSTI A FUNKCE ENDOTELU.....	9
TAB. 2 ZÁKLADNÍ RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY.....	37
TAB. 3 NĚKTERÉ DALŠÍ RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY.....	37
TAB. 5 OBVOD PASU (V CM) A VELIKOST RIZIKA POŠKOZENÍ ZDRAVÍ.....	53
TAB. 7 KOMPLIKACE OBEZITY.....	54
TAB. 8 RIZIKOVÉ FAKTORY ISCHEMICKÉ CHOROBY DOLNÍCH KONČETIN.....	57
TAB. 9 RIZIKOVÉ FAKTORY ISCHEMICKÝCH CMP.....	58