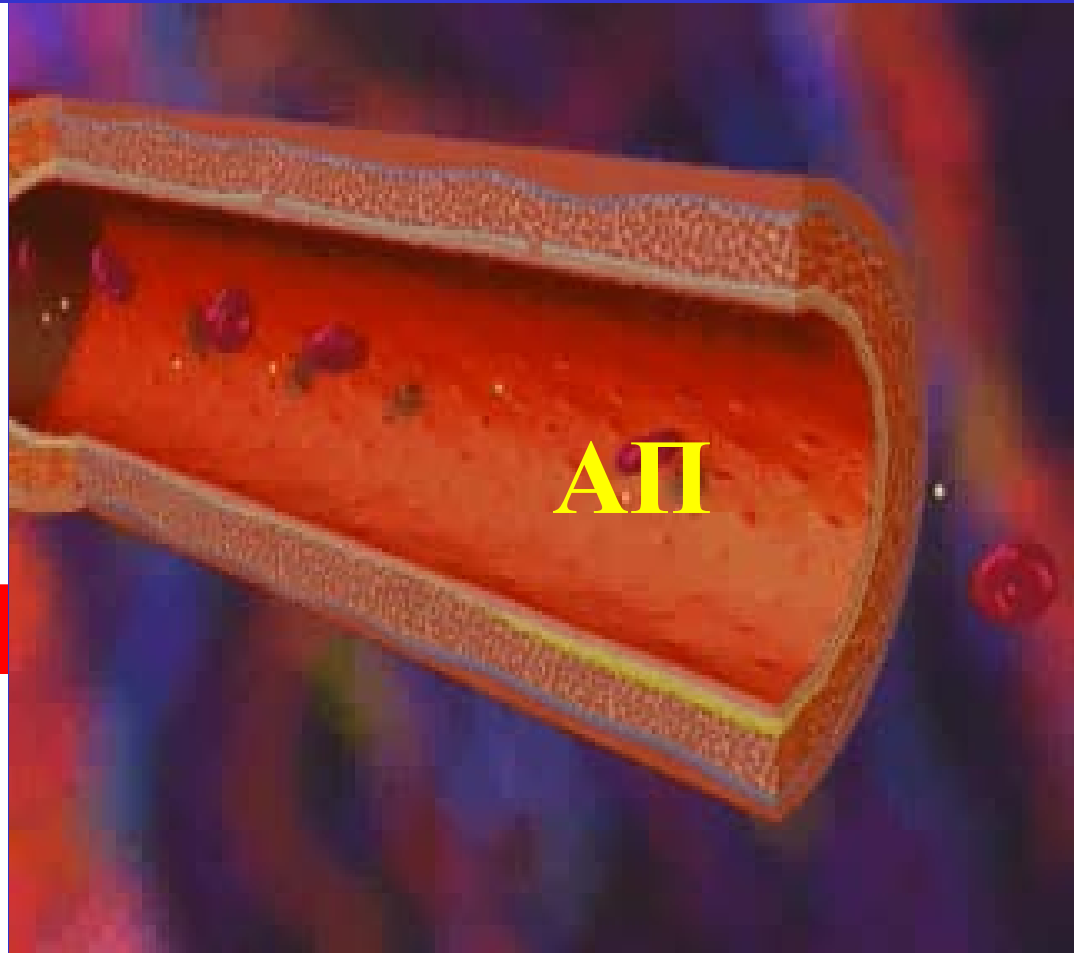
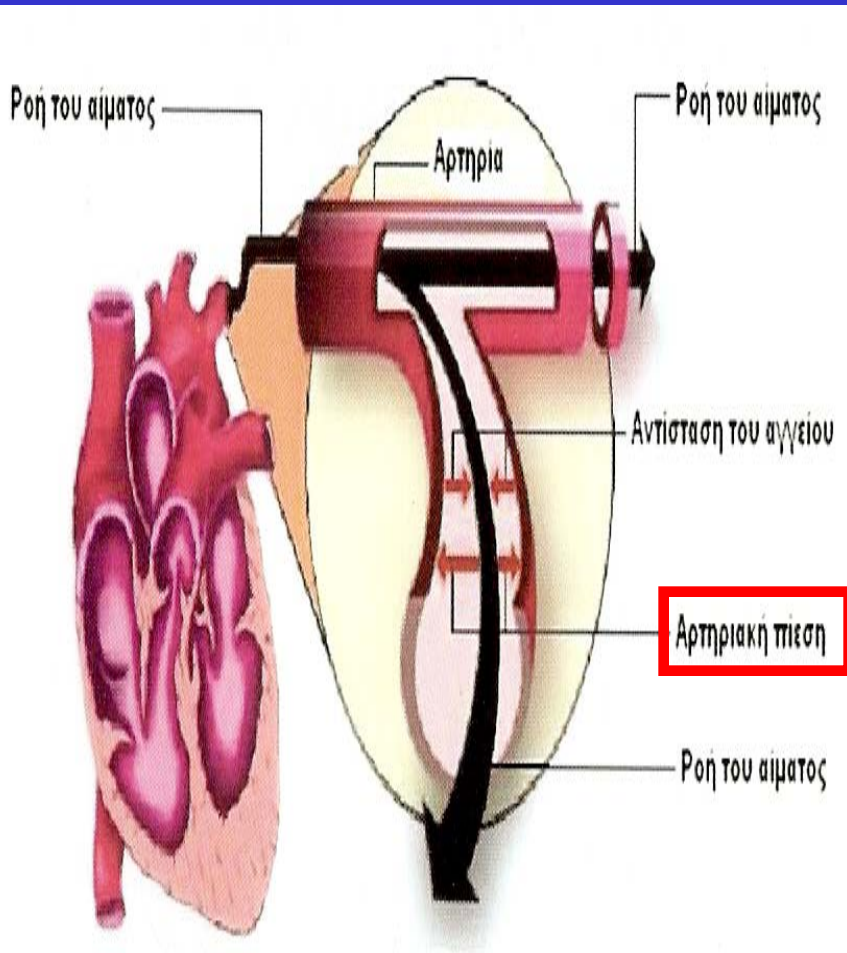
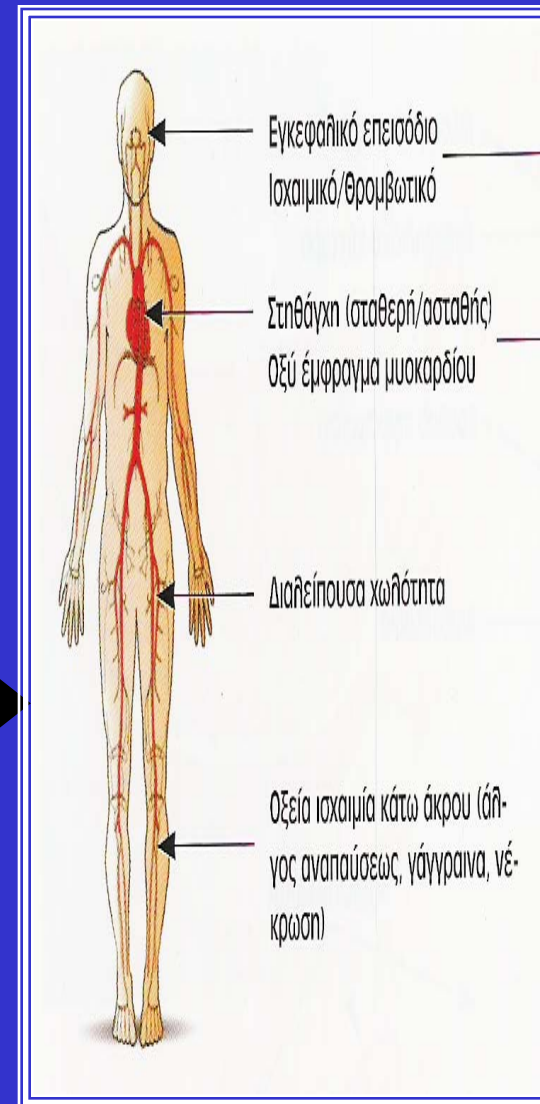
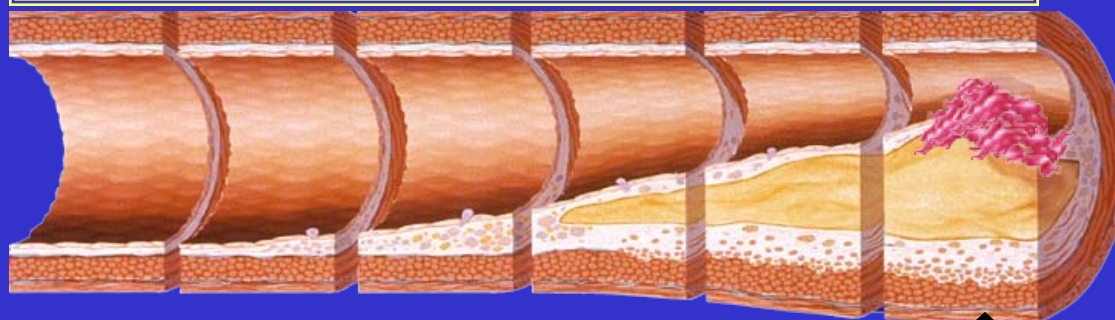


Μηχανισμοί πρόκλησης αθηροσκλήρωσης στην Υπέρταση.



Δ. Γ. Τσαγκαδόπουλος. Αν. Δ/ντής Καρδιολογίας Νοσ. «ΣΩΤΗΡΙΑ».
Υπεύθυνος Αντιυπερτασικού-Λιπιδολογικού Ιατρείου.
Hypertension specialist of the ESH

Αθηροθρόμβωση: Μία γενικευμένη και εξελικτική διεργασία.



Αθηροσκλήρωση

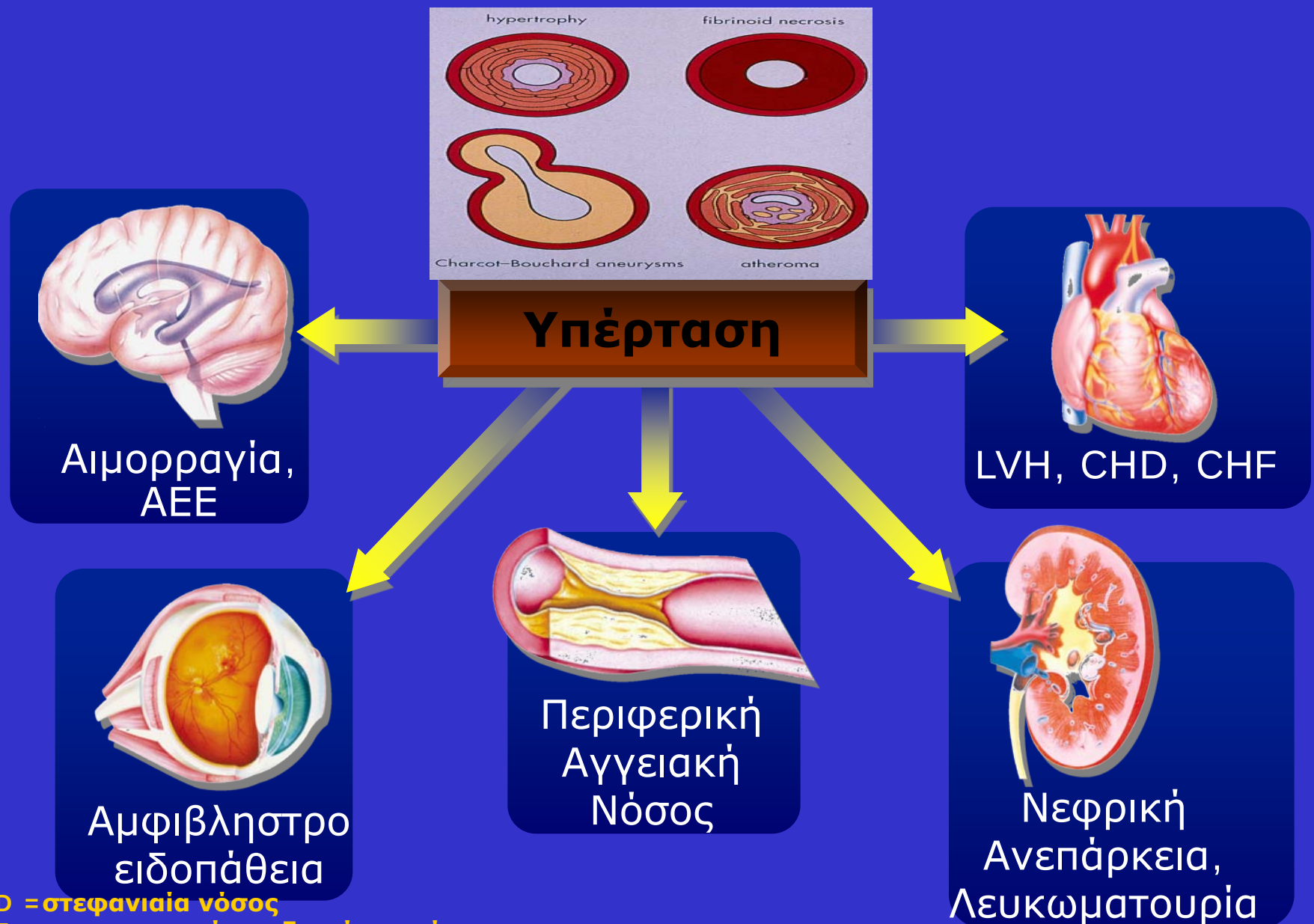
Αθηροθρόμβωση

**Σταθερή στηθάγχη
Διαλείπουσα χωλότητα**

Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.
Nature 362: 801-809, 1993.

Adapted from Stary HC et al. Circulation. 1995; 92: 1355-74,
and Fuster V et al. Vasc Med. 1998; 3: 231-9.

Επιπλοκές της Υπέρτασης: Βλάβη Οργάνων-στόχων



CHD = στεφανιαία νόσος

CHF = συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

LVH = υπερτροφία αριστεράς κοιλίας

Chobanian AV, et al. JAMA. 2003;289:2560-2572

Πιθανές μεταβολές του αγγειακού τοιχώματος στην Αρτηριακή πίεση που δημιουργούν Αθηροσκλήρωση.

Αιμοδυναμικοί παράγοντες

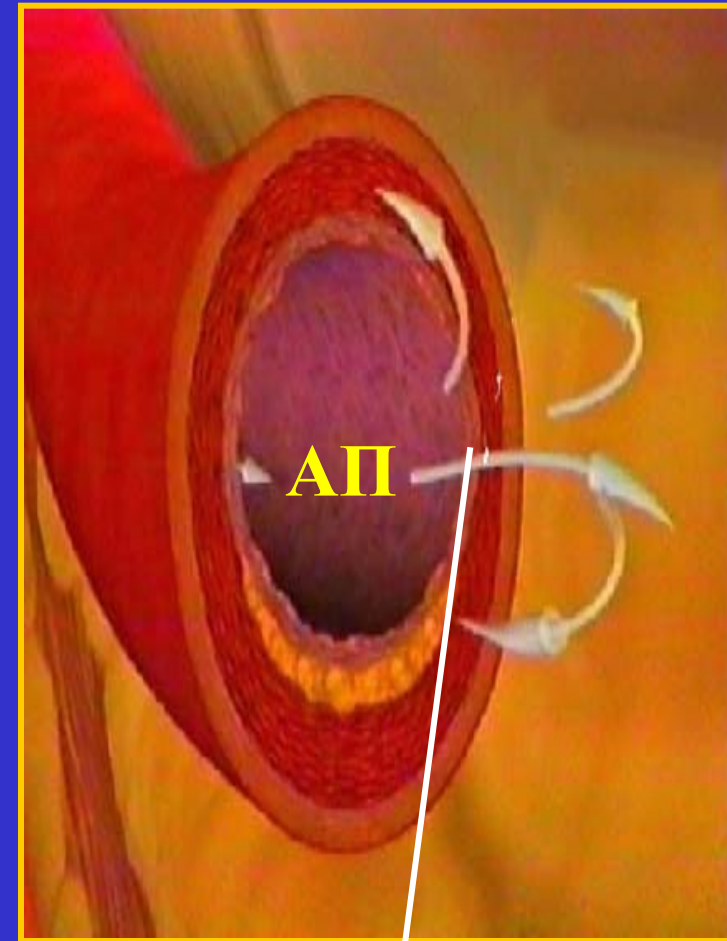
Ενδοθηλιακή βλάβη
και/ή δυσλειτουργία

Διαταραχές κυτταρικής μεμβράνης
(Ανωμαλίες διακίνησης ιόντων
και υποδοχέων)

Πολλαπλασιασμός και αύξηση
των αγγειακών κυττάρων
(αγγειοδραστικές ουσίες,
αυξητικοί παράγοντες)

Δυσλειτουργία αιμοπεταλίων

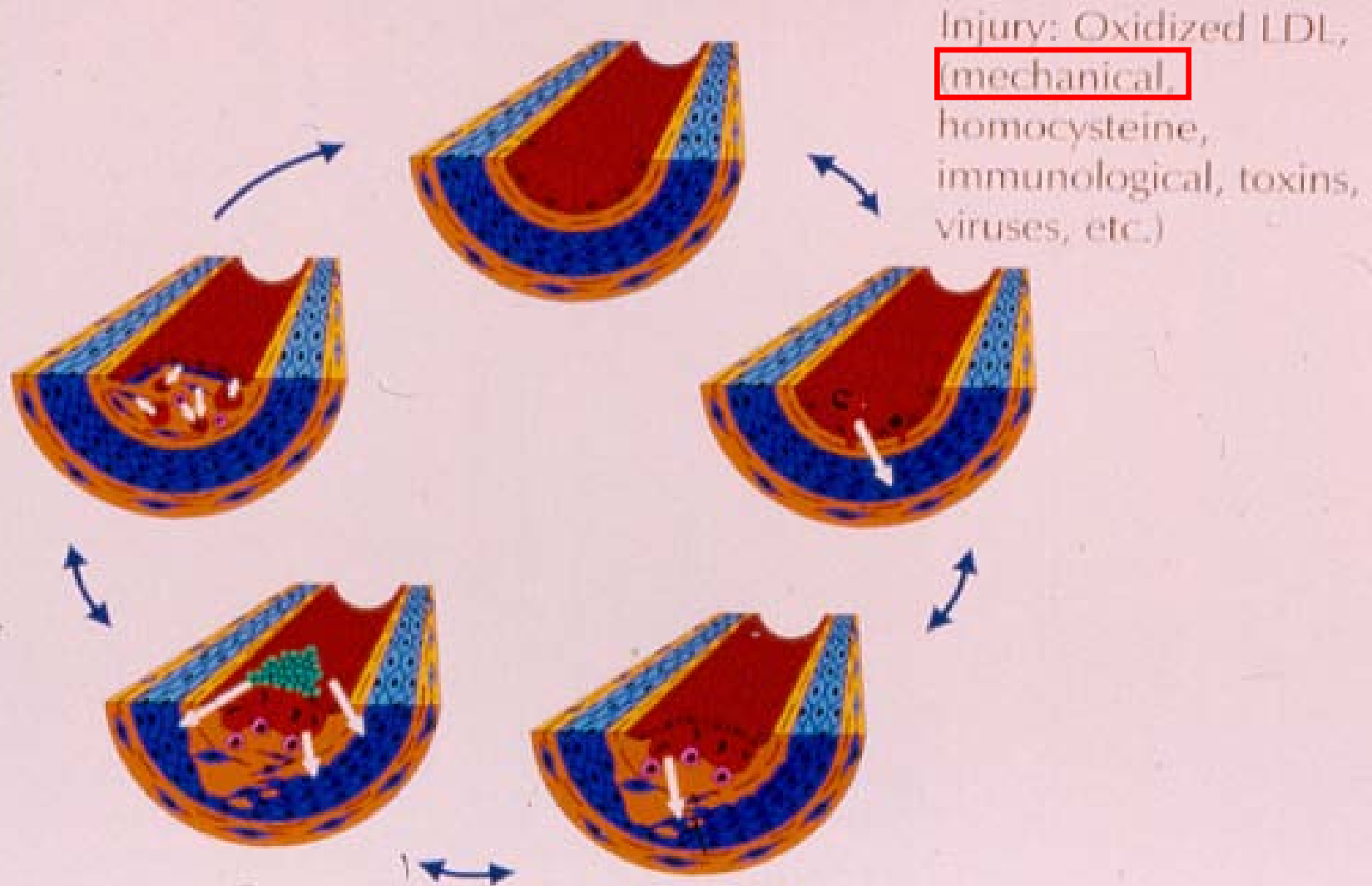
Εναπόθεση και μεταβολισμός
των λιποπρωτεϊνών



Τυρβώδης ροή &
Τροποποιημένες
δυνάμεις τριβής

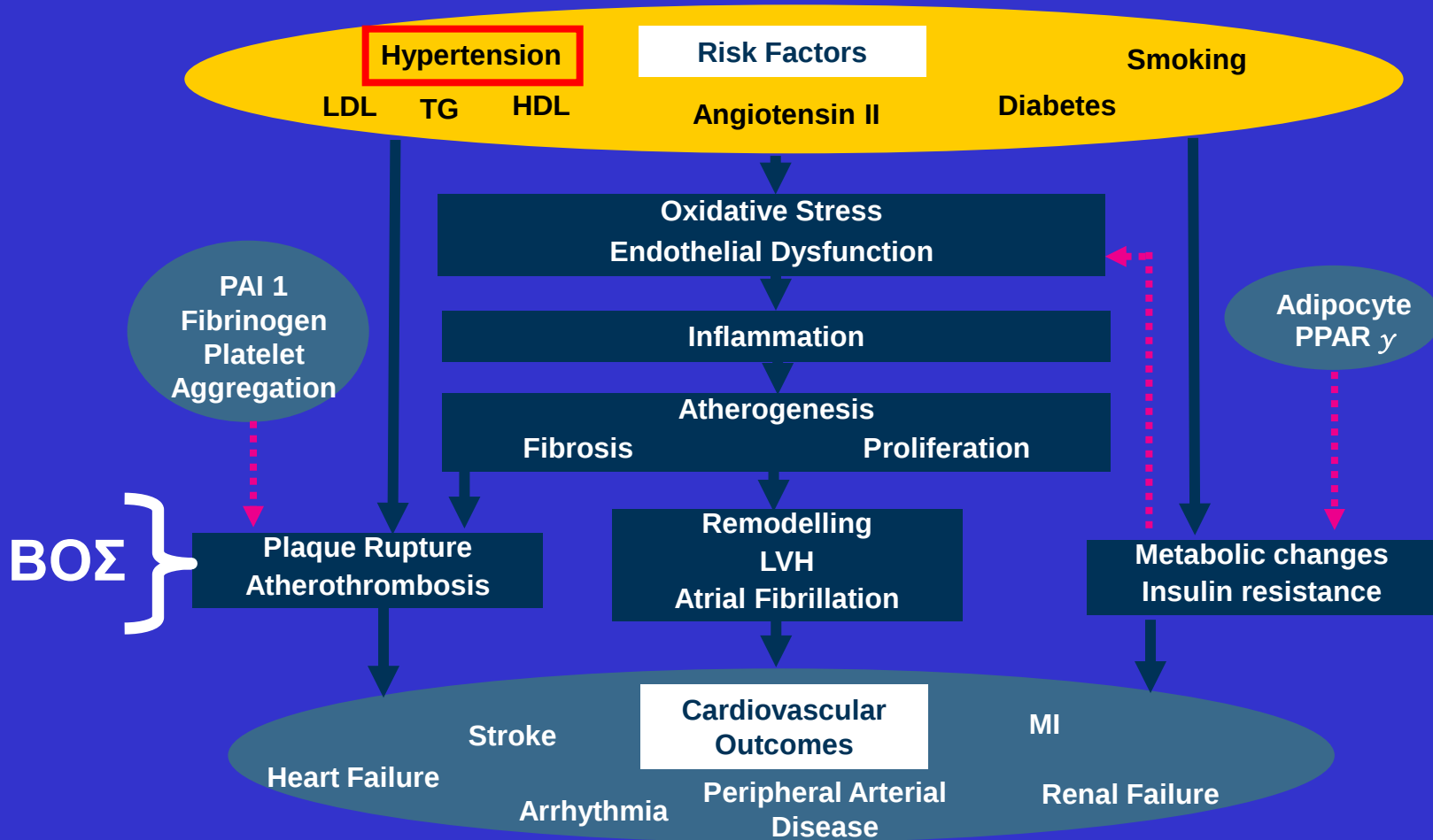
Υπόθεση «απάντησης στη βλάβη»

Response-to-injury hypothesis



Καρδιαγγειακά νοσήματα:

Παράγοντες κινδύνου, ΒΟΣ, κλινικές εκδηλώσεις.



Harrison D et al. *Am J Cardiol* 2003; 91(3A): 7A-11A; Munger MA et al. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2004; 44(2 Suppl 1): S5-12 3.

Murtagh BM et al. *J Invasive Cardiol* 2004; 16(7): 377-384 4. Shishehbor MH et al. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6(3): 243-250

Διμοδυναμικοί παράγοντες- Χαρακτηριστικά ροής

ΔΥΝΑΜΕΙΣ
ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ
ΤΟΙΧΩΜΑΤΩΝ

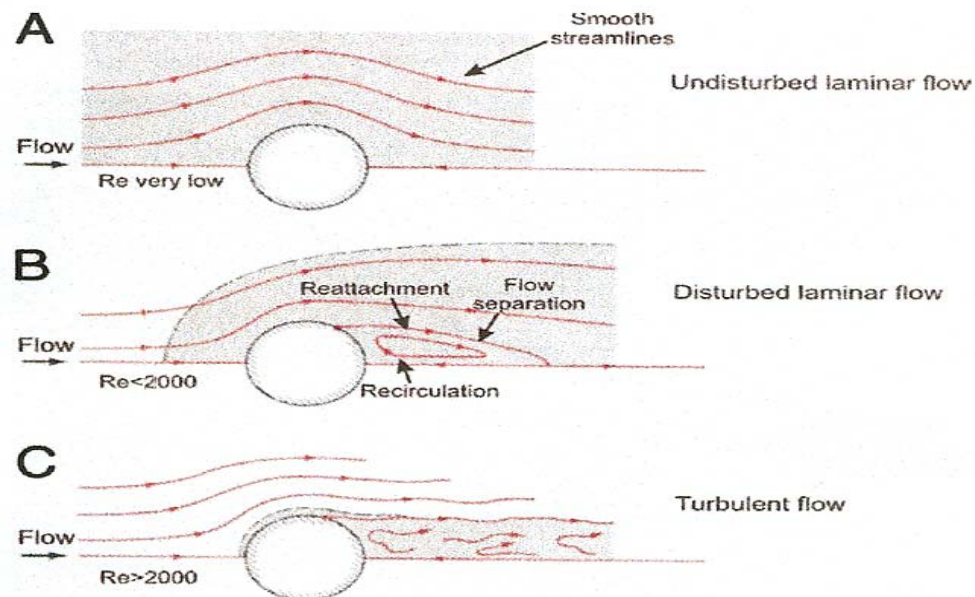
$$\Delta \Pi = \text{Παροχή} * \text{Αντίσταση}$$

P

Κάθετες

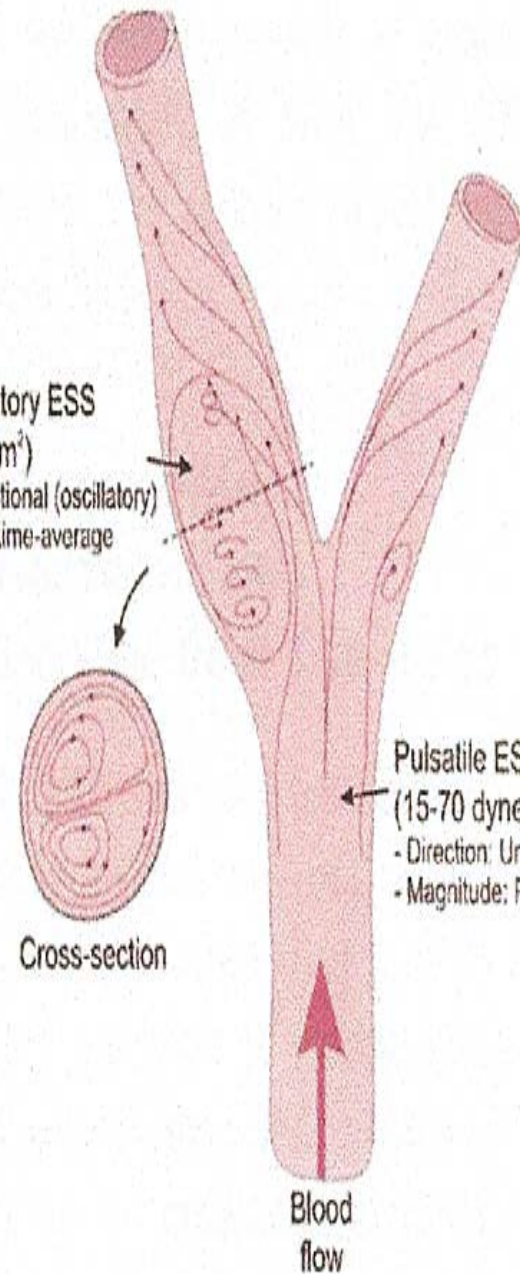
W

Επιφανειακές

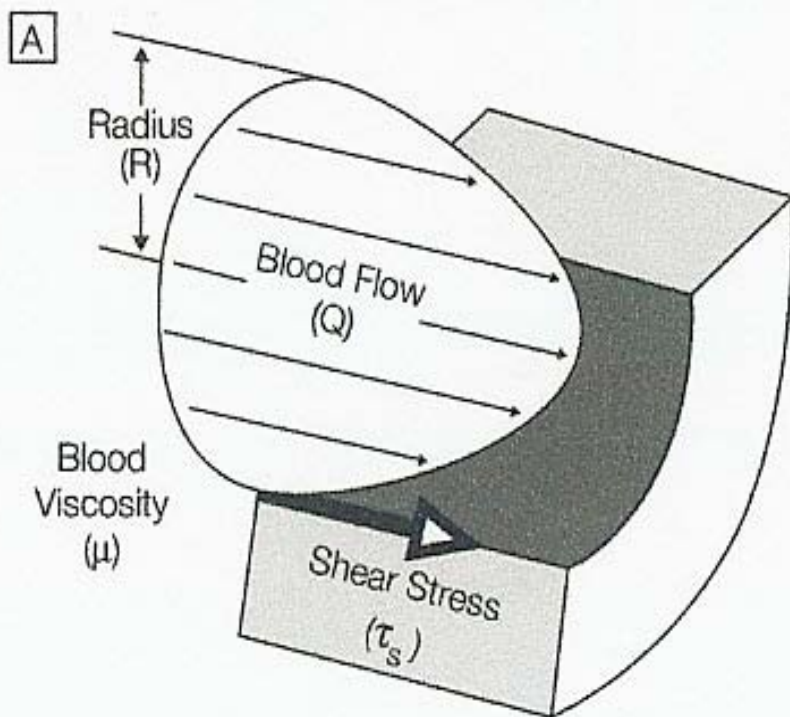


Low and oscillatory ESS
(<10-12 dyne/cm²)

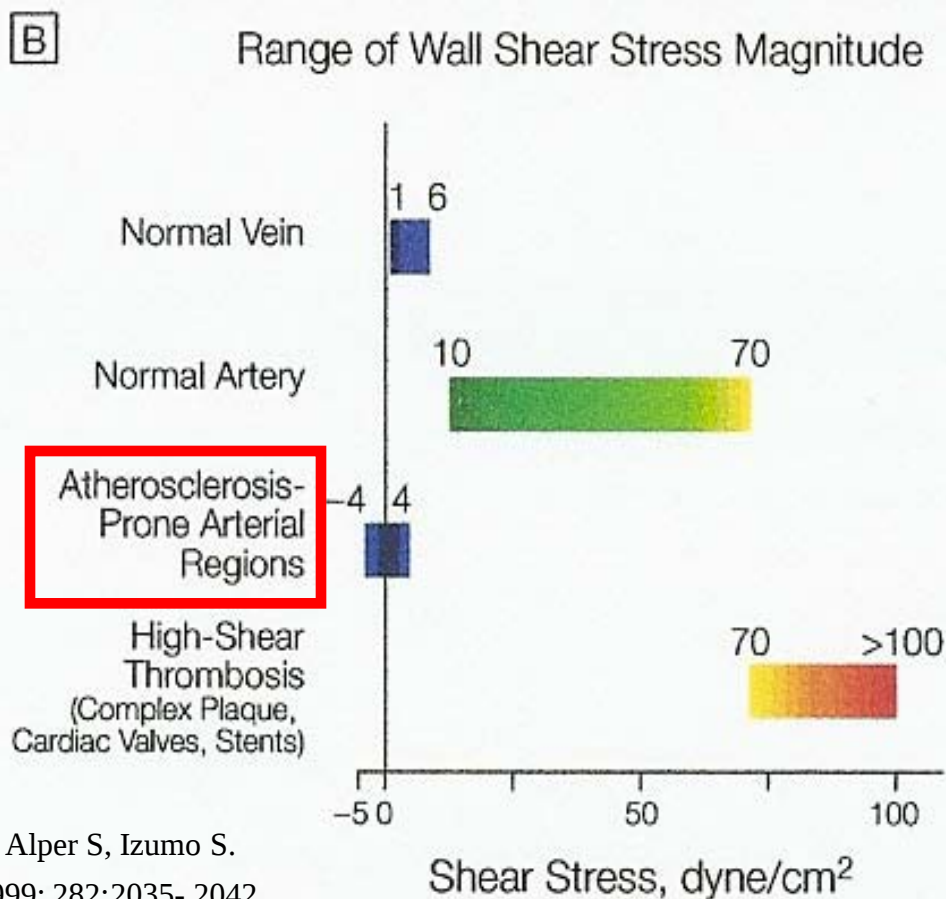
- Direction: Bidirectional (oscillatory)
- Magnitude: Low time-average



Αιμοδυναμικές διατμητικές τάσεις



Poiseuille's Law $\tau_s = \frac{4\mu Q}{\pi R^3}$



Malek A, Alper S, Izumo S.
JAMA 1999; 282:2035- 2042.

Μετρήσεις διατμητικών τάσεων

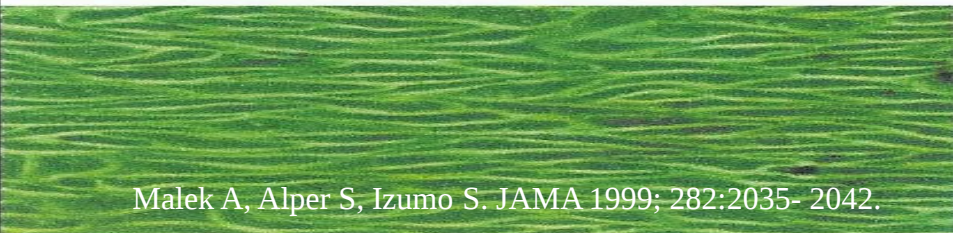
in vitro: φωτοχρωμική μέθοδο ή CCD & ποσοτικά με laser ή υπερηχογραφία Doppler.

in vivo: hot-film ταχυμέτρηση, Doppler, MRI & έμμεση με Poiseuille ή CFD.

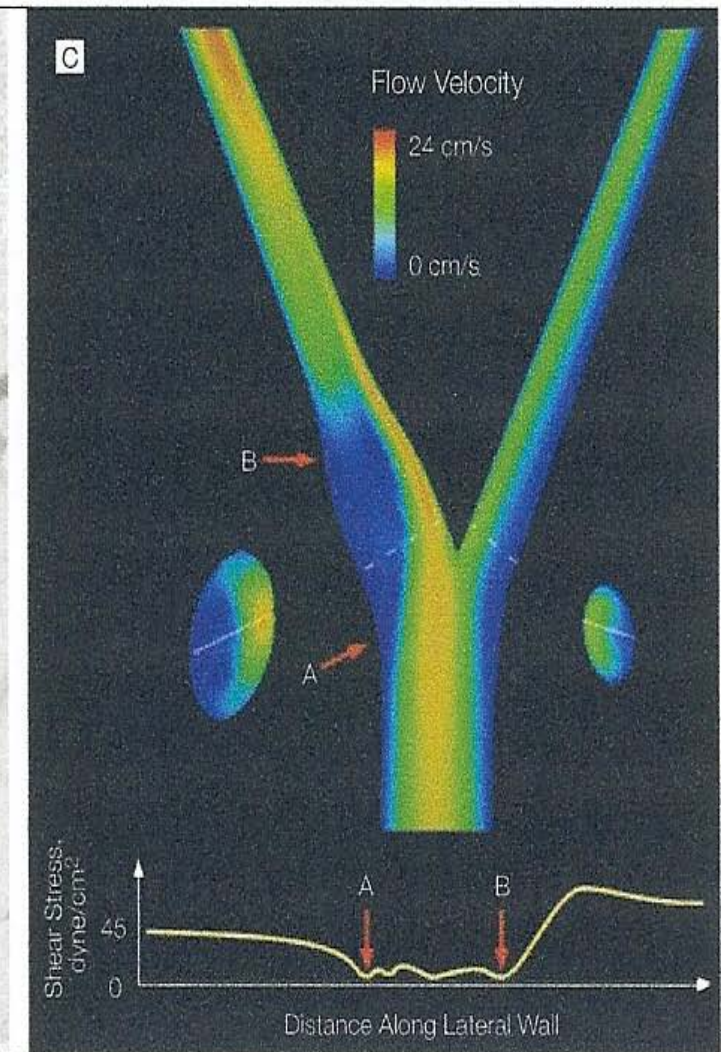
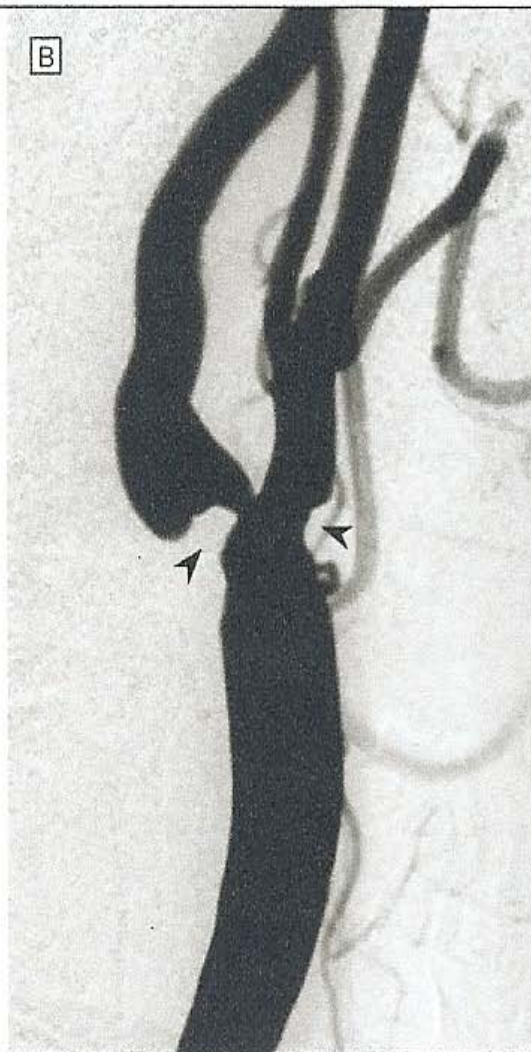
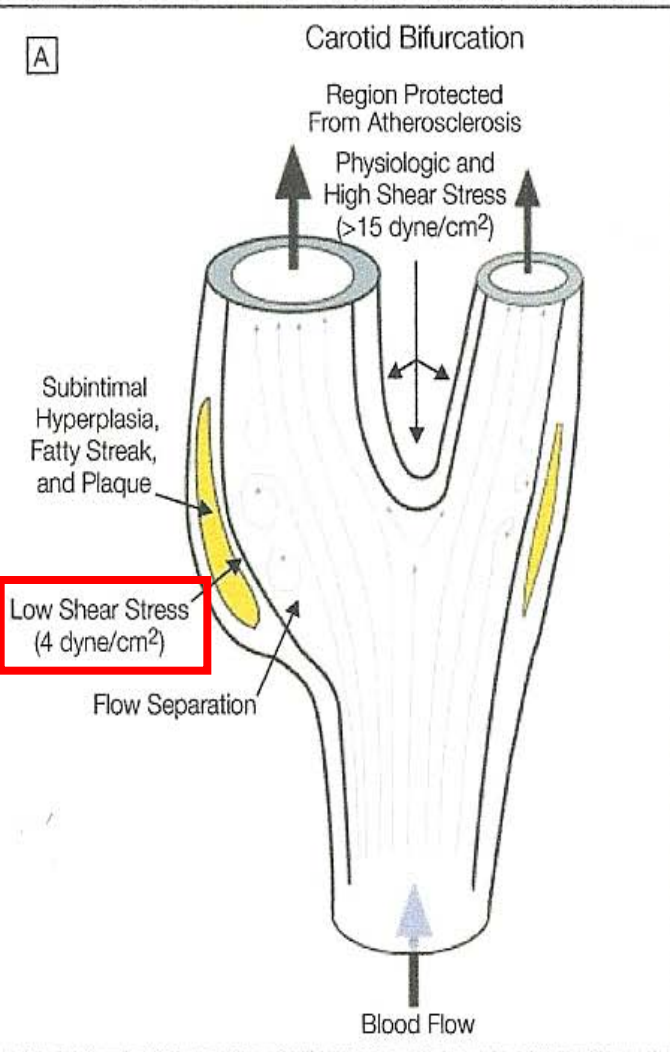
σε ανθρώπους: τρισδιάστατα με CT, MRI, IVUS + στεφανιογραφία

Εντόπιση των αθηροσκληρωτικών περιοχών

Physiologic Arterial
Hemodynamic Shear Stress
($\tau_s > 15$ dyne/cm²)

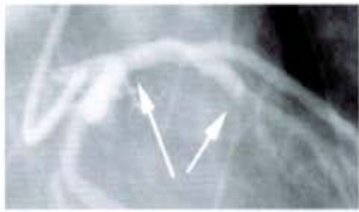


Low Arterial
Hemodynamic Shear Stress
($\tau_s \sim \pm 0-4$ dyne/cm²)

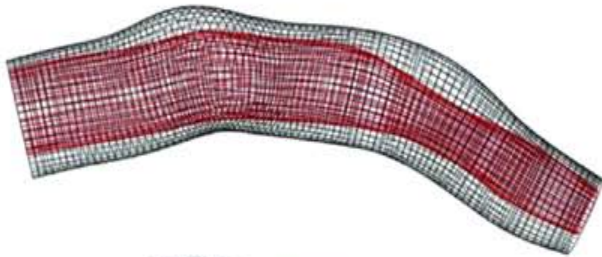


Example of Vascular Profiling With Reconstructed Human Coronary and Profile of ESS Along Length of Coronary Artery.

A



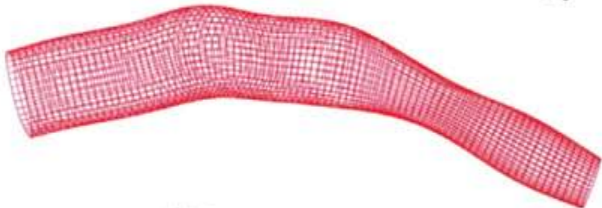
Original angiogram of a coronary arterial subsegment



Composite reconstruction of the arterial subsegment, consisting of outer wall, plaque, and lumen



Isolated view of reconstructed outer arterial wall

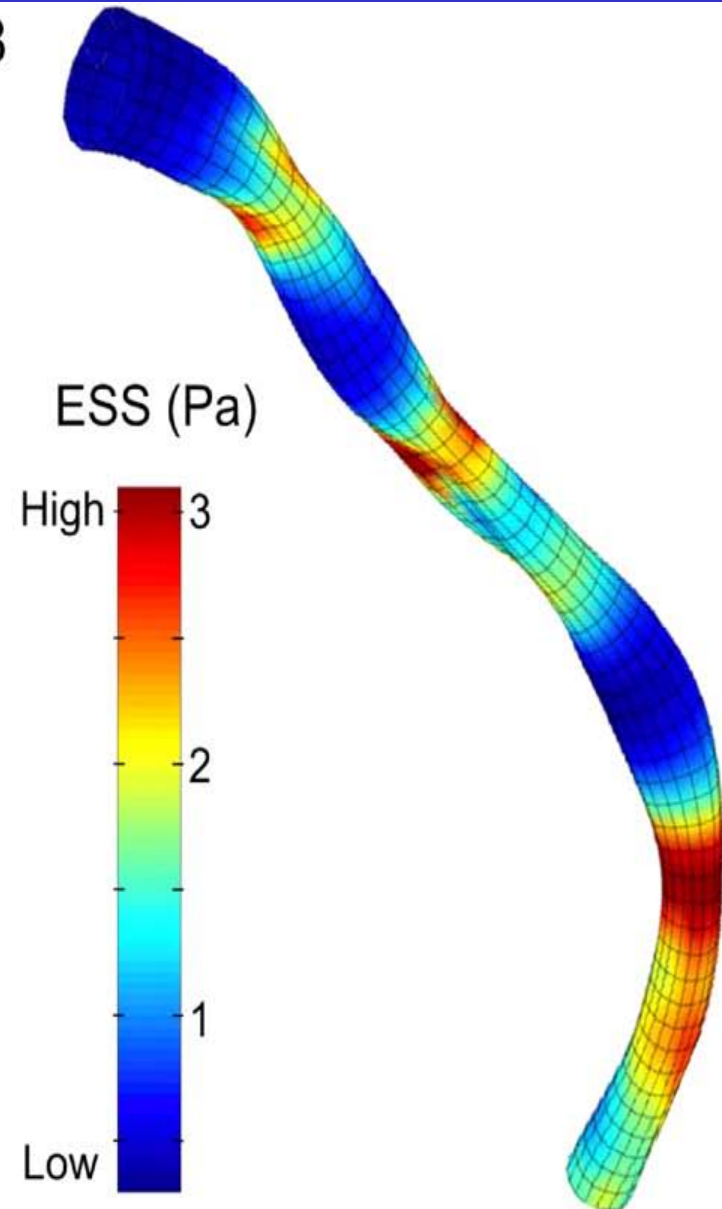


Isolated view of reconstructed lumen



Isolated view of reconstructed atherosclerotic plaque

B



Παραδείγματα ενδοθηλιακής διέγερσης: Βιο-χημικής και Βιο-μηχανικής.

Biochemical

Biomechanical

Blood-borne
mediators

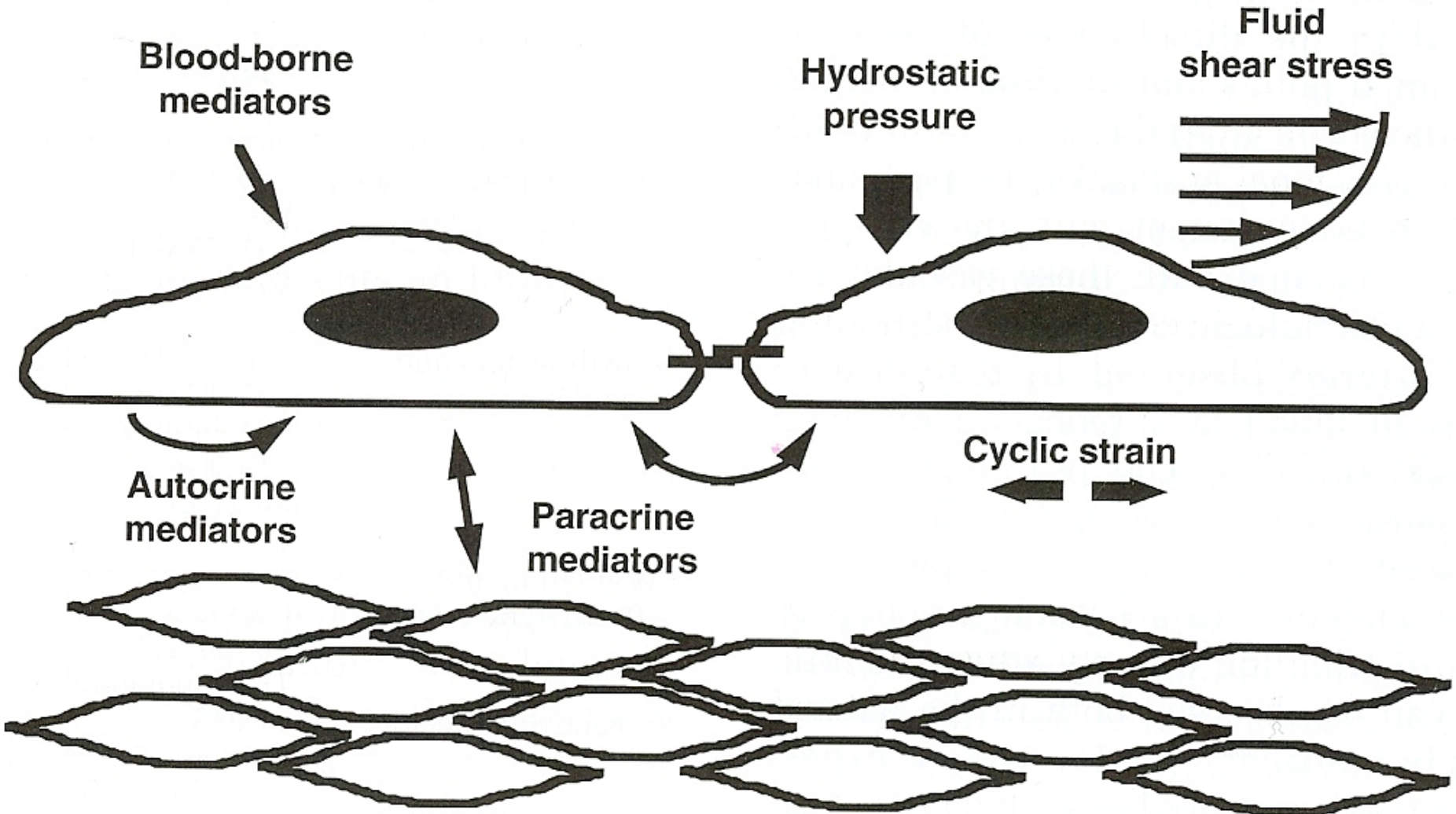
Hydrostatic
pressure

Fluid
shear stress

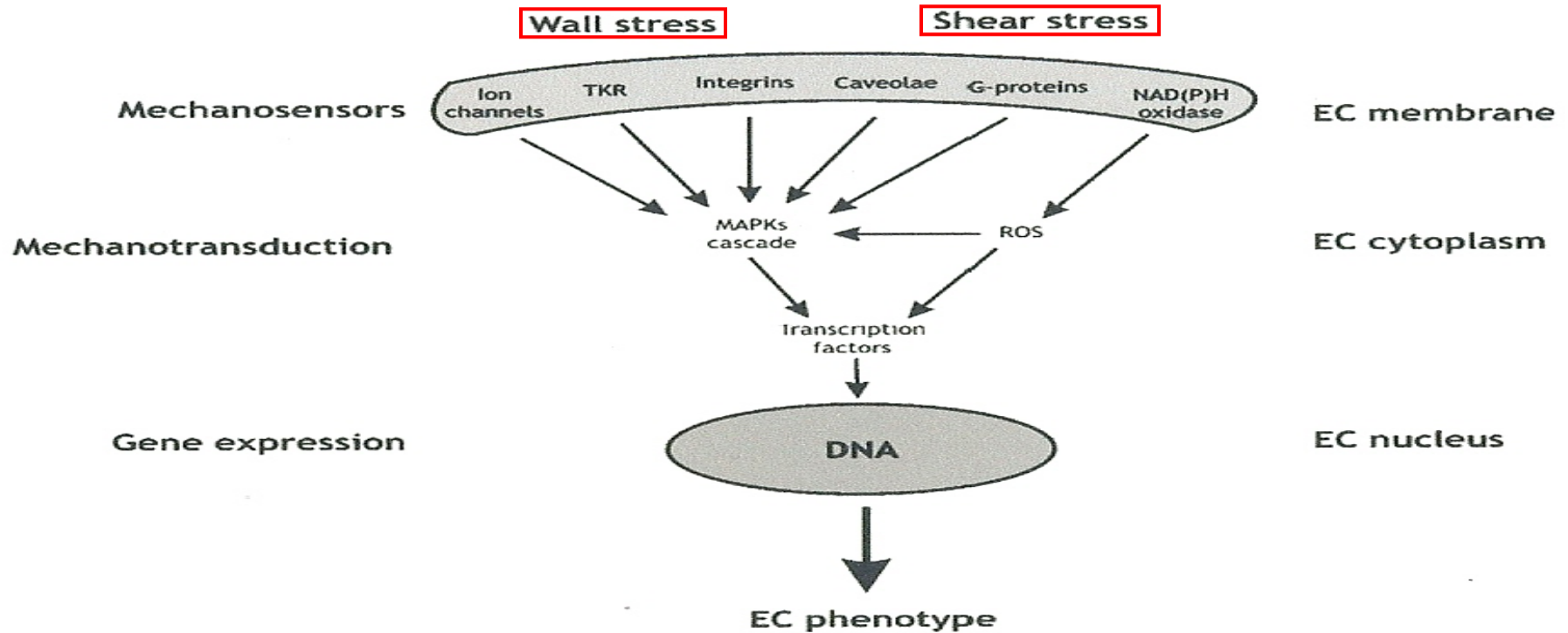
Autocrine
mediators

Paracrine
mediators

Cyclic strain



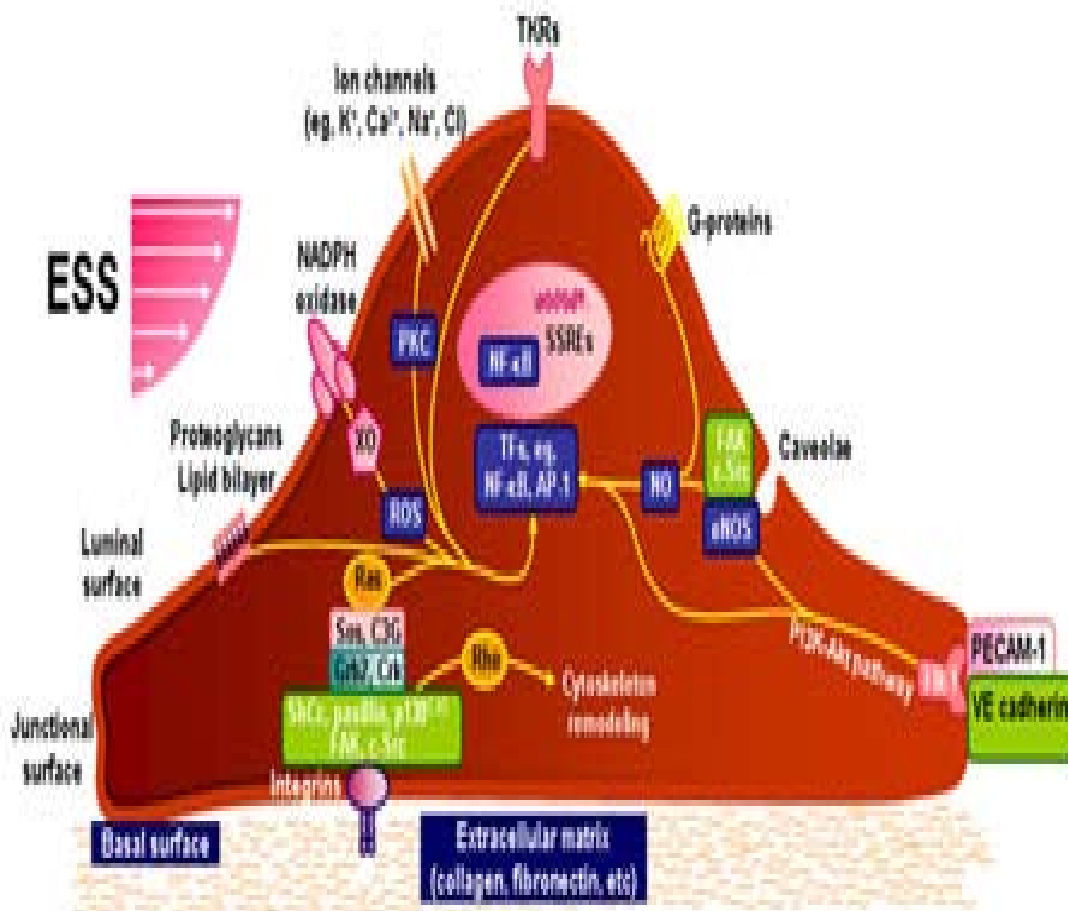
Διέγερση διαφόρων μηχανοαισθητήρων από μηχανικές διεγέρσεις



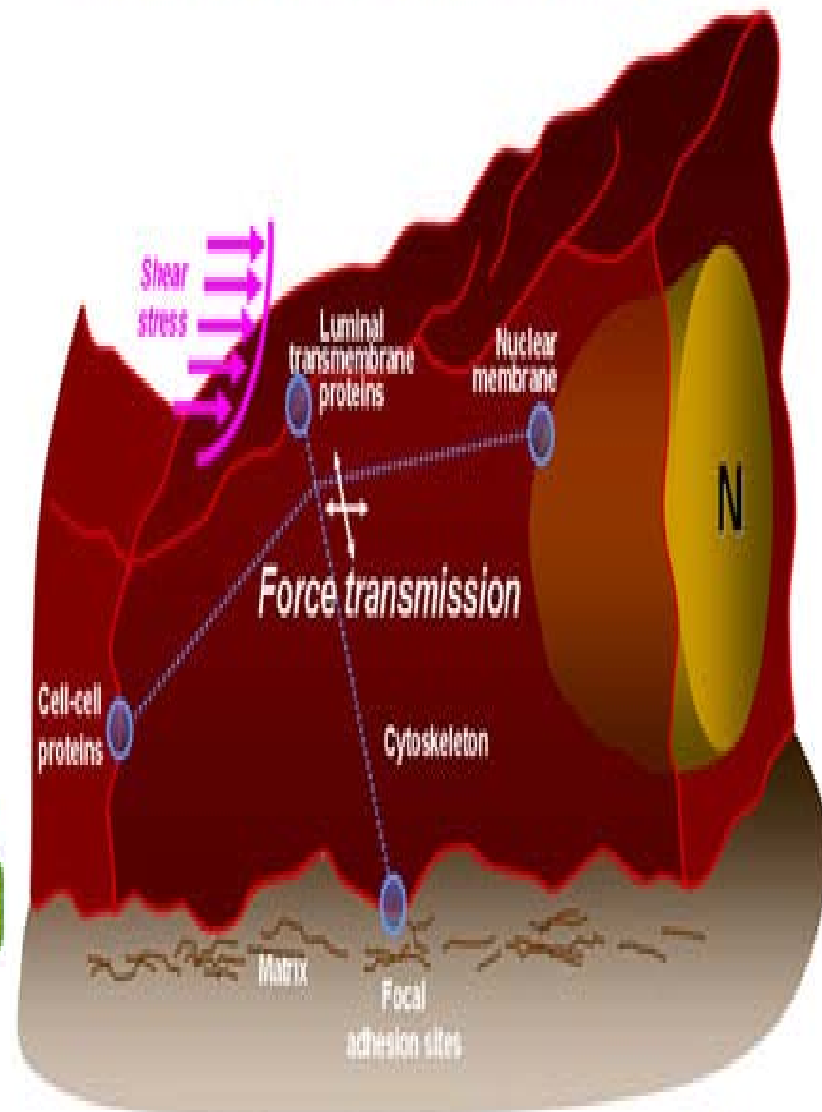
Γονίδια ενδοθηλίου ρυθμιζόμενα από αιμοδυναμικές δυνάμεις

Transcription factors	<i>c-fos</i> <i>c-jun</i> <i>egr-1</i>
Adhesion molecules and chemoattractants	Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) Monocytic chemotactic protein-1 (MCP-1)
Growth factors and cytokines	Platelet-derived growth factor-B (PDGF-B) Platelet-derived growth factor-A (PDGF-A) Interleukin-6 (IL-6)
Coagulation and fibrinolytic factors	Transforming growth factor- β (TGF- β) Tissue plasminogen activator (tPA) Urokinase Tissue factor Thrombomodulin
Vasoactive molecules	ecNOS Angiotensin-converting enzyme (kininase II) Endothelin-1 (ET-1)
Transporters and receptors	Na-K-Cl cotransporter (BSC2) Thrombin receptor

Endothelial Mechanotransduction of Endothelial Shear Stress



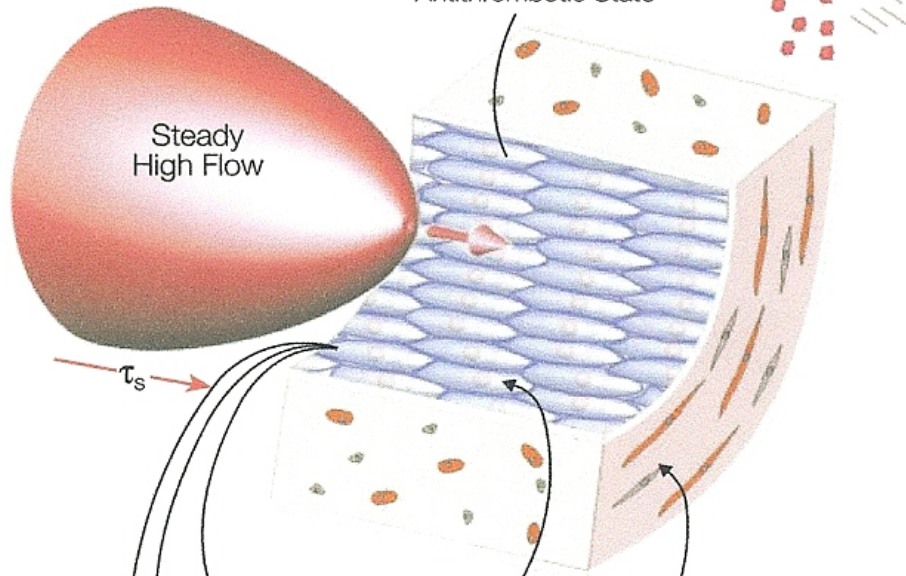
Role of Cytoskeleton in Endothelial Shear Stress Mechanotransduction



Μοντέλο αθηρογένεσης

Physiologic Arterial
Shear Stress
($\tau_s > 15$ dyne/cm²)

↑ PGI₂
↑ NO
↑ tPA
Anticoagulant
Antithrombotic State

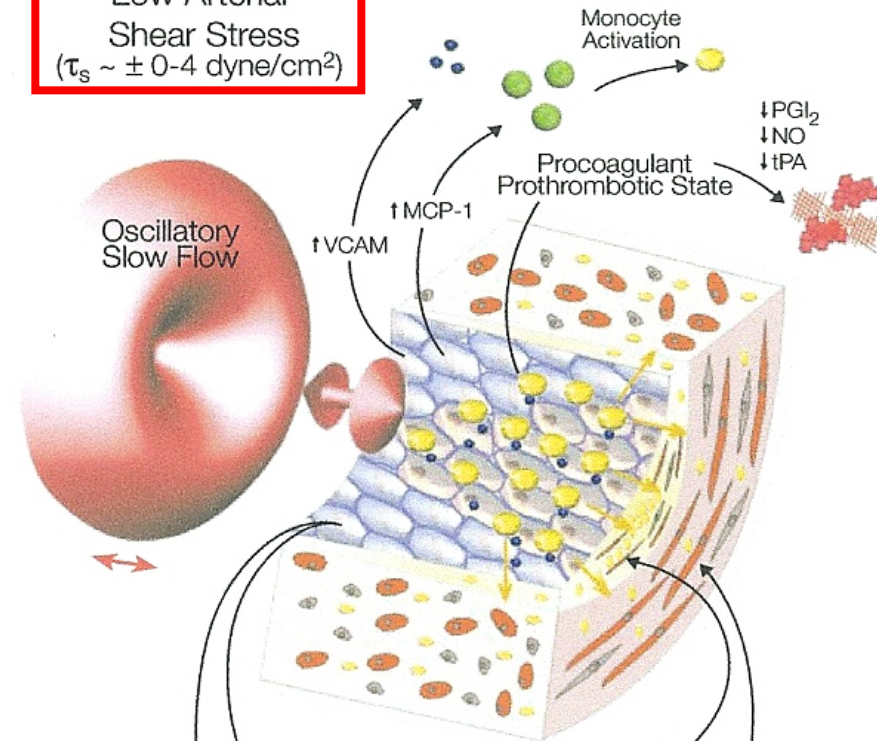


EC Quiescence
↓ Proliferation
↓ Apoptosis

Paracrine Quiescent State
↑ TGF-β
↑ NO/eNOS
↑ PGI₂/PGI₂ Synthase
↑ Adrenomedullin
↑ CNP
↓ PDGF-B
↓ ACE
↓ ET-1
↓ ECE

High EC Antioxidant Activity
↑ COX-1, 2
↑ Mn SOD
↑ Cu/Zn SOD

Low Arterial
Shear Stress
($\tau_s \sim \pm 0-4$ dyne/cm²)



Prooxidant State
↓ COX-1, 2
↓ Mn SOD
↓ Cu/Zn SOD

Paracrine Proliferative State
↑ ET-1
↑ ACE
↑ PDGF-B
↑ ECE
↓ NO/eNOS
↓ Adrenomedullin
↓ PGI₂/PGI₂ Synthase
↓ TGF-β
↓ CNP

VCAM Molecule

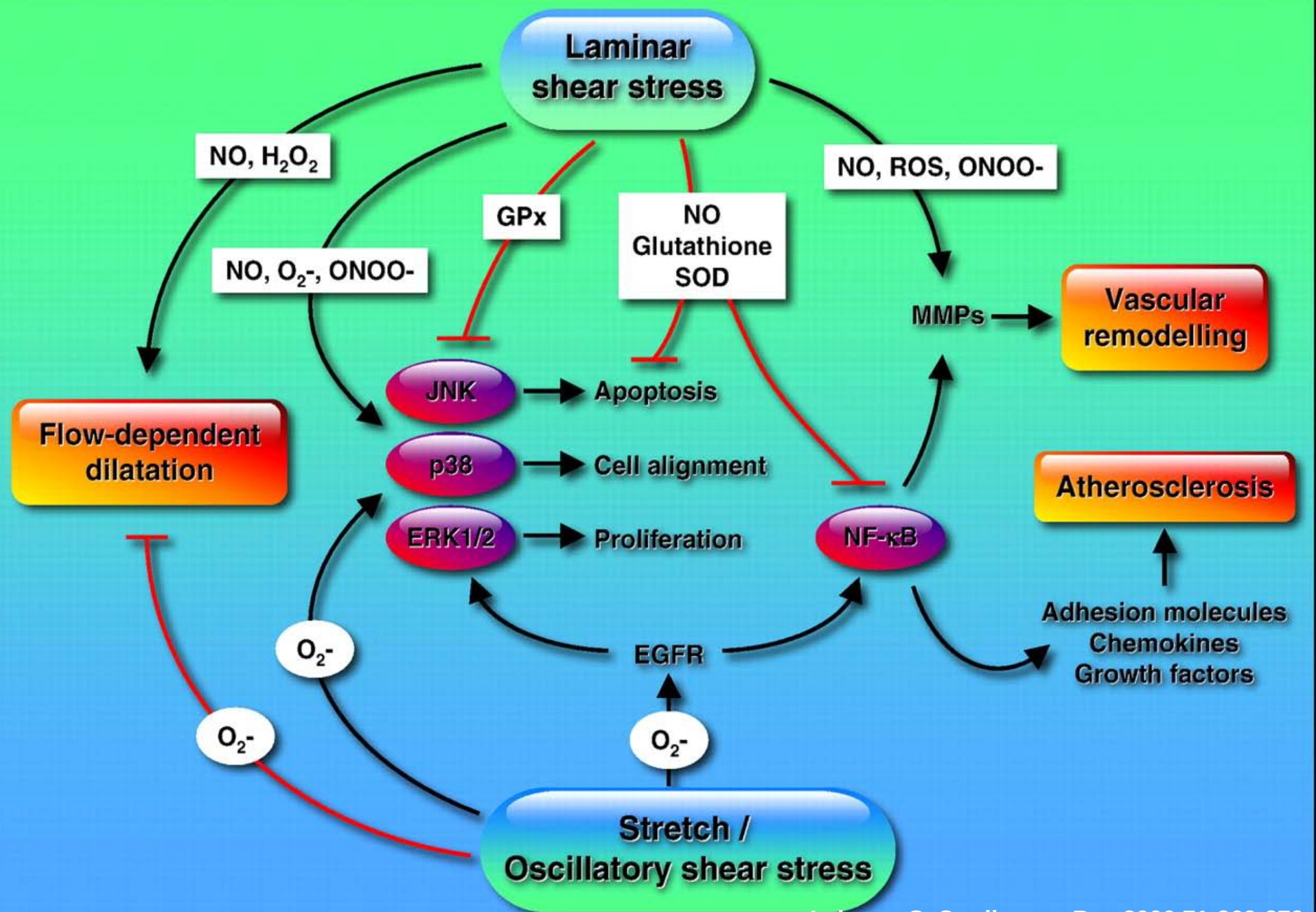
Activated Monocyte

Smooth Muscle Cell

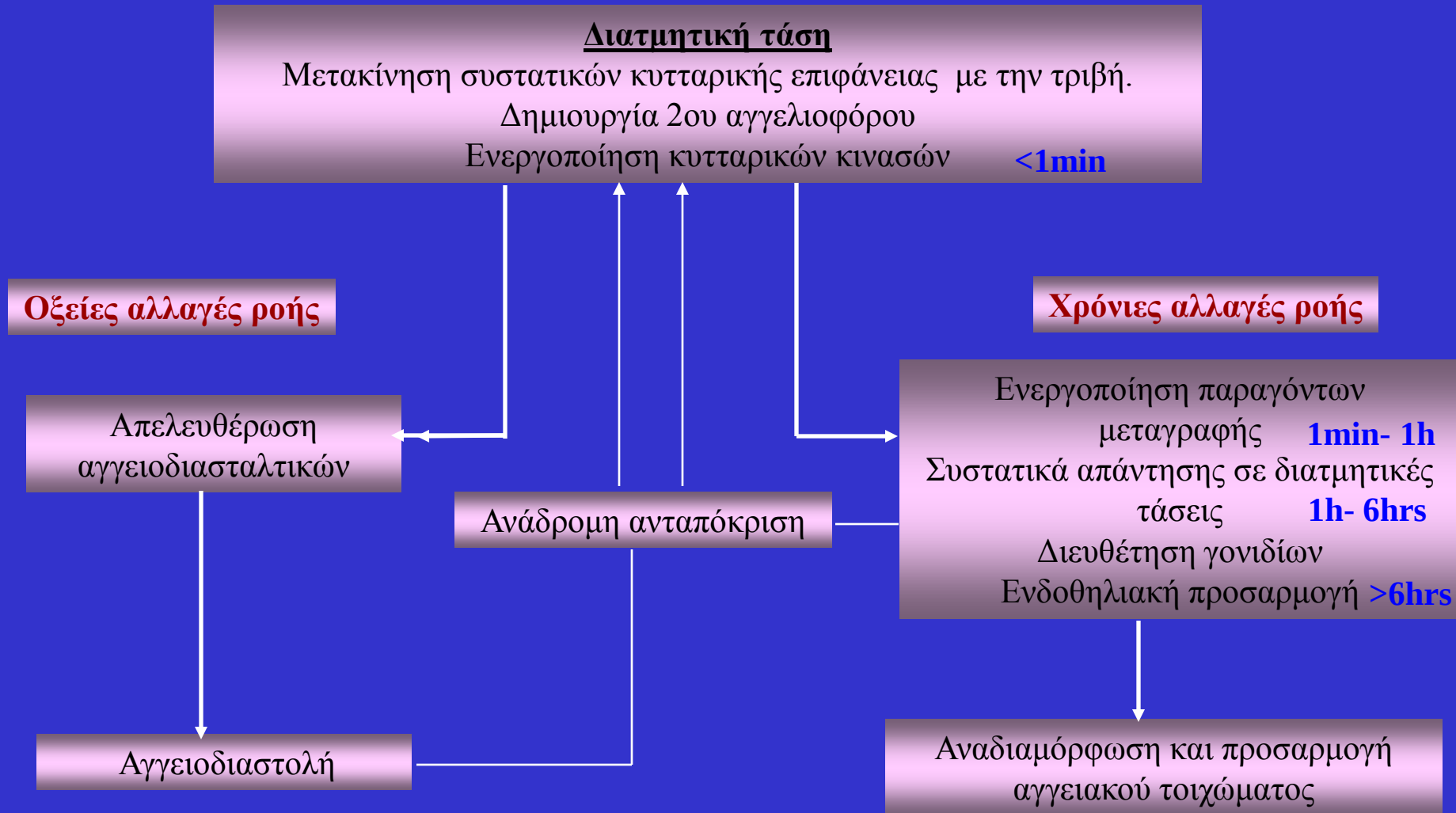
Fibroblast

Platelet Aggregate

Fibrin Plug

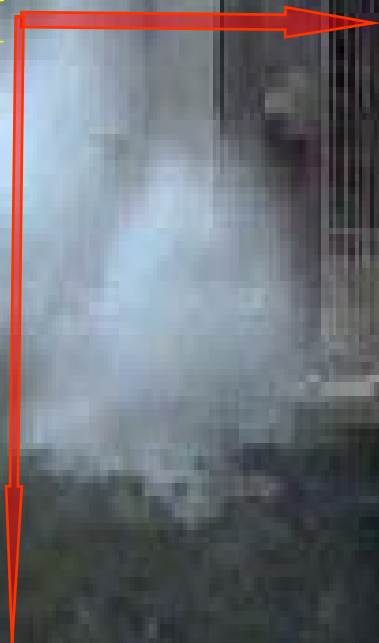


Ενδοθηλιακές απαντήσεις σε διατμητικές τάσεις ιεραρχικά.



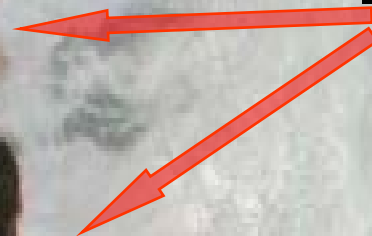
Τσουνάμι η Αρτηριακή Πίεση;

ΥΠΕΡΤΑΣΗ

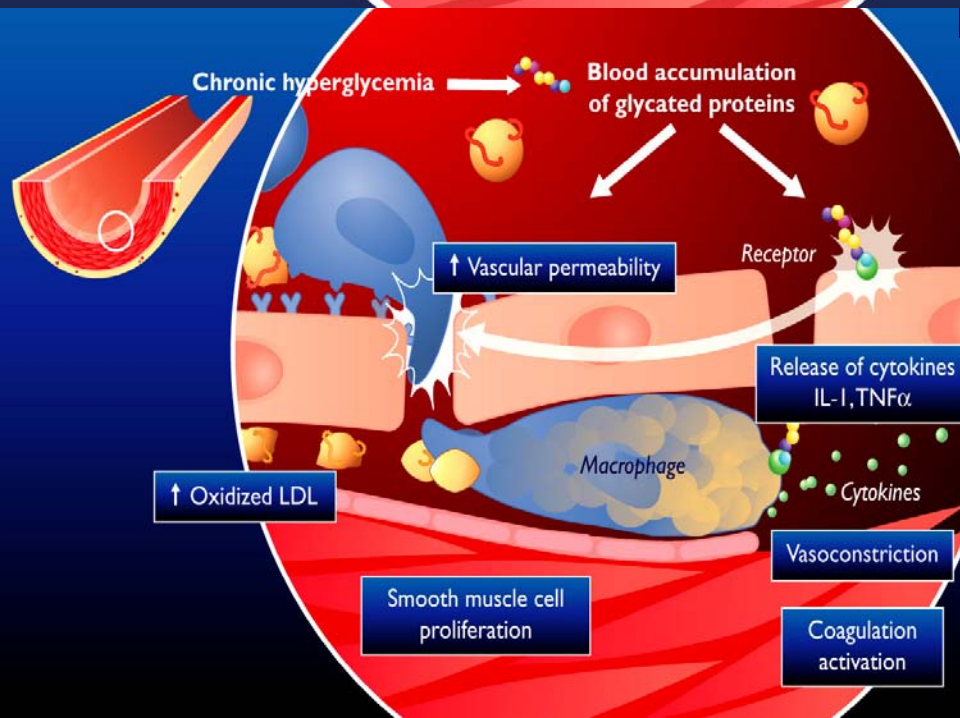
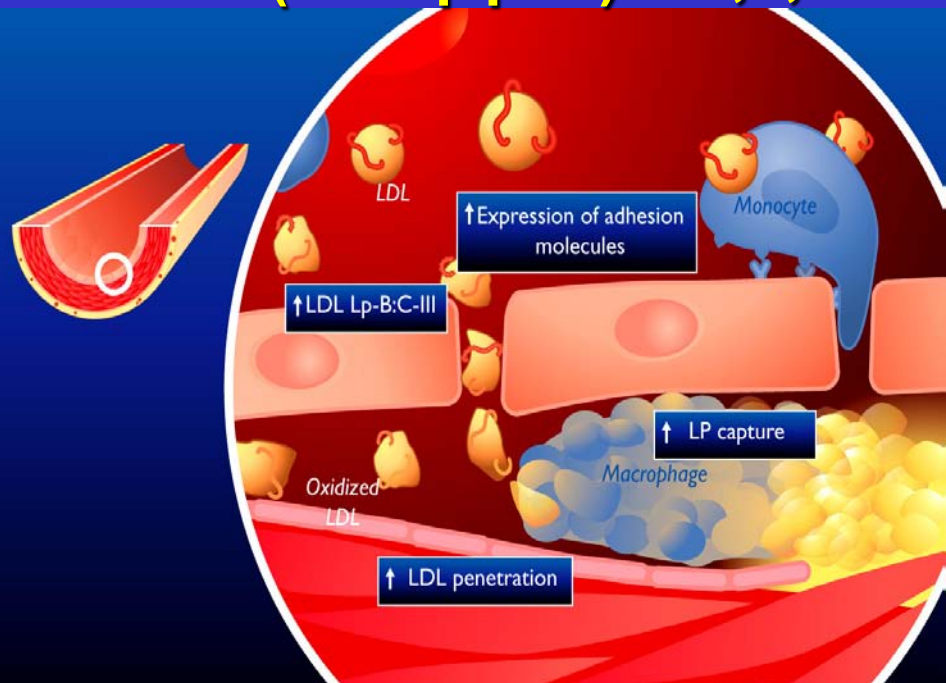
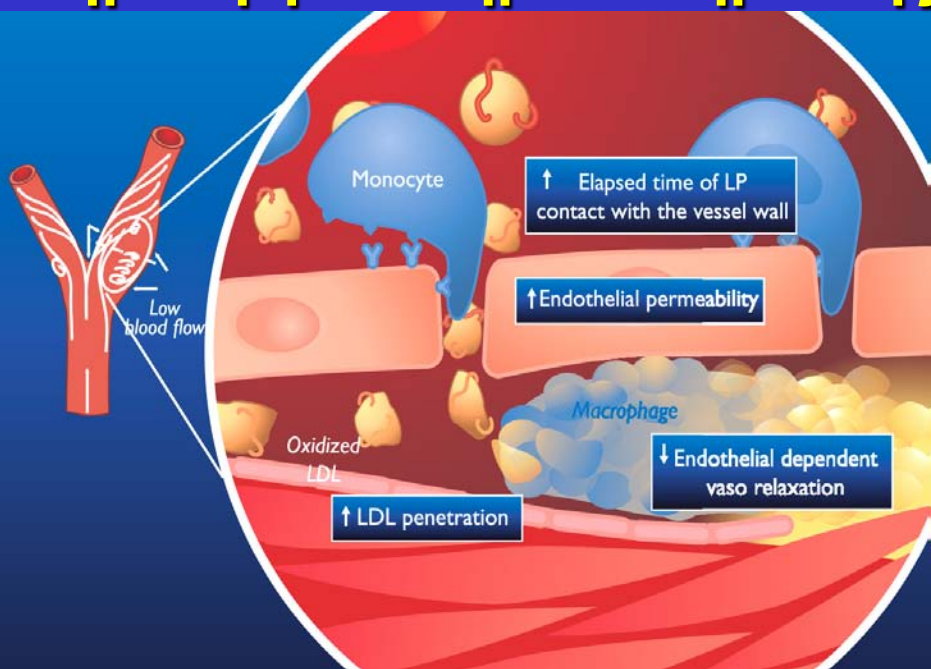


ΥΠΕΡΤΑΣΗ:

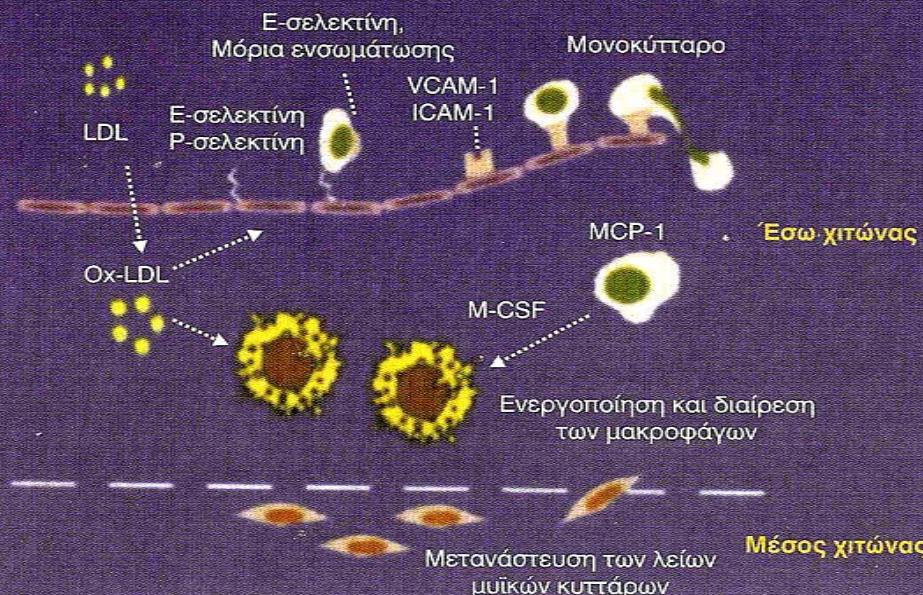
Διατμητικές
τάσεις



Δημιουργία αθηροσκλήρωσης από ΠΚ (συνέργεια): ΑΥ,Υ, ΣΔ.



Αθηροσκλήρωση: έναρξη σχηματισμού της βλάβης



Κοινοί παράγοντες επηρεάζοντες
τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και την Αρτηριακή πίεση.

Διαιτητικές ή γενετικές επιδράσεις

Νευροορμονικοί μηχανισμοί
[Αδρενεργικό σύστημα (μεταβολή δραστηριότητας
LP, σύνθεσης VLDL, μεταβολισμό LDL και HDL),
ΣΡΑΑ,...]

Αλλαγές της μικροκυκλοφορίας

Αντιϋπερτασικά φάρμακα
(Διουρητικά, αδρενεργικοί αποκλειστές,...)

Αθηροσκλήρωση (μηχανισμός συνέργειας ΑΥ / Υπερλιπιδαιμίας)

Υπέρταση ή Υπερλιπιδαιμία

↑ Παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου αρτηριών

↑ μεταγραφής ευαισθήτων γονιδίων ενδοθηλίου ή λ.μ.ι.

↑ έκφρασης VCAM-1, mCSF & MCP-1 ενδοθηλίου

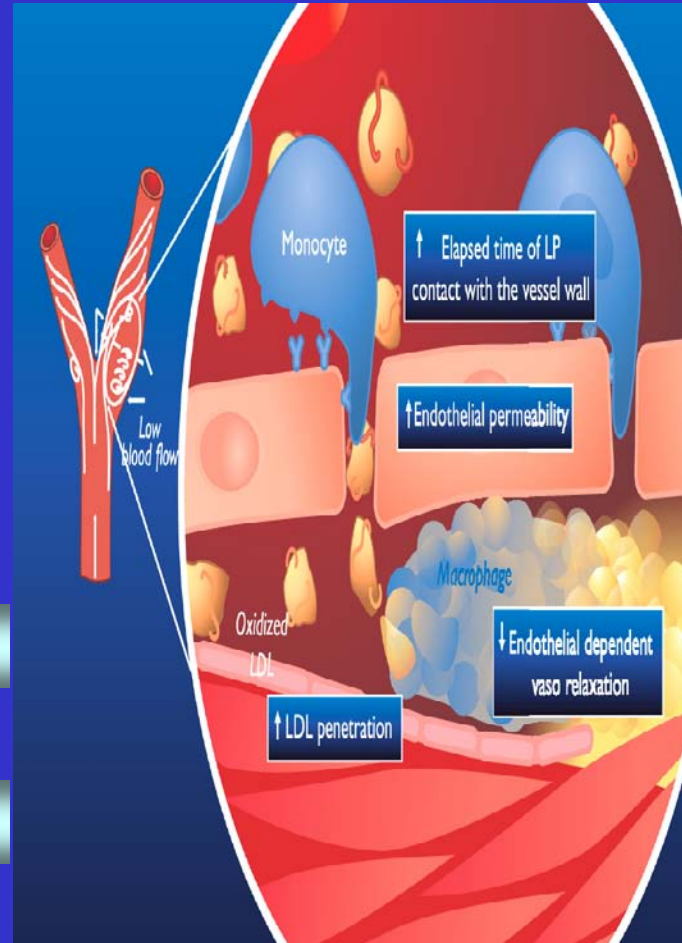
▲ συσσώρευσης μονοκυττάρων αρτηριακού τοιχώματος

-Υπερλιπιδαιμία

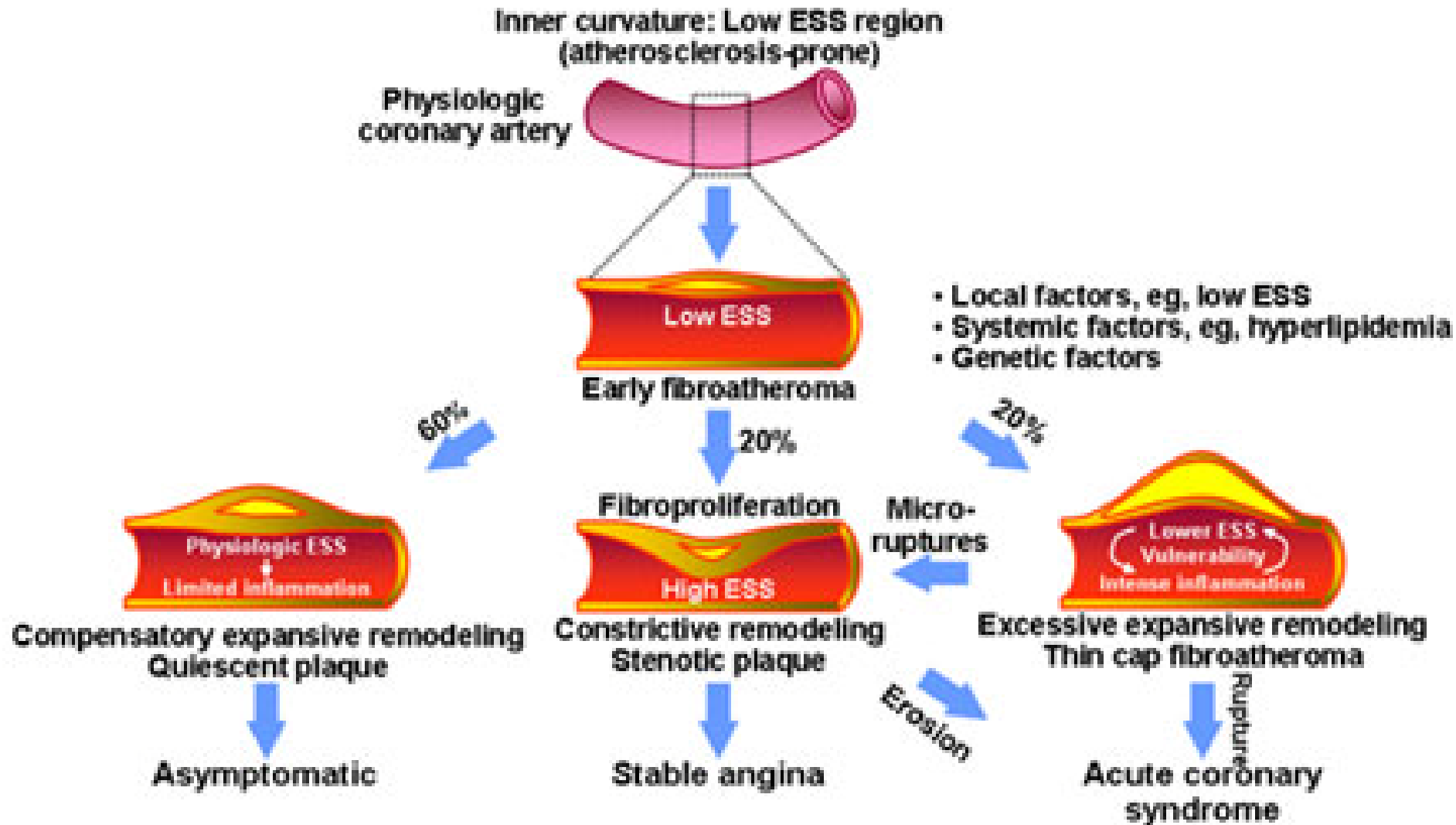
Μικρή ή καθόλου
αθηροσκλήρωση

+Υπερλιπιδαιμία

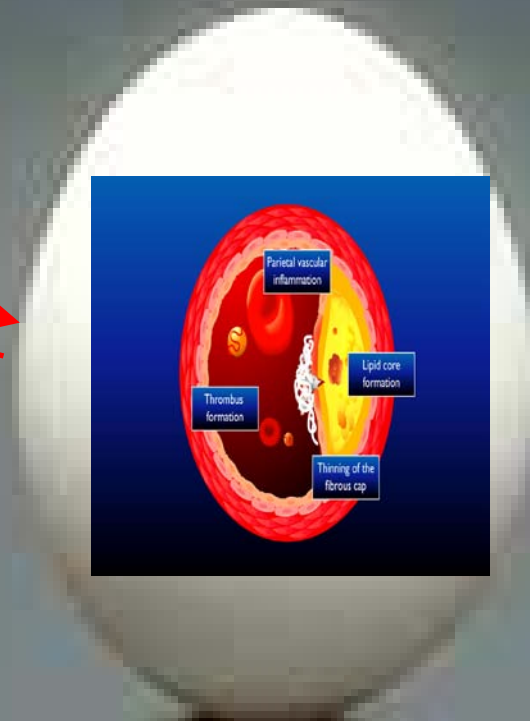
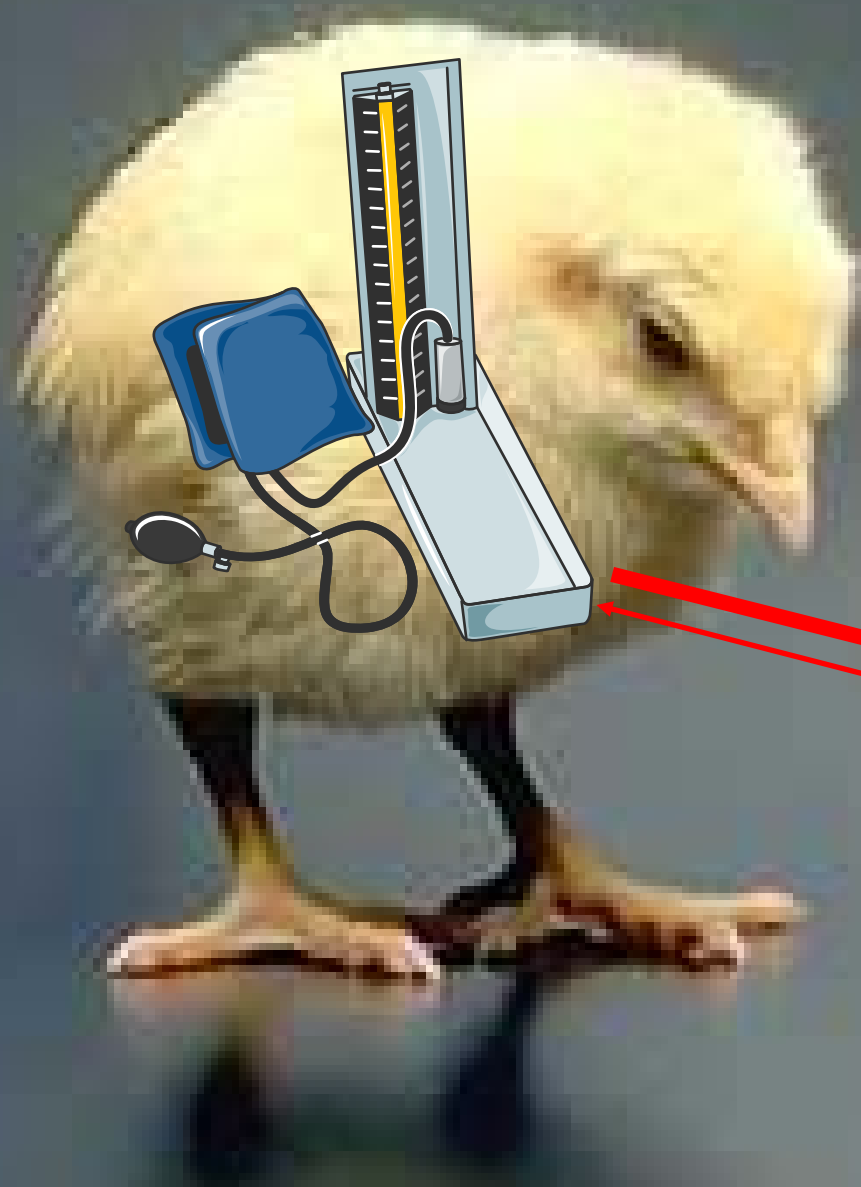
Αυξημένη
αθηροσκλήρωση



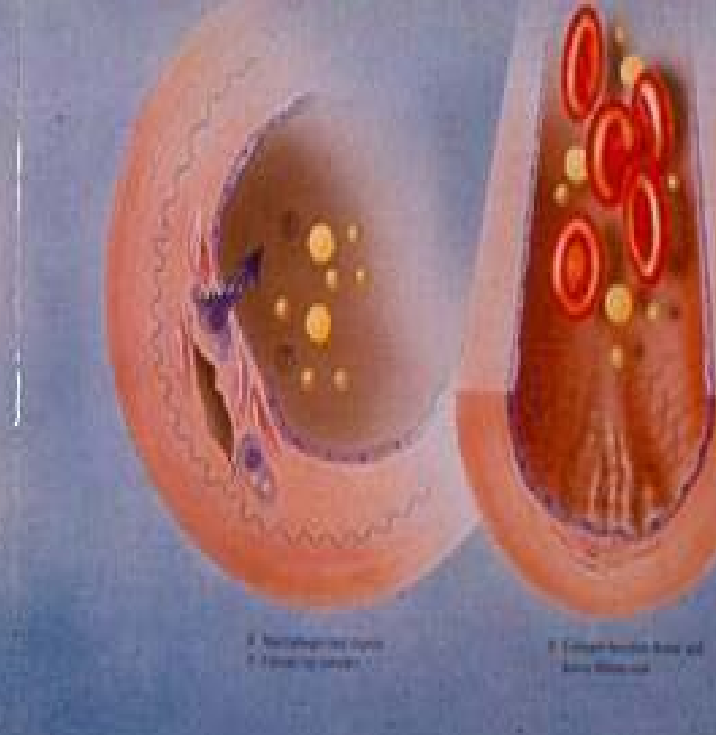
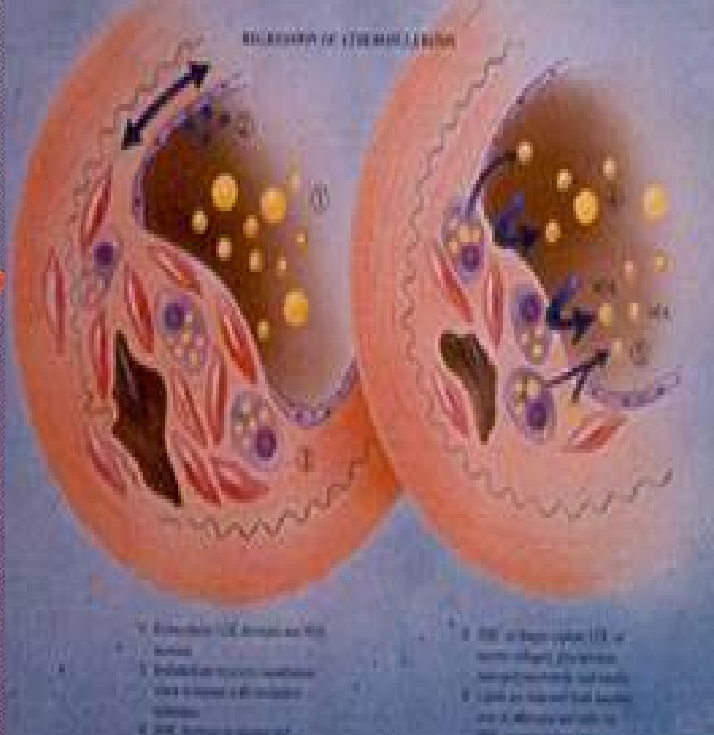
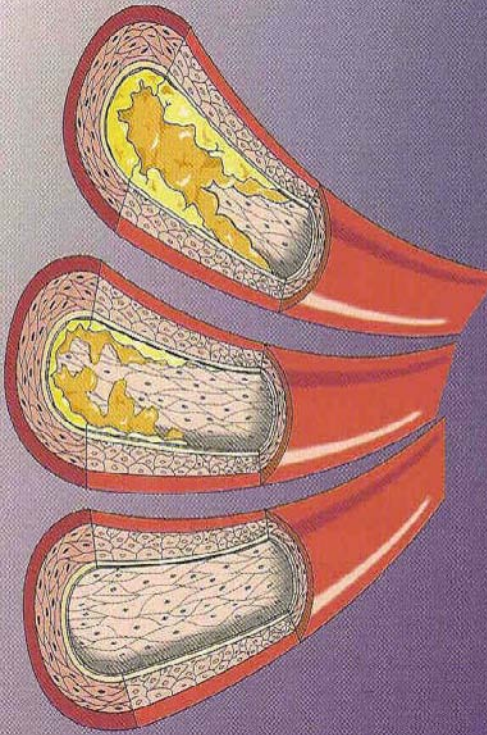
Proposed Natural History of Coronary Atherosclerosis



Η Υπέρταση προκαλεί Αθηροσκλήρωση ή αντίστροφα;



Τρόποιι μείωσης του κινδύνου ρήξης και θρόμβωσης της «ευάλωτης» πλάκας



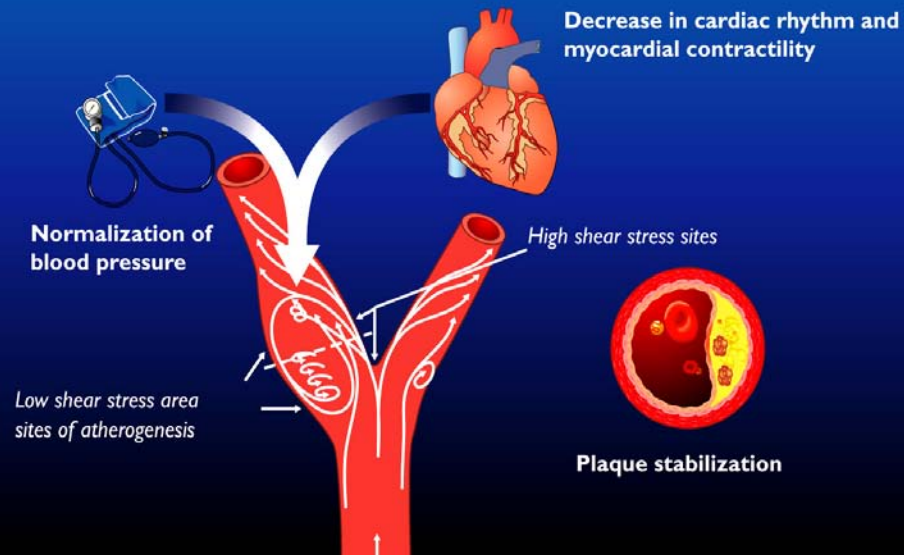
By increasing plaque stability

- Decreasing lipid core
- Decreasing vascular wall inflammation
- Increasing fibrous cap

By decreasing inducing risk factors

- Decreasing mechanical stress
- Decreasing blood pressure
- Decreasing cardiac rate
- Decreasing inotropism

Τροποποίηση εξωτερικών εκλυτικών ΠΚ



Συμπεράσματα

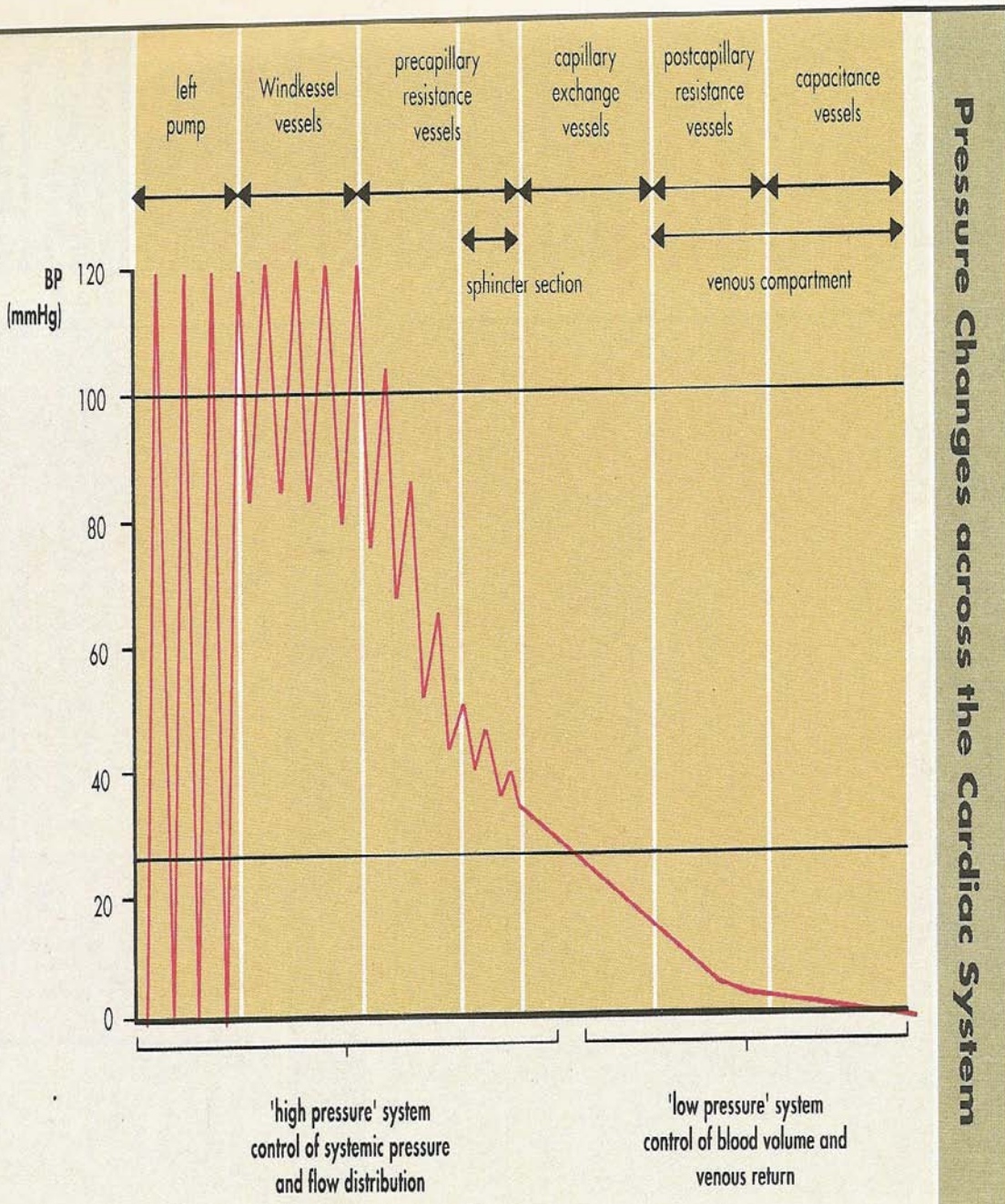
Η Αρτηριακή Υπέρταση προκαλεί αθηροσκλήρωση

- Η Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ) προκαλεί Αθηροσκλήρωση (Α) προκαλώντας δομικές ή λειτουργικές διαταραχές στα αγγειακά τοιχώματα.
- Οι μηχανισμοί είναι πολύπλοκοι: Η «Υπόθεση απάντησης στην πίεση» (στην οξεία ΑΥ;) ή καλλίτερα η «αναθεωρημένη εκδοχή της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου» (στην χρόνια ΑΥ;) δίνουν μια ερμηνεία.
- Η «Υπόθεση των χαμηλών διακυμάνσεων» (απώλεια της ελαστικότητας & κρούσεις) προκαλεί βλάβες γονιδιακού επιπέδου που οδηγούν στην Α. (Εντολές).
- Η ΑΥ προκαλεί βλάβες στον ιστό των αρτηριών (πχ Υ, ΑΙ, αιμοφόρο αγγείο) που οδηγούν στην Α. (Γενική).
- Υπό την επήρεια των παραγόντων που υποστηρίζουν αυτή την άποψη:
 - Η ΑΥ προκαλεί βλάβες σε αρτηρίες (πχ πνευμονικές αρτηρίες, φλέβες,...), παρά σε φυσιολογικές αρτηρίες. Η βλάβη της είναι ανεξάρτητος ΠΚ για ΚΑΝ. Η θεραπεία της ΑΥ σε τριτοβάθμια, μειώνει τα ΚΑΝ....

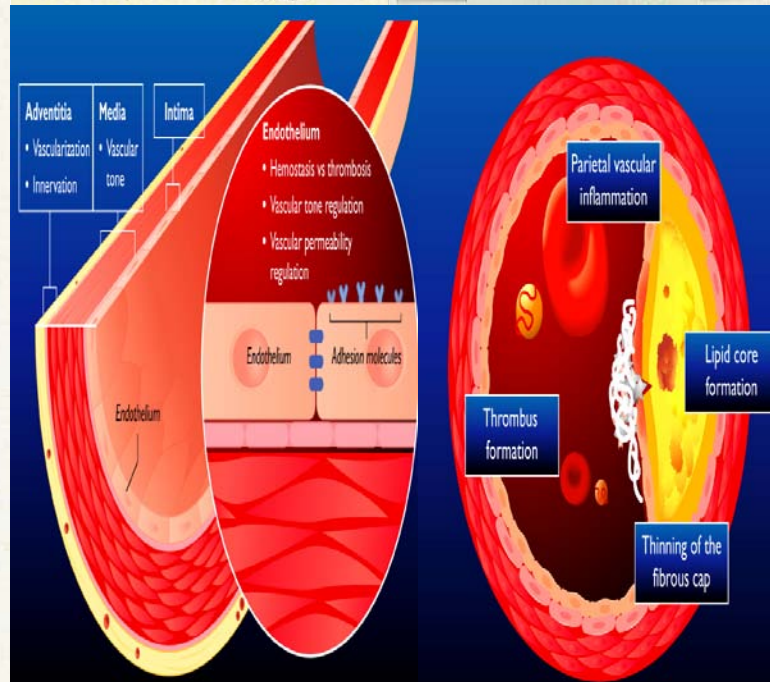
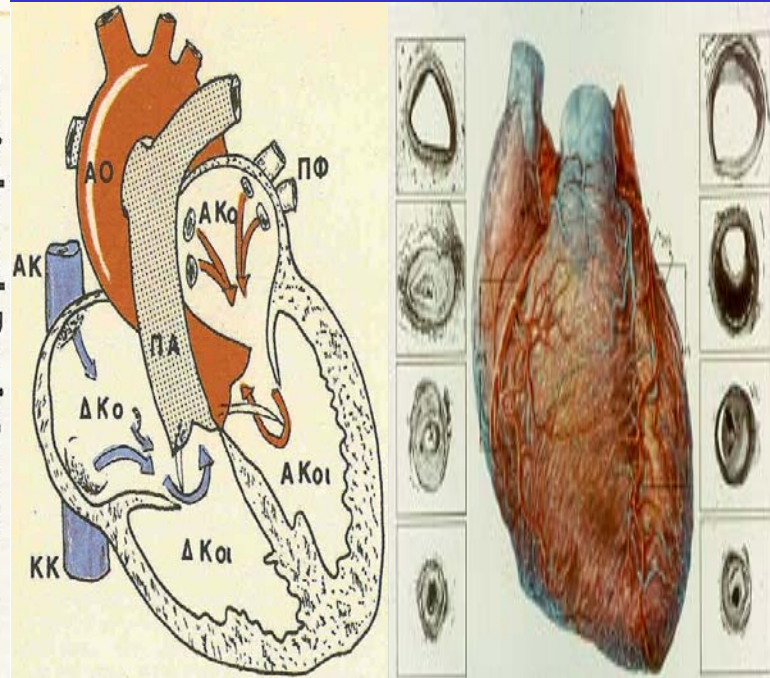
Η Αθηροσκλήρωση προκαλεί ΑΥ;

Λιγότερες ενδείξεις: πειραματικές, επιδημιολογικές (νεκροτομές, ηλικία, πληθυσμοί,...), θεραπευτικές (οι πλειοτρόπες στατίνες μειώνουν την ΑΠ)...

ΑΡΘΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

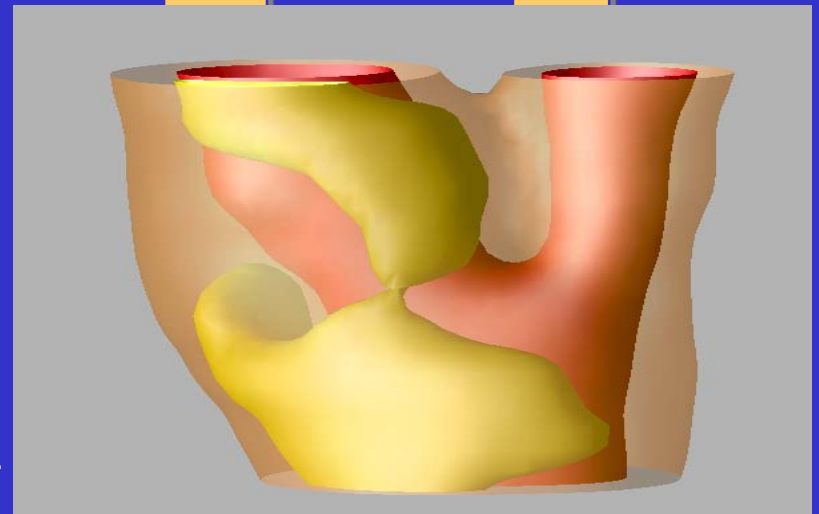
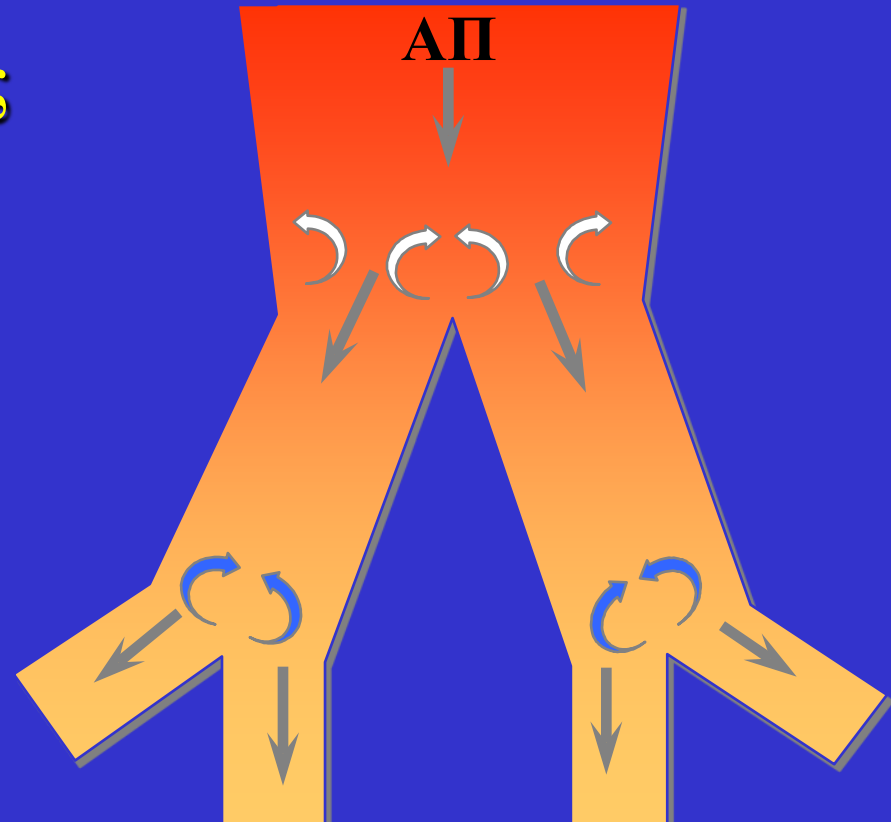


Peripheral Resistance



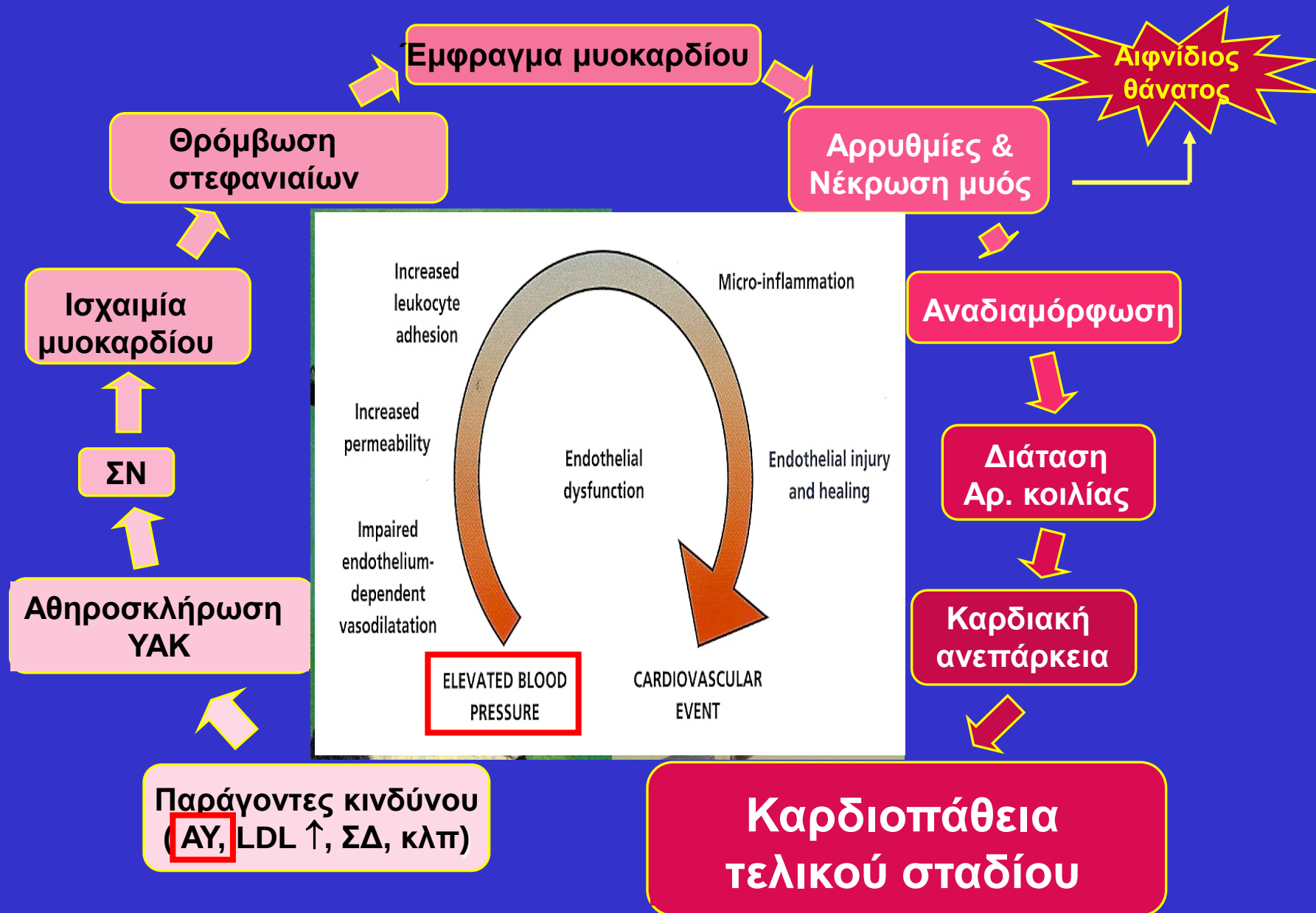
ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

- **Συστηματική, διάχυτη νόσος**
(νεκροτομικές, επιδημιολογικές,
υπερηχογραφικές μελέτες)
- **Εστιακή, προσβάλλοντας**
την έξω πλευρά του
διχασμού της αρτηρίας



Τρισδιάστατη απεικόνιση εικόνας MRI

Εξέλιξη συνηθέστερων καρδιοπαθειών



Απάντηση του ενδοθηλίου στις αιμοδυναμικές διατμητικές τάσεις

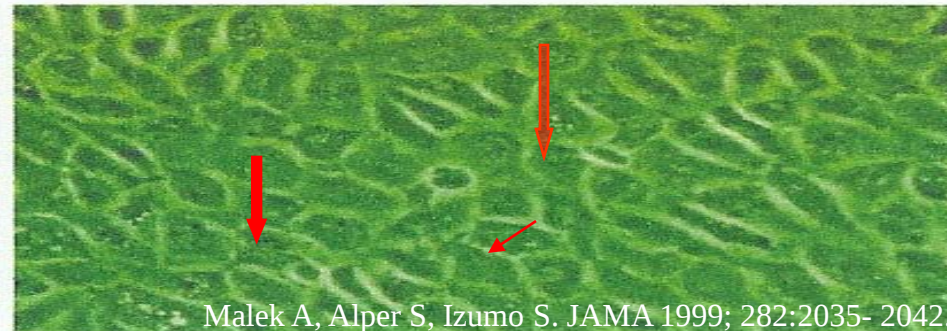
Table: Endothelial Response to Hemodynamic Shear Stress

	Hemodynamic Shear Stress	
	Physiologic Arterial Magnitude ($\tau_s > 15$ dyne/cm ²)	Low Arterial Magnitude ($\tau_s \sim \pm 0-4$ dyne/cm ²)
Endothelial cell morphology	Fusiform aligned	Polygonal unaligned
Endothelial cell function		
Vasoactive agents		
Vasoconstrictors		
ET-1 ¹⁰² /ECE ⁸⁶	Low	High
ACE ⁶⁰	Low	High
Vasodilators		
NO/NO syntase ^{67-69,81-83}	High	Low
PGI ₂ /PGI ₂ synthase ⁶⁶⁻⁸⁴	High	Low
CNP ⁸⁶	High	Low
Adrenomedullin ⁸⁷	High	Low
Antioxidant enzymes		
COX-1, 2 ⁸⁵	High	Low
Mn SOD ⁸⁵	High	Low
Cu/Zn SOD ⁹³	High	Low
Growth regulators		
Growth factor		
PDGF-B ^{78,97}	Low	High
PDGF-A ⁵⁹	Low	High
Growth inhibitor		
TGF- β ⁸⁸	High	Low
Inflammatory mediators		
MCP-1 ¹⁰¹	Low	High
Adhesion molecules		
VCAM-1 ^{100,101,103}	Low	High
Thrombosis/fibrinolysis		
tPA ^{89,90}	High	Low
TM ⁸⁹	Low	High
Endothelial proliferation ⁷⁸	Low	High
Endothelial apoptosis ⁷⁹	Low	High

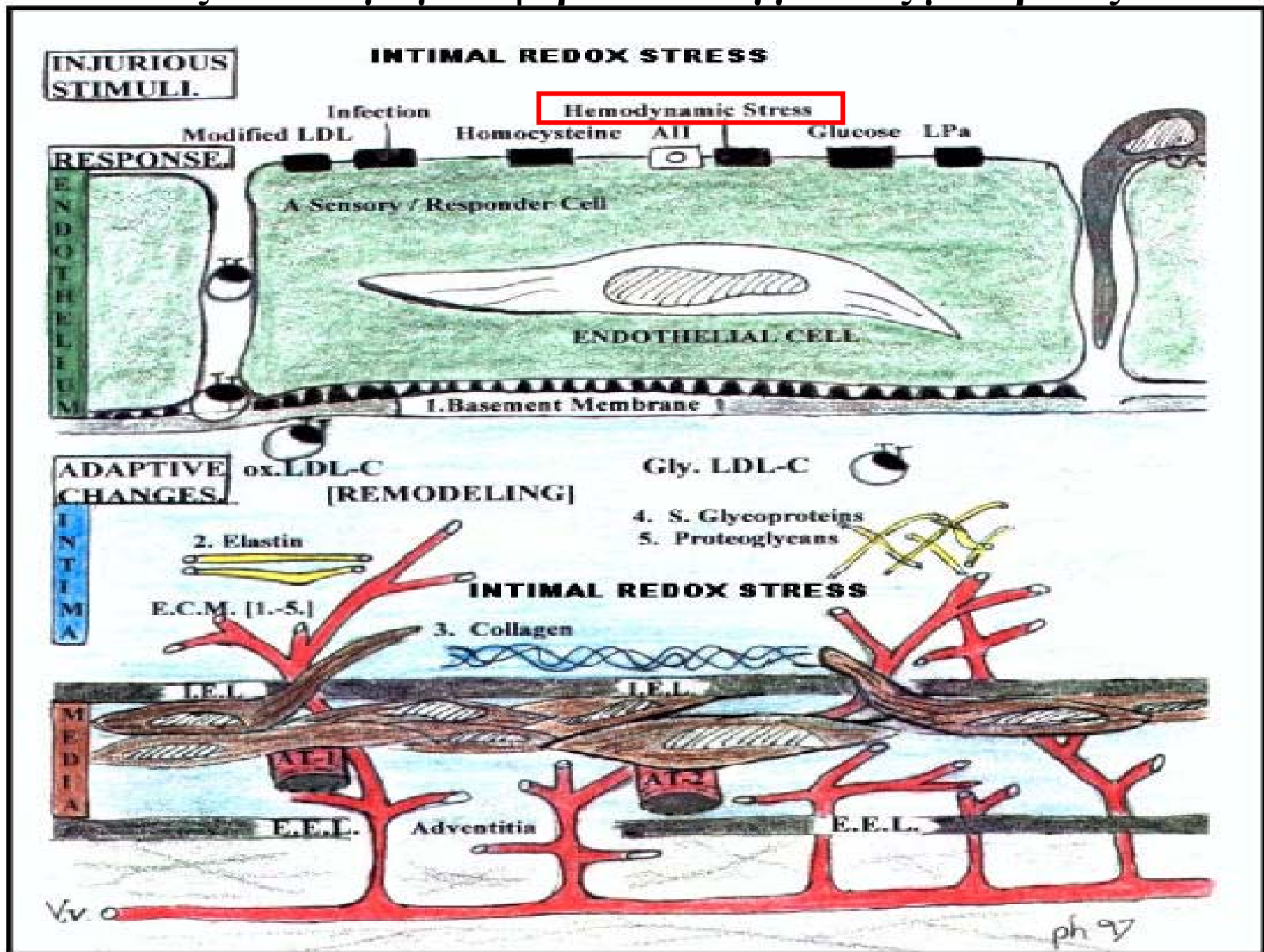
Physiologic Arterial
Hemodynamic Shear Stress
($\tau_s > 15$ dyne/cm²)

Μορφολογία των ενδοθηλιακών κυττάρων
σε διατμητικές τάσεις υγρών

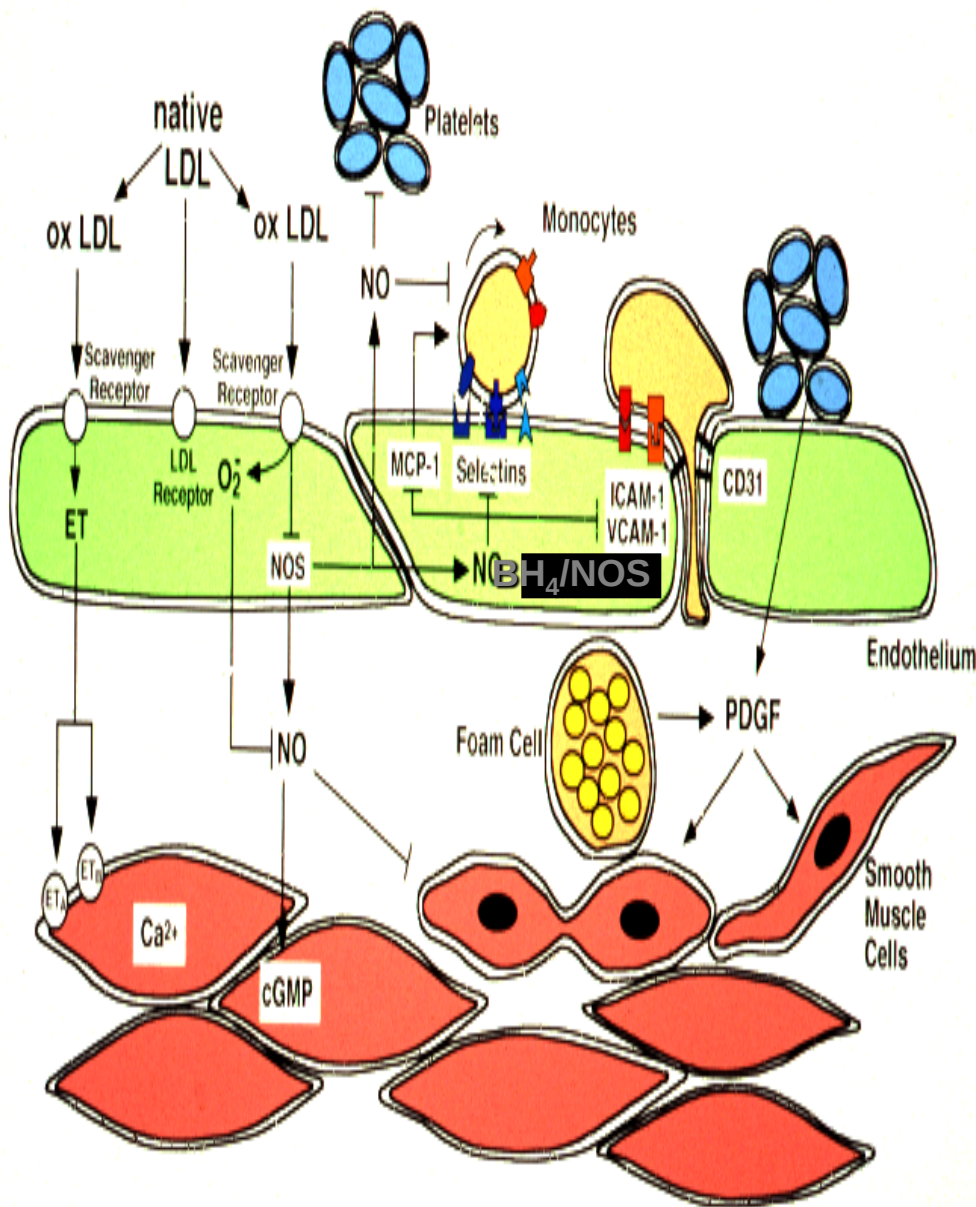
Low Arterial
Hemodynamic Shear Stress
($\tau_s \sim \pm 0-4$ dyne/cm²)



Οξειδοαναγωγικό φορτίο και αγγειακές μεταβολές



Pathogenesis of Arteriosclerosis



Different stages of atherosclerotic plaque development

