

Endoteliální dysfunkce – první stádium aterosklerózy

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., Michaela Janotová, MUDr. Eva Motyková, MUDr. Martina Prusíková

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Endoteliální buňky tvoří nejenom mechanickou bariéru, ale představují metabolicky velmi aktivní tkáň aktivně regulující cévní tonus, permeabilitu a ostatní cévní funkce. Funkční poškození endoteliální výstelky (endoteliální dysfunkce), spouštěné řadou mechanických, fyzikálně-chemických a imunologických faktorů, je počátkem cévních změn, které mohou vyústit v atherotrombotické cévní komplikace. Široké možnosti detekce endoteliální dysfunkce zatím pro svou náročnost nenacházejí uplatnění v běžné praxi. Pomáhají nám ale porozumět mechanismům, kterými nefarmakologická i farmakologická opatření vedou k restituci endoteliální funkce a tím snížení rizika rozvoje dalších navazujících fází aterosklerózy.

Klíčová slova: endoteliální dysfunkce, ateroskleróza, kardiovaskulární onemocnění, erektilní dysfunkce, prevence.

Endothelial dysfunction – the first stage of atherosclerosis

Endothelial cells are not only a mechanical barrier but also form metabolically very active tissue regulating vascular tone, permeability and other vascular functions. Functional impairment of endothelial layer (endothelial dysfunction) initiated by a number of mechanical, physical, chemical and immunological factors, is the beginning of vascular changes, which might result in atherotrombotic complications. Endothelial dysfunction can be assessed by various methods, however, these are not being routinely used in clinical practice as they yield widely variable results. Nevertheless, the methods help us understand the mechanisms, through which both non- and pharmacological treatments induce restitution of endothelial function and, thus, reduce risk of development of subsequent stages of atherosclerosis.

Key words: endothelial dysfunction, atherosclerosis, cardiovascular disease, erectile dysfunction, prevention.

Med. praxi 2011; 8(3): 119–122

Prevence kardiovaskulárních onemocnění neztrácí ani v roce 2011 nic na své aktuálnosti. Přes nesporné úspěchy preventivní kardiologie zůstávají oběhová onemocnění nejčastější příčinou nejen úmrtí a nemocnosti, ale také hospitalizace a invalidity. V posledních dvou letech hovoříme o možnostech zlepšení výsledků prevence kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních chorob, zaměřujeme se na oblast takzvaného reziduálního rizika a snažíme se všemi způsoby posunout současnou hranici přibližně 30% příhod, jimž se daří v běžné klinické praxi předcházet. Jedním ze způsobů zlepšení výsledků preventivních opatření může být časné zahájení intervence. V iniciálních fázích rozvoje procesu, který může vyústit v komplikované aterosklerotické léze, jsou zjištělné pouze funkční změny. Toto stádium, které vzniku aterosklerotických lézí předchází, se nazývá endoteliální dysfunkce. Následující přehled poskytuje stručný přehled vývoje názorů na její vznik, její možné projevy, možnosti detekce i vybrané způsoby ovlivnění.

Historický úvod

Již v polovině 70. let minulého století formulovat profesor Ross hypotézu, že primární příčinou vzniku aterosklerotické léze je strukturální poškození endotelu (1). Podle Rosse je

kaskáda aterosklerotických změn spouštěna poškozením endotelu, které může být způsobeno různými noxami (mechanicky, chemicky, fyzikálně, imunologicky atd.). Na poškozeném endotelu v místě porušení souvislého nesmáčivého povrchu adherují trombocyty, které uvolňují mitogeny (např. destičkový růstový faktor – PDGF). Působením mitogenů se zvyšuje proliferace hladkého svalstva, produkce extracelulární matrix, dochází ke zvýšení syntézy kolagenu, elastinu i proteoglykanů. Následuje aktivace monocytů a makrofágů, které svým lokálním působením a produkcí cytokinů vedou k další progresi aterosklerotické léze. Podle Rossovy teorie je akumulace lipidů v cévní stěně sekundární a nastává až po primárním inzultu, který poškodí endoteliální výstelku. Ta je poté více propustná pro lipoproteinové částice.

Rossova teorie endoteliálního poškození nemohla vysvětlit velmi komplexní proces rozvoje aterosklerózy, proto byla rozšířena a označena za tzv. jednotnou teorii vzniku aterosklerózy (2).

Tato hypotéza zohledňuje vlivy přímo poškozující endoteliální povrch i funkce (3). Zásadní je poškození funkcí endotelu, a to i při zachování morfologické integrity.

Dysfunkce endotelu je dnes vnímána jako plně reverzibilní předstupeň aterosklerózy, která předchází vzniku prvních morfologicky patrných

změn arteriální cévní stěny. Vznik a rozvoj endoteliální dysfunkce (ED) je podmíněn souhrou řady faktorů, známých jako rizikové faktory aterosklerózy. Přestože jich dnes známe stovky, zůstává pravdou, že většinu cévních příhod, závažných pozdních komplikací aterosklerózy, se podaří vysvětlit přítomností nejčastějších „velkých“ rizikových faktorů. Tyto faktory lze považovat také za nejčastější spouštěče endoteliální dysfunkce (tabulka 1).

Fyziologické funkce endotelu

Vraťme se ještě o krok zpět a připomeňme si fyziologické funkce zdravého endotelu. Endotel je největším endokrinním orgánem lidského organismu, jeho celková hmotnost se pohybuje okolo 1,5–3 kg. Tvoří souvislou pokrývku vnitřního povrchu cév a zajišťuje tak nesmáčivý a netrombogenní povrch, kontroluje napětí cévní stěny a tedy i průtok krve, ovlivňuje procesy koagulace a fibrinolýzy i reparační pochody (4). To je dáno jeho fyzikálně chemickými vlastnostmi a především tvorbou mnoha, většinou lokálně a krátkodobě působících chemických substancí. Endotel je místem produkce vazodilatačních (NO/EDRF) i vazokonstrikčních působků (endoteliny), proliferaci stimulujících cytokinů (zejména PDGF), je zde produkován tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA) i jeho inhibitor (PAI-I). Kromě této aktivní sekreční činnosti probíhá

v endoteliální buňce i degradace některých vazoaktivních působků (např. bradykininu). Souhra a rovnováha mezi tvorbou chemotaktických, pro- a antiagregačních a pro- a antiproliferačních působků je nesmírně důležitá. Schematicky funkce endoteliální buňky zachycuje obrázek 1.

Endoteliální dysfunkce

Soubor změn endoteliálních funkcí, které nastávají ještě před začátkem strukturálních aterosklerotických změn (a podle některých autorů je vlastně prvním stadiem aterosklerózy) je označován endoteliální dysfunkce. Ta byla definována jako funkční postižení endotelu vedoucí ke zvýšení propustnosti stěny cévní se vznikem nerovnováhy mezi vazoaktivními mechanismy a hemokoagulačními působky. Výsledkem je převaha vazospastických, protrombotických a aterogenních mechanismů (5). Dysfunkční endotel v časně fázi aterogeneze má vyšší propustnost pro aterogenní lipidy a makrofágy. Obrázek 2 schematicky zachycuje přeměnu funkčního endotelu v dysfunkční.

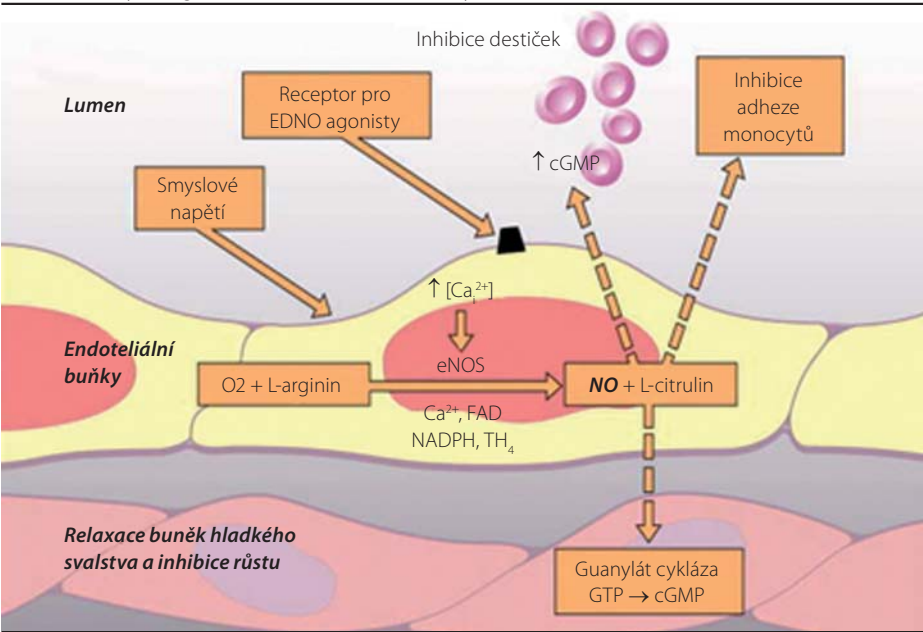
Na tyto děje navazuje zvýšení množství oxidovaných LDL částic, které spolu se snížením tvorby antiproliferačně působícího EDRF/NO zvýší proliferaci buněk hladké svaloviny a tvorbu extracelulární matrix. I v pozdějších fázích aterogeneze se endoteliální dysfunkce uplatňuje především zvýšenou vazospastickou reaktivitou, vyšší trombotickou a sníženou fibrinolytickou pohotovostí (6). Endoteliální dysfunkcí lze tedy označit soubor prvotních změn, které předcházejí vzniku vlastních aterosklerotických lézí cévní stěny, ale provázejí i pozdní stadia pokročilé aterosklerózy. Mezi vlivy, které stojí v pozadí endoteliální dysfunkce, je kromě vlivů mechanických (např. zvýšení tzv. smykového napětí při arteriální hypertenzi) zařazováno i poškození způsobené imunologickými, toxickými a infekčními noxami.

V této souvislosti se zmíníme o teorii infekčního původu endoteliální dysfunkce a aterosklerózy. Formulace této myšlenky vyšla z pozorování neobvykle rozvinuté aterosklerózy u zvířat infikovaných herpes viry. U člověka se za obdobný patogen považoval například cytomegalovirus. Z bakteriálních infekcí, u kterých se předpokládalo možné proaterogenní působení, jsou to chronické infekce *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* či nově i *Porphyromonas gingivalis*. Teoretickým východiskem těchto úvah je mechanismus aktivace imunitního systému s následným imunopatologickým poškozením endotelu (7). Jakkoli teoretické předpoklady a výsledky experimentálních prací infekční teorii vzniku endoteliální dysfunkce a aterosklerózy podporují, význam zmíněných infekcí v procesu aterogeneze rozhodně není

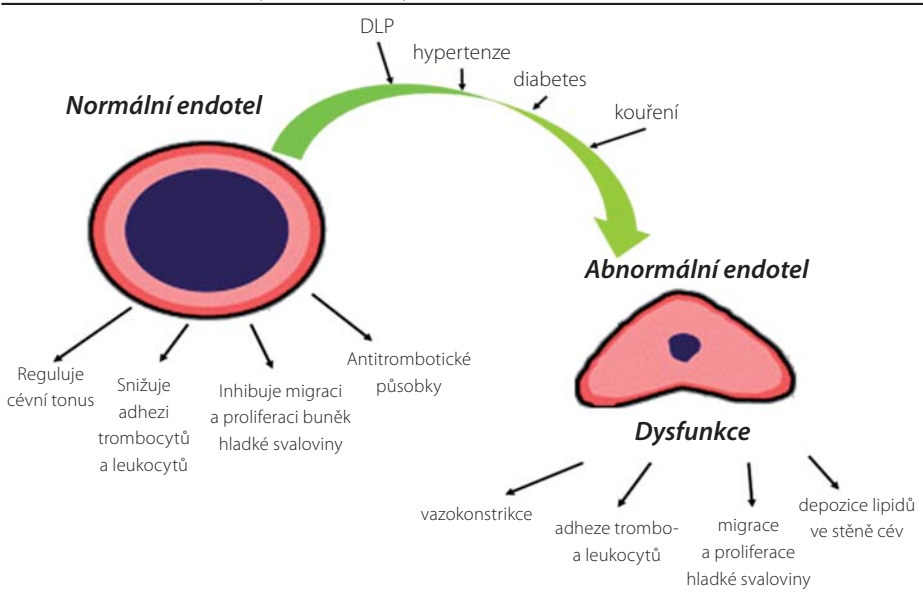
Tabulka 1. Nejdůležitější rizikové faktory endoteliální dysfunkce a aterosklerózy

Neovlivnitelné	Ovlivnitelné
■ Pozitivní rodinná anamnéza předčasné manifestace KVO (u mužů < 45, u žen < 55 let) ■ Věk ■ Mužské pohlaví ■ Existující aterosklerotické postižení tepen	■ Dyslipidemie ■ Kouření ■ Diabetes mellitus 2. typu ■ Arteriální hypertenze ■ Obezita ■ Metabolický syndrom ■ Aterogenní dieta ■ Nízká fyzická aktivita

Obrázek 1. Fyziologické funkce endoteliální buňky



Obrázek 2. Vznik a důsledky endoteliální dysfunkce



prokázány. Byly provedeny i některé intervenční studie s podáváním antibiotik u pacientů po akutních koronárních syndromech, které nezjistily žádný vliv na průběh onemocnění nebo rekurenci myokardiální ischemie (8). Přestože (asi nikoli překvapivě) antibiotiky infarkt myokardu ani nevyлéčíme ani mu nezabráníme, můžeme chronické infekce považovat za jeden ze spouštěcích mechanismů endoteliálního poškození.

Jak se endoteliální dysfunkce projev?

Dysfunkce endotelu jako presymptomatické stadium aterosklerózy nemusí vyvolávat žádné příznaky. Je ale pravdou, že ED je přítomna i v pozdějších fázích aterosklerózy a spolupodmiňuje vznik akutních ischemických syndromů na podkladě vazospazmu, ruptury aterosklerotického plátu a aterotrombózy. S ohledem

na téma přehledu, tedy ED jako časného stadia aterosklerózy, ponecháme tyto stavy stranou. Za jeden z relativně typických a časných projevů ED lze považovat erektilní dysfunkci. Erektilní dysfunkce má řadu typů a příčin. Anamnesticky můžeme dle etiologie odlišit dvě významné skupiny: psychogenní a organickou. Příčiny organické erektilní dysfunkce jsou anatomické, neurogenní, hormonální a vaskulární. V rámci posledně jmenované kategorie rozlišujeme arteriální, venózní a sinusoidální erektilní dysfunkci. Prakticky lze vaskulární erektilní dysfunkci považovat za jeden funkční celek, jelikož funkce všech tří komponent penilního řečiště je závislá na endotelu. Existují dvě základní teorie zdůvodňující výskyt erektilní dysfunkce často významně dříve, než dojde k manifestaci postižení v ostatních arteriálních povodích. První z nich je tzv. teorie velikosti tepen (9). Je založena na faktu, že průměr penilních arterií je asi 1–2 mm, koronárních arterií asi 3–4 mm a karotických tepen asi 5–7 mm. Pomýšlíme-li na strukturální poškození, tedy významnou okluzi, která neumožní toku krve dostatečně rychle a účinně plnit kavernózní tělesa krví, je zřejmé, že stejně rychle probíhající proces aterosklerózy dosáhne klinického významu v menších arteriích penisu dříve než ve větších arteriích jinde v těle. Druhá teorie je založena na funkčním významu endotelu. Víme, že proces erekce je závislý na koordinaci vazodilatace a vazokonstrikce příslušných cév a dilataci kavernózních prostor. Všechny tyto procesy jsou řízeny mnoha mediátory, ale především oxidem dusnatým (NO), který je uvolňován endotelem. Cévní struktury penisu jsou zároveň výjimečně tím, že se zde nachází velké množství sinusoidálních prostor kavernózních těles vystlaných endotelem. V cévním řečišti penisu je tedy relativně větší zastoupení endotelových buněk než jinde v těle. I počínající porucha funkce endotelu se zde projeví výraznějším nedostatkem NO a tím také časnou poruchou vzniku tumescence. Je velmi pravděpodobné, že se oba tyto procesy (dysfunkce endotelu a okluze aterosklerózou) kombinují, popřípadě v sebe plynule přecházejí. Zásadní význam má fakt, že 25 % mužů s poruchou erektilní funkce bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění je ohroženo vznikem aterosklerotické cévní příhody přibližně do 10 let od prvních projevů erektilní dysfunkce (10). Muže s erektilní dysfunkcí vaskulárního původu bychom tedy měli považovat za vysoce rizikové pro rozvoj aterosklerózy a jejích komplikací (11).

Detekce endoteliální dysfunkce

V časné fázi se ED klinicky neprojevuje, ale můžeme ji detekovat. Diagnostika endoteliální

Tabulka 2. Možnosti biochemického a instrumentálního hodnocení endoteliální funkce

Biochemická diagnostika	Instrumentální metody
Cytoadheziny ■ ICAM 1, VCAM, E-selectin	Duplexní Dopplerovské UZ vyšetření ■ Flow-mediated dilation (FMD)
Růstové faktory ■ FGF β, TGF β, VEGF	Kapilaroskopie ■ Přímá ■ Intravitální fluorescenční
Vazoaktivní molekuly ■ Endotelin, prostanoidy	Sfygmomanometrie
Hodnocení NO ■ Aktivita NOS, nitrity/nitráty	Pletyzmografie
Koagulační parametry ■ tPA, PAI-1, vWf	Laser Doppler
Ukazatele zánětu ■ IL-6, hsCRP, MMP, SAA	Elektroforetická a intravaskulární aplikace vazoaktivních substancí (acetylcholin, nitráty)

dysfunkce je založená na biochemickém stanovení působků produkovaných endotelem případně funkčním vyšetřením cévní reaktivity, které endoteliální funkci posoudí jako celek. Nutno říci, že většinu způsobů hodnocení endoteliální funkce používáme v rámci klinického výzkumu a aktuálně nejsou tato vyšetření standardní součástí algoritmů pro hodnocení kardiovaskulárního rizika. Přehled možností vyšetření parametrů endoteliální funkce uvádí tabulka 2.

Hodnocení endoteliální funkce je relativně ekonomicky a personálně náročné. Výsledky vyšetření lze použít ke zpřesnění odhadu rizika aterosklerotických komplikací při posouzení větších souborů sledovaných, ale v současnosti nejsou metody hodnocení endoteliální funkce vhodné ke zpřesňování individuálního rizika pro významnou interindividuální variabilitu.

Měření ukazatelů endoteliální funkce se používá k posouzení časného efektu intervencí na různá arteriální povodí a poskytuje nám informaci o mechanismech působení jednotlivých léčebných modalit na vznik a rozvoj vaskulárních komplikací.

Takových studií existuje celá řada. Uvedme jeden příklad za všechny, kterým může být studie možností ovlivnění endoteliální funkce pomocí hypolipidemické a antihypertenzivní medikace s názvem AVALON-AWC (12). V této práci byla funkce endotelu hodnocena měřením poddajnosti cévní stěny metodou založenou na snímání pulzové vlny na a. radialis. V průběhu 12týdenního sledování byl zjišťován vliv atorvastatinu a amlodipinu v monoterapii nebo kombinaci ve srovnání s placebem na endoteliální funkci arterií malého a většího kalibru. Zajímavým (ale očekávatelným) nálezem bylo synergické působení na zlepšení cévní poddajnosti při použití kombinace obou léčiv patrné zvláště při hodnocení arterií malého kalibru. Z klinického hlediska lze nálezy ze stu-

die AVALON-AWC považovat za další potvrzení platného konceptu kardiovaskulární prevence, která by měla být založena na intervenci všech přítomných rizikových faktorů. V případě současné léčby hypolipidemiky a antihypertenzivy (ve schématu ze studie AVALON-AWC) lze očekávat, že výsledný vliv na endoteliální funkci bude výraznější než prostý součet působení jednotlivých složek kombinační terapie.

Jaký je výstup hodnocení vlivu léčby na endoteliální funkci pro praxi?

V první řadě nám tato měření dokumentovala vliv intervencí na iniciační fáze aterosklerotického cévního postižení. V restituci endoteliálních funkcí má zásadní význam změna životního stylu, zejména zanechání kouření. Příznivou změnu endoteliální funkce při dodržování dietních a režimových opatření lze detekovat již po několika dnech, zatímco morfologickými metodami nelze takové změny většinou zastihnout. Totéž platí o možnostech dokumentace vlivu lékových intervencí pomocí hodnocení funkce endotelu. Jak bylo uvedeno výše, léčba hypolipidemiky a antihypertenzivy zlepšuje endoteliální funkci a tímto mechanismem příznivě ovlivňuje průběh aterosklerózy od jejích úvodních fází. Máme i důkazy, že současná léčba více rizikových faktorů zlepšuje endoteliální funkci výrazněji než by odpovídalo prostému součtu efektů jednotlivých složek kombinace (13). Potvrzuje se tak trend kombinační léčby, který již delší dobu používáme v oblasti léčby arteriální hypertenze. Rozšíření kombinace o hypolipidemickou léčbu prokazatelně zlepšuje účinnost intervence nejen na ukazatele endoteliální funkce a hladiny rizikových faktorů, ale i na počty cévních příhod, jak bylo dokumentováno v klinických studiích (14).

Zlepšení funkce endotelu prostřednictvím nefarmakologické a farmakologické intervence

rizik kardiovaskulárních onemocnění může zabránit rozvoji strukturálních změn arterií.

*Práce byla částečně podpořena
grantem IGA MZ ČR NS 10579–3.*

Literatura

1. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976; 193: 1094–1100.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993; 362(6423): 801–809.
3. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease? *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115–125.
4. Hansson GK, Jonasson L, Seifert PS, Stemme S. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 9: 567–578.
5. Malík J, Melenovský V, Wichterle D. Funkce a dysfunkce endotelu. *Cas Lek Ces* 2000; 139(7): 197–202.
6. Santoro D, Bellinghieri G, Conti G, Pazzano D, Satta E, Costantino G, Savica V. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. *J Ren Nutr*. 2010; 20(Suppl 5): S103–108.
7. Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis, *Circulation*, 2002; 105: 2–4.
8. Gurfinkel E, Bozovich A, Daroca A. Randomised trial of roxithromycin in non Q wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350: 404–407.
9. Foresta C, Caretta N. Penile duplex pharmino-ultrasonography of cavernous arteries in men with erectile dysfunction and generalized atherosclerosis; *Int J Androl*; 2006; 29(4): 496–501.
10. Kirby M, Jackson G, Simonsen U. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 225–229.
11. Jackson G, Boon N, Eardley I, Kirby M, Dean J, Hackett G, Montorsi P, Montorsi F, Vlachopoulos C, Kloner R, Sharlip I, Miner M. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(7): 848–857.
12. Cohn JN, Wilson DJ, Neutel J, et al. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. *Am J Hypertens* 2009; 22: 137–144.
13. Jamerson K, Bakris GL, Dahlof B, et al. For the ACCOMPLISH Investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
14. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.

Článek přijat redakcí: 21. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 10. 2. 2011

MUDr. Michal Vrablík
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 02 Praha
vrablikm@seznam.cz

