

DISLIPIDEMIILE ATEROSCLEROZA

INTRODUCERE

- **Dislipidemiile** sunt cei mai frecvenți factori de risc cardiovascular dovediți, modificabili prin tratament farmacologic și/sau schimbarea stilului de viață.
- Depunerea de lipide modificate la nivelul intimei arteriale deține rolul central în patogeneza aterosclerozei
- Corecția terapeutică a dislipidemiilor are un rol critic în prevenția evenimentelor ischemice cardiace, cerebrale sau periferice.

DEFINIȚIE ȘI TERMINOLOGIE

- ***dislipidemie sau dislipoproteinemie***
reprezintă spectrul tulburărilor fracțiunilor lipoproteice:
 - creșterea diverselor fracțiuni (LDL, TG)
 - reducerea diverselor fracțiuni (HDL)
 - fără modificarea nivelului plasmatic de colesterol total
- ***dislipidemie mixtă (combinată)*** se referă la prezența mai multor anomalii ale fracțiunilor lipidice asociate și este utilizat pentru desemnarea nivelurilor crescute de trigliceride (TG) și de LDL-C, frecvent însoțite și de HDL-C redus

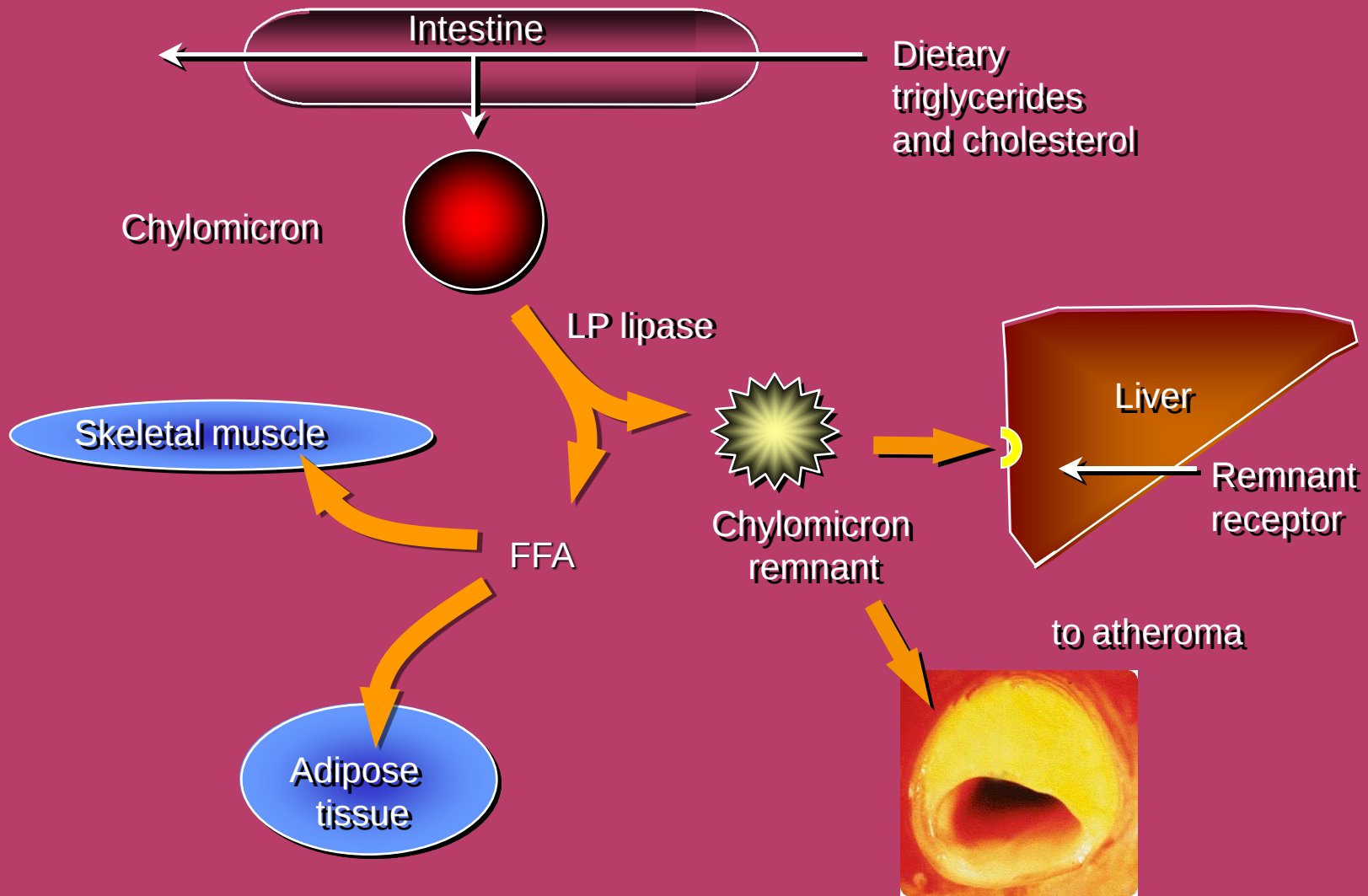
METABOLISMUL ȘI TRANSPORTUL LIPOPROTEINELOR

- **Colesterolul** este o substanță lipidică prezentă în structura membranelor celulare, este precursor de acizi biliari și hormoni sterolici.
- În plasmă, colesterolul și TG, fiind molecule hidrofobe, **circulă legate de apoproteine** sub forma **lipoproteinelor circulante**. Lipoproteinele sunt împărțite în 4 clase principale în funcție de greutatea moleculară, densitate și încărcătura electrică, ce le asigură diferit potențial aterogen și rol metabolic.
- **Lipoproteine serice:**
 - **VLDL** {*very low density lipoproteins*}.
 - **IDL** {*intermediate density lipoprotein*}, care este însă practic inclusă în dozarea LDL.
 - **LDL** (*low density lipoproteins*),
 - **HDL** (*high density lipoproteins*)

METABOLISMUL ȘI TRANSPORTUL LIPOPROTEINELOR

- Odată realizată absorbția intestinală sub forma **chilomicronilor**, **colesterolul** și **TG** intră în circulația sistemică pe cale limfatică (prin intermediul ductului toracic), unde chilomicronii sunt hidrolizați de lipoprotein-lipaze.
- Particulele rezultante sunt preluate de receptorii hepatici și metabolizați de ficat, cu generarea VLDL.

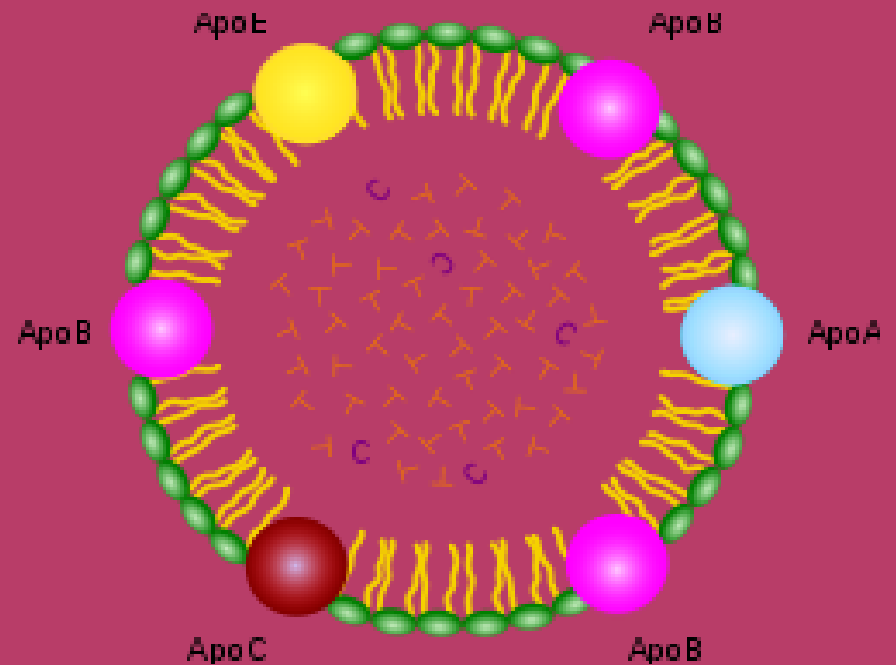
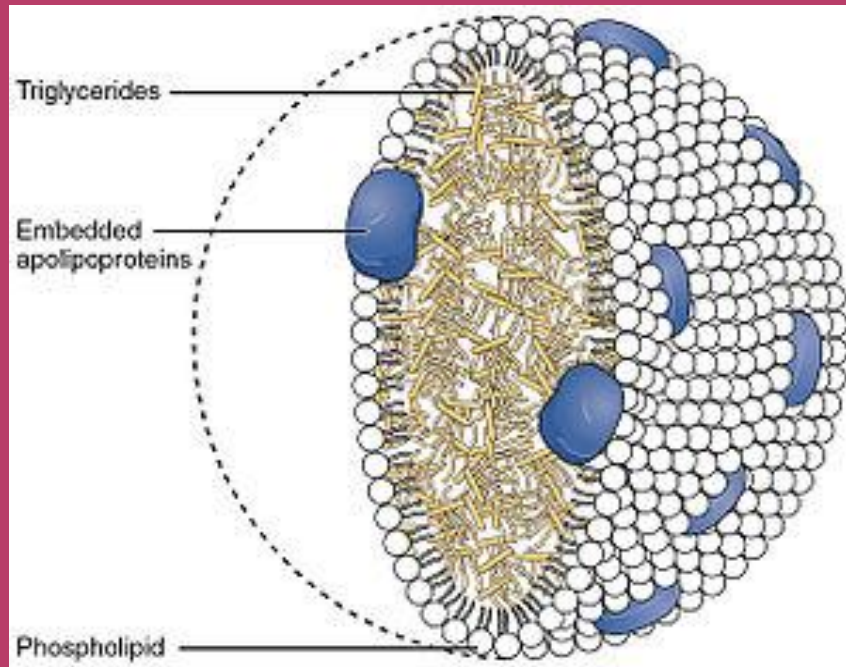
Metabolismul exogen al lipidelor



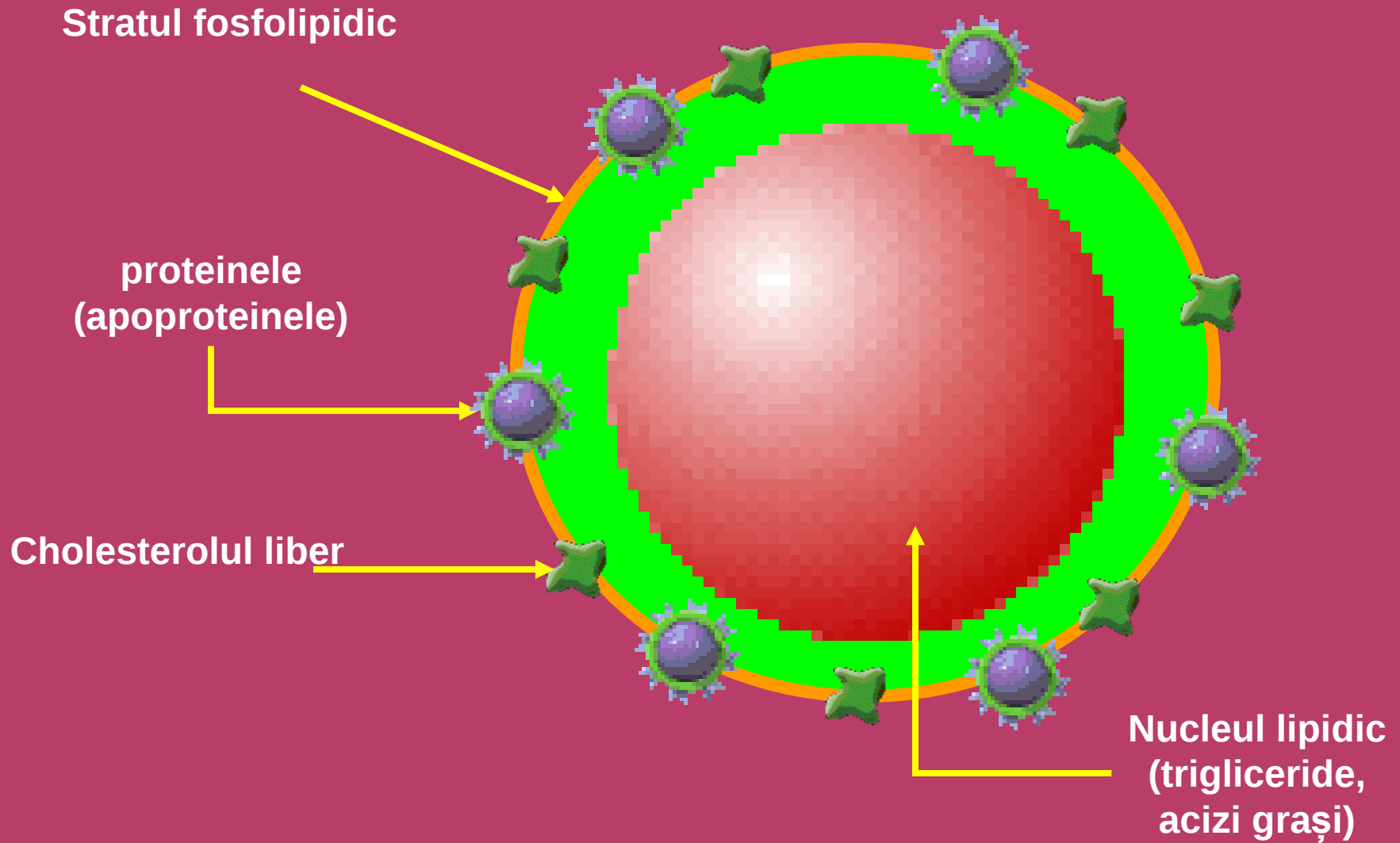
Chilomicronii

- Sunt compuși din: acizi grași cu lanț lung de atomi de carbon, trigliceride, colesterol, apolipoproteina B 48, ester de colesterol, fosfolipide.
- Chilomicronii incorporează **lipoproteilipaza** (o enzimă care se găsește la nivelul endoteliului capilarelor din tesutul adipos, inimă și mușchi scheletic) **care hidrolizează trigliceridele cu formare de acizi grași liberi**. Aceștia pot fi oxidați la nivelul celulei musculare sau celulei țesutului adipos, pot fi reesterificați cu formare de trigliceride, restul fiind transportați la ficat fiind eliminați din circulație.

Structura chilomicronilor



Schema lipoproteinei



VLDL

- Se formează la nivelul celulei hepatice prin esterificarea acizilor grași cu lanț lung de atomi de carbon, transportă trigliceride, fosfolipide, colesterol
- conțin circa 10-15% din colesterolul total
- Lipoproteinele din componența VLDL sunt de mai multe tipuri (apo B-100, apo CI, apo CII, apo CIII și apo E).
- TG din chilomicroni și speciile mari de VLDL nu sunt aterogene
- lipoprotéine bogate în TG, dar și precursori le LDL-C
- Cu toate acestea, particulele degradate **de** VLDL și chilomicroni au un conținut relativ crescut de esteri de colesterol, având potențial aterogen. **Eliberate în circulație pierd trigliceridele prin hidroliza acestora de către LP la nivelul celulei musculare si adipocitului cu formare de IDL**

IDL

- IDL (Intermediate Density Lipoprotein -
conține: colesterol(38%), trigliceride(23%) si
proteine(19%). La nivel hepatic pierde proteine,
trigliceride prin hidroliză de către lipaza hepatică
cu formarea de **LDL**.

LDL

- Se formează la nivelul celulei hepatice și ajuns în circulație eliberează colesterol în celulele care au receptori pentru LDL.
- Principala formă de transport a colesterolului în plasmă (60-70% din colesterolul total plasmatic)
- LDL conține un singur tip de apoproteină (apo B-100).
- LDL-C este aterogen și proporțional corelat cu riscul evenimentelor cardiovasculare, independent de nivelul colesterolului total.
- Particulele de LDL funcționează ca vehicul al colesterolului de la nivel hepatic la nivelul peretelui arterial, traversează bariera endotelială și sunt înglobate de către macrofagele intimei („celulele spumoase”).

HDL

- sintetizat la nivelul ficatului și intestinului și conține: 20-30% din colesterolul total, TG 3 %. Rolul său este de a esterifica colesterolul liber și al transporta spre ficat.
- are proprietăți anti-aterogene, protejând sistemul arterial împotriva injuriei aterosclerotice.
- Nivelurile crescute de HDL sunt invers corelate cu riscul de boală cardiovasculară, fiind astfel considerate un factor de risc „negativ”, protector.
- HDL conține două tipuri majore de apoproteine (apo A-I și apo A-II).
- HDL extrage colesterolul celular în exces și îl transportă înapoi la ficat pentru a fi eliminat pe cale intestinală
- Transformarea HDL într-o moleculă încărcată lipidică este mediată de LCAT (lecitin-colesterol aciltransferază)

Non HDL

- Deoarece particulele degradate de VLDL conțin colesterol și sunt aterogene, combinația lor cu LDL crește puterea predictivă pentru riscul cardiovascular, la pacienții cu TG crescute (200-500 mg/dL) LDL nu reprezintă unica țintă terapeutică.
- **Non HDL-C** reprezintă deci **suma dintre LDL și VLDL**, și se calculează de rutină prin diferența între colesterolul total și HDL.
- atunci când TG sunt crescute și o fracțiune semnificativă de non HDL este conținută în VLDL, LDL nu mai reprezintă singurul agent aterogen și **non HDL devine o țintă secundară importantă pentru terapie**

Apolipoproteinele

- Dozarea apoproteinelor reprezintă o alternativă practică, fiind markeri cu valoare predictivă similară sau superioară față de cea a LDL.
- **Apo B-100** apolipoproteina majoră din **LDL**, **VLDL**, și **IDL**, reflectă cantitatea de **particule aterogene** din plasmă
- **Apo AI** estimează concentrația de HDL-C plasmatic.
- Apo B, Apo AI și **raportul lor Apo B/Apo AI** sunt în mod special utile la pacienții cu **sindrom metabolic** sau **diabet zaharat**, cu niveluri crescute de particule LDL mici și dense.
- **Lipoproteina A [Lp(a)]**
- Lp(a) a fost identificată drept un alt marker cu valoare predictivă pentru riscul cardiovascular.
- Este formată de **fosfolipide**, **colesterol** și **apo B -100**
- Introduce LDL în absența receptorilor, reprezintă un factor de risc independent pentru procesul de ateroscleroză. Se determină la pacienți ce asociază afectare aterosclerotică în absența factorilor de risc tradiționali (LDL-C) și istoric familial de boală cardiacă ischemică prematură.

DISLIPIDEMIILE : TIPURI, CLASIFICĂRI

Dislipidemiile se clasifică în funcție de mecanismele patogenice implicate în două categorii principale:

1. Idiopatice (fără cauză aparentă)

2. secundare

➤ Dieta

- Aport caloric crescut, obezitate
- Consum excesiv de lipide saturate și carbohidrați
- Aport crescut de alcool **TG**

➤ Medicamente **TG, colesterol, HDL**

- Diuretice
- Betablocante
- Contraceptive orale, terapia de substituție hormonală
- Glucocorticoizi
- Derivați de acid retinoic
- Ciclosporina
- Medicația antiretrovirală (inhibitorii proteazei HIV)

➤ Diabet zaharat **TG, HDL**

➤ Hipotiroidism **Colesterol**

➤ Hepatopatii **Colesterol**

- Boli hepatice cronice
- Ciroza biliară primitivă
- Icterul obstructiv

➤ Pancreatita

➤ Nefropatii **TG, Cholesterol**

- Sindromul nefrotic
- Insuficiența renală **TG**

➤ Gamopatii monoclonale

DISLIPIDEMIL TIPURI, CLASIFICĂRI

- **Din punctul de vedere al existenței determinismului genetic, dislipidemiile sunt:**

- ❑ **familiale** (primare)

clasificarea de Fredrickson, Lees și Levy

- Chilomicroni - **tipul I**
- Beta lipoproteine (LDL) - **tipul IIa**
- Beta (LDL) și pre-beta (VLDL) lipoproteine - **tipul IIb**
- Boala beta extinsă („broad beta” disease) - **tipul III**
- Pre-beta lipoproteine (VLDL) - **tipul IV**
- Chilomicroni și VLDL - **tipul V**

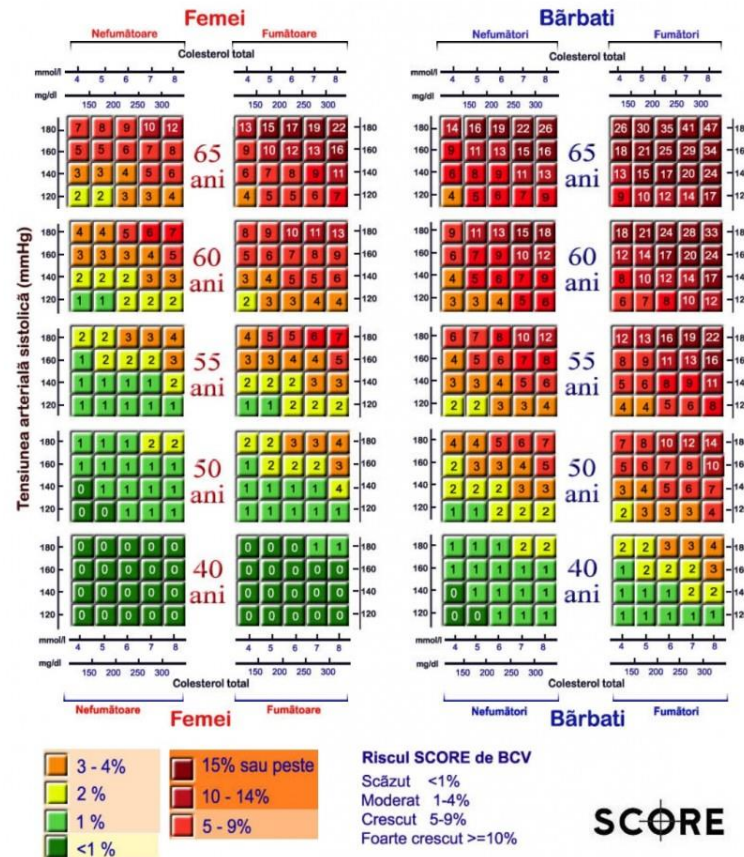
- ❑ **dobândite** (fără transmitere ereditară documentată).

DISLIPIDEMIILE TIPURI, CLASIFICĂRI

- O altă clasificare simplă utilizată frecvent în practică împarte dislipidemiile în:
- **hipercolesterolemie,**
- **hipertrigliceridemie**
- **dislipidemie combinată (mixtă).**

- **Colesterolul** este recomandat pentru estimarea riscului cardiovascular prin diagramele SCORE
- **LDL** – colesterol este recomandat ca analiză lipidică primară, este utilizat ca indicator al răspunsului la tratament și rămâne principala țintă terapeutică
- **TG** adaugă informații de risc și sunt indicate pentru diagnostic și alegerea tratamentului
- **Apo B** – recomandat suplimentar în hiperlipidemii combinate și dislipidemii din diabet, S Met sau BCR
- **Non HDL**- marker de risc alternativ în special în HTA combinate cu DZ, S Met sau BCR

Riscul la 10 ani pentru BCV fatală (diagrama SCORE)



Valori ale lipidelor

- Colesterol total $< 5 \text{ mmol/l}$ (190 mg/dl)
- HDL - bărbați $> 1 \text{ mmol/l}$ (40 mg/dl)
- femei $> 1,2 \text{ mmol/l}$ (46 mg/dl)
- LDL $< 3 \text{ mmol/l}$ (115 mg/dl)
- Trigliceride $< 1,7 \text{ mmol/l}$ (150 mg/dl)

Recomandări pentru valorile țintă ale LDL- colesterolului

- Risc cardiovascular foarte mare (BCV demonstrată, DZ tip 2, DZ tip 1 cu afectare de organ țintă, SCORE > 10 %, LDL < 1,8 mmol/l sau scadere cu 50 % de la valoarea inițială
- Risc cardiovascular mare – un singur factor de risc SCORE > 5% dar < 10%, LDL < 2,5 mmol/l
- RISC moderat SCORE > 1% dar < 5 %, ținta LDL < 3,0 mmol/l

MECANISME IMPLICATE IN ATEROGENEZĂ

- LDL își exercită efectele pro-aterogene acționând la mai multe nivele, de la stadiile precoce ale leziunilor vasculare la vârste tinere (**striurile lipidice**), la generarea plăcii de aterom mature și favorizarea **instabilității** acesteia.
- De aceea, intervențiile terapeutice menite să reducă nivelul LDL-C au efecte duale:
 - pe termen lung reduc „încărcătura aterosclerotică” și progresia (pot determina regresia) leziunilor
 - pe termen scurt contribuie la stabilizarea plăcilor, cu diminuarea complicațiilor ischemice acute

DIAGNOSTIC

- examenul fizic atent al pacientului poate aduce elemente sugestive pentru prezența dislipidemiei.
- **arcului corneean** la inspecția globilor oculari sunt frecvente la pacienții cu hipercolesterolemie familială, fiind corelate cu:
 - nivelul LDL-C
 - prezența bolii cardiace ischemice.
- **Xantelasme**, depozite lipidice intracelulare la nivelul tegumentului periorbital indusă de:
 - hipertrigliceridemie
 - deficitul relativ de HDL- C.

Prezența xantelasmei este un marker puternic de dislipidemie, frecvent, de istoric familial de boală cardiovasculară, impunând astfel un examen riguros al lipidogramei serice.



DIAGNOSTIC

- xantoame la examinarea tegumentului supraiacent a tendoanelor extensorilor:
 - tendonul lui Achile
 - articulațiile metacarpofalagiene

sunt frecvente mai ales la pacienții cu hipercolesterolemie familială, fiind corelate cu nivelul LDL-C și prezența bolii cardiace ischemice.



DIAGNOSTIC

- Evaluarea corectă a statusului lipidic se realizează prin recoltarea de probe de sânge după minim 10-12 ore de la ultima masă
- preferabil în absența consumului de alcool în ultimele 24-48 ore.
- Dozarea se face sub forma unui profil lipidic complet, care include minim colesterolul total, TG și HDL.
- LDL-C poate fi și calculat pe baza **formulei Friedewald**:
$$\text{LDL-C mg/dL} = \text{Colesterol total} - \text{HDL} - \text{TG}.$$
- Non HDL se calculează prin formula:
$$\text{Non HDL-C mg/dL} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-C}.$$
- se pot evalua în plus nivelurile de Apo B și Apo AI, avantajul fiind că se pot doza și postprandial.
- în afara profilului lipidic, dozările sangvine pot include:
 - glicemia și HbA1c,
 - CK,
 - transaminaze,
 - creatinina,
 - TSH

TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR

- O abordare terapeutică corectă și completă a pacientului dislipidemic trebuie să vizeze simultan următoarele componente:
 - **modificarea stilului de viață**
 - **dieta**
 - **identificarea și tratarea cauzelor secundare**
 - **tratament farmacologic hipolipemiant (după caz).**

MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ

- Vizează multiple elemente al căror control s-a dovedit a aduce beneficii nu numai în corecția dislipidemiei, dar și în reducerea riscului cardiovascular, fiind o etapă esențială în strategiile de prevenție primară și secundară.
- Măsurile pot fi concentrate în câteva direcții primordiale:
 - *renunțarea la fumat,*
 - *efortul fizic izotonic regulat,*
 - *controlul greutateii corporale,*
 - *eliminarea excesului ponderal.*

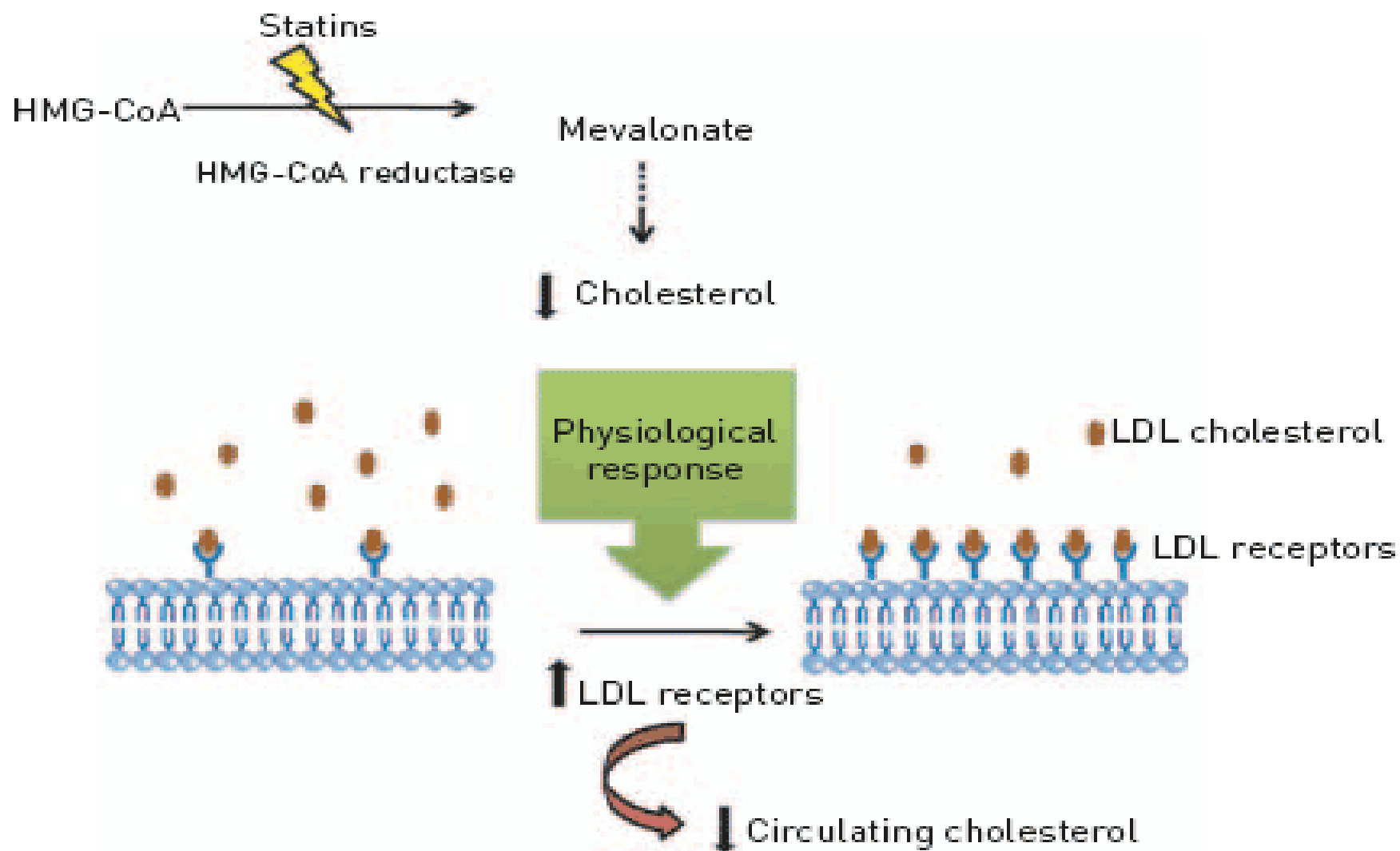
Regimul dietetic

- Modificările ale regimului dietetic sunt critice pentru obținerea unui răspuns terapeutic optim și trebuie recomandate tuturor cazurilor de dislipidemie.
- În cazul dislipidemiilor ușoare la pacienții cu risc redus dieta poate fi suficientă ca unică măsură terapeutică
- **Trei principii generale ale dietoterapiei:**
 1. **restricționarea aportului caloric** (pentru controlul greutateii corporale);
 2. **creșterea aportului de fibre** solubile din fructe, legume și cereale integrale, de acizi grași polinesaturați și fitosteroli;
 3. **limitarea aportului de carbohidrați și de grăsimi saturate.**
- Dieta recomandată de ghidul NCEP-ATP III include:
 - un aport proteic de 15-20% din conținutul caloric zilnic,
 - grăsimi 35% (numai 7% saturate, < 300 mg/zi aport de colesterol)
 - restul carbohidrați.

TRATAMENTUL HIPERCOLESTEROLEMIEI

Statinele

- Primă linie de tratament al dislipidemiilor
- *Mecanism de acțiune.* Statinele reprezintă inhibitori competitivi potenți ai HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A) reductazei, etapa limitatoare de sinteză^a colesterolului.
- Reducerea conținutului intracelular de colesterol induce expresia receptorilor la nivelul hepatocitelor.
- Rezultă astfel o reducere a nivelurilor lipoproteinelor plasmatică, prin stimularea captării la nivel hepatic a LDL-C circulant.



Statinele

Efecte:

- **reduc incidența bolii cardiace ischemice** cu 21-42%, având un rol major în prevenția primară și secundară.
- **încetinesc ritmul de progresie al leziunilor aterosclerotice**, iar tratamentul intensiv cu anumite preparate induce chiar regresia aterosclerozei coronariene.
- au multiple **efecte pleiotrope** prin care scad riscul cardiovascular independent de reducerea LDL:
 - efecte antitrombotice,
 - antiinflamatorii,
 - antioxidante,
 - de stabilizare a plăcilor aterosclerotice
 - de ameliorare a disfuncției endoteliale.

Statinele

Precauții:

- vârstnici,
- femei,
- insuficiență renală,
- boli hepatice cronice și abuz de alcool,
- medicamente asociate,
- hipotiroidism

Reacții adverse

- Creșterea asimptomatică tranzitorie a transaminazelor hepatice.
- Hepatotoxicitatea
- Afectarea mușchilor scheletici: Mialgii, Miozita
- Cefalee (până la 10‰ din pacienți)
- Tulburări gastro-intestinale: greață, dispepsie, flatulență, • diaree sau constipație, rar pancreatită.

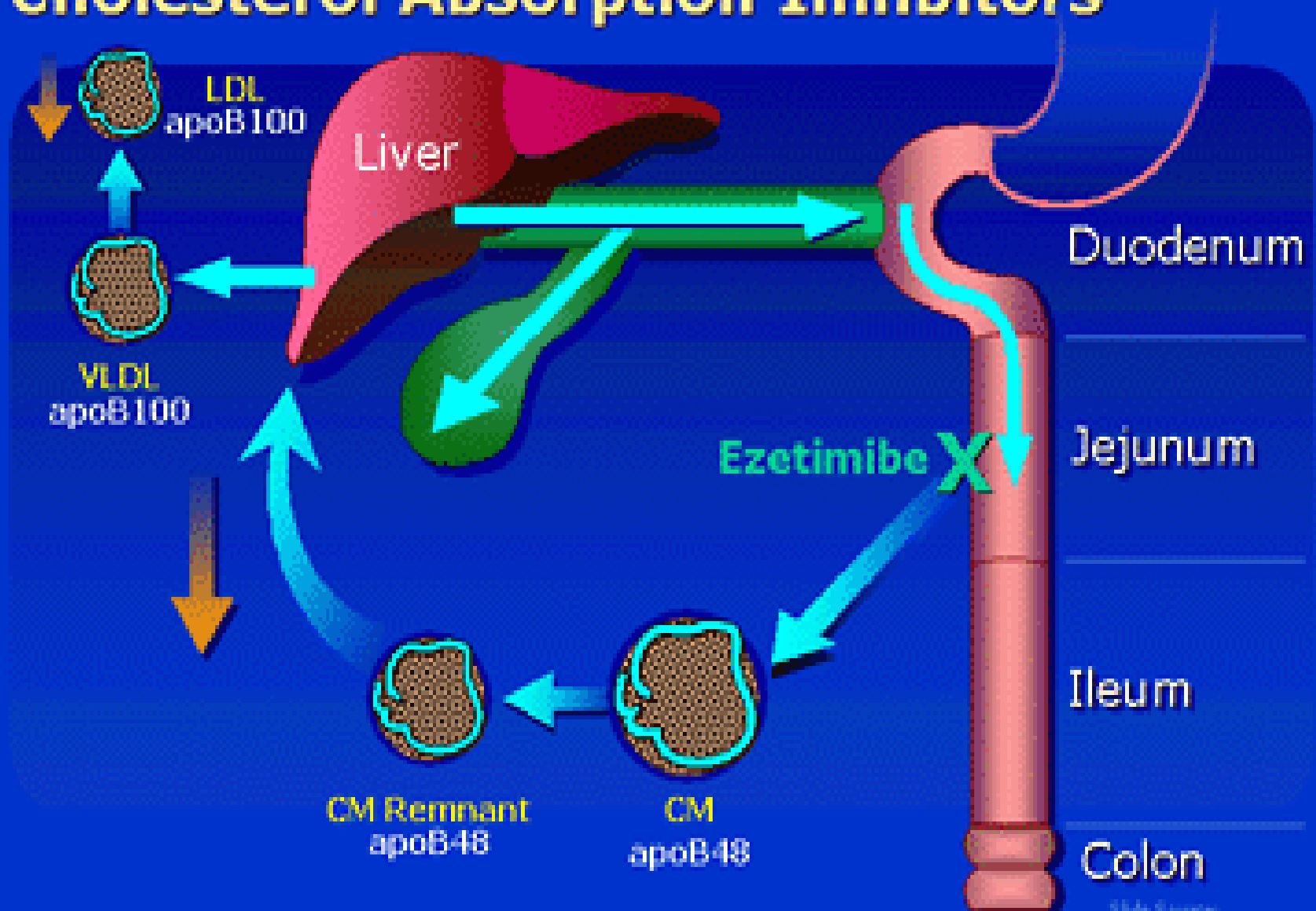
Rășinile sechestrătoare de acizi biliari

- **Colestiramina și colestipolul**
- Legându-se de acizii biliari, previn absorbția acestora din ileonul terminal și trecerea în circuitul entero-hepatic, și astfel ficatul va utiliza preponderent depozitele proprii de colesterol pentru sinteză.
- Colestiramina are un efect cert de reducere a evenimentelor cardiovasculare, însă complianța la tratament este afectată de incidența mare a reacțiilor adverse gastro-intestinale (constipație, flatulență, greață) chiar la doze mici.
- **Colesevalam**, un nou preparat sintetic sechestrator de acizi biliari, are beneficii multiple:
 - **reduce LDL**
 - **crește HDL cu până la 10%,**
 - **scade glicemia la diabetici**

Inhibitorii absorbției de colesterol

- **Ezetimibe** inhibă absorbția intestinală a colesterolului provenit din dietă și bilă, fără să afecteze negativ absorbția nutrienților liposolubili.
- Poate fi administrat în monoterapie (la pacienții neresponsivi la dietă) sau în combinație cu o statină, indiferent de momentul zilei sau legătura cu alimentația.
- Indicațiile principale ale asocierii ezetimibe la statină sunt:
 - imposibilitatea atingerii țintei LDL-C sub monoterapia cu statină;
 - apariția de complicații legate de administrarea dozelor maxime de statină,
 - ca primă linie de tratament, la pacienții cu contraindicații sau intoleranță la statină.

Cholesterol Absorption Inhibitors



Plasmafereza

- Este metoda cea mai eficientă de reducere rapidă a nivelurilor de colesterol, însă este:
 - consumatoare de timp,
 - invazivă (presupune circulație extracorporeală)
 - realizabila doar în centre specializate.
- Este rezervată în principiu cazurilor de hiperlipidemie severă familială, cu răspuns insuficient la tratamentul medical.

TRATAMENTUL HIPERTRIGLICERIDEMIEI

Fibrații:

- agenții terapeutici cu eficiența cea mai mare în scăderea TG serice (cu 20-50%, proporțional cu nivelul de bază al acestora).
- în plus, fibrații cresc nivelul HDL (cu până la 25%) și, într-o mai mică măsură, reduc nivelurile și cresc dimensiunile particulelor de LDL.

Mecanism de acțiune.

- agoniști ai receptorului PPAR acționând prin intermediul unor factori de transcripție ce reglează diverse etape ale metabolismului lipidic.
- **reduc secreția de VLDL-C și de apo-CIII**
- **cresc activitatea lipoprotein-lipazei.**

Fibrații

Efecte

- reducere a incidenței infarctului miocardic non-fatal
- reducerea concomitentă a:
 - fosfolipazei A2
 - a LDL oxidat
 - a acizilor grași neesterificați
- efecte antiinflamatorii

Reacții adverse

- tulburări gastrointestinale (dureri abdominale, balonare),
- erupții cutanate,
- miopatie și rar rabdomioliză
- creșterea transaminazelor hepatice,
- creșterea creatininei serice
- creșterea incidenței litiazei biliare
- predispoziție crescută pentru tromboză
- interacțiuni medicamentoase cu warfarina (potențează acțiunea warfarinei)

Alte opțiuni terapeutice de reducere a trigliceridelor

Acidul nicotinic

- efecte benefice asupra tuturor fracțiunilor lipidice, predominant asupra TG (reducere cu 20-50%), asupra LDL (reducere cu 10-15%) și HDL (creștere cu 15-35%).
- reduce mortalitatea
- reacții adverse cutanate *flushing* până la 90% din pacienți la doza de 2 g/zi

Acizii grași omega 3.

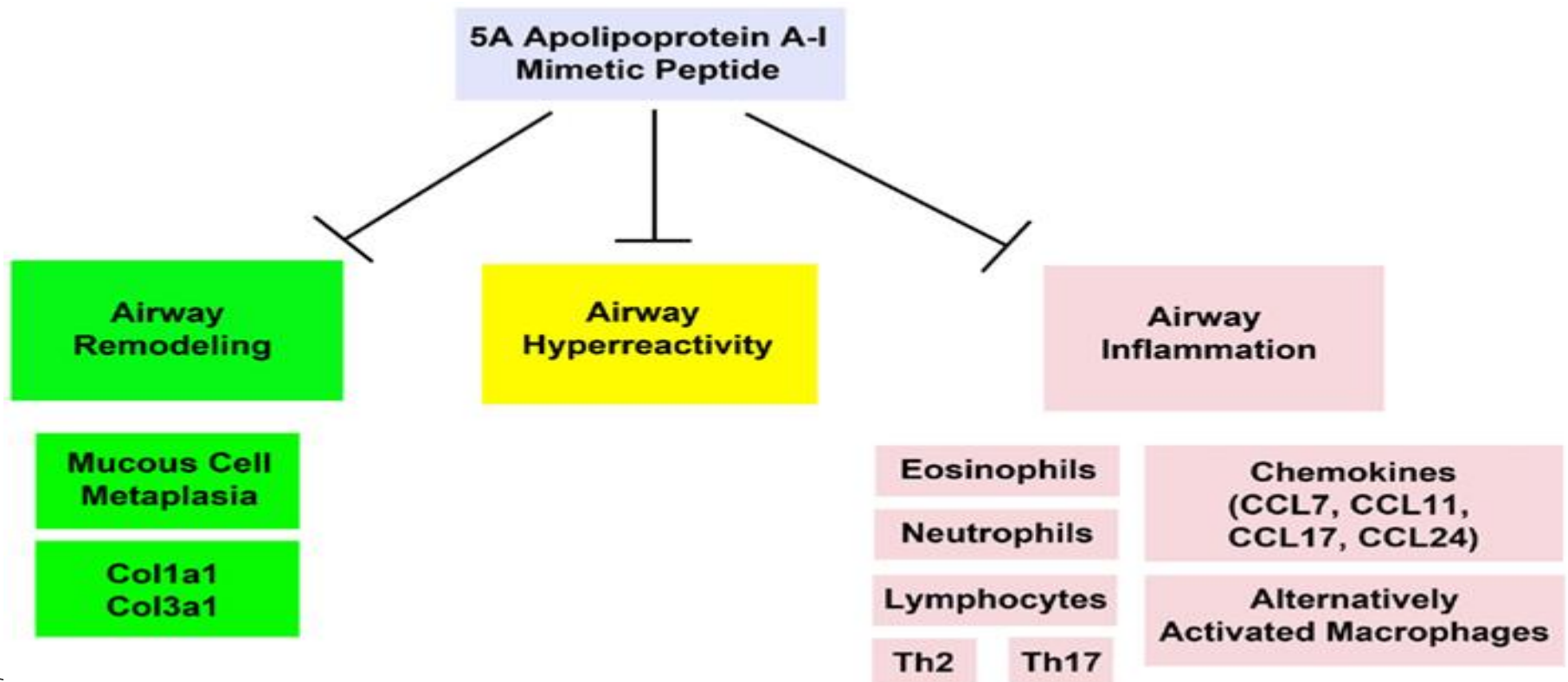
- acidul eicosa-pentaenoic, EPA;
- acidul docosahexaenoic, DHA
- conținuți în uleiul de pește
- produc scăderea TG cu circa 20-50%
- Combinația lor cu simvastatina conferă beneficii față de monoterapia cu statină, nu numai asupra TG și VLDL serice (reduse cu 30% și, respectiv, 28%), dar și asupra HDL (crescut cu 3,4%) și a raportului – Colesterol total/HDL (reducere cu 9,6%)
- reducerea mortalității și a evenimentelor cardiovasculare după administrarea de acizi grași omega 3 în cadrul prevenției secundare postinfarct

CREȘTEREA HDL

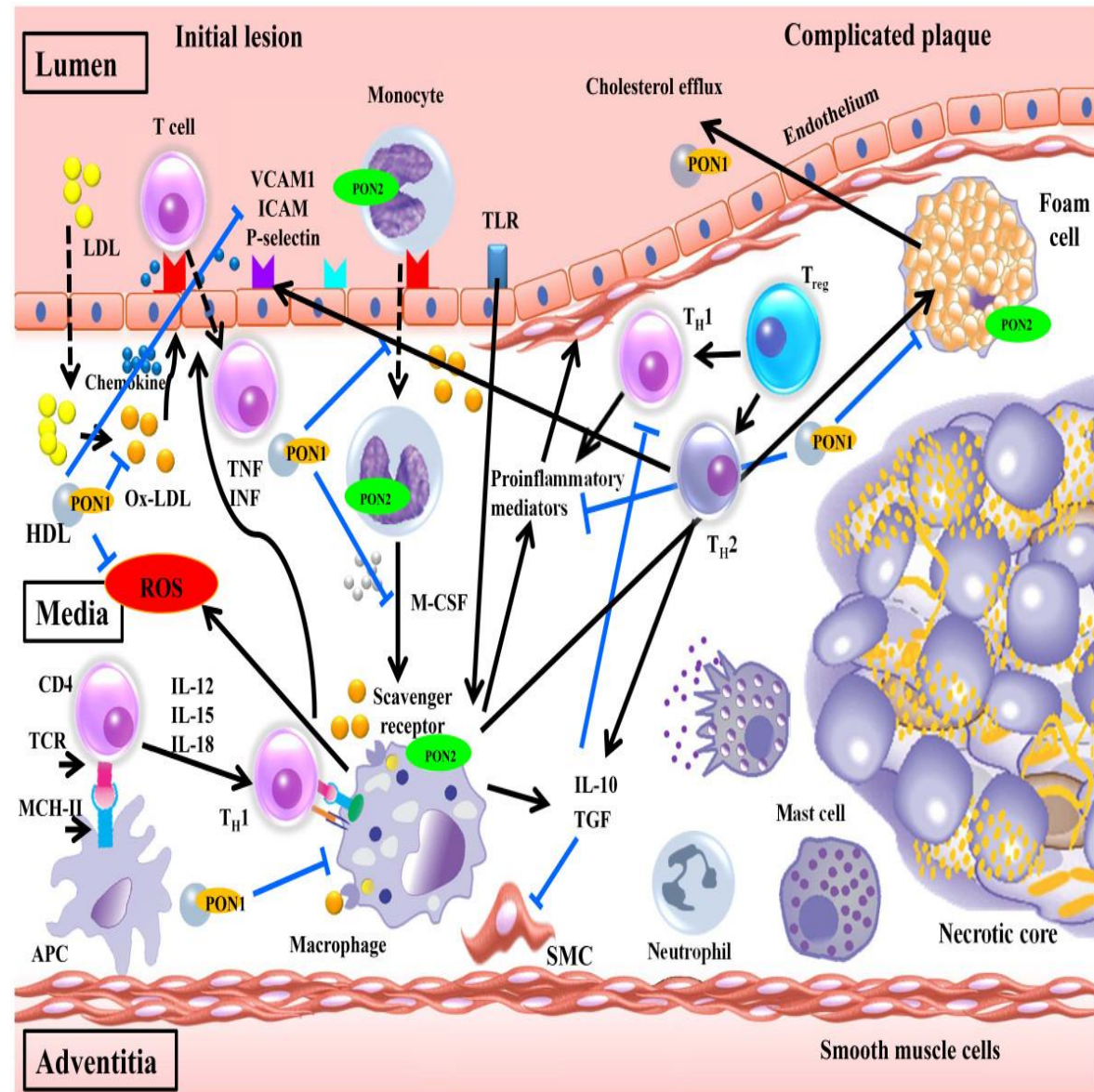
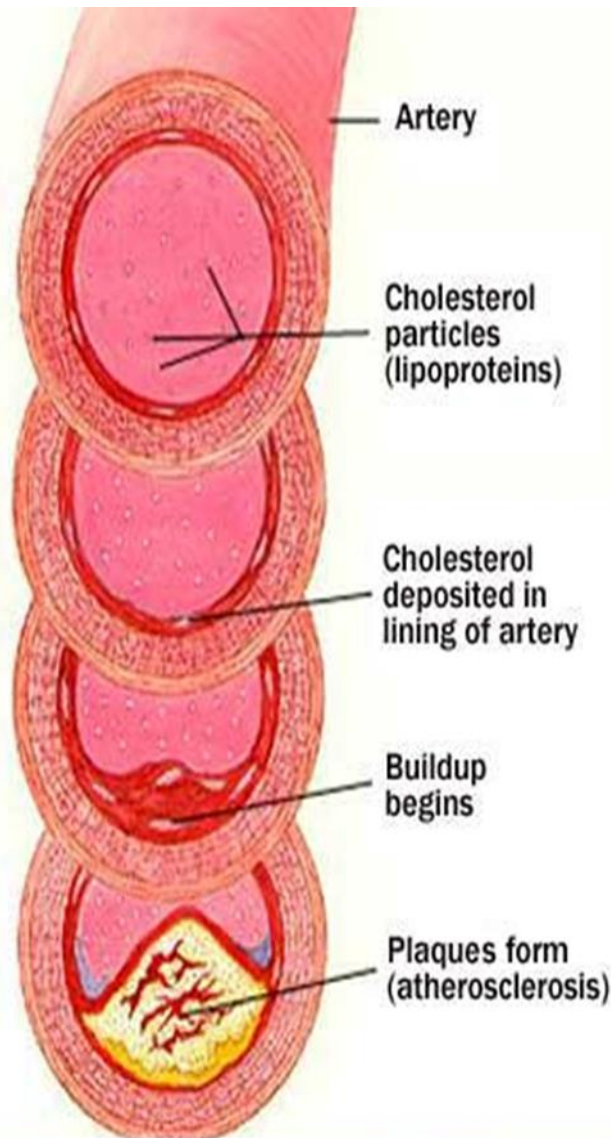
Nonfarmacologie	Mecanism	Cresterea medie a HDL-C
Efortul fizic regulat	Stimularea productiei de HDL preB si a revers-transportului colesterolului	3-9%
Renuntarea la fumat	Anularea efectelor fumatului asupra activitatii CETP si LCAT	15-20%
Scaderea ponderala rapida	Cresterea esterificarii si a revers-transportului colesterolului plasmatic	0.35 mg/dL/kg greutate
Consumul moderat de alcool	Cresterea efluxului celular de colesterol si esterificarea colesterolului plasmatic	4 mg/dL p/u consum de 30 g/zi
Farmacologie		
Niacina	Stimularea sintezei si inhibarea captarii hepatice de apo A-I, cu cresterea nivelurilor plasmatic de HDL preB si inhibarea eliberarii hepatice de VLDL	20-35%
Fibrații	Activarea PPARa si stimularea expresiei genei apo A-I si apo A-II la nivelul hepatic	10-25%
Statinele	Cresterea sintezei apo A-I la nivel hepatic si scaderea activitatii CETP	5-15%
Inhibitorii CETP	Blocarea transferului esterilor de colesterol si trigliceridelor neutre intre HDL si VLDL prin modificarea conformationala a CETP	25-30%

Peptidele mimetice ale apolipoproteinelor A-I

- O clasă nouă de medicamente în curs de investigare.
- Ameliorează proprietățile anti-aterogene a HDL
- Stimulează efluxul celular de colesterol din macrofagele spumoase.



ATHEROSCLEROZA

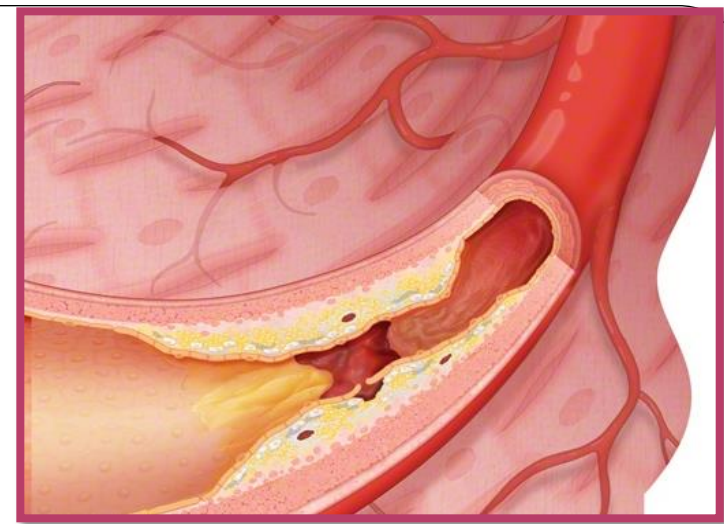


DEFINIȚII

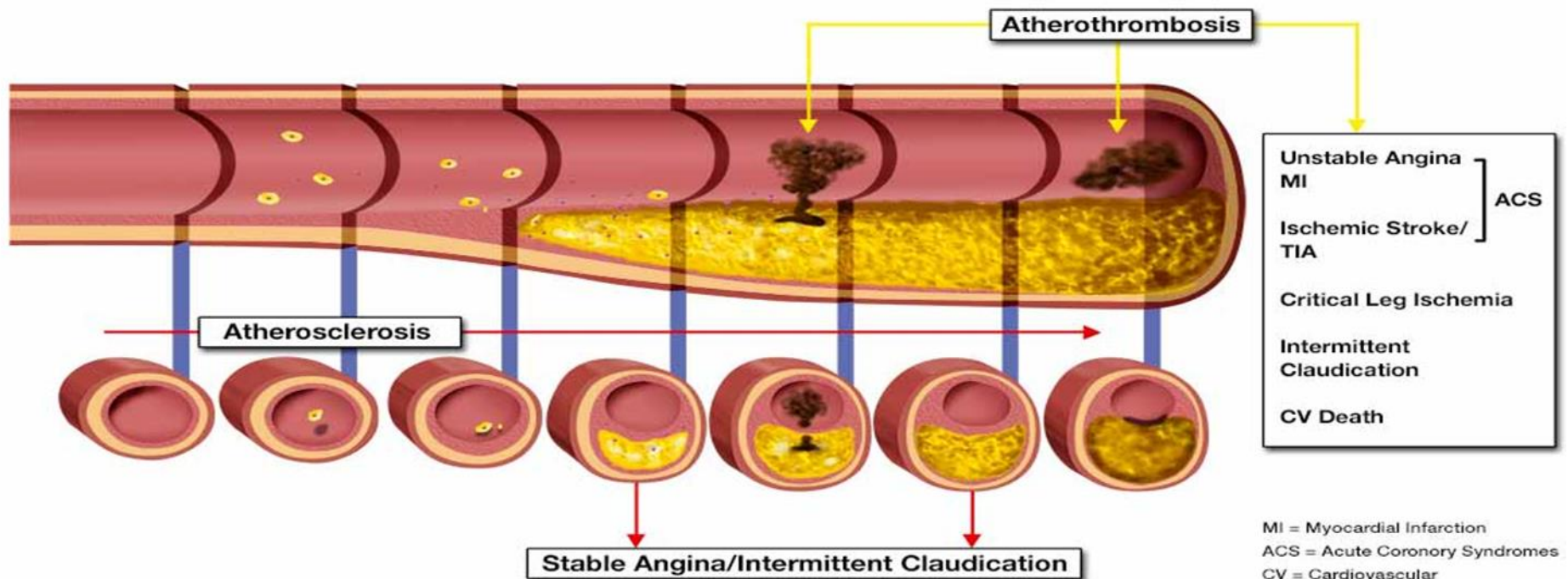
- **Ateroscleroza** este boala sistemică progresivă cu manifestări focale, ce afectează arterele mari și medii.
- Etimologic, termenul de ateroscleroză provine de la termenii grecești *athere*(terci, fiertură) și *skleros* (tare).
- Histologic, este caracterizată prin:
 - acumulare intimală focală de lipide (în special colesterol)
 - infiltrat celular (monocite/ macrofage, celule musculare netede, limfocite) într-o matrice extracelulară (colagen, proteoglicani)
- Consecință: îngustarea lumenală progresivă.
- Boala cardiacă ischemică, boala cerebrovasculară sau periferică constituie manifestările clinice ale aterosclerozei sistemice.

- Factorii de risc care favorizează ateroscleroza acționează sistemic, dar aceasta afectează preferențial anumite teritorii circulatorii, **manifestările clinice depind de patul implicat:**
 - - Afectarea arterelor coronare conduce la angină pectorală, adeseori la infarct miocardic
 - - Afectarea circulației periferice determină claudicație intermitență
 - - Afectarea circulației splanhnice – ischemie mezenterică
 - - Afectarea arterelor care irigă SNC provoacă accidente vasculare și ischemie cerebrală tranzitorie
 - - Afectarea rinichilor poate fi în mod direct- stenoza arterei renale sau indirect în cadrul bolii ateroembolice

- **Aterotromboza** reprezintă tromboza locală ce survine ca urmare a rupturii plăcii aterosclerotice, cu consecințe potențial fatale.

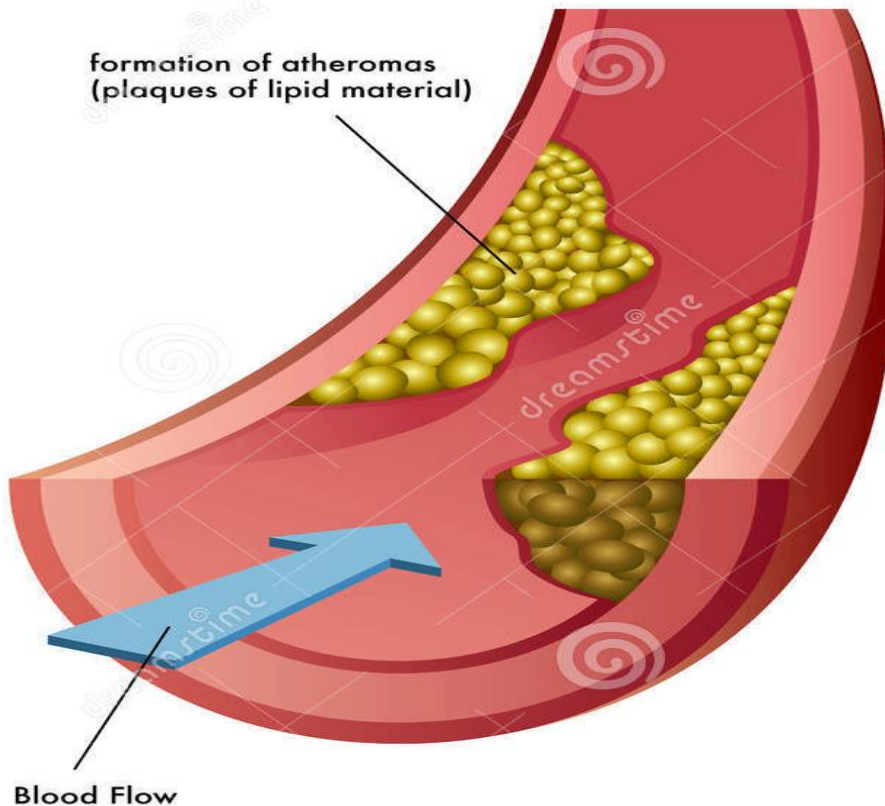


Atherothrombosis : A Generalized and Progressive Disease

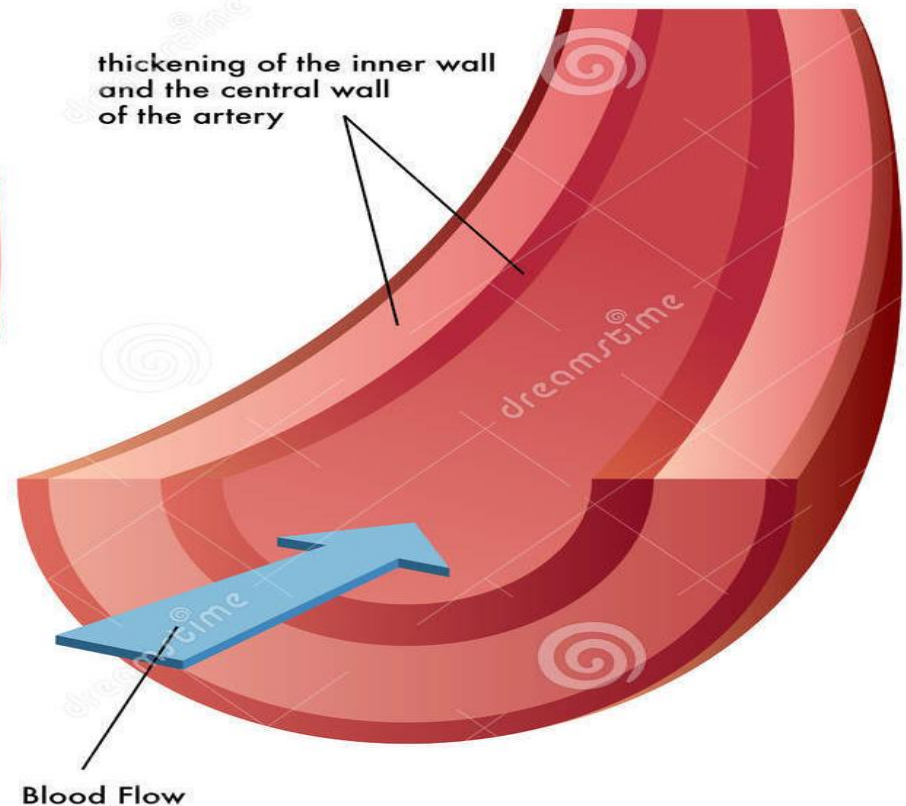


Arterioscleroza (arteria, artera; skleros tare) reprezintă procesul de regidizare a peretelui arterial. Este un termen mai larg, ce include modificările arteriale secundare aterosclerozei, dar și modificările fiziologice cu reducerea elasticității vasculare la vârstnici.

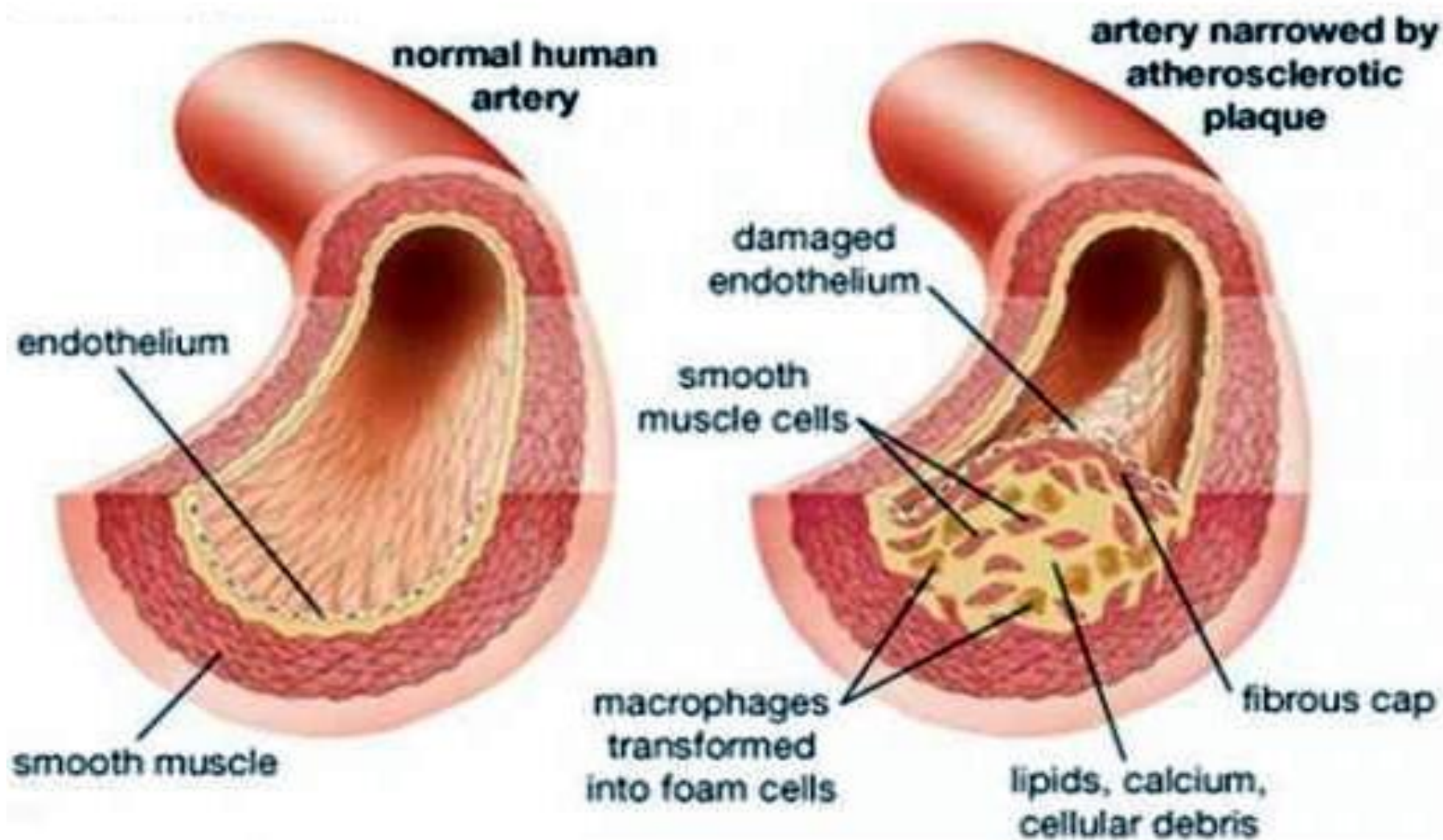
Atherosclerosis



Arteriosclerosis



Arteriosclerosis

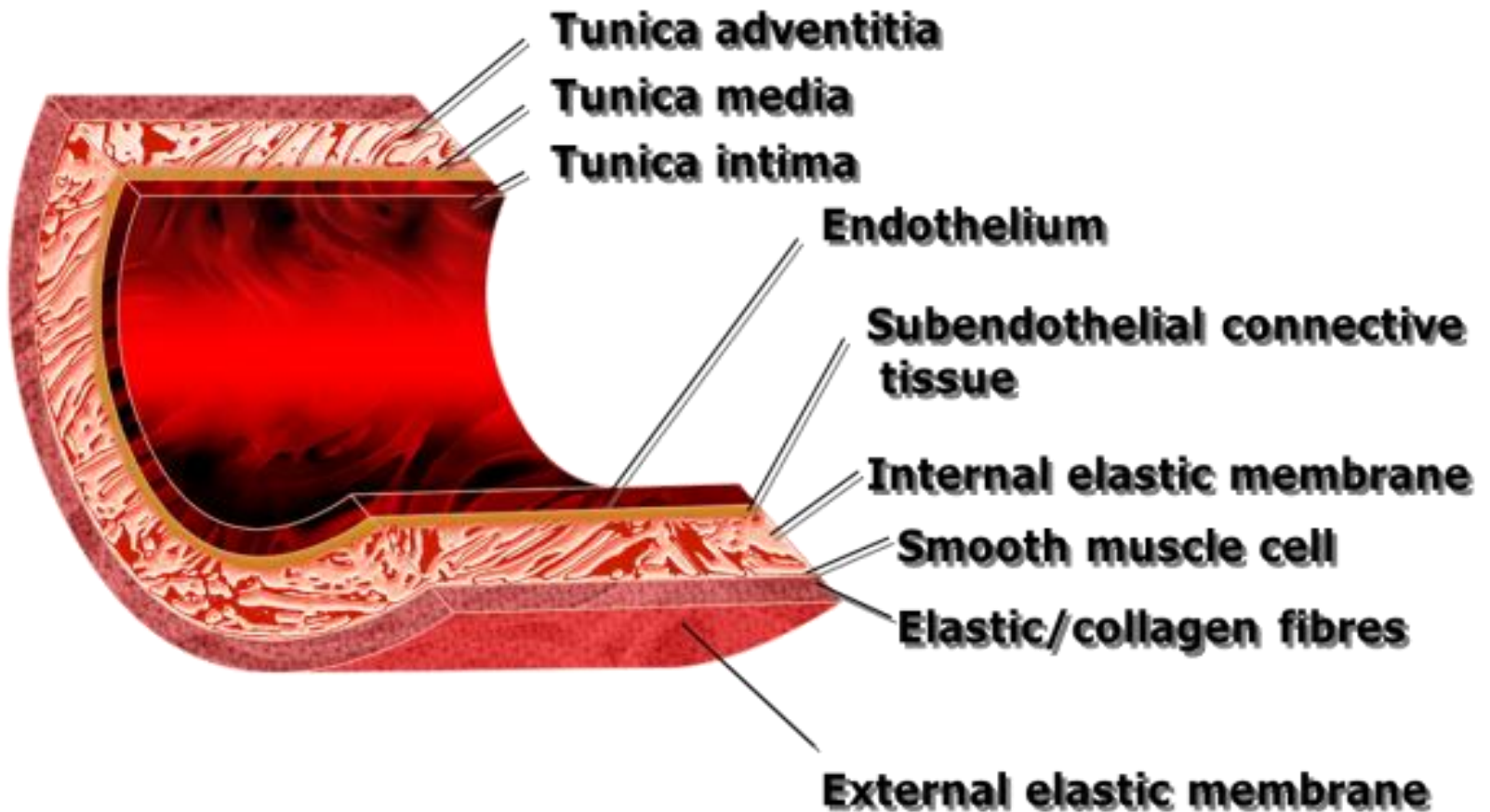


Arteriosclerosis

SCURT ISTORIC

- în 1829 Lobstein publică articolul ”Traite d-anatomie pathologique” în care se menționa **pentru prima dată termenul de ateroscleroză**
- În 1913, Nikolai N. Anitschkov și Semen S.Salatov au demonstrat **pentru prima dată legătura cauzală între colesterol și ateroscleroză**
- Ludwig Aschoff a semnalat faptul că leziunile intinale identificate la copii, adolescenți și adulți, deși diferite morfologic, reprezintă stadii ale aceleiași boli.
- în anii '50 se introduc termenii:striuri lipidice, placă fibroasă, leziuni complicate.

Peretele arterial normal



Funcțiile endoteliului

Vasodilatatie

- ❖ Pro: NO (EDRF)
Prostaciclina
- ❖ Contra: Angiotensina II -ECA
Endotelina
Catecolii plasmatici
Tromboxan
Exces de Na⁺

Anticoagulare – Antiagregare

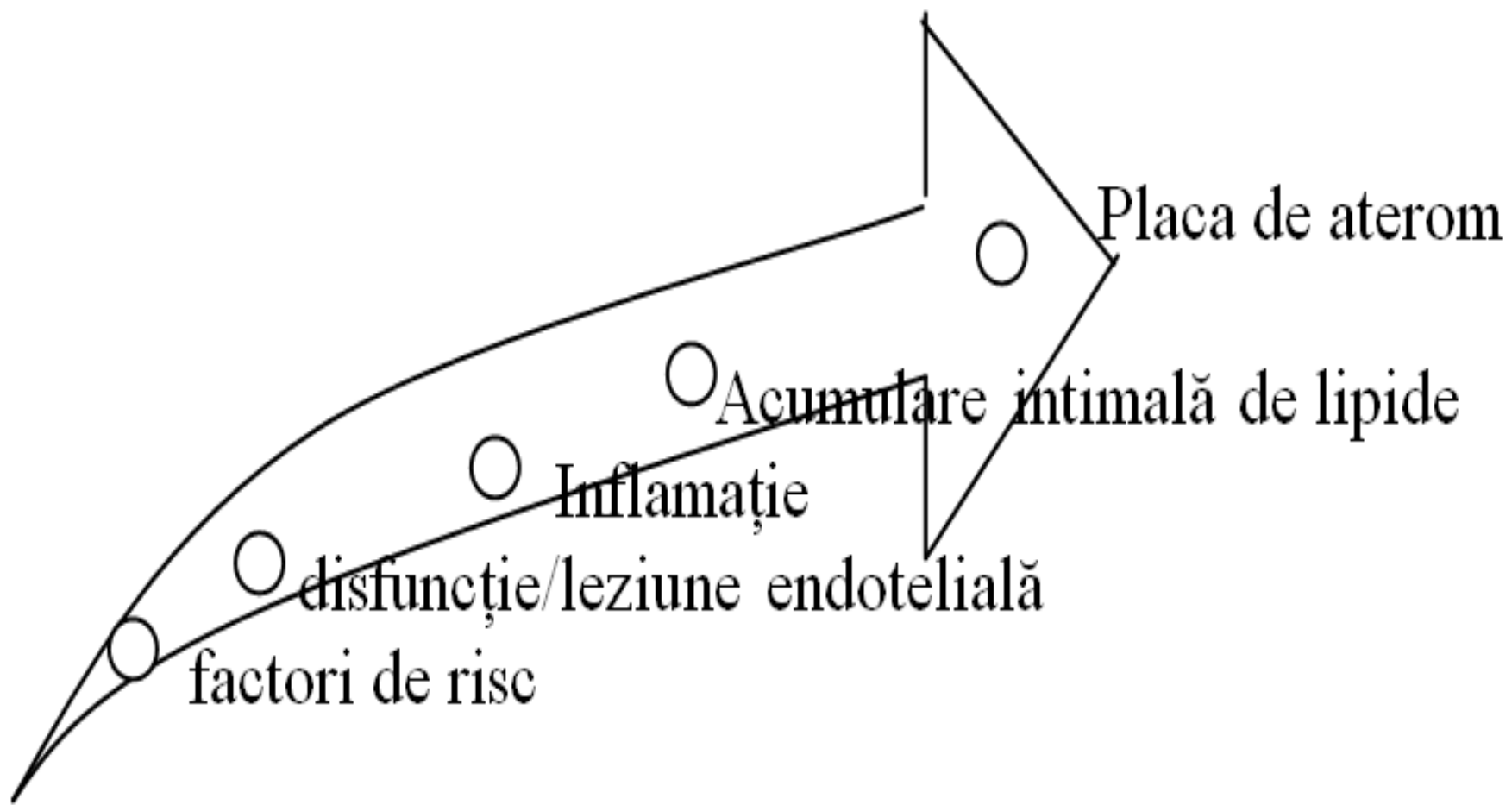
- ✓ Pro: Plasminogen (t-PA)
Prostaciclina
Trombomodulina, Heparan-sulfat
- ✓ Contra: PAI-1
Factor tisular
F. von Willebrand

Antiinflamator – Antiproliferativ

- Pro: NO
- Contra: lipsa NO
AT-II, aldosteron
IL-6, VCAM, ICAM
MCP, MCSF, PDGF, FGF

PATOGENEZA ATEROSCLEROZEI

- **inflamația peretelui arterial** reprezintă focarul promotor major în dezvoltarea aterosclerozei,
- stimulul principal este reprezentat de **injuria endoteliului vascular**.
- Nivelurile crescute de LDL și LDL modificat, fumatul, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, anomaliile genetice, excesul de homocisteină sau agenții infecțioși (*Chlamydia pneumoniae*, herpes virusuri etc.) induc **disfuncția endotelială ca primă treaptă a progresiei spre placa de aterom**.



Patogeneza plăcii aterosclerotice

Denudarea endoteliului



Productia de molecule de adeziune



Monocitele si limfocitele T se ataseaza de celulele endoteliale



Migrarea acestora prin peretele arterial subendotelial



Macrofagele se incarca cu LDL-cholesterol oxidat

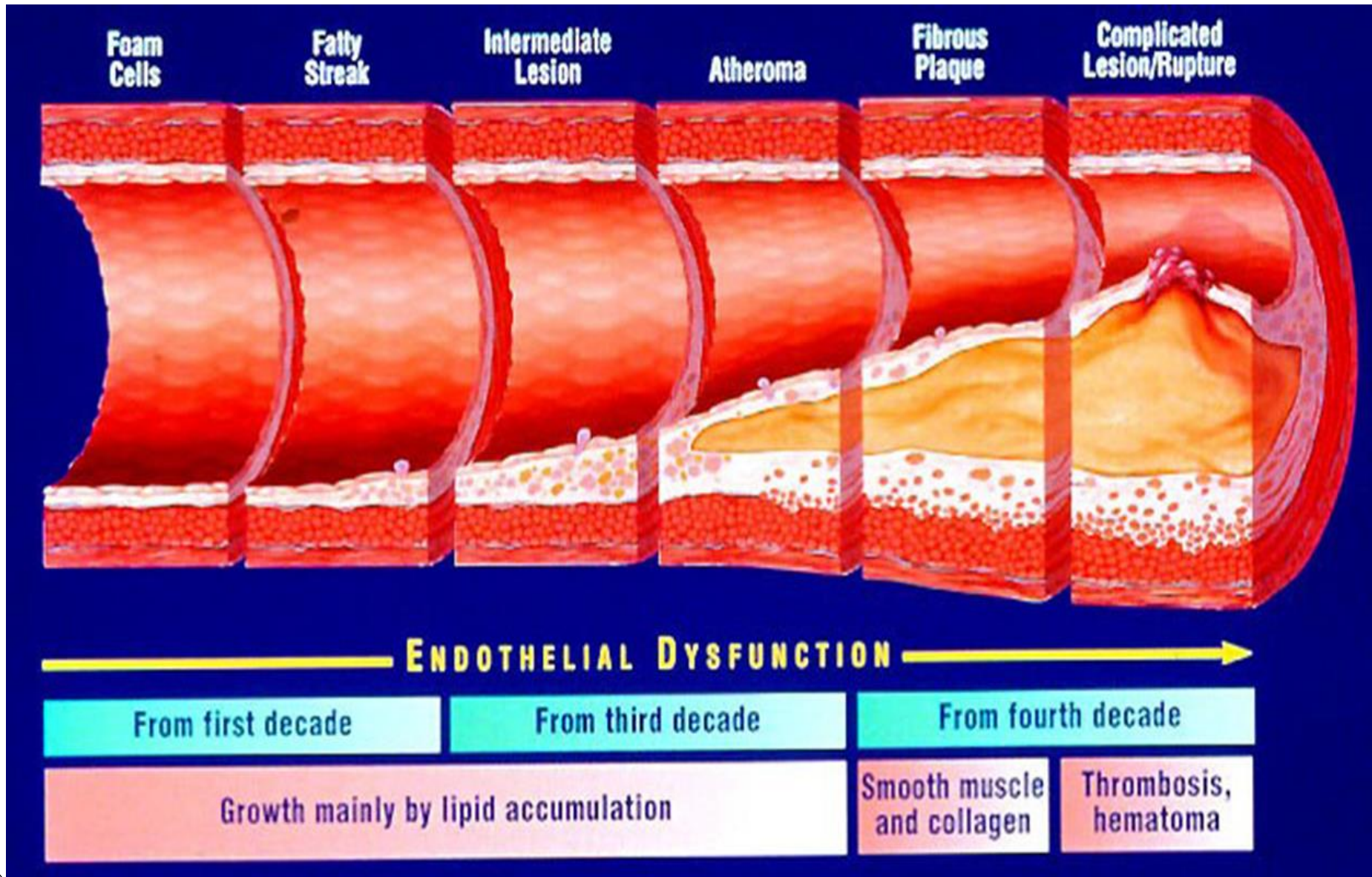


Celule spumoase incarcate cu lipide



Striurile grasoase si placa ateromatoasa

Evoluția procesului de aterogeneză



CLASIFICAREA MORFOLOGICĂ A LEZIUNILOR ATEROSCLEROTICE

Cea mai recentă clasificare histologică a leziunilor aterosclerotice larg acceptată desemnează 6 tipuri principale (I-VI) și este prezentată mai jos:

- **Tipul I:** Leziunea inițială
 - **Tipul IIa:** Striurile lipidice: leziunea cu predispoziție către progresie
 - **Tipul IIb:** Striurile lipidice: leziunea cu rezistență față de progresie
 - **Tipul III:** Preateromul: leziunea intermediară
 - **Tipul IV:** Ateromul (placa ateromatoasă)
 - **Tipul Va:** Fibroateromul (placa fibrilipidică, sau tipul V)
 - **Tipul Vb:** Leziunea calcificată (sau tipul VII)
 - **Tipul Vc:** Leziunea fibrotică (sau tipul VIII)
 - **Tipul VI:** Plăci complicate. Leziuni de defect superficial și/sau hematom/hemoragie și/sau forme de tromb.
- precoce
- avansate

CLASIFICAREA MORFOLOGICĂ A LEZIUNILOR ATEROSCLEROTICE

- Leziunile de tipul I, stadiul inițial, reprezintă acumularea unei cantități de lipoproteine la nivel intimal, suficiente pentru a recruta macrofage și a induce formarea de celule spumoase.
- Leziunile de tipul II, desemnate ca striuri lipidice, include macrofage și celule musculare netede (CMN) încărcate cu lipide.
- Tipul III, stadiu intermediar ce face trecerea către aterom (tipul IV), prezintă în plus mici depozite lipidice extracelulare între CMN, precursori ale miezului lipidic central din componențele leziunilor de tipul IV.

Ateromul

- leziune de tipul **IV**
- o acumulare localizată, bine reprezentată și net delimitată de lipide extracelulare sub forma unui miez lipidic central (lipid core).
- Acest miez ia naștere prin confluența depozitelor lipidice extracelulare, mai mici și dispersate, din leziunile de tipul III.
- Depozitul lipidic dens este situat în interiorul unui strat de îngroșare musculo-elastică excentrică a peretelui arterial, ce survine ca răspuns adaptativ la stresul parietal biomecanic

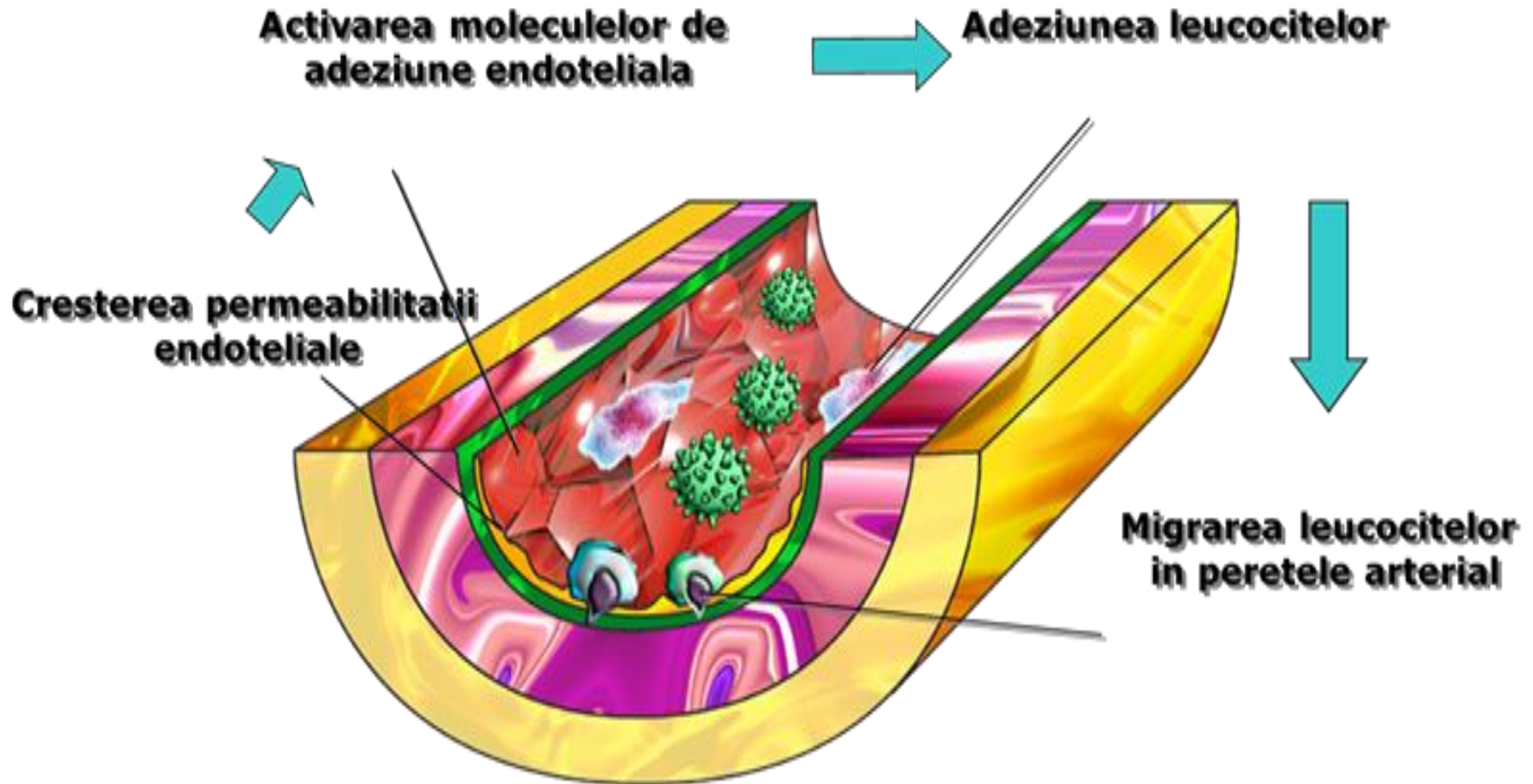
Fibro-ateromul

- leziune de tipul V
- neoformație de țesut conjunctiv fibros abundent la nivelul unui aterom.
- O leziune de tip Va cu conținut abundent de calciu devine tip Vb, iar dacă predomină fibroza și miezul lipidic este absent-minim, leziunea este catalogată drept tip Vc.
- În general leziunile de tipul V sunt mai stenozante decât cele de tip IV. Uneori, conținutul fibros abundent, și nu cel lipidic, este principalul factor care contribuie la îngustarea luminală.
- Anumite fobroateroame sunt pluristratificate, cu mai multe miezuri lipidice suprapuse și separate de straturi groase de țesut conjunctiv.
- Structura pluristratificată ia naștere ca urmare a rupturilor iterative ale capșonului fibros, cu cicluri repetate de tromboză/hematom și organizare reparatorie, urmată de reacumulare de lipide și celule spumoase.

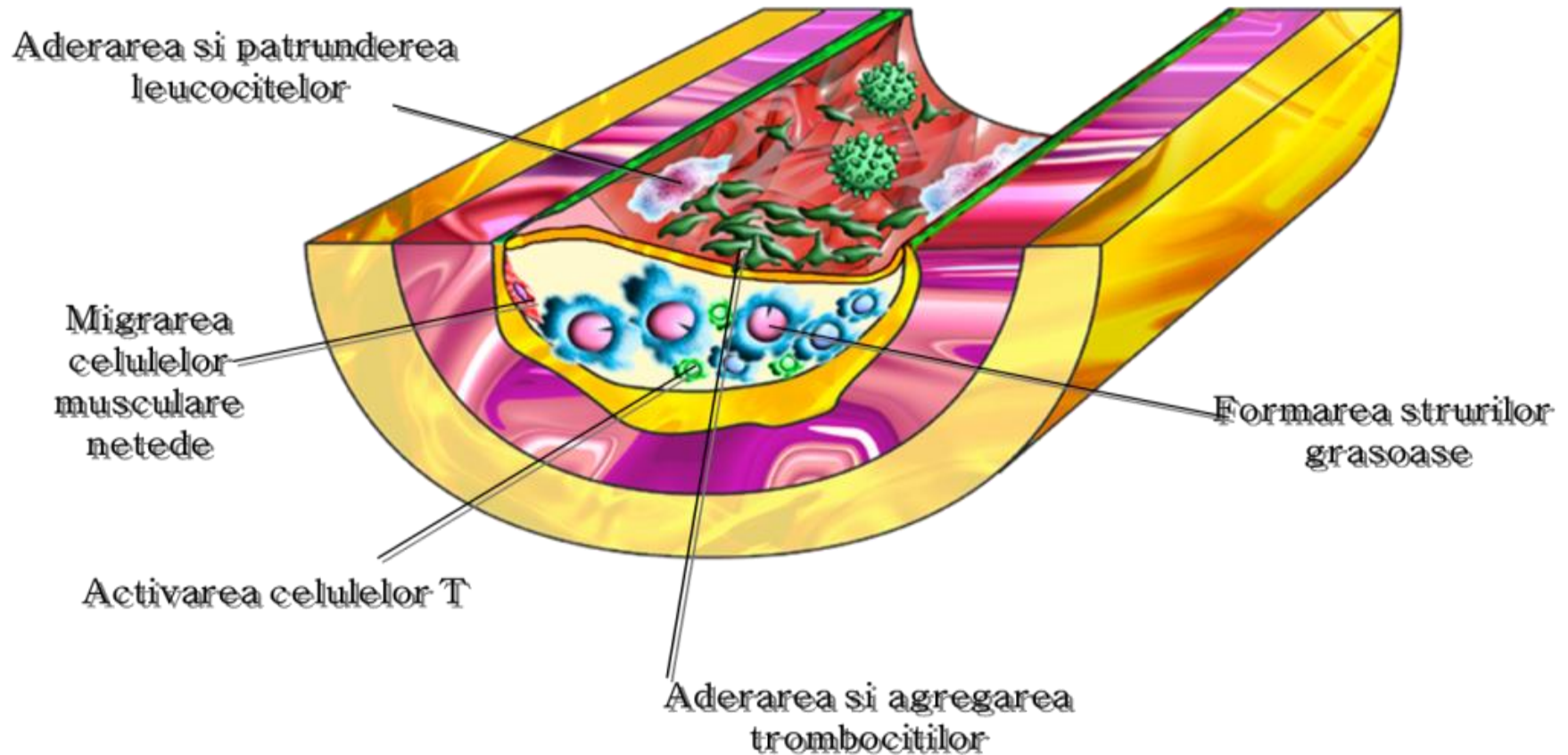
Leziunile complicate

- **tipul VI**
- pot apărea cel mai frecvent prin transformarea unor leziuni de tip IV sau V (rareori a celorlalte)
- pot fi subclasificate în funcție de mecanism în:
 - VIa – fisură/ulcerație superficială,
 - VIb – hematom/hemoragie,
 - VIc- tromboză,
 - VIabc – toate trei prezente.

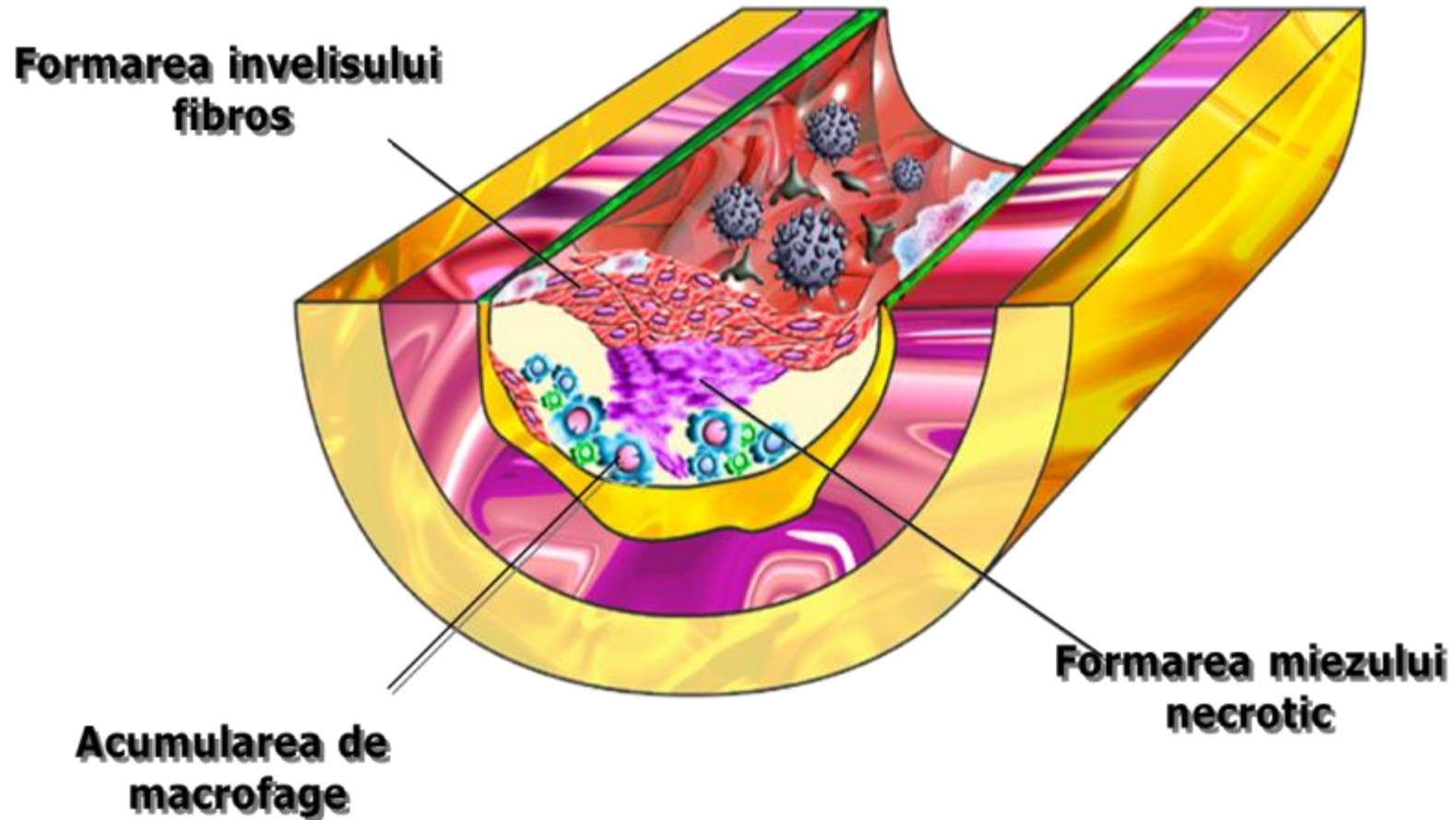
Disfuncția endotelială



Formarea striurilor grăsoase



Formarea placii aterosclerotice



PROGRESIA LEZIUNILOR ATEROSCLEROTICE

Rolul celulelor musculare netede (CMN)

- Caracterul fibroproliferativ al leziunilor aterosclerotice este rezultatul unor mecanisme reparatorii locale ca răspuns la injuria vasculară.
- Țesutul fibros este produs de către CMN intinale (rezidente/migrate de la nivelul mediei ca răspuns la secreția de platelet-derived growth factor (PDGF) a macrofagelor activate)
- CMN din leziunile aterosclerotice au un fenotip modificat față de cele normale de la nivelul mediei.
- O parte din CMN își pierde funcția normală de secreție de collagen și fie se transformă în macrofage, înglobând lipide, fie suferă procesul de apoptoză și prin degenerare și necroză, contribuie la apariția miezului necrotic central

PROGRESIA LEZIUNILOR ATEROSCLEROTICE

Matricea extracelulară.

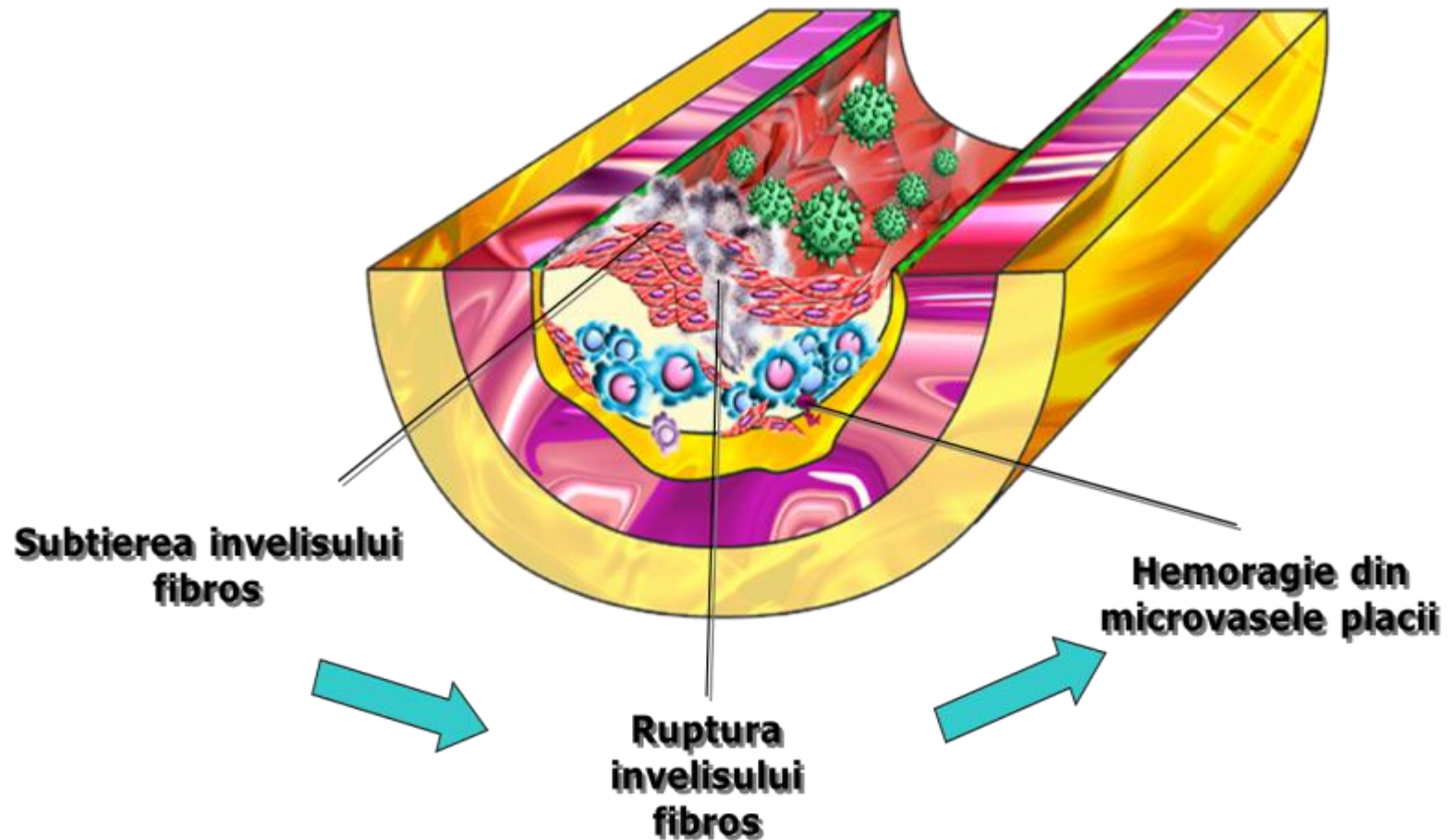
- Aceasta contribuie în măsură mai mare la progresia plăcii decât infiltratul celular.
- Cantitatea de matrice extracelulară este reglată permanent de echilibrul între producție și distrucție.
- Producția de collagen este asigurată de CMN stimulate
- Enzimele catabolice sunt inhibate de efectele TIMP (inhibitorii tisulari ai MMP).

PROGRESIA LEZIUNILOR ATEROSCLEROTICE

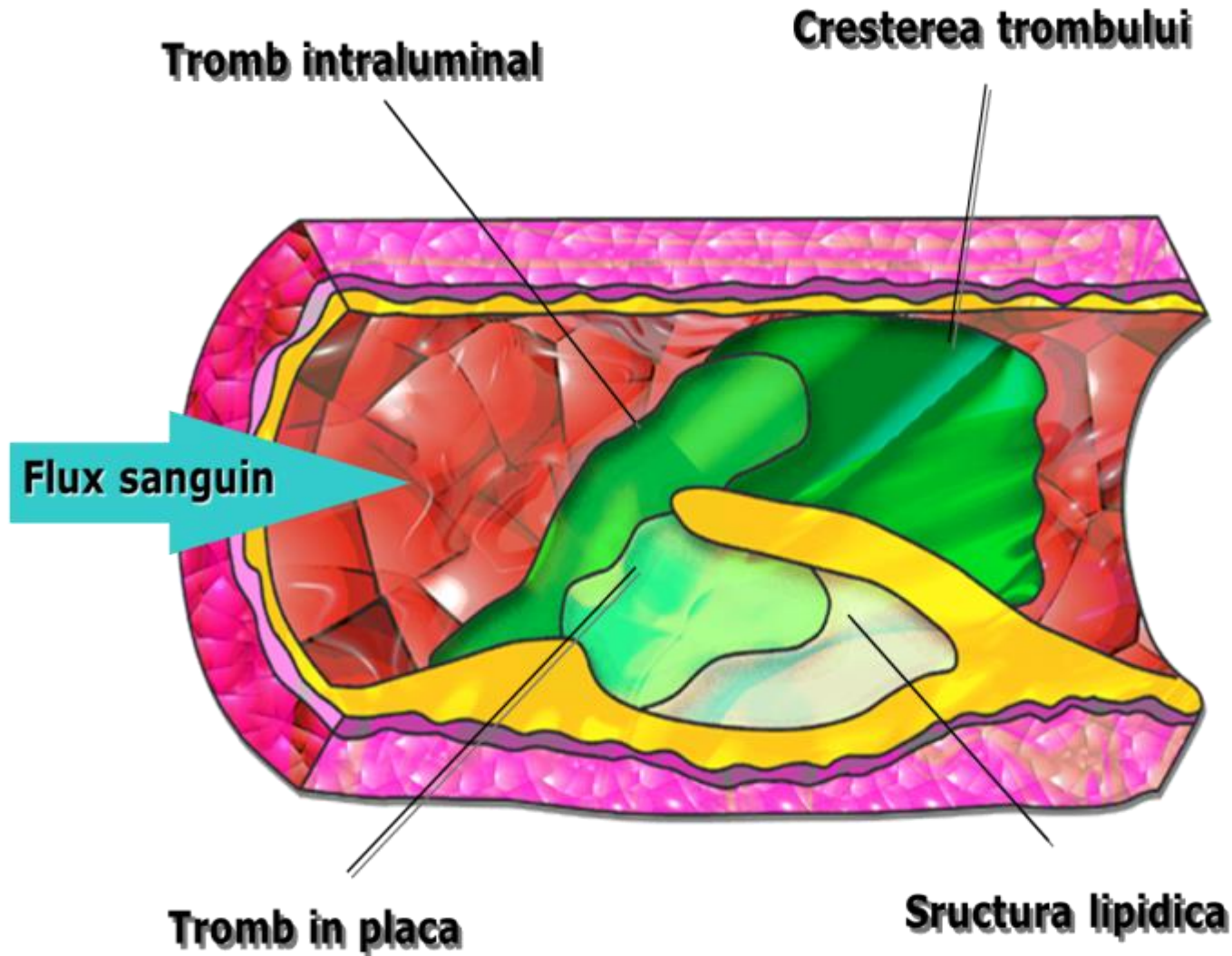
Remodelarea pozitivă și stenoza luminală

- Precoce în evoluția plăcii de aterom, creșterea acesteia se face în sens opus lumenului, ducând doar la creșterea diametrului extern al vasului fără afectarea lumenului.
- Acest lucru explică lipsa de sensibilitate a angiografiei în detectarea acestor leziuni nestenozante detectabile **doar prin ecografie intravasculară (intravascular ultrasound, IVUS)**.
- Ulterior, când conținutul plăcii depășește 40% din aria de secțiune vasculară, se produce îngustarea luminală, cu apariția modificărilor de contur la angiografie

Placă aterosclerotică instabilă



Ruptura plăcii aterosclerotice și formarea trombului



ROLUL INFLAMAȚIEI ÎN ATEROSCLEROZĂ

- Ateroscleroza este o boală inflamatorie
- este însoțită de niveluri serice crescute **ale markerilor inflamației, inclusiv proteina C reactivă**, cu valoare prognostică dovedită
- Inflamația contribuie la inițierea, progresia și ruptura plăcilor aterosclerotice
- Diverși stimuli de tipul fumatului, hipertensiunii arteriale, obezității sau inflamației duc la activarea celulelor endoteliale, manifestată prin :
 - creșterea expresiei moleculelor de adeziune pentru leucocite (de exemplu, VCAM1)
 - la anularea mecanismelor locale de protecție (anti-aderare leucocitară și fibriloză locală).

ROLUL INFLAMAȚIEI ÎN ATEROSCLEROZĂ

- **Monocitele**, celulele predominante în infiltratul celular , sunt recrutate ca răspuns la LDL oxidat, citokine proinflamatorii sau angiotensina II și sunt chemoatrase la nivelul intimei arteriale.
- Devenind **celule spumoase** prin înglobarea intracelulară de lipide, se multiplică local și capătă proprietăți secretorii (citokine, factori de creștere, metaloproteinaze și factorul tisular procoagulant) ce amplifică fenomenele inflamatorii locale.
- **Activarea intensă a inflamației locale poate duce la proteoliza locală, ruptura plăcii, formare de tromb, ischemie și infarct.**
- Acesta este principalul mecanism fiziopatologic implicat în progresia acută a unei plăci aterosclerotice către infarctul acut de miocard

ROLUL INFLAMAȚIEI ÎN ATEROSCLEROZĂ

- **Trombocitele**, efectorii celulari principali ai trombozei, produc mediatori ai inflamației și promovează recrutarea de leucocite prin intermediul leucocitelor derivate din plachete.
- În contextul inflamator cronic, se produc cantități excesive de specii reactive de oxigen, datorită unei disbalante între generarea acestora și mecanismele de protecție antioxidative.

Rolul adiponectinei

- țesutul adipos nu este inert, ci secretă activ o serie de substanțe bioactive (**adipocitokine**).
- **Secreția acestor proteine contribuie la patogeneza alterării secreției și rezistenței la insulină, a disfuncției endoteliale, inducând un status proinflamator și promovând progresia aterosclerozei în cadrul sindromului metabolic**
- **adiponectina** este o proteină plasmatică cu efecte anti-inflamatorii și anti-aterogene, modulând remodelarea vasculară din obezitate.
- Adiponectina inhibă expresia moleculelor de adeziune endoteliale (induse de TNF alfa), transformarea macrofagelor în celulele spumoase, proliferarea CMN și expresia TNF alfa la nivelul macrofagelor și celulelor adipoase.
- adiponectina prezintă valori serice reduse la pacienții obezi, diabetici sau coronarieni și joacă un rol crucial în rezistența la insulină.
- adiponectina ar putea deveni o țintă terapeutică atractivă în studiile viitoare, vizînd reducerea morbidității și mortalității bolii aterosclerotice

Placa vulnerabilă

- Placa vulnerabilă (cu risc crescut) semnifică un risc crescut de progresie rapidă și tromboză, frecvent cu expresie clinică

Definiții

Leziunea responsabilă

Leziunea coronariană considerată , pe baza aspectului angiografic, necroptic sau a altor evidente, responsabilă de evenimentul clinic.În sindroamele coronariene acute, leziunea responsabilă este de obicei o placă complicată prin tromboză extensivă în lumen.

Placa erodată

Placa bogată în celule musculare netede și proteoglicani cu pierderea și/sau disfuncția celulelor endoteliale luminale, însă fără un defect de substanță la nivelul plăcii, cu tromboză supraadăugată.

Placa vulnerabilă/cu risc crescut/ predispusă la tromboză

Acești termeni se folosesc ca sinonime pentru a descrie placa cu risc crescut de tromboză și progresie rapidă na stenozei.

Fibroateromul cu capișon subțire inflammat

Placa inflamată cu un capișor subțire acoperind un miez necrotic central bogat în lipide

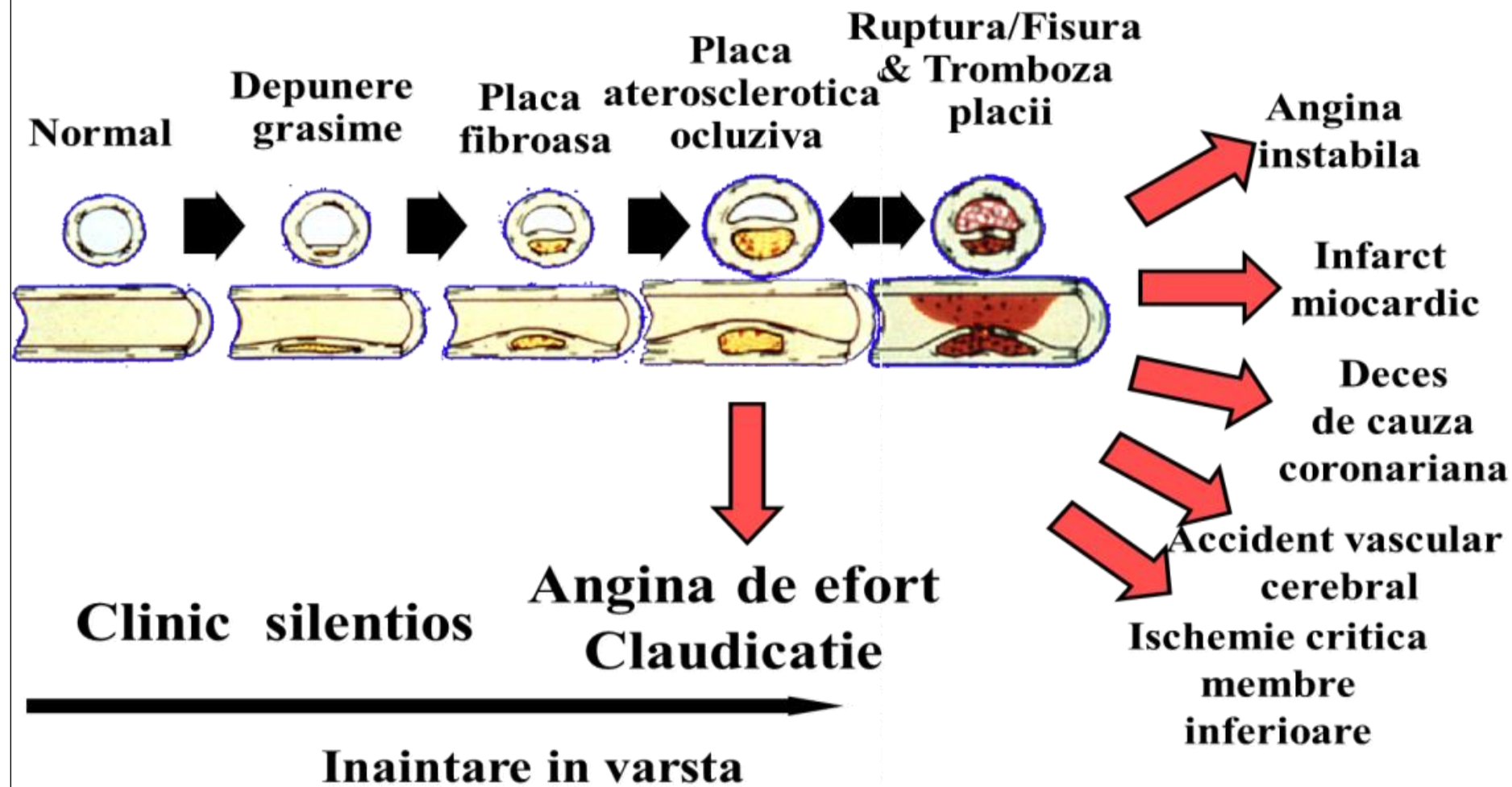
Placa ruptă

Placa cu defect major de substanță la nivelul capișonului fibros ce delimitează miezul lipidic central de fluxul sanguin, astfel încât miezul trombogen central devine expus.

Placa trombozată

Placa cu tromb supraiacent, ocluziv sau non-ocluziv, proeminent în lumen.

Ateroscleroza – un proces progresiv



Tratamentul de stabilizare a plăcilor vulnerabile

- Statine
- inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
- beta-blocante
- aspirina.