

Ateroskleróza

Prof. MUDr. Mária Pallayová, PhD.

maria.pallayova@upjs.sk

17.02.2026

Ciele prednášky

- Vysvetliť, prečo ateroskleróza vzniká prednostne v miestach porúch prúdenia a akú úlohu má endotelová dysfunkcia.
- Popísať kľúčový iniciačný krok: **retenciu apoB-lipoproteínov** v intime a následnú zápalovú odpoveď.
- Rozlíšiť **progresiu plaku** (SMC, fibrózna čiapka, nekrotické jadro, kalcifikácia) a **komplikácie** (ruptúra vs. erózia) vedúce k trombóze.
- Prepojiť mechanizmy s klinickými dôsledkami (ACS, CMP, PAD) a s princípmi prevencie (najmä LDL-C).

Príčiny smrti v Európe

1) Choroby obehovej sústavy (kardiovaskulárne ochorenia)

- Najčastejšia príčina úmrtí – **okolo 32–33 % všetkých úmrtí** v EÚ v roku 2022. Patria sem **ischemická choroba srdca, infarkty, mŕtvica, hypertenzia a iné.** European C...
- Ischemická choroba srdca a cerebrovaskulárne ochorenia (mŕtvica) tvoria viac než polovicu úmrtí z tejto skupiny. OECD

2) Nádorové ochorenia (rakovina)

- Druhá najčastejšia skupina príčin – **okolo 22 % úmrtí** v rámci EÚ. European Commi...
- Medzi najvýznamnejšie patria **rakovina pľúc, hrubého čreva, prsníka a prostaty.** OECD

3) Choroby dýchacieho systému

- Tretia najčastejšia kategória – **asi 7 % úmrtí.** European Commi...
- Patria sem chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), zápal pľúc, bronchitída a iné chronické respiračné ochorenia. OECD

Úvod

- ATS je medicínskym problémom len od 19. storočia:
 - krátka stredná doba života krátka v dôsledku iných ochorení
 - absencia biochémie
- Rokitansky (Vienna, 1852) inkrustačná [trombogénna] teória
- Virchow (Berlin, 1855) infiltračná [lipidová] teória
- Framingham štúdia (1948)
- 2000 » 25 teórií a početné epidemiologické štúdie

Ateroskleróza - Definícia

- ATS = chronické zápalové ochorenie intimy veľkých a stredných artérií so **zadržiavaním apoB-lipoproteínov**, remodeláciou cievnej steny a rizikom trombózy
- v intime vzniká aterómový plát – štruktúra z lipidov, bb imunitného systému, hladkých svalových buniek a extracelulárnej matrix
- lipidová akumulácia + zápal + hojenie → jazva (fibrózna čiapka)

Nie vysoký LDL v krvi, ale jeho retencia v intime spúšťa proces.

Zdôrazniť:

- apoB = počet častíc
- LDL-C ≠ počet častíc

Ateroskleróza

- Ateroskleróza = podklad väčšiny klinických foriem ASCVD (koronárne, cerebrálne, periférne riečisko).
- nejde o pasívne „ukladanie tuku“, ale o proces iniciovaný retenciou aterogénnych lipoproteínov a následnou zápalovou odpoveďou cievnej steny
- „stenóza“ nie je jediný problém – rozhoduje **nestabilita** a **trombogenicita**
- komplikácie ATS – trombóza po ruptúre alebo erózii plátu – vedú k akútnym ischemickým príhodám (IM, CMP)

Ateroskleróza

- **Spúšťáč:** retencia apoB-lipoproteínov + endotelová dysfunkcia
- **Klinický zlom:** trombóza na podklade ruptúry/erózie plátu
- Jadrom konceptu je retencia LDL/apoB v intime a následná chronická imunitná reakcia.
- Ateroskleróza: plát (lipidy + bunky + matrix) v intime
- Arterioskleróza: „stuhnutie“ artérií (širší pojem)
- ASCVD: klinické dôsledky aterosklerózy (IM, CMP, PAD)
- rozdiel medzi štruktúrnou léziou (plát) a funkčným dôsledkom (ischemické príhody)

- **ApoB (apolipoprotein B)** je hlavný štruktúrny proteín aterogénnych lipoproteínov v plazme. Prakticky: **apoB = „počet aterogénnych častíc“**, ktoré môžu vstupovať do cievnej steny a iniciovať/udržiavať aterosklerózu.
- Jedna lipoproteínová častica nesie spravidla **jednu molekulu apoB**, preto je apoB dobrý marker počtu častíc:
 - **LDL** (apoB-100),
 - **VLDL/IDL** a ich **remnanty** (apoB-100),
 - **Lp(a)** (apoB-100 + apo(a)),
 - **chylomikróny** nesú **apoB-48** (črevný variant; v krvi nalačno ich býva málo).

Prečo je apoB dôležité v patofyziológii aterosklerózy?

- Aterosklerózu iniciuje najmä **retencia apoB-lipoproteínov v intime** (viažu sa na proteoglykány), následné modifikácie a zápalová odpoveď cievnej steny. Viac apoB znamená viac častíc, ktoré majú šancu sa zachytiť.
- **ApoB vs. LDL-cholesterol (LDL-C) – rozdiel**
- **LDL-C**: koľko cholesterolu je „naloženého“ v LDL.
- **ApoB**: koľko aterogénnych častíc v krvi obieha; pri niektorých stavoch (napr. inzulínová rezistencia, hypertriglyceridémia) môže byť **apoB relatívne vysoké aj pri normálnom LDL-C**, lebo je veľa malých „cholesterol-chudobných“ častíc.

Ateroskleróza

- Ateroskleróza začína **endotelovou dysfunkciou** a hemodynamicky predisponovanými miestami, kde **apoB-lipoproteíny** prenikajú do intimy a zadržiavajú sa na proteoglykánoch.
- Retencia vedie k **modifikáciám LDL** a k aktivácii endotelu, ktorý rekrutuje **monocyty**.
- Monocyty sa menia na **makrofágy**, internalizujú lipidy a vznikajú **penové bunky**, ktoré produkujú cytokíny a udržiavajú zápal.
- Pri zlyhaní efferocytózy vzniká **nekrotické jadro** a hladké svalové bunky vytvárajú **fibrózny kryt**.
- Stabilita plátu závisí najmä od kvality krytu a intenzity zápalu. Ak kryt praskne, nastane **ruptúra**, expozícia trombogénneho jadra a **trombóza**; alternatívne môže dôjsť k **erózii**, kde je primárny problém strata endotelu a **trombóza** na povrchu plátu. Týmto mechanizmom zodpovedajú akútne ischemické príhody.

Ateroskleróza - súhrn

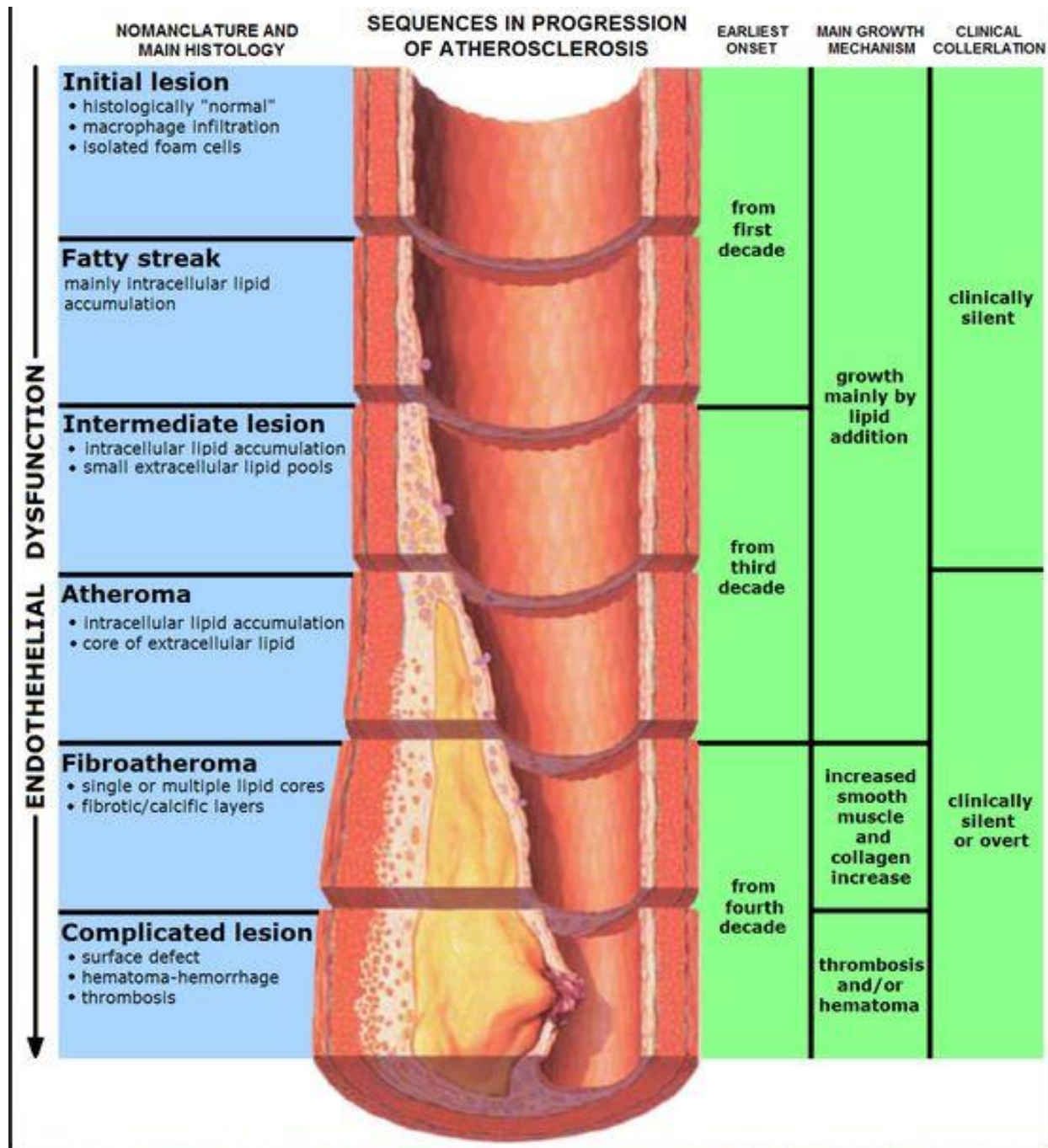
1. Ateroskleróza začína v intime a preferuje miesta porúch shear stress.
2. Iniciácia = retencia apoB-lipoproteínov v intime.
3. Zápal je odpoveď na lokálne akumulované a modifikované lipidy.
4. SMC a ECM tvoria fibróznu čiapku (stabilita = integrita čiapky).
5. Nekrotické jadro vzniká pri zlyhaní „upratovania“ mŕtvych buniek.
6. Komplikácia = trombóza (ruptúra alebo erózia).
7. Klinický event nie je len funkciou stenózy.
8. LDL-C je kauzálny driver: menej apoB → menej retencie.
9. Zápal je modulátor rizika; existuje aj „reziduálne zápalové riziko“.
10. Prevencia a liečba cieli na lipidy, tlak, glykémiu, fajčenie a životný štýl.

Ateroskleróza

- súčasné vedecké predstavy:
 - **ateroskleróza je formou chronického zápalu s účasťou:**
 - nepriaznivo modifikovaných lipoproteínov
 - makrofágov
 - T-lymfocytov
 - endotelových buniek ciev
 - prípadne ďalších bunkových elementov
- **výsledok zápalového procesu:**
 - vznik komplexných lézií → **plaky**
- aterosklerotický plak je uložený v stene cievy a zvyčajne prominuje do lumenu
- **plak tvorí kašovité jadro (atero) s obsahom hydroxyapatitu, najmä v neskorších štádiách (sclerosis)**

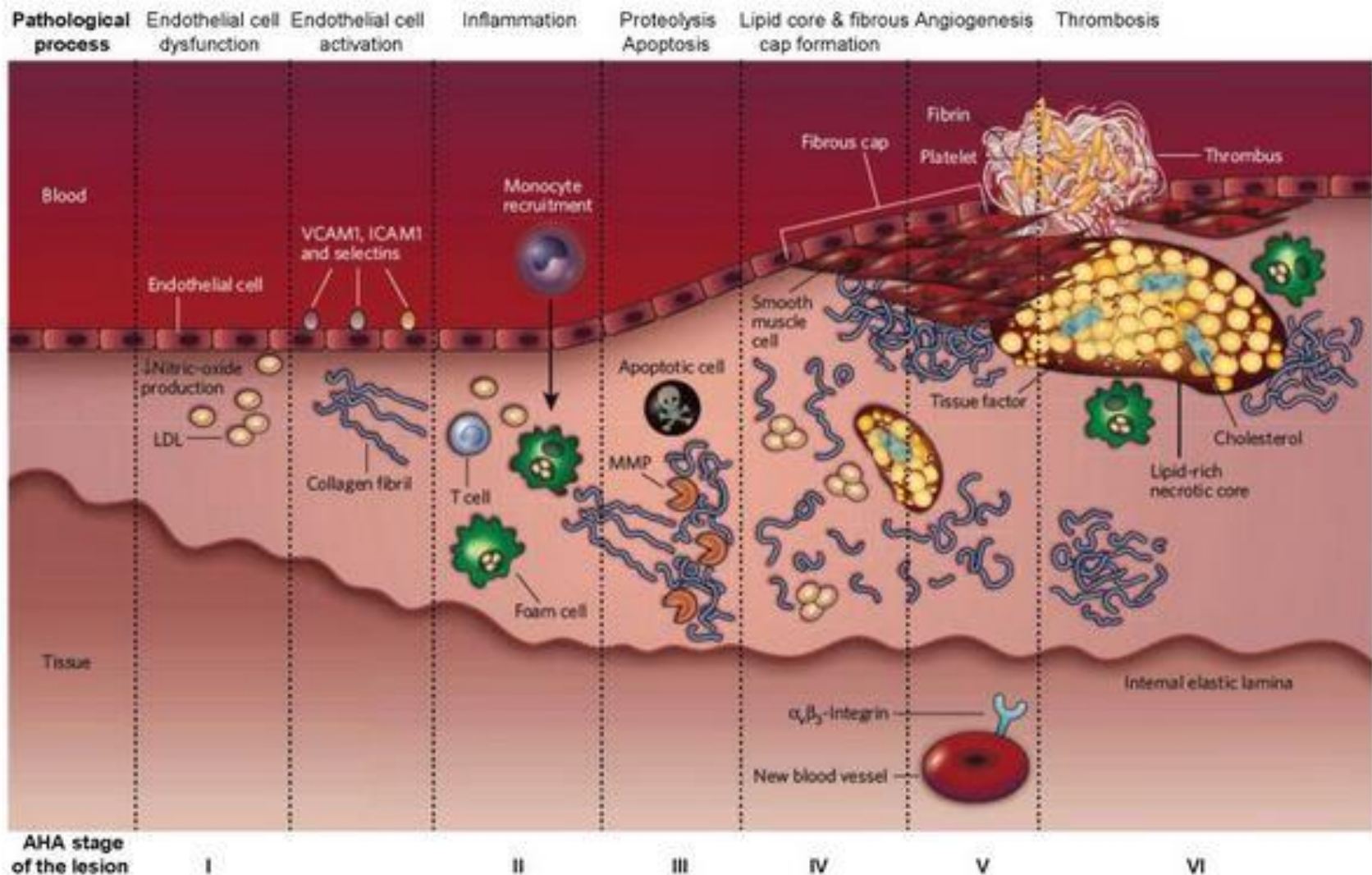
Fázy vývoja aterosklerotického plaku

- **typ I – izolované penové bunky**
 - makrofágy s časticami tuku v intime
- **typ II – tukové pružky**
 - pruhy penových buniek
- **typ III**
 - vyšší objem lipidov pod vrstvou penových buniek
- **typ IV – ateróm**
 - lipidové jadro, fibrózna čiapka
- **typ V**
 - viac kolagénu a hladkosvalových buniek vo fibróznej čiapke
- **typ VI**
 - ateróm s komplikáciami - trombóza



Atherosclerosis

Nomenclature and main histology	Sequences in progression	Main growth mechanism	Earliest onset	Clinical correlation
Type I (initial) lesion Isolated macrophage foam cells	<pre> graph TD I((I)) --> II((II)) II --> III((III)) III --> IV((IV)) IV --> V((V)) V --> VI((VI)) VI --> I </pre>	Growth mainly by lipid accumulation	From first decade	Clinically silent
Type II (fatty streak) lesion Mainly intracellular lipid accumulation				
Type III (intermediate) lesion Type II changes and small extracellular lipid pools				
Type IV (atheroma) lesion Type II changes and core of extracellular lipid		Accelerated smooth muscle and collagen increase	From third decade	Clinically silent or overt
Type V (fibroatheroma) lesion Lipid core and fibrotic layer, or multiple lipid cores and fibrotic layers, or mainly calcific, or mainly fibrotic			From fourth decade	
Type VI (complicated) lesion Surface defect, hematoma-hemorrhage, thrombus		Thrombosis, hematoma		



Ateroskleróza

- smerom do lumenu sa na plaku nachádza **fibrózna čiapka**
- ruptúra plaku a následná trombóza má za následok **akútne klinické komplikácie**
 - infarkt myokardu, mozgové príhody, kritické končatinové ischemie atď.
- ateroskleróza pri **plnom rozvinutí negatívne ovplyvňuje prietok krvi** najmä v koronárnom riečisku, mozgu a končatinách
- bunkové procesy pri ateroskleróze sa neodlišujú od procesov pri chronických zápalovo-proliferačných ochoreniach (s výnimkou kalcifikácie a trombózy)

Ateroskleróza

- aterosklerotické lézie vznikajú ako výsledok bunkových a molekulových odpovedí na rôzne endogénne a potencionálne exogénne faktory
- postihuje najmä veľké a stredné artérie v určitých predispozičných miestach
- najčastejšie sa prejaví v piatej a šiestej dekáde života
 - pri prvej akútnej príhode zomiera 50% postihnutých
 - na prvom mieste je ateroskleróza koronárnych ciev
- napriek dlhodobému vývoju pozorujeme obdobia relatívneho pokoja s obdobiami rýchlej progresie patologického procesu
 - rýchlosť progresie závisí od pôsobenia škodlivých faktorov

Ateroskleróza – rizikové faktory

- **Neovplyviteľné**
 - vek
 - mužské pohlavie
 - u žien po menopauze sa výhoda stráca
 - pozitívna rodinná anamnéza
- **Biochemické ukazovatele - klasické**
 - zvýšený celkový cholesterol nad 5,0 mmol/l
 - zvýšený LDL cholesterol nad 3,0 mmol/l
 - znížený HDL cholesterol pod 1,0 mmol/l
 - zvýšené triacylglyceroly nad 2,0 mmol/l

Ateroskleróza – rizikové faktory

- **Biochemické ukazovatele – novšie**
 - prevaha denzných LDL častíc
 - vysoká koncentrácia ApoB
 - zvýšená koncentrácia C reaktívneho proteínu
 - rozhoduje o labilite aterosklerotického plátu
 - zvýšená koncentrácia feritínu
 - súvisí s oxidačným poškodením
 - zvýšená koncentrácia fibrinogénu
 - zvýšená tvorba zrazenín
 - zvýšená koncentrácia homocysteínu
 - pravdepodobný ukazovateľ oxidačného poškodenia

Ateroskleróza – rizikové faktory

- **Choroby**

- hypertenzia
- inzulínová rezistencia a diabetes mellitus
- obezita
- renálna insuficiencia

- **Životospráva**

- fajčenie
- sedavý spôsob zamestnania

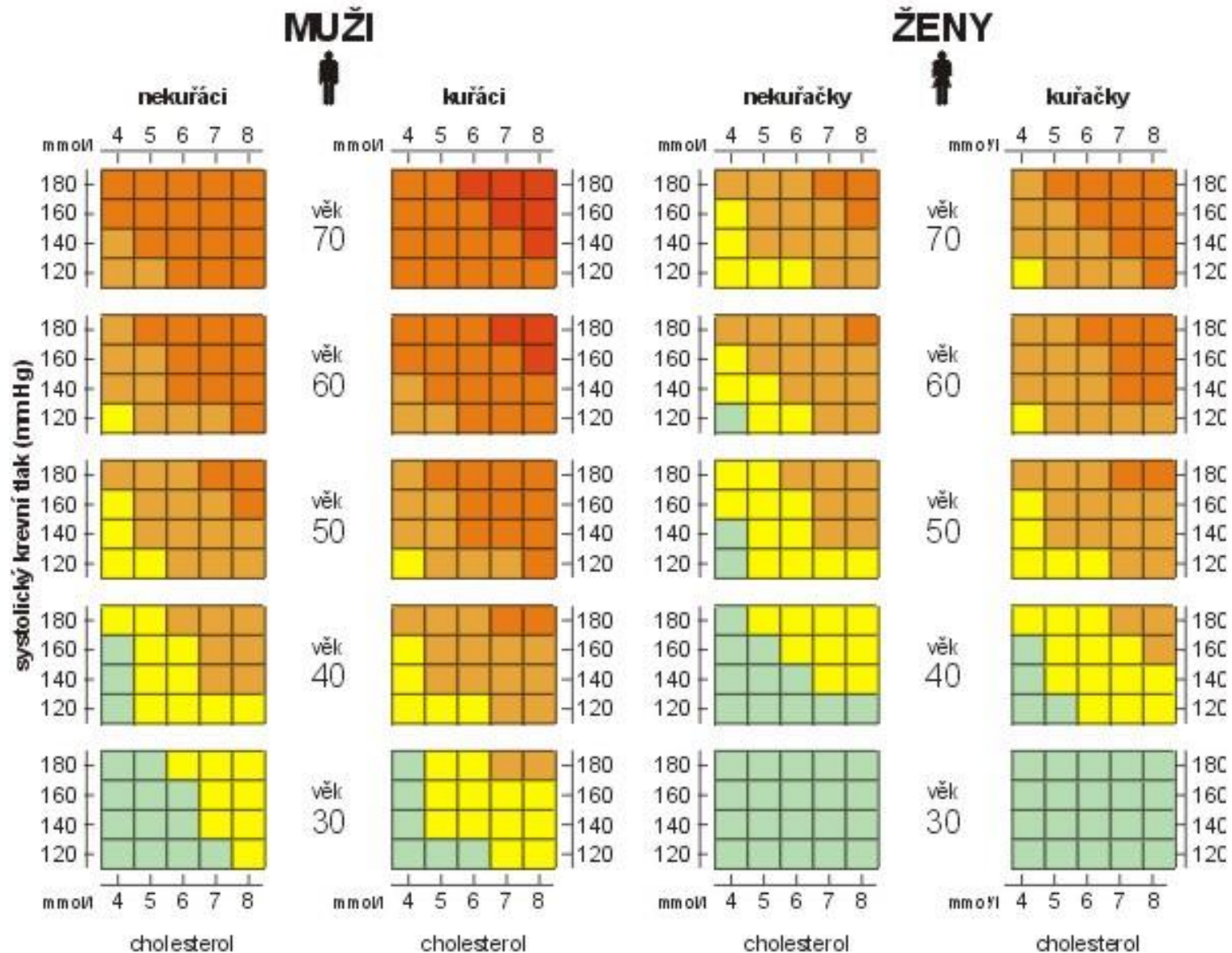
- **Nutričné faktory**

- nedostatok exogénnych antioxidantov
 - vit. C, E, bivo flavonoidy
- nedostatok magnézia
- nedostatok selénu
- nadmerná konzumácia alkoholu

Ateroskleróza – rizikové faktory

- **Genetické rizikové faktory**
 - prítomnosť alely e4 apoproteínu E
 - chybný receptor pre LDL alebo mutácia v géne pre apoproteín B

Ateroskleróza – rizikové faktory



Ateroskleróza

- Čím viac faktorov, tým skoršia manifestácia
- Ochorenie je progredujúce a multifokálne
 - rozsah poškodenia je rozdielny v jednotlivých častiach riečiska
- Ateroskleróza najčastejšie zasahuje:
 - koronárne cievy
 - karotidy
 - periférne tepny dolných končatín
 - ďalej aortu, renálne a mezenterické tepny
- Klinickým prejavom postihnutia:
 - koronárnych ciev je **infarkt myokardu**, karotíd a mozgových artérií **ischemický atak** alebo **náhla cievna mozgová príhoda**

Ateroskleróza

○ významný ukazovateľ aterosklerotického postihnutia obyvateľstva je ischemická choroba srdca

○ Škodlivé faktory s významnou genetickou zložkou:

- zvýšené hladiny LDL a VLDL, nízke hladiny HDL, zvýšený lipoproteín (a)
- hypertenzia
- diabetes mellitus
- mužské pohlavie
- zvýšené hladiny homocysteínu
- zvýšené hladiny hemokoagulačných faktorov (fibrinogén)
- metabolický syndróm, obezita
- rodinná predispozícia
- systémový zápal

Ateroskleróza

- **environmentálne faktory:**
 - fajčenie
 - nedostatok telesného pohybu
 - diéta s vysokým obsahom tukov
 - niektoré infekčné agens
 - psychický stres

Arteriálna stena a „miesta, kde plát vzniká“

- Intima – miesto retencie lipoproteínov
- proaterogénne prúdenie/nízky shear stress (bifurkácie) → endotelová aktivácia
- „Predilekčné“ lokality: koronárne, karotídy, aorta, femorálne
- Hemodynamika vysvetľuje, prečo rovnaká hladina LDL vedie k plátom najmä v určitých segmentoch.

Endotel ako orgán

- Vazodilatácia (NO), antitrombotické a protizápalové vlastnosti
- Endotelová dysfunkcia: ↓NO, ↑permeabilita, ↑adhézne molekuly
- Endotelová dysfunkcia je „brána“ pre aterogenézu: viac LDL v intime a ľahšia adhézia leukocytov.

„Response-to-retention“: iniciácia lézie

- ApoB-lipoproteíny (LDL a remnanty) prenikajú do intimy
- **Retencia na proteoglykánach** → dlhší pobyt → modifikácie LDL
- Spúšťanie zápalovej odpovede
- Kľúč: nie je to len „vysoký LDL v krvi“, ale jeho retencia a následná biologická odpoveď steny cievy.

Modifikácie LDL a prečo sú dôležité

- Oxidácia/enzýmové úpravy → „neoantigény“
- Aktivácia endotelových buniek a makrofágov
- Vznik prozápalového mikroprostredia
- Zmysel: modifikované LDL sa správa ako signál nebezpečenstva a mení imunitnú odpoveď.

Leukocytová rekrutácia

- VCAM-1/ICAM-1, selektíny → rolling a adhézia
- Chemotaxia (napr. MCP-1/CCL2)
- Monocyty → makrofágy
- Toto je „preklápací moment“: z čisto metabolického rizika do chronického zápalu v intime

Foam cells (penové bunky)

- Makrofágy internalizujú modifikované LDL (scavenger receptory)
- Penové bunky = základ „fatty streak“
- Cytokíny, ROS, proteázy → progresia
- fatty streak môže byť dlho subklinický, ale vytvára podmienky pre pokročilý plát.

Úloha VSMC (hladké svalové bunky ciev)

- Migrácia do intimy, proliferácia
- Syntéza extracelulárnej matrix (kolagén) → fibrózny kryt
- Fenotypový switch (kontraktilný → syntetický/prozápalový)
- Moderný pohľad: VSMC sú aktívny imunometabolický hráč, nie iba „stavebná bunka“.

VSMC ako zdroj foam cells

- Foam cells nevznikajú len z makrofágov
- Významný podiel penových buniek môže pochádzať z VSMC
- Dôsledky: stabilita krytu, zloženie plátu
- dôkazový posun: bunka, ktorú považujeme za „stabilizačnú“, môže v určitých podmienkach prispievať k lipidovej náplni a dysfunkcii plátu.

Nekrotické jadro: prečo vzniká

- Apoptóza/nekroptóza buniek v pláte
- Zlyhanie efferocytózy (odstraňovania apoptotických buniek)
- Lipidové jadro + tkanivový faktor → trombogenita
- Nekrotické jadro je jadrom vulnerabilného plátu: vysoký trombogénny potenciál pri expozícii krvi.

Fibrózny kryt (fibrous cap): stabilita vs. riziko

- Kolagén (produkcia VSMC) vs. degradácia (MMP)
- Tenší kryt + veľké nekrotické jadro = „vulnerabilita“
- Zápal (makrofágy) → oslabenie krytu
- Stabilita je skôr „biológia krytu“ než „veľkosť stenózy“.

Kalcifikácia: mikro vs. makro

- Mikro-kalcifikácie v kryte môžu zvyšovať lokálne napätie
- Makrokalcifikácia môže byť znakom „zrelej“ lézie
- Klinicky: CT kalcium skóre ako marker celkovej záťaže plátmi
- kalcifikácia je súčasť remodelácie a zápalu.

Neovaskularizácia a intraplátové krvácanie

- Vasa vasorum → krehké neocievky
- Krvácanie do plátu → rast jadra, viac zápalu
- Progresia a destabilizácia
- Tento mechanizmus vysvetľuje rýchle „skoky“ v progresii plátu.

Innate imunita a inflammasóm

- Cholesterolové kryštály a DAMPs
- Aktivácia NLRP3 inflammasómu → IL-1 β /IL-18
- Prepojenie metabolizmu a zápalu
- Dôležité pre pochopenie „inflammation as a target“

Adaptívna imunita (stručne)

- T-lymfocyty (Th1) – prozápalový profil
- B-lymfocyty a protilátky (heterogénne účinky)
- Autoantigény: modifikované lipoproteíny
- Stačí základ: plát je imunologicky aktívne tkanivo.

„Stabilný“ vs. „nestabilný“ plát

- Stabilný: hrubší kryt, viac fibrózy, menšie jadro
- Nestabilný: tenký kryt, veľké nekrotické jadro, intenzívny zápal
- Klinika: stabilná angína vs. akútny koronárny syndróm
- Klinické udalosti často nevznikajú na najväčšej stenóze, ale na biologicky vulnerabilnom pláte.

Ruptúra plátu: mechanizmus

- Prasknutie krytu → kontakt krvi s nekrotickým jadrom
- Trombóza (do minút) → oklúzia/embolizácia
- Typicky vysoký zápalový signál
- Ruptúra je klasický mechanizmus IM a časti CMP; väzba na „instability/rupture“ je kľúčová.

Erózia plátu: mechanizmus (odlišný fenotyp)

- Bez prasknutia krytu
- Strata endotelovej vrstvy → trombus na „erodovanom“ povrchu
- Často matrix/VSMC-rich, menej lipidové jadro
- Erózia je druhý významný mechanizmus ACS a má odlišnú biológiu než ruptúra.

Prečo vzniká trombus

- Aktivácia trombocytov (adhézia, agregácia)
- Koagulačná kaskáda (tkanivový faktor)
- Stabilizácia fibrínom
- prepojiť „plát“ s „akútnou príhodou“

Rizikové faktory ako biologické dráhy

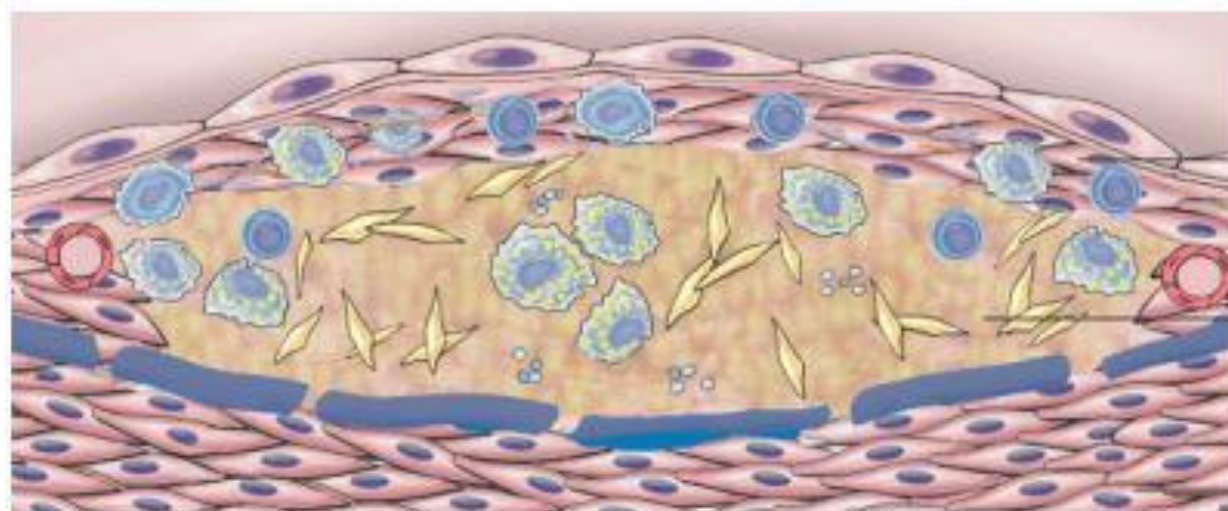
- LDL/apoB: substrát pre retenciu
- HT: mechanický stres endotelu
- DM: glykácia, oxidatívny stres, dyslipidémia, zápal
- Fajčenie: endotelová dysfunkcia, prokoagulácia
- rizikové faktory = mechanizmy, ktoré zvyšujú retenciu a zápal

Biomarkery

- LDL-C ako praktický ukazovateľ aterogénnych apoB-partikúl
- ApoB (konceptuálne „počet častíc“)
- Lp(a) ako genetický rizikový faktor

Ako „vyzerá“ pacient s pokročilou aterosklerózou v anamnéze

- IM/CMP/PAD v anamnéze, stenty, CABG
- DM, CKD, fajčenie, hypertenzia
- Lieky: statín, antiagreganciá, antihypertenzíva
- Cieľ: rozpoznať vysokorizikového pacienta a správne sa pýtať.



FIBROUS CAP
(smooth muscle cells, macrophages,
foam cells, lymphocytes, collagen,
elastin, proteoglycans, neovascularization)

NECROTIC CENTER
(cell debris, cholesterol crystals,
foam cells, calcium)

MEDIA

Ateroskleróza

- **štrukturálne zmeny ciev:**
 - chorobný proces, ktorý smeruje k zhoršeniu až prerušeniu prítoku krvi do niektorých oblastí
 - niekedy sa tento fibroproliferčný proces môže urýchliť, ale aj zastaviť alebo prejsť k regresii vytvorených zmien
- z morfológického hľadiska pozorovateľné **dva druhy zmien:**
 - **tukové prúžky** – makroskopicky viditeľné
 - zisťujú sa už u detí
 - zvyčajne na miestach s fokálnym zvýšením obsahu lipoproteínov v intime
 - je to výsledok väzby LP na makromolekuly extracelulárneho matrix → predlžuje sa pobyt v intime
 - **je to prvý krok aterogenézy**

Ateroskleróza

- **mikroskopický nález:**

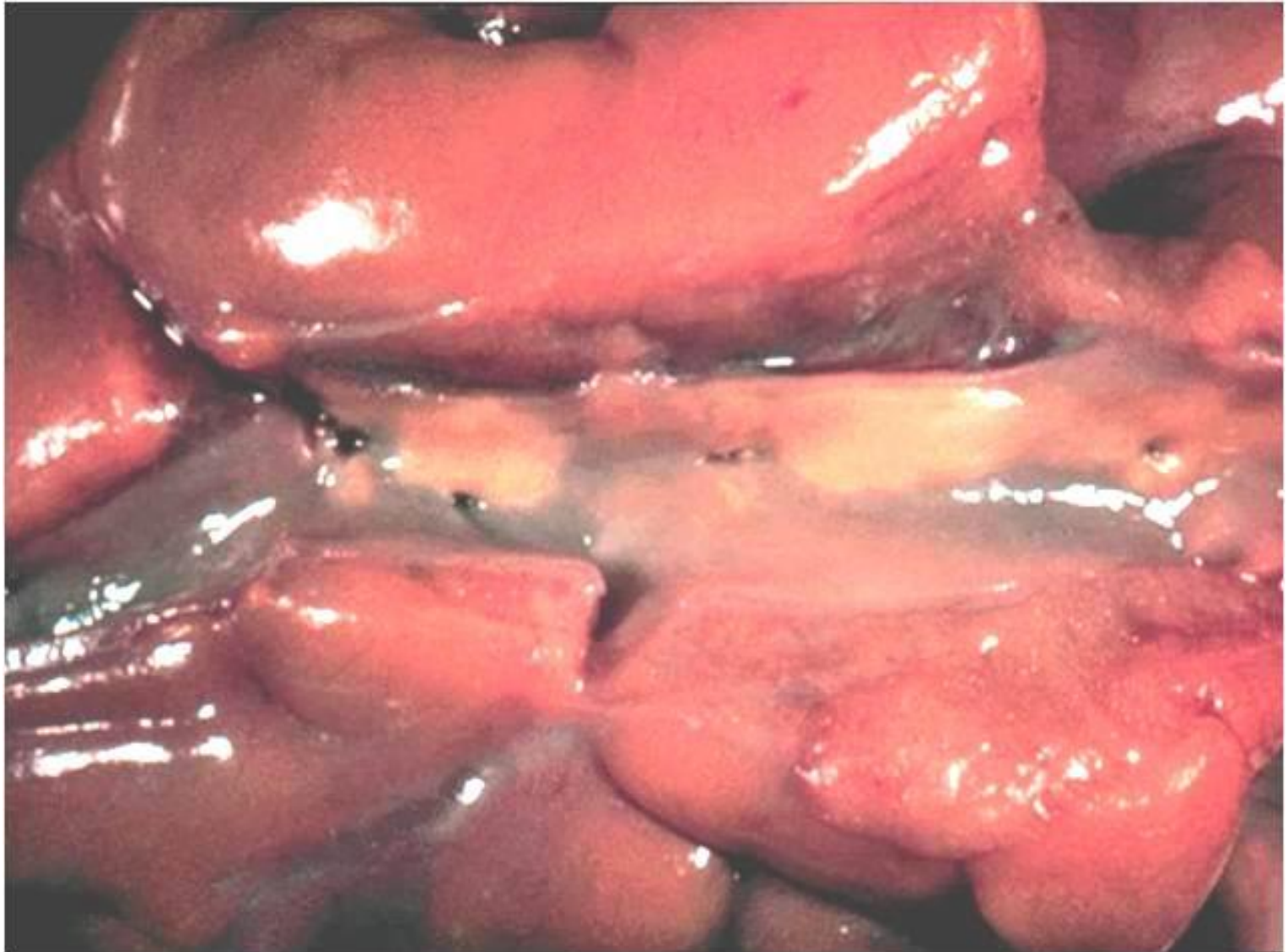
- zhrubnutie intimy
- subendotelová akumulácia buniek s vysokým obsahom lipidov – **penové bunky** (väčšinou makrofágy)
- menšia časť penových buniek sú hladkosvalové bunky s obsahom lipidov
- lipidy (hlavne CHOL) sú v menšej miere prítomné aj extracelulárne
- môžu byť prítomné aj T-lymfocyty
- tukové prúžky nie sú klinicky významné, ale môžu sa vyvíjať do fibrózneho plaku

Ateroskleróza

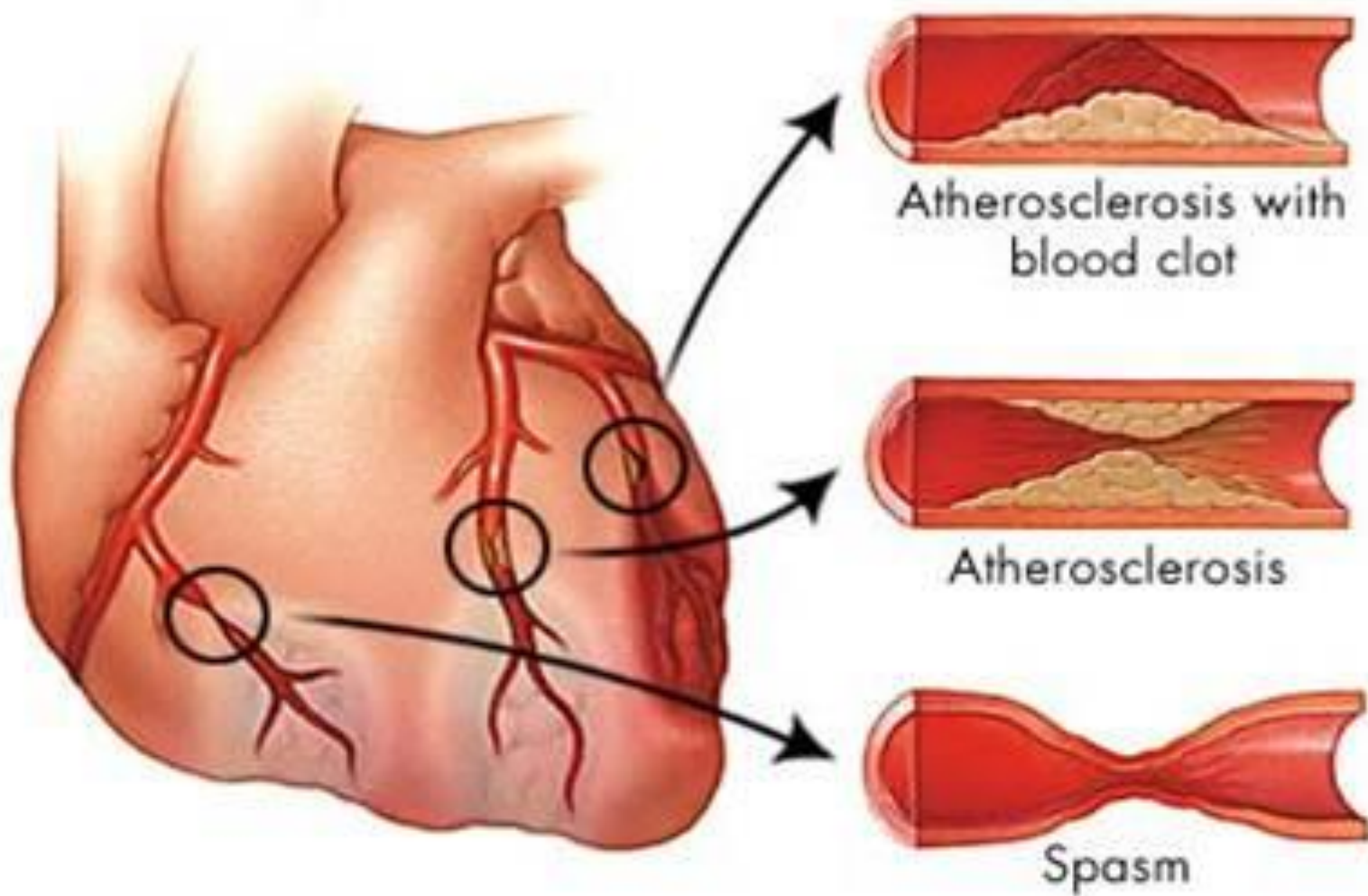
O fibrózny plak

- bledošedá vyvýšenina v lúmene cievy
- typická štruktúra
- na strane smerujúcej do lúmenu je **fibrózna čiapka**
 - najvrchnejšiu časť tvorí endotel
 - pod ním proliferované hladkosvalové bunky, makrofágy, T-lymfocyty, penové bunky, extracelulárny matrix
- na okrajoch novovytvorené cievne kanáliky
- pod fibróznou čiapkou je **jadro plaku**
 - nekrotický materiál z bunkovej drviny, extracelulárnych lipidov s kryštálkami cholesterolu a penových buniek
- v okolí nekrotického jadra zlúčeniny vápnika
- na okraji plaku sa môžu tvoriť fisury
 - miesto tvorby trombu

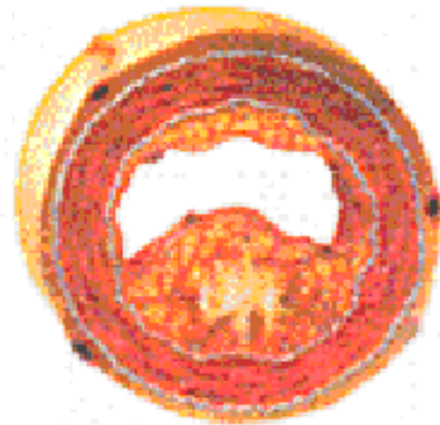
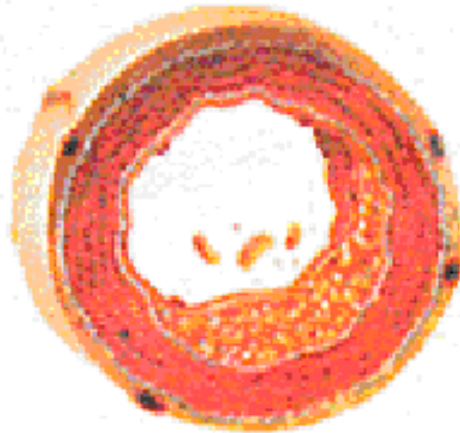
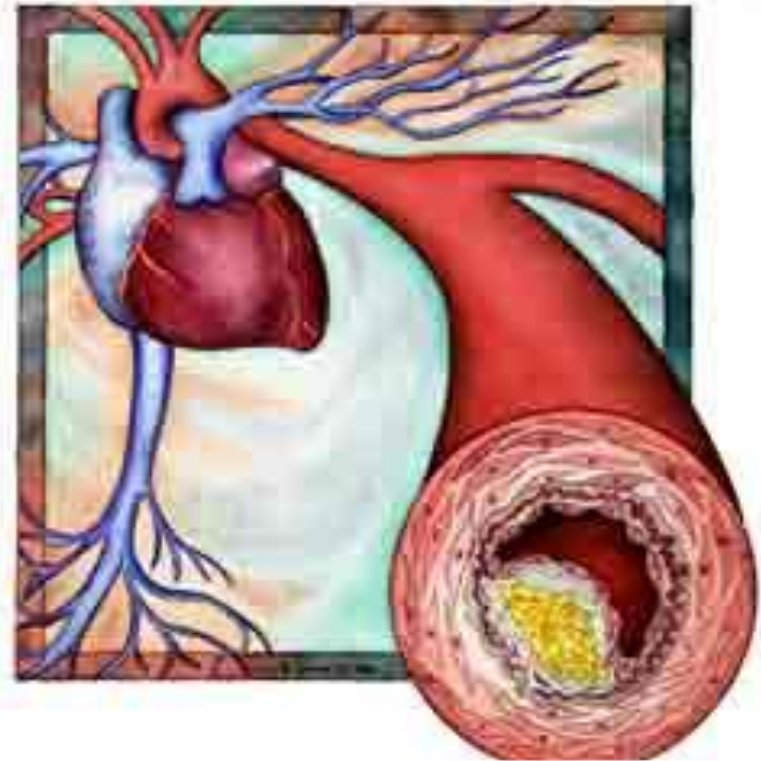
Ateroskleróza - aterómy



Ateroskleróza



Ateroskleróza



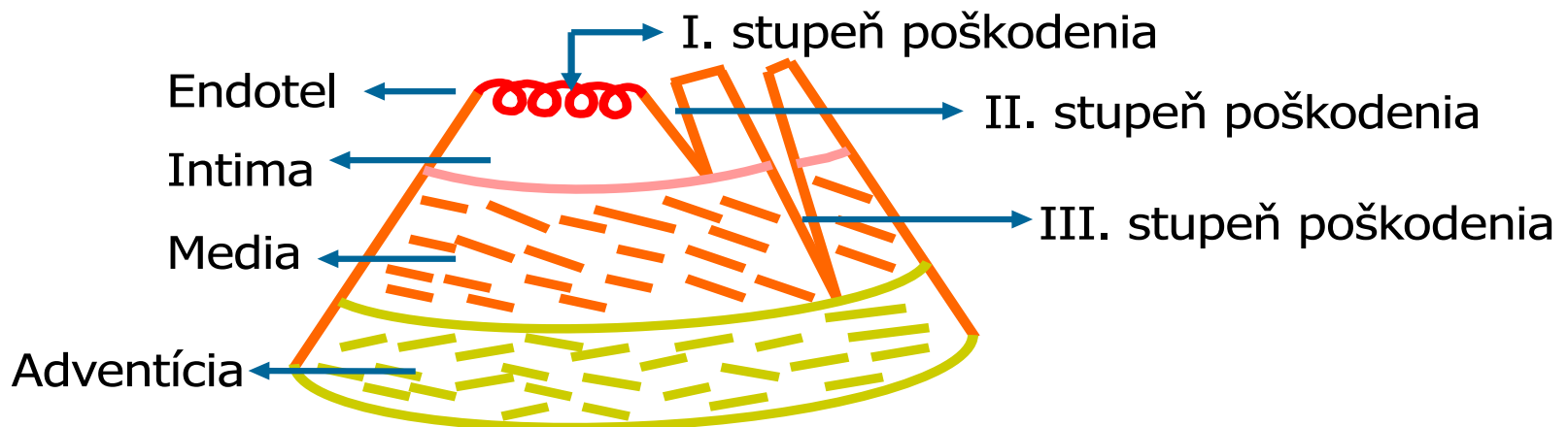
Ateroskleróza

Akumulácia lipidov
a adhézia monocytov

Depozícia doštičiek
a trombóza

Proliferácia buniek
hladkého svalu

I. stupeň poškodenia	mierna	Nie je	Prítomná – nízka
II. stupeň poškodenia	?	Minimálna	Stredne silná, tvorba „čiapky“ na povrchu plátu
III. stupeň poškodenia	?	Mierna	Silná organizácia trombu



Ateroskleróza

- trombus môže upchať celý lumen cievy alebo embolizovať ktorúkoľvek cievu v smere toku riečiska
- cez fisury sa do plaku môže dostať krv
- pri ruptúre vzniká **aterotrombóza**
- prítomnosť plaku môže spôsobiť **aneuryzmu**
- **Plaky sa najčastejšie vyskytujú:**
 - brušná aorta, arteria iliaca, epikardiálna časť koronárnej cievy, hrudníková aorta, arteria femoralis, arteria poplitea, karotidy, vertebrálne, cerebrálne a bazilárne artérie
- v žilách nedochádza k ateroskleróze z dôvodu iných hemodynamických pomerov a nižšej citlivosti endotelu

Ateroskleróza - vznik

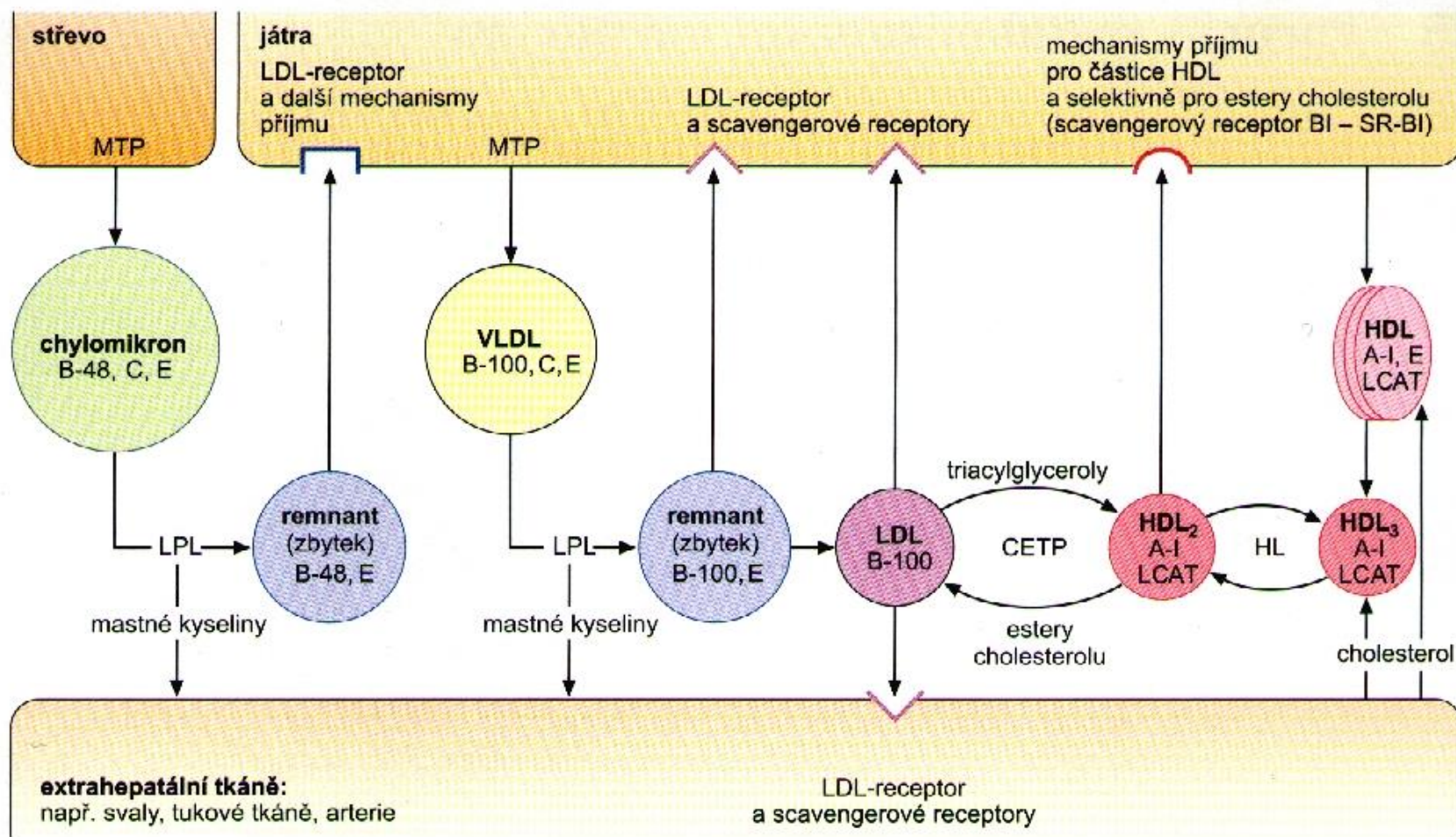
- **zložitý proces**
- **zúčastňuje sa niekoľko typov buniek a veľa biologicky aktívnych molekúl**
- **dôležité aj biofyzikálne vplyvy – prúdenie**
- **medzi najdôležitejšie procesy pre vznik patria:**
 - poškodenie endotelu
 - zmenená funkcia lipoproteínov
 - oxidačný stres modifikujúci LDL na oxLDL
 - klonová proliferácia buniek hladkých svalov
 - chronické infekcie
 - autoimunitná odpoveď

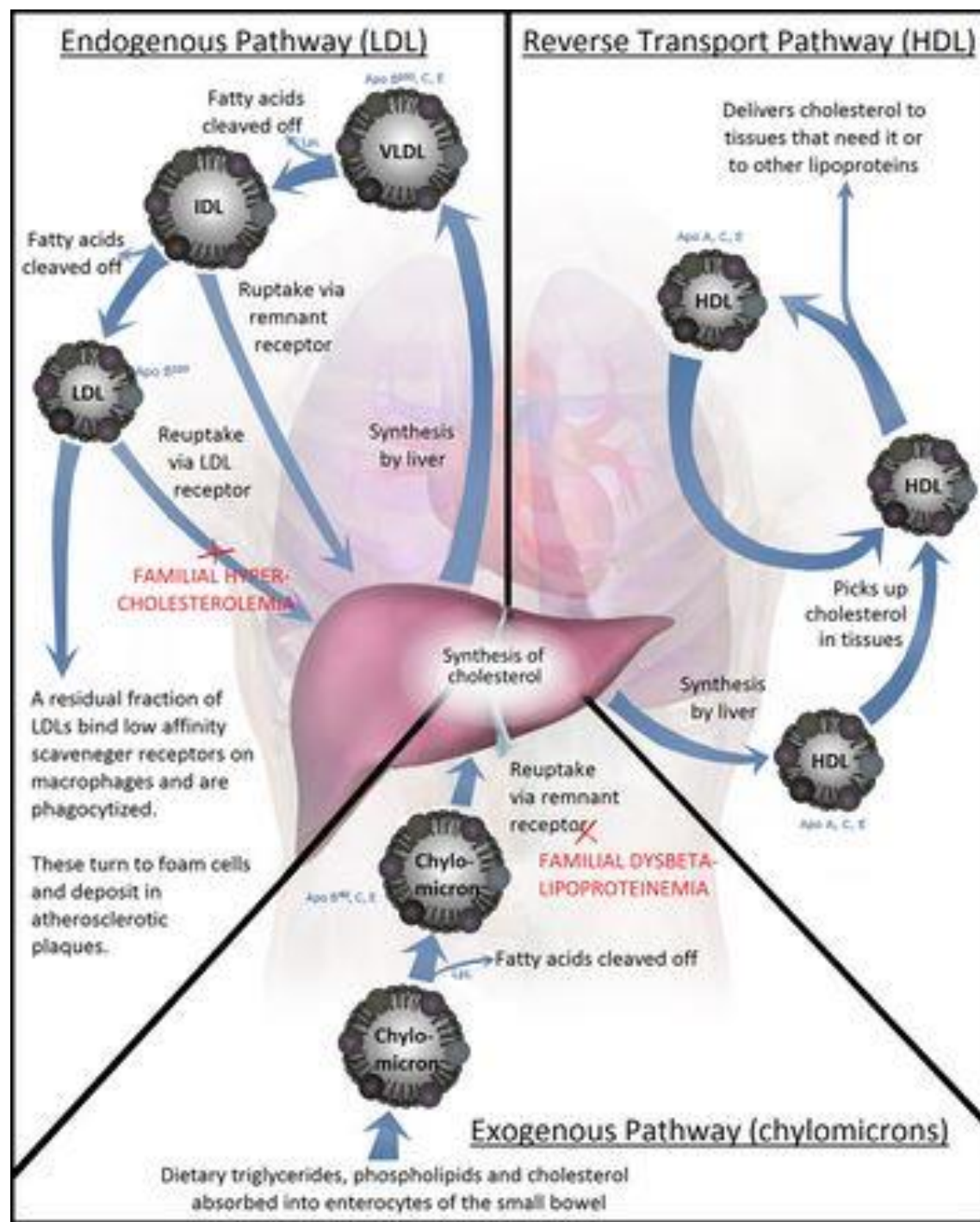
Ateroskleróza - vznik

O hypercholesterolémii

- zásadný význam sérový cholesterol – VLDL, LDL, HDL
- chylomikróny – veľké častice o nízkej hustote, vznikajú v črevách, transportujú lipidy z čriev do pečene
- lipoproteíny - transportná úlohou pre endogénne lipidy
- VLDL – bohaté na TAG, obsahujú apoB-100 a apoE, syntetizované v pečeni, prenos MK do tkanív a svalov
- po uvoľnení v tkanivách sa VLDL metabolizujú na LDL
- pomocou apoB-100 sa viažu na LDL receptory a celý komplex sa dostane do bunky
- LDL asi polovicu dennej produkcie cholesterolu dopraví späť do pečene
- druhú polovicu odstránia HDL (transport do pečene)
 - produkované v pečeni, prázdne diskoidné častice vychytávajúce cholesterol z periférnych tkanív

Ateroskleróza - vznik





Ateroskleróza - vznik

- **oxidačný stres**

- vzniká následkom posunutia rovnováhy medzi oxidantmi a antioxidantmi

- ich pôsobenie pri ateroskleróze sa dá zhrnúť:

- **oxidácia lipoproteínov v stene artérií**
 - **zníženie vazodilatačnej schopnosti odstraňovaním NO (z endotelových buniek)**
 - **stimulácia proliferácie hladkosvalových buniek**
 - **aktivácia zápalového procesu prostredníctvom zvýšenej tvorby prozápalových cytokínov a adhezívnych molekúl zúčastnenými bunkami**

Ateroskleróza - vznik

Ohypertenzia a homocysteín

- u hypertonikov zvýšená koncentrácia **angiotenzínu II** – vazokonstriktor
 - môže podporiť dysfunkciu endotelu
 - stimuluje rast a konstrikciju hladkosvalových buniek
 - zvyšuje v nich lipoxxygenázovú aktivitu → oxidácia LDL → zápal
 - zvyšuje sa konc. peroxidu vodíka, superoxidu a hydroxylových radikálov → ↓ dostupnosti NO, ↑ adhézie leukocytov a periférnej rezistencie
- **homocysteín**
 - je toxický pre endotel
 - má protrombogénny účinok
 - ↑ produkciu kolagénu
 - ↓ dostupnosti NO
 - stimuluje proliferáciu hladkosvalových buniek

Ateroskleróza - vznik

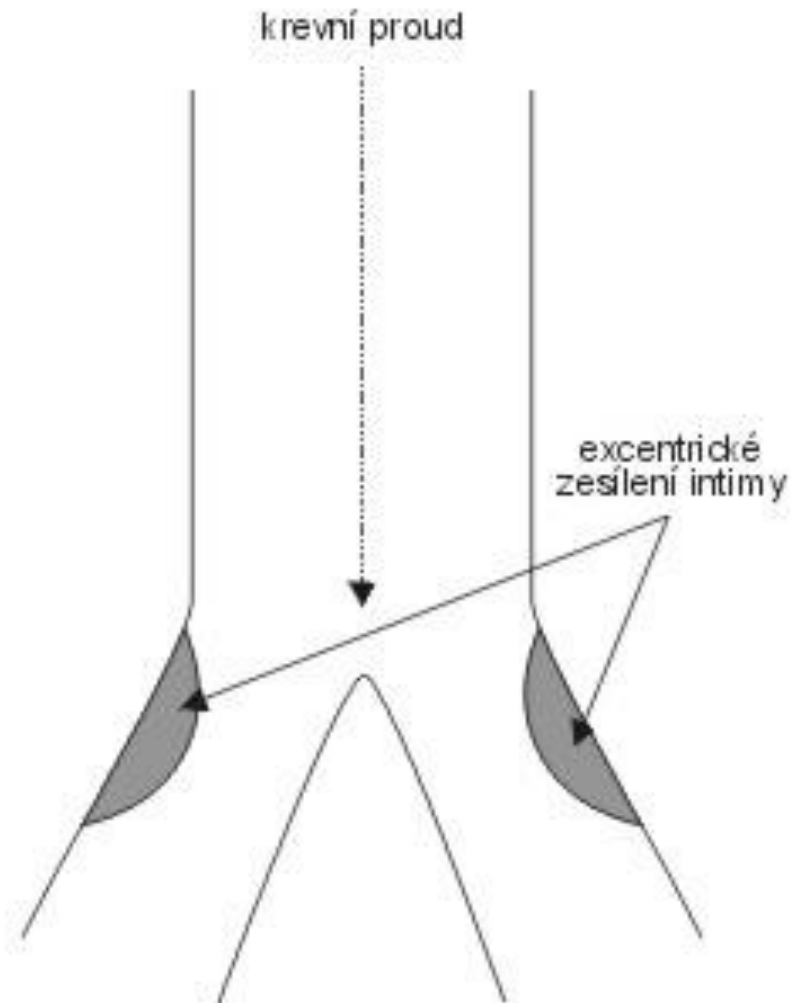
Ocievne hladkosvalové bunky

- z morfológického hľadiska – delenie:
- **epiteloidné a vretenovité**
- z funkčného:
- **kontraktilné a sekrečné**
- kontraktilné majú receptory pre vazodilatačné a vazokonstrikčné látky
- vplyvom prozápalových cytokínov sa menia na sekrečné
 - produkujú kolagén, elastické vlákna a proteoglykány
- sekrečný typ je náchylnejší na apoptózu (čím rýchlejšia apoptóza, tým rýchlejšia proliferácia)
- v aterosklerotických miestach je apoptóza rýchlejšia
- oxidovaný LDL vo vysokých koncentráciách stimuluje apoptózu, nízke zvyšujú proliferáciu → jeden zo spúšťačov aterosklerózy

Ateroskleróza - vznik

- proliferáciu ovplyvňujú aj hemodynamické sily
 - **biomechanika prúdenia**
 - **šmykové napätie**
 - **cyklický mechanický tlak**
- šmykové napätie stimuluje produkciu NO a PGI – vazodilatátory
- cyklický mechanický tlak pôsobí na endotel a hladkosvalové bunky
- nedostatočné šmykové napätie a mechanický tlak spúšťajú apoptózu
- miesta s abnormálnou hemodynamikou sú predilekčné pre aterosklerotické zmeny

Ateroskleróza



Ateroskleróza - vznik

- **angiotenzín II v aterogenéze**
 - stimuluje tvorbu NF-kB
 - spúšťa transkripciu niekoľkých desiatok zápalových génov
 - stimuluje tvorbu kolagénu
 - stimuluje aktivitu osteopontínu (podieľa sa na kalcifikácii plátov)
 - významne ovplyvňuje prozápalové aktivity makrofágov, endotelu a hladkosvalových buniek
 - vyvoláva hyperpláziu a hypertrofiu hladkosvalových buniek
 - stimuluje uvoľnenie reaktívnych foriem kyslíka → oxidácia LDL → endocytóza LDL → vznik penových buniek

Ateroskleróza - vznik

Oinfekčné choroby

- niektoré infekčné agens môžu byť spúšťačom alebo zosilňujúcim faktorom aterosklerózy
- Chlamydia pneumoniae
- Helicobacter pylori
- cytomegalovírus
- EBV

Ochronické infekcie

- ich dôsledkom dochádza k ↑ zápalových markerov (CRP, IL-1,6, TNF, ICAM atď.)
- kombinácia zvýšenia MMP-9 a IL-18 je veľmi nepriaznivá
- hladiny CRP a amyloidu A sú zvýšené u väčšiny pacientov s AP

Ateroskleróza - vznik

○ autoimunitné ochorenia

- pri niektorých klasických AI ochoreniach sa pozoruje zrýchlená progresia aterosklerózy

○ imunologická hypotéza aterosklerózy

- podstatou je nedostatočne regulovaná miestna imunitná odpoveď
- prvé bunky objavujúce sa v artériovej intime sú lymfoidné bunky (T-lymfocyty), nie penové bunky, potom makrofágy a hladkosvalové bunky
- v normálnej artériovej bunke sú prítomné žírne aj dendritové bunky v nezrelej forme
- oxLDL zvyšuje adhéziu dendritových buniek na endotel a ich migráciu do intimy a stimuláciu expresie VCAM-1
 - (adhezívna a chemotaktická molekula pre monocyty a T-lymfocyty)

Ateroskleróza - vznik

- **endotelové bunky**
 - poškodenie endotelu má za následok jeho dysfunkciu, apoptózu až onkózu buniek – rozvoj aterosklerózy
 - apoptóza → **apoptóзовé mikročastice** → potreba náhrady poškodenia → bez prítomnosti fagocytujúcich buniek → **zápal**
 - endotelové mikročastice tvoria 30% cirkulujúcich častíc v obehu
 - ich počet sa zvyšuje pri niektorých ochoreniach vrátane koronárnych
 - na ne naväzujú zápalové mediátory
 - môžu sa usadzovať na mieste poškodenia endotelu
 - sú hlavnou zložkou aterosklerotických plátov

Ateroskleróza - vznik

- náhrada poškodeného endotelu pomocou progenitorových cirkulujúcich endotelových buniek (častejšie) alebo angiogenézou
- u pacientov s koronárnymi ochoreniami ich počet znížený
- farmakologicky sa ich počet dá zvýšiť prostredníctvom statínov
- laminárne šmykové napätie stimuluje expresiu protizápalových, antiproliferatívnych, antiapoptózných a antioxidantných génov
 - pre normálnu funkciu endotelu je potrebné napätie 5-20 dyn/dc²
 - ↑ šmykového napätia → ↓ tvorby NO, ↑ tvorba reaktívnych foriem kyslíka → **rozvoj aterosklerózy**
 - ↓ šmykového napätia → mechanické poškodenie endotelu → **rozvoj aterosklerózy**

Ateroskleróza

Oruptúra plaku

- zraniteľnosť plaku závisí od:
 - veľkosti a konzistencie ateromatizovaného jadra
 - hrúbky a integrity fibróznej čiapky
 - zápalových zmien vo fibróznej čiapke
 - zníženie odolnosti hemodynamickým stresom
- stabilný plak s postupným vývojom obsahuje 70% fibrózneho jadra
- zvýšenie objemu jadra pozitívne koreluje so zraniteľnosťou plaku
- produkcia kolagénu závisí od obsahu hladkosvalových buniek
- aktivita závisí od viacerých zápalových mediátorov
- IFN γ inhibuje tvorbu kolagénu a aktivuje matrix. proteinázy

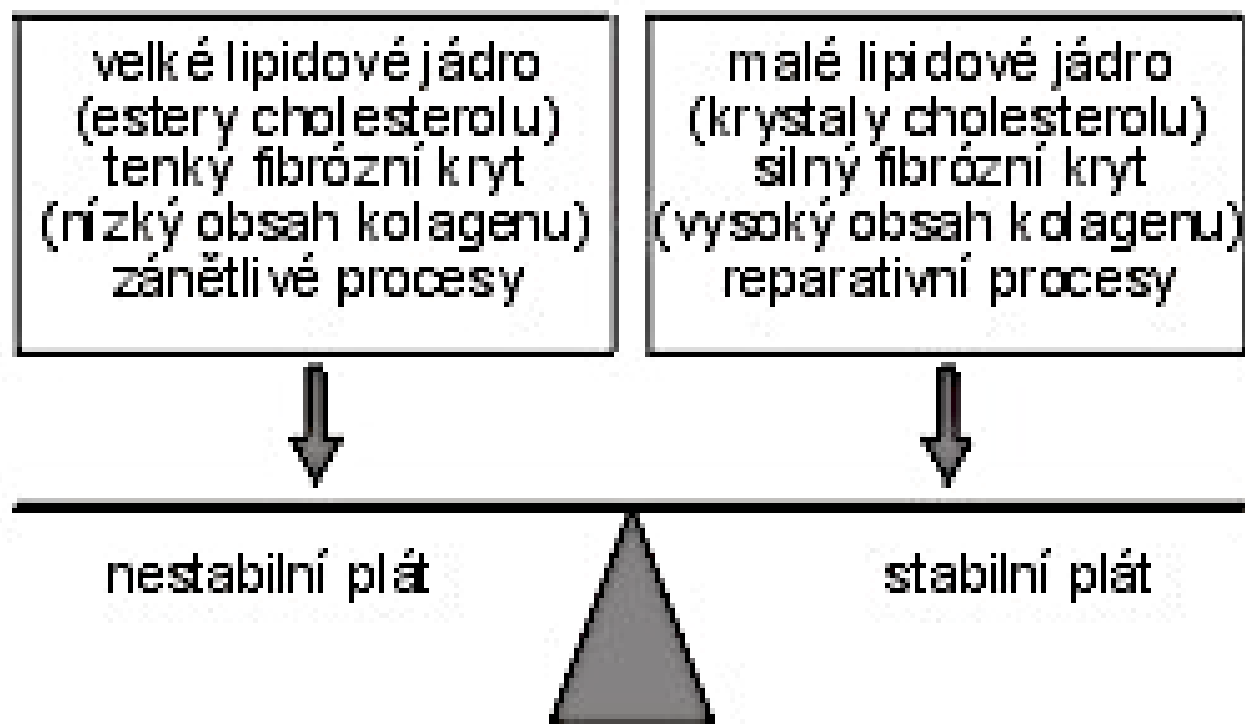
Ateroskleróza

- metaloproteinázy odbúravajú kolagén, proteoglykány a elastín → ↑ **lability plaku**
- poškodenie nastáva pri ↓ činnosti inhibítorov proteináz (TIMP)
- prechodná zóna plaku a intimy je kritické miesto – zmeny kinetiky a šmykového napätia
- ateróm má nepravidelný povrch → vznik turbulentného prúdenia → aktivácia trombocytov → **aktivácia zrážania** → tvorba trombínu
- tiež produkujú faktor CD40L, ktorý spôsobuje v endotelových bunkách produkciu chemotaktických faktorov → **zápal**
- zväčšovanie plaku → zvýšenie turbulentného prúdenia

Ateroskleróza

- k ruptúre môže dôjsť:
 - mechanickým pôsobením prúdenia
 - vazokonstrikciou
 - kombináciou uvedených
- dochádza k tvorbe trhliny → krvácanie do trombogénneho jadra plaku → trombogénny materiál sa dostane do lumenu → tvorba masívneho trombu

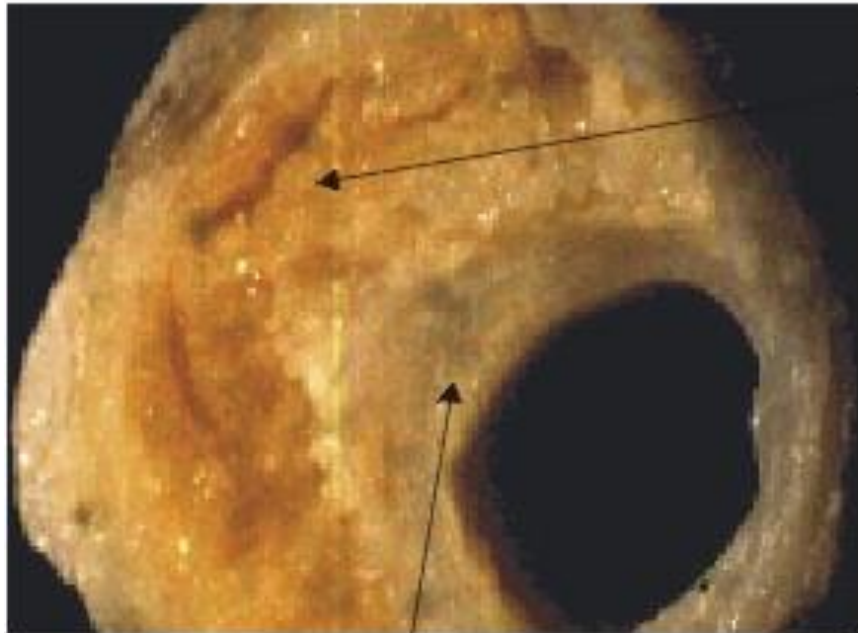
Ateroskleróza



Ateroskleróza – labilný plát

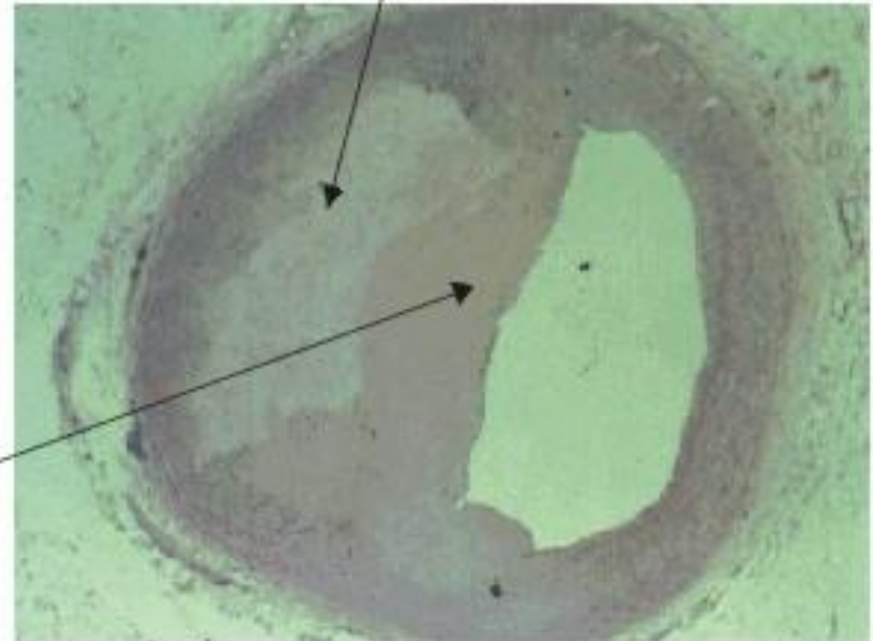


Ateroskleróza – stabilný plát

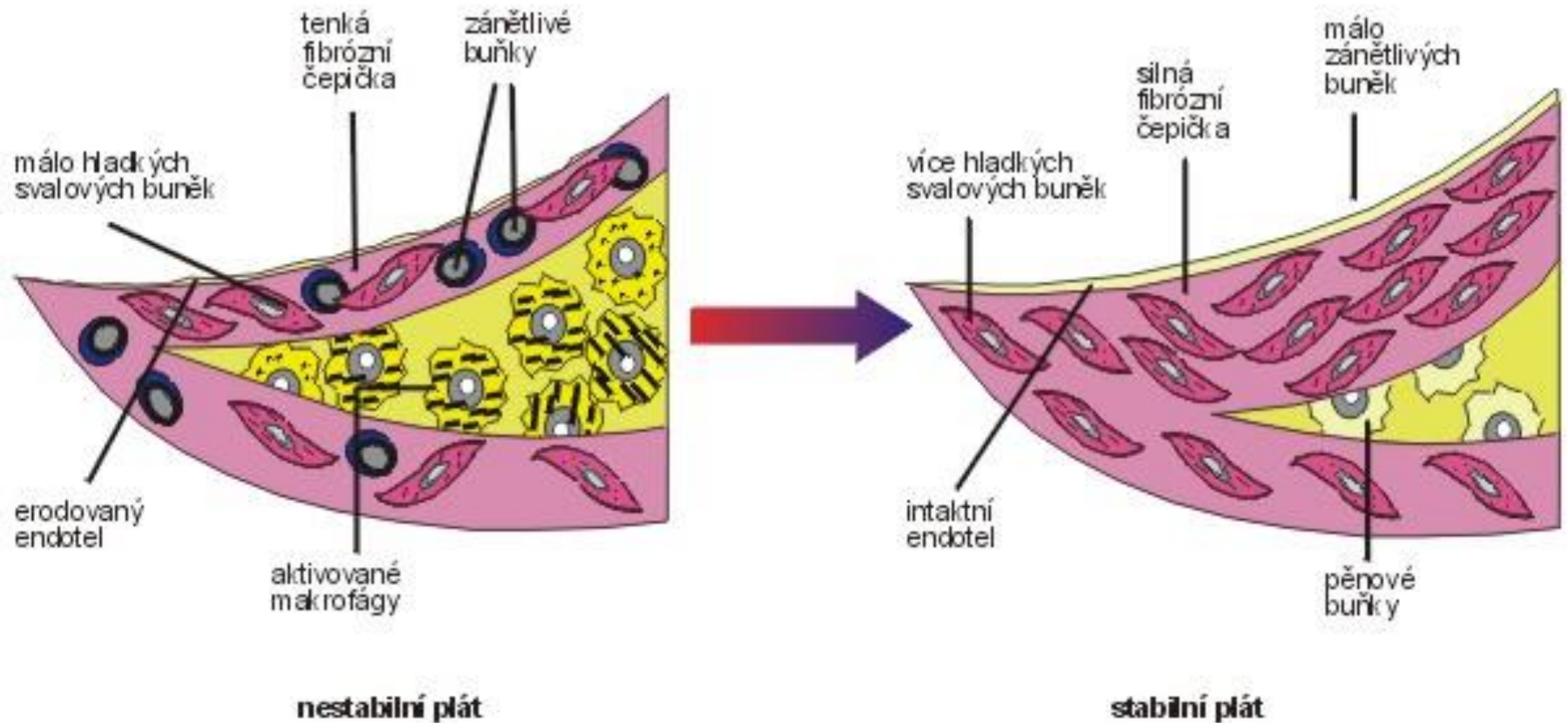


silná fibrózní čepička,
bohatá na hladké svalové buňky

cholesterolové jádro



Ateroskleróza



Ateroskleróza – ruptúra plátu



CAVE

- Ateroskleróza je lipidovo-zápalový proces intimy.
- Retencia apoB lipoproteínov je skorý kľúčový krok.
- oxLDL a cholesterolové kryštály aktivujú vrodenu imunitu.
- Makrofágy → penové bunky → nekrotické jadro.
- SMC a ECM tvoria fibrotický kryt (stabilizuje).
- Zápal oslabuje kryt (MMP*) → vulnerabilita.
- Akútne príhody sú najmä trombóza po ruptúre alebo erózii.
- LDL-C redukcia je základ prevencie; zápal vysvetľuje reziduálne riziko.

*MMP (matrixové metaloproteinázy) = rodina Zn^{2+} -dependentných endopeptidáz, ktoré štiepia zložky extracelulárnej matrix (ECM) (kolagén, elastín, proteoglykány) a tým riadia tkanivovú remodeláciu.