

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Für Sie. In Ihrer Region. Der Zukunft verpflichtet.
Pour vous. Dans votre région. Futur oblige.
Per Lei. Nella Sua regione. Affrontiamo assieme le sfide futuro.

Proinflammatorische Monozyten als Risikoparameter für kardiovaskuläre Erkrankungen

Relevanz für die Statin-Therapie?



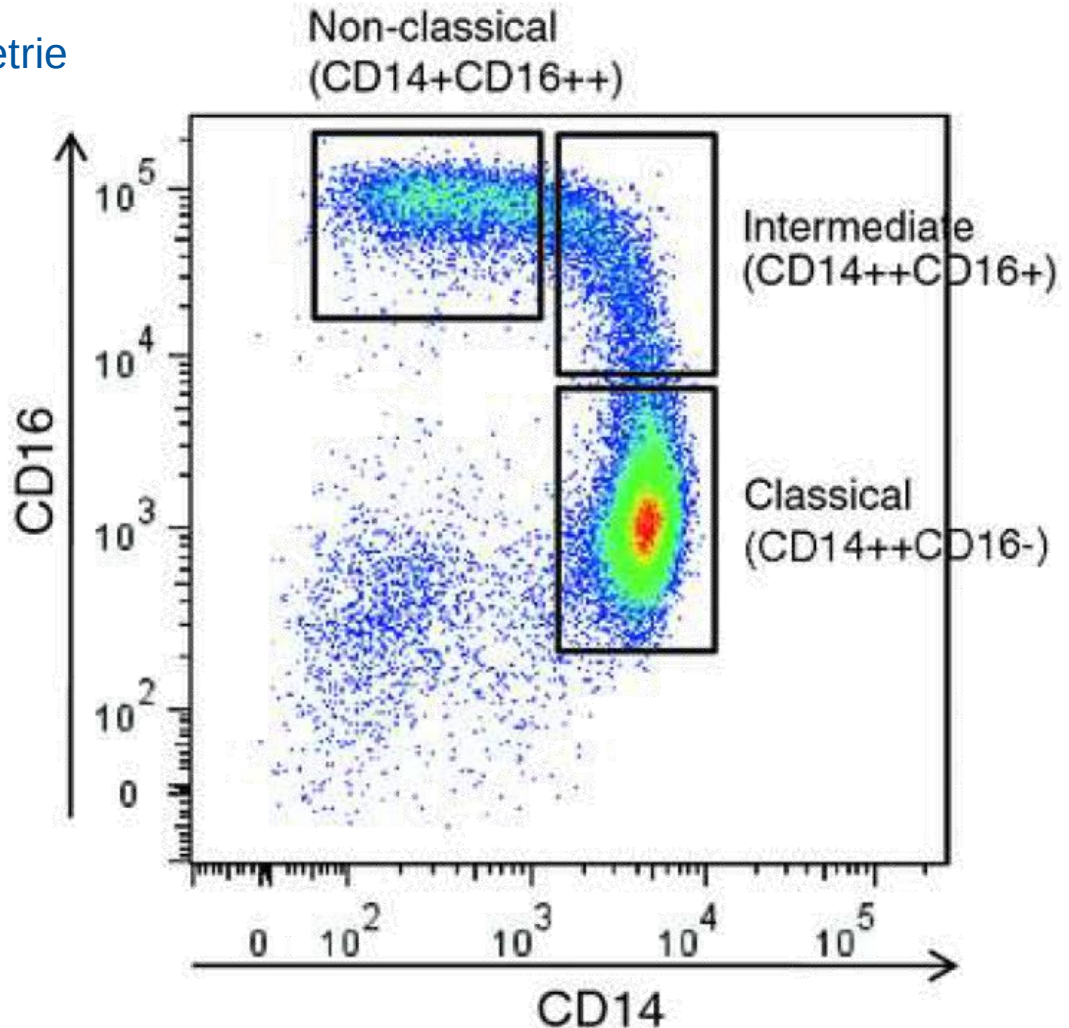
W. Fierz



Monozyten-Subpopulationen

Monozyten werden mittels Flow-Zytometrie
in 3 Subpopulationen unterschieden:

- klassische
- intermediäre = proinflammatorische
- nicht-klassische

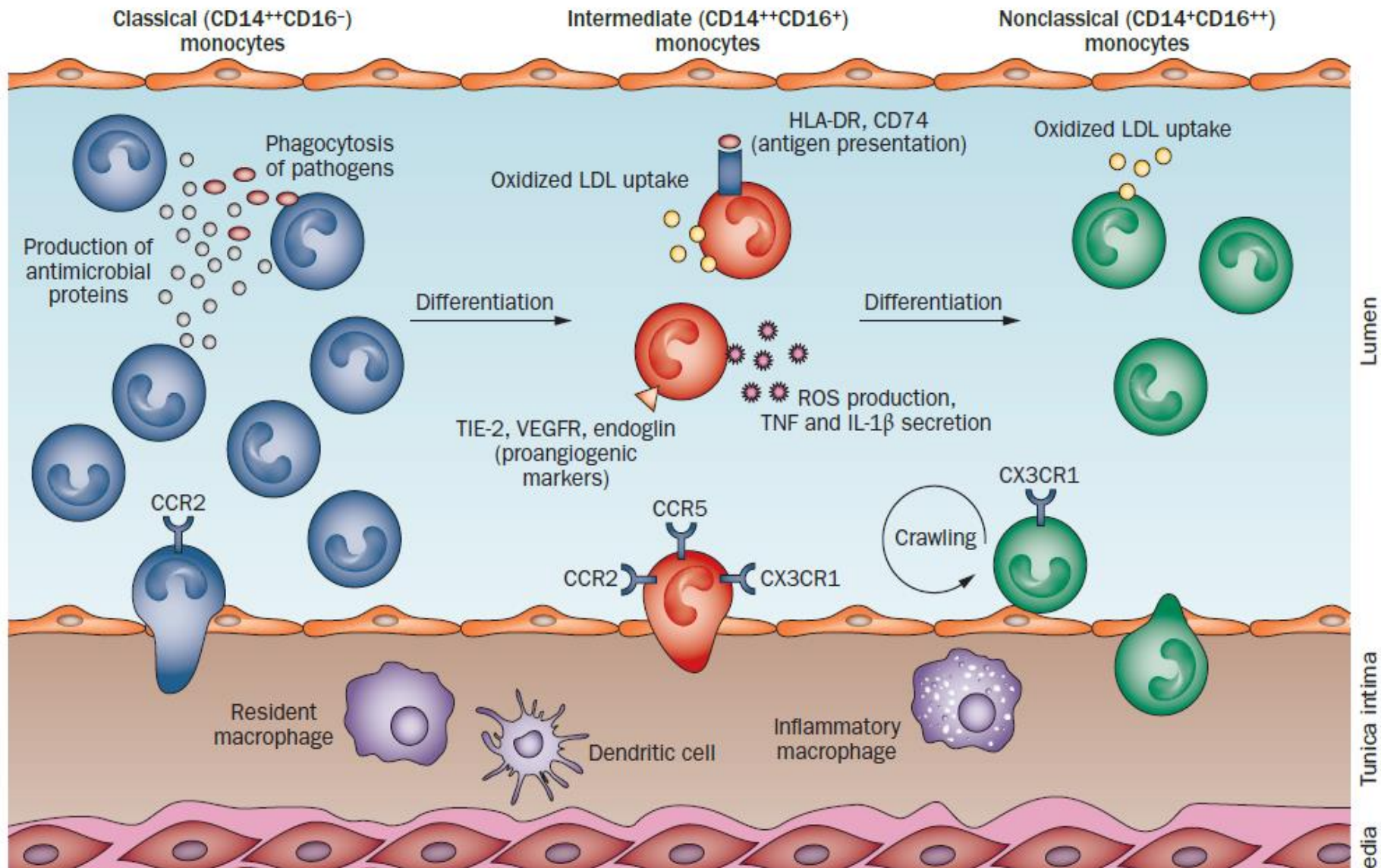


Wong KL et al.
The three human monocyte subsets:
implications for health and disease.
Immunol Res. 2012; 53:41



Monozyten-Subpopulationen

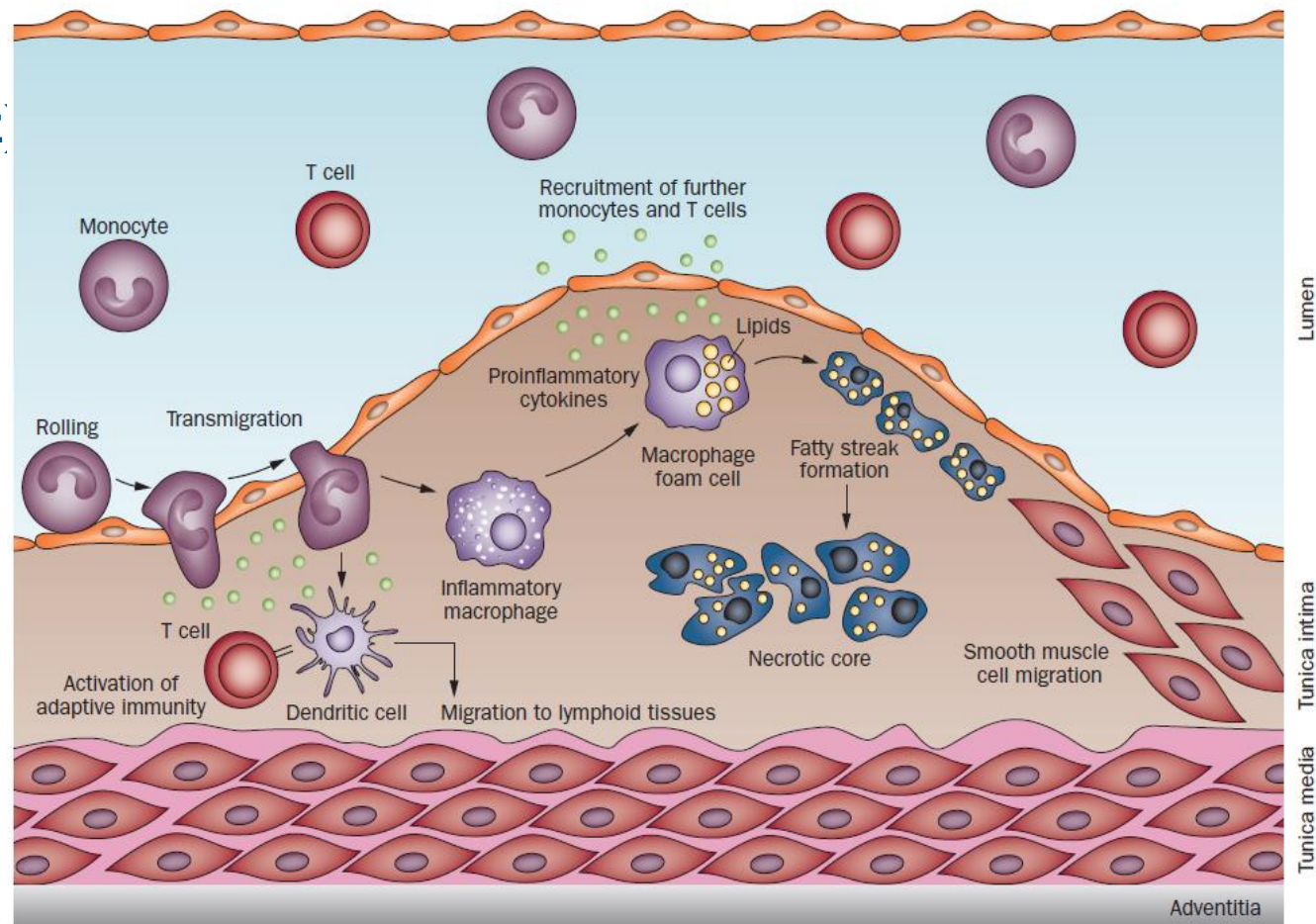
Monozyten	klassische	intermediäre	nicht-klassische
Anteil	ca. 85%	ca. 5%	ca. 10%
Marker	CD14++CD16-	CD14++CD16+	CD14+CD16++
Funktion	Phagozytose	Antigen-Prozessierung / -Präsentation T-Zell Stimulation Produktion von freien Radikalen (ROS) Angiogenese TNF- α and IL-1 β	Hohe Motilität Patrolling/Surveying des Endothels Transmigration





Kardiovaskuläre Erkrankungen

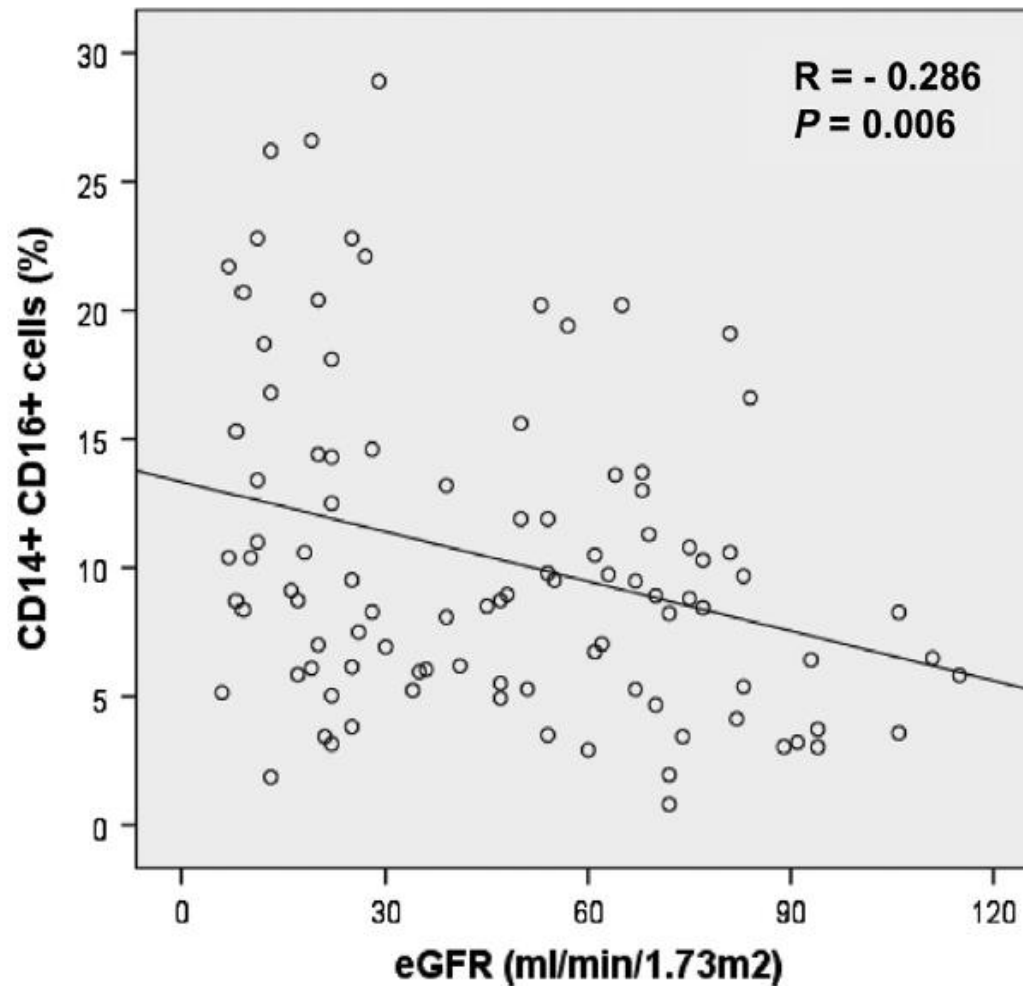
Insbesondere bei
chronischer
Niereninsuffizienz



Heine GH et al. 2012



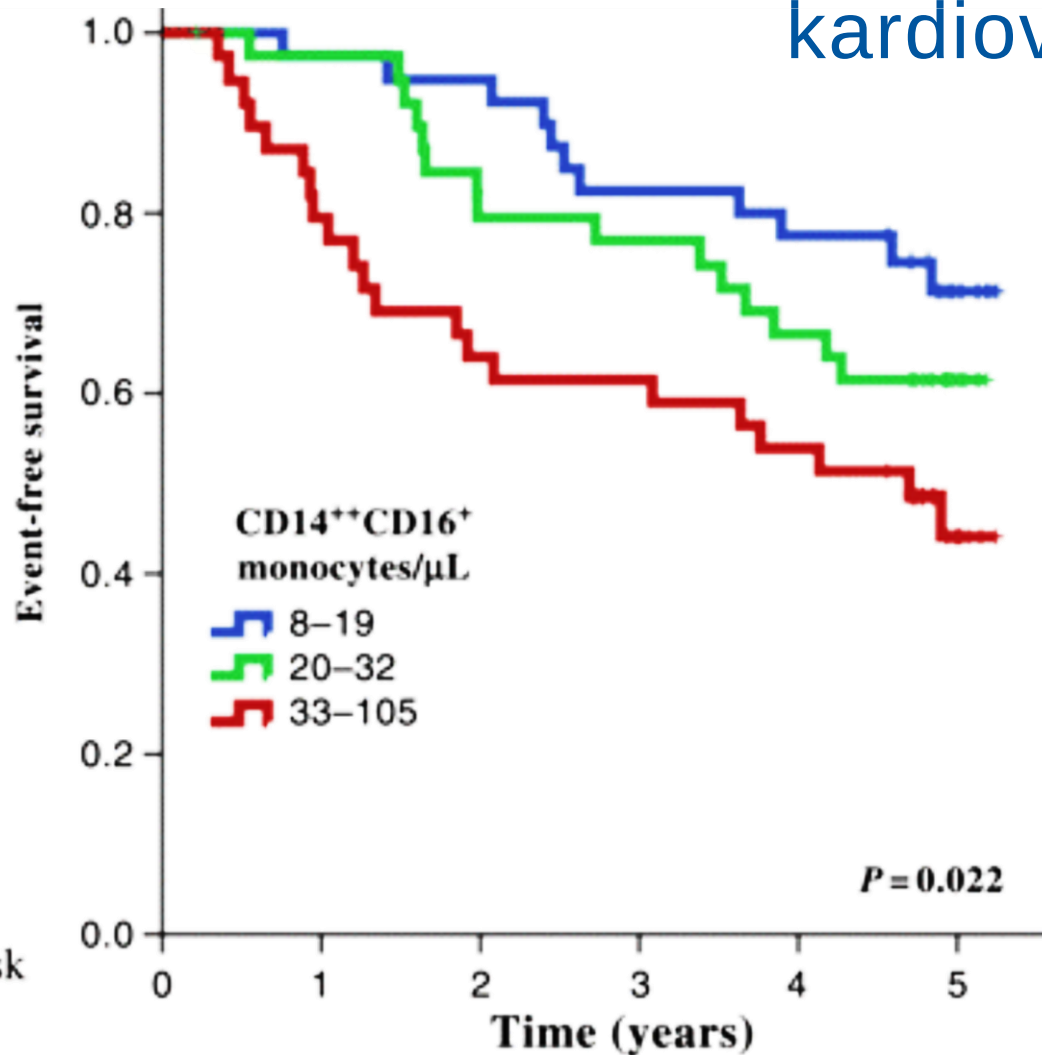
Zusammenhang mit Nierenfunktion





CD14⁺⁺CD16⁺ Monocyten und kardiovaskuläre Ereignisse

Chronische Nierenerkrankung
und Überleben ohne
kardiovaskuläres Ereignis

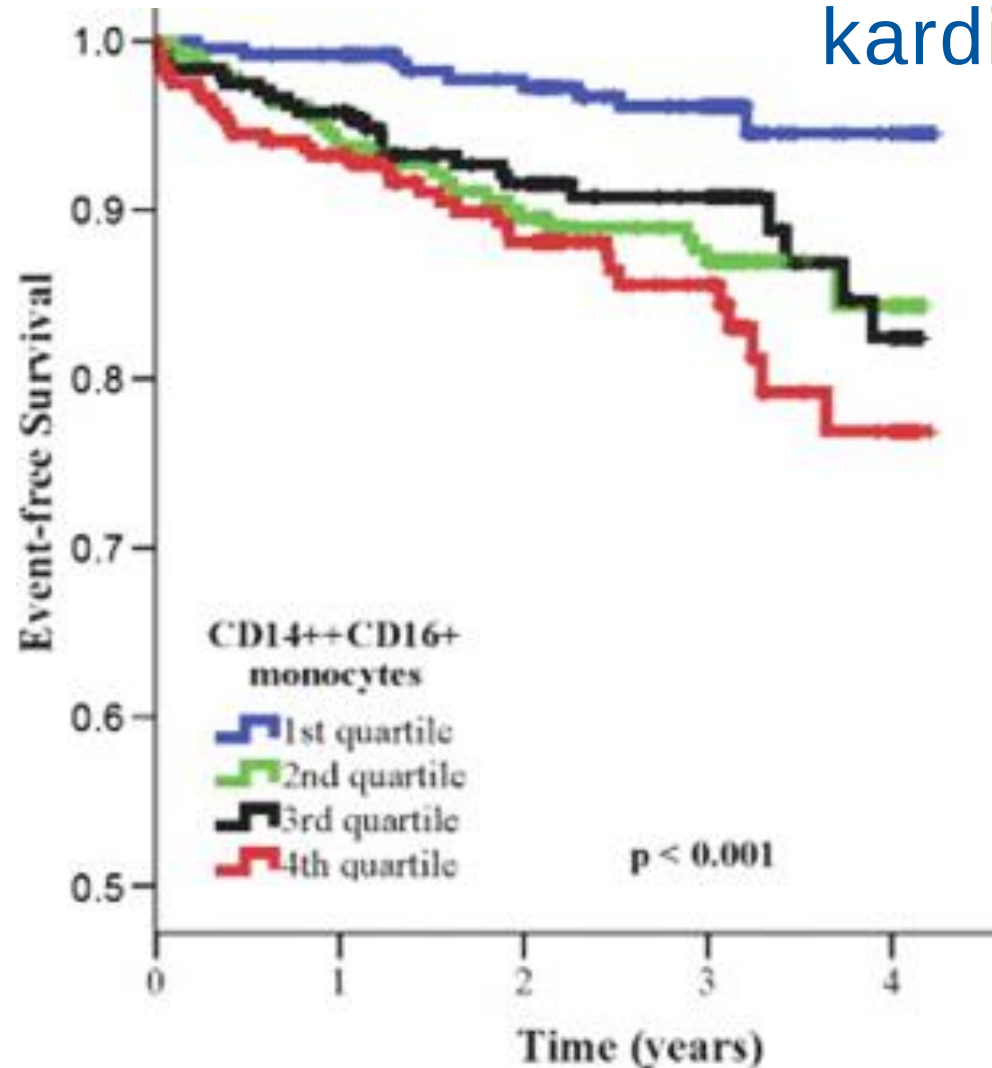


Rogacev, KS et al.
CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes and
cardiovascular outcome
in patients with chronic kidney disease.
Eur. Heart J. 2011; 32, 84.



CD14++CD16+ Monocyten und kardiovaskuläre Ereignisse

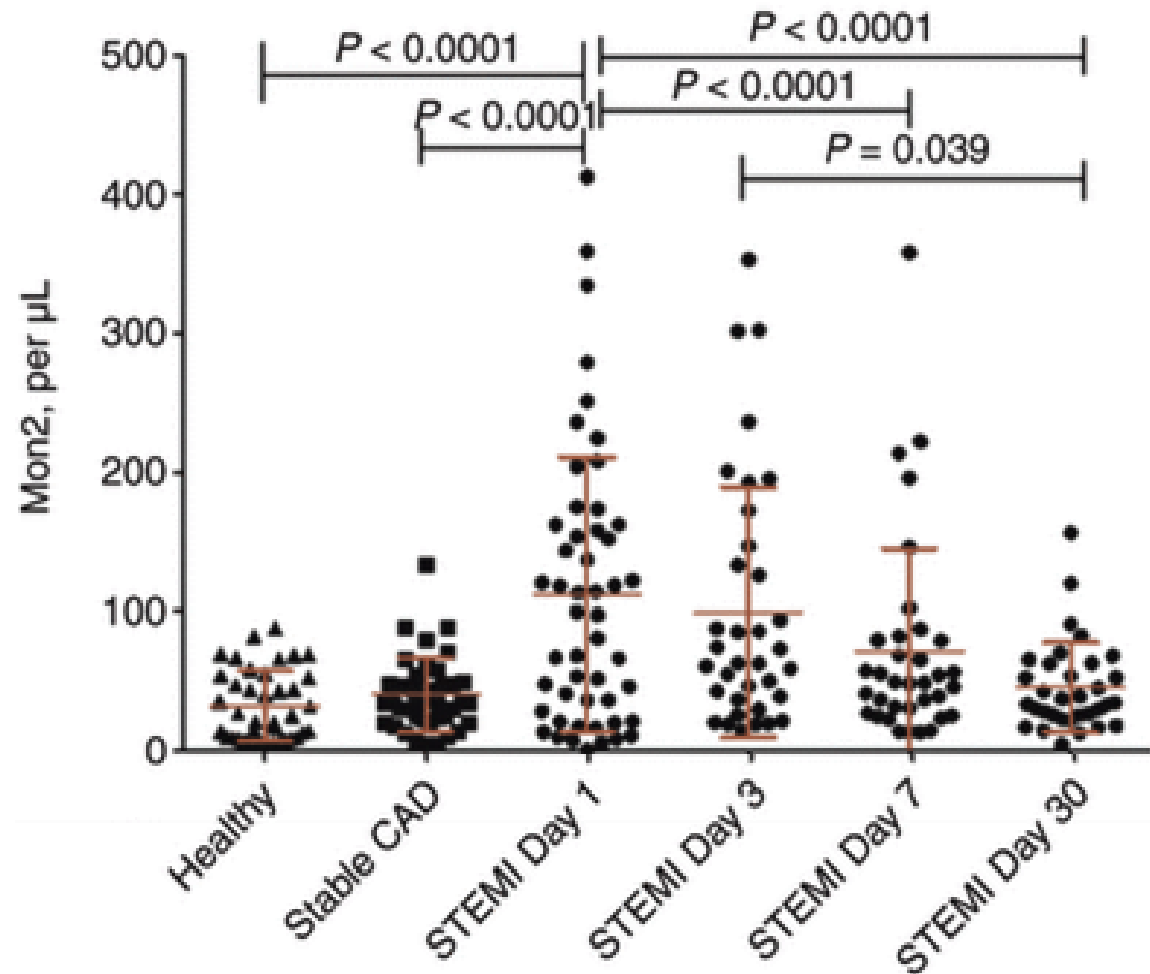
Kardiovaskuläre Mortalität,
akuter Myokardinfarkt oder
nicht-hämorrhagischer
Schlaganfall



Rogacev KS et al.
CD14++CD16+ Monocytes Independently Predict
Cardiovascular Events
A Cohort Study of 951 Patients Referred for Elective
Coronary Angiography
J Am College Cardiology 2012; 60:1512



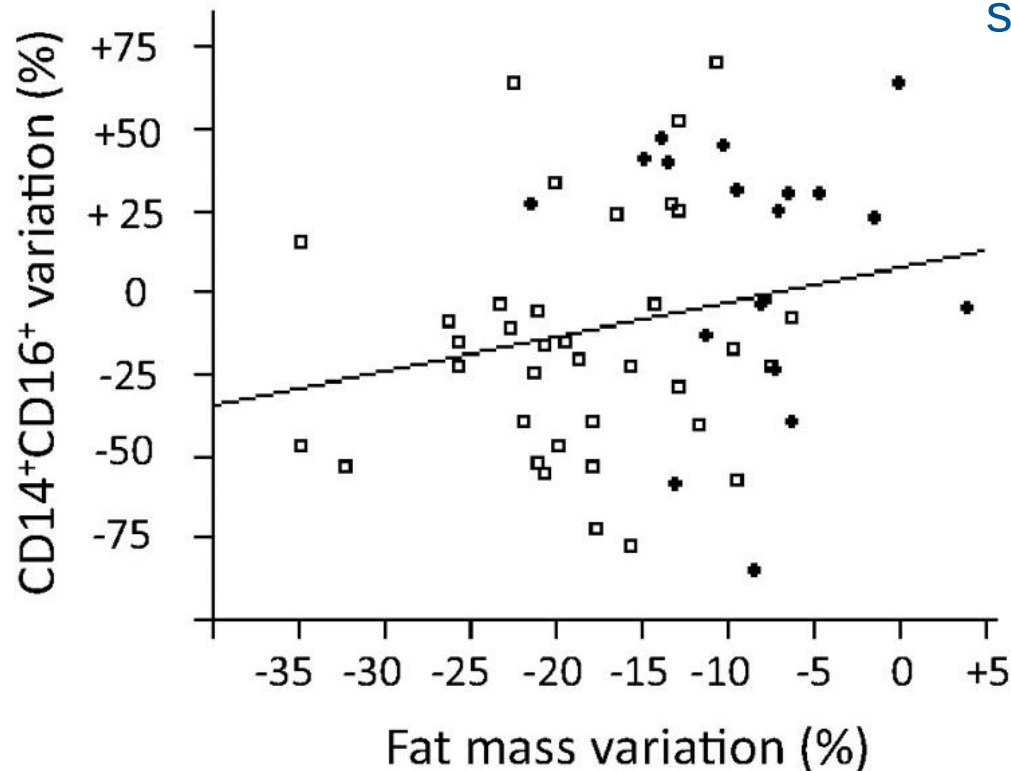
ST-elevation Myokardinfarkt (STEMI)





Kardiovaskulärer Risikoabschätzung bei Übergewichtigen

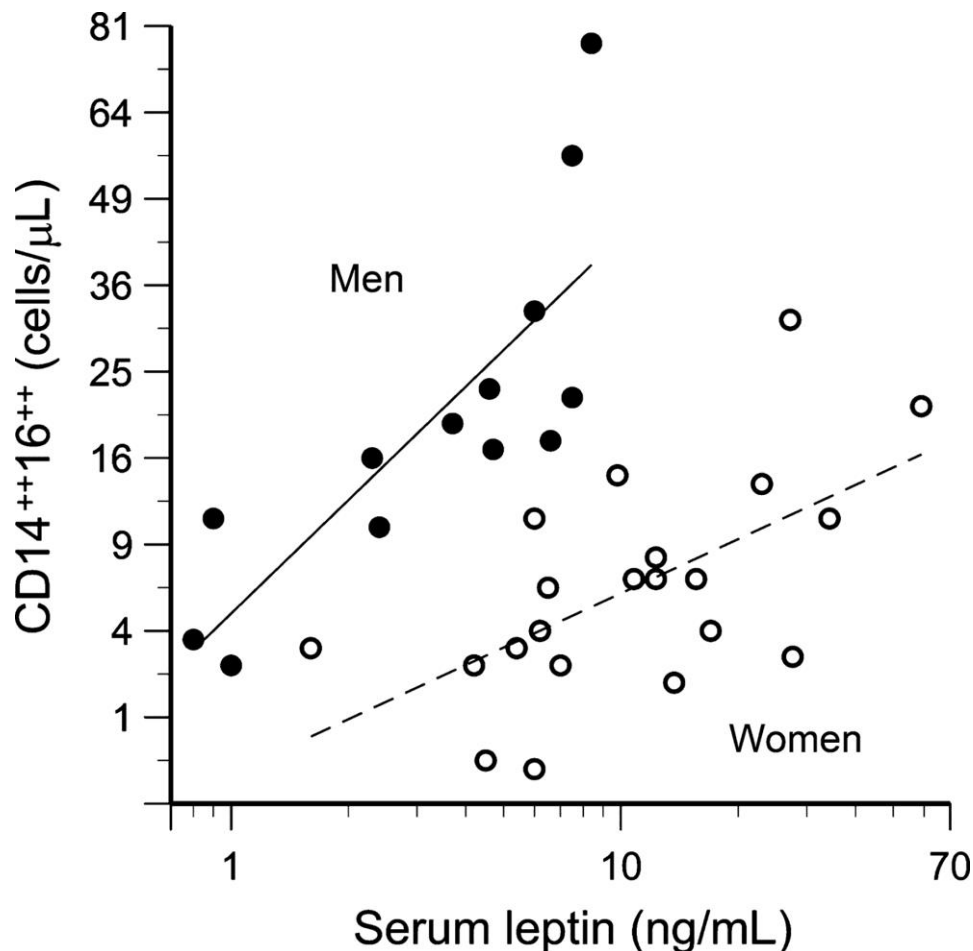
Verminderte CD14⁺CD16⁺ Subpopulation korreliert mit Gewichtsabnahme und reduzierter subklinischer Artherosclerose



Poitou Ch et al.
CD14^{dim}CD16⁺ and CD14⁺CD16⁺ monocytes in obesity and during weight loss - relationships with fat mass and subclinical atherosclerosis
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011; 31:2322



Zusammenhang zwischen Leptin und CD16-Expression auf Monozyten.



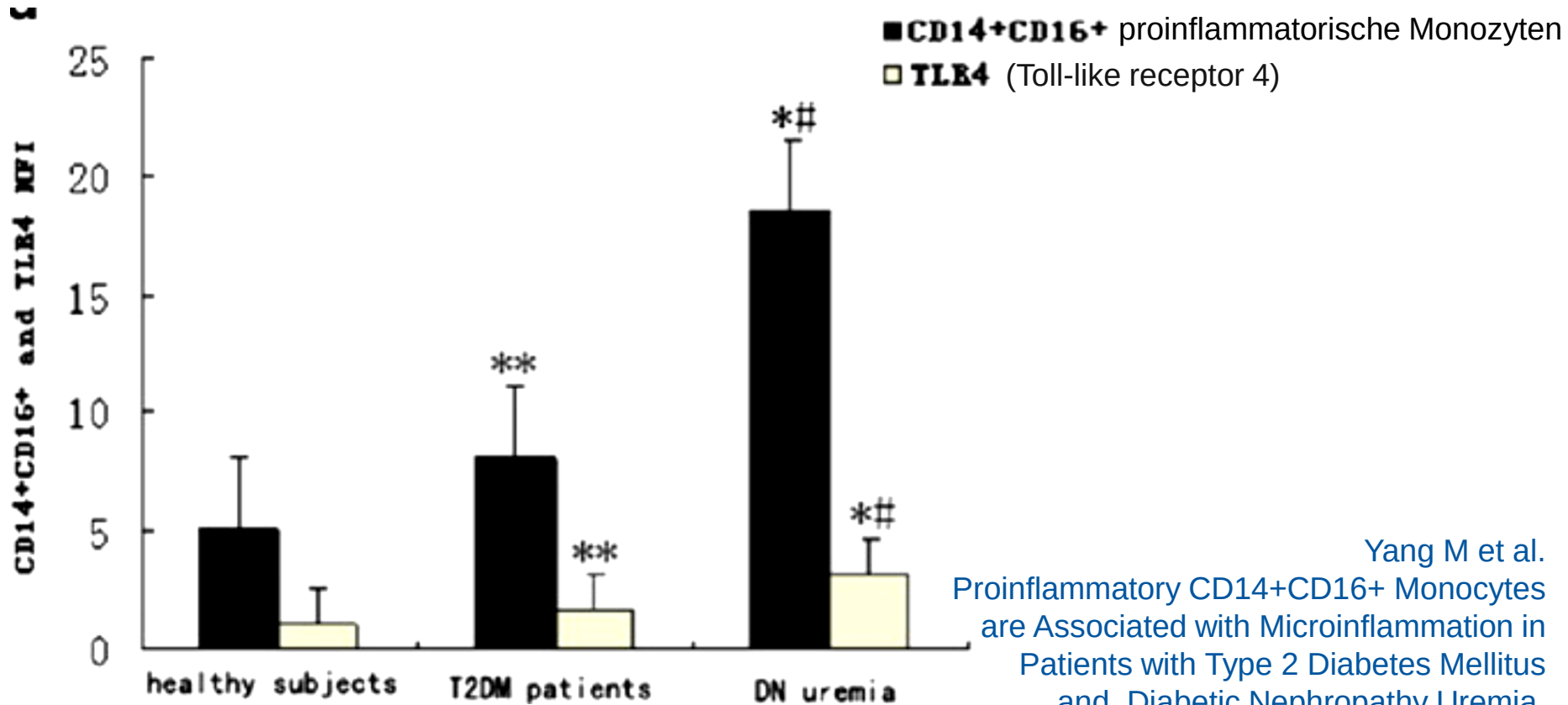
Leptin erhöht die CD16+ Monozyten-Population, Sex-abhängig und in Assoziation mit verminderter vaskulärer Funktion.

Cannon JG et al.
Leptin regulates CD16 expression on human monocytes in a sex-specific manner
Physiol Rep 2014; 2:12177



Diabetes mellitus Typ 2

Auch beim **Diabetes mellitus Typ 2** und diabetischer Nephropathie sind proinflammatorische Monozyten von Bedeutung.

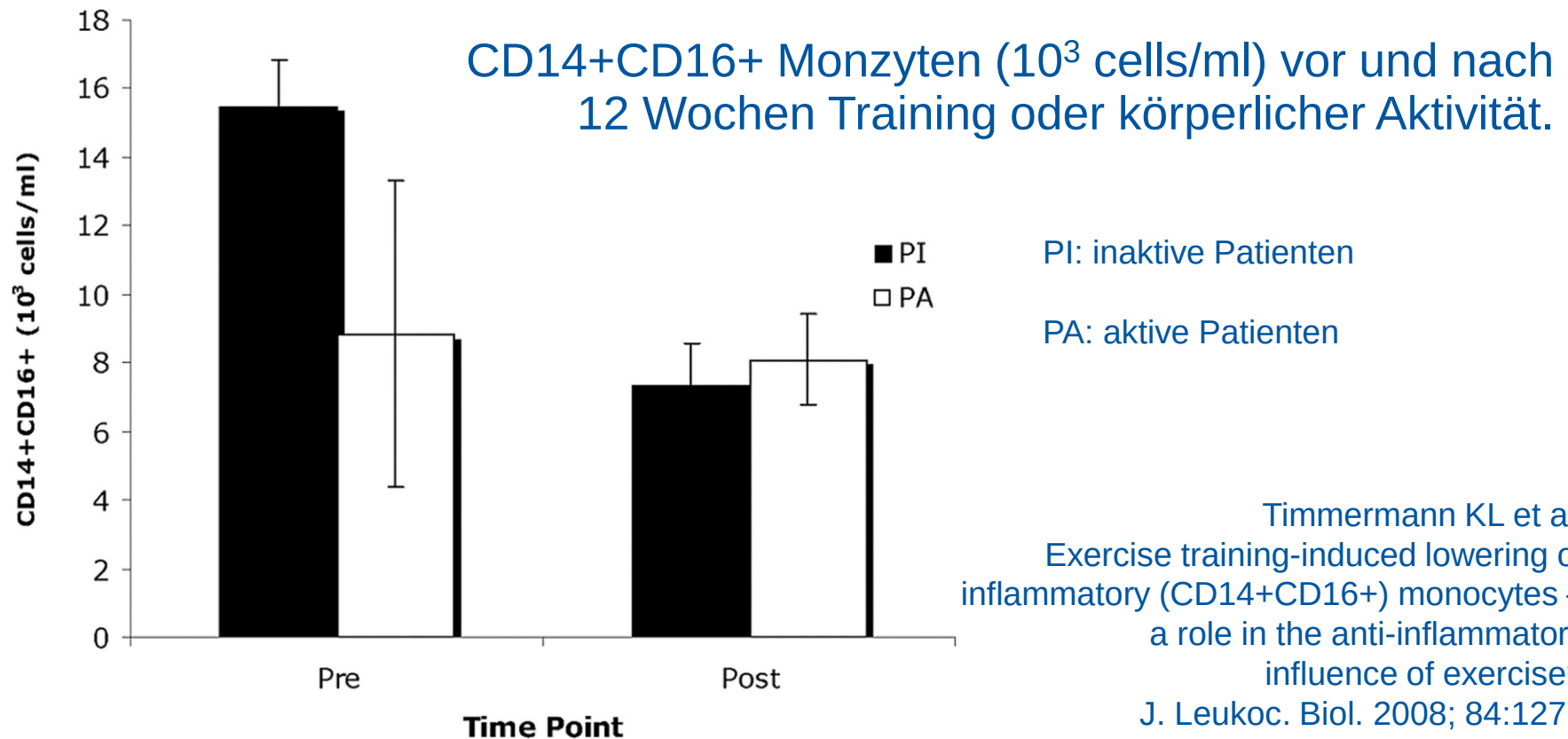


Yang M et al.
Proinflammatory CD14+CD16+ Monocytes
are Associated with Microinflammation in
Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
and Diabetic Nephropathy Uremia.
Inflammation. 2012; 35:388.



Prävention

Körperliche Aktivität und Training scheint einen positiven Effekt auf die Zahl der proinflammatorischen Monozyten zu haben.





Proinflammatorische Monozyten und CRP

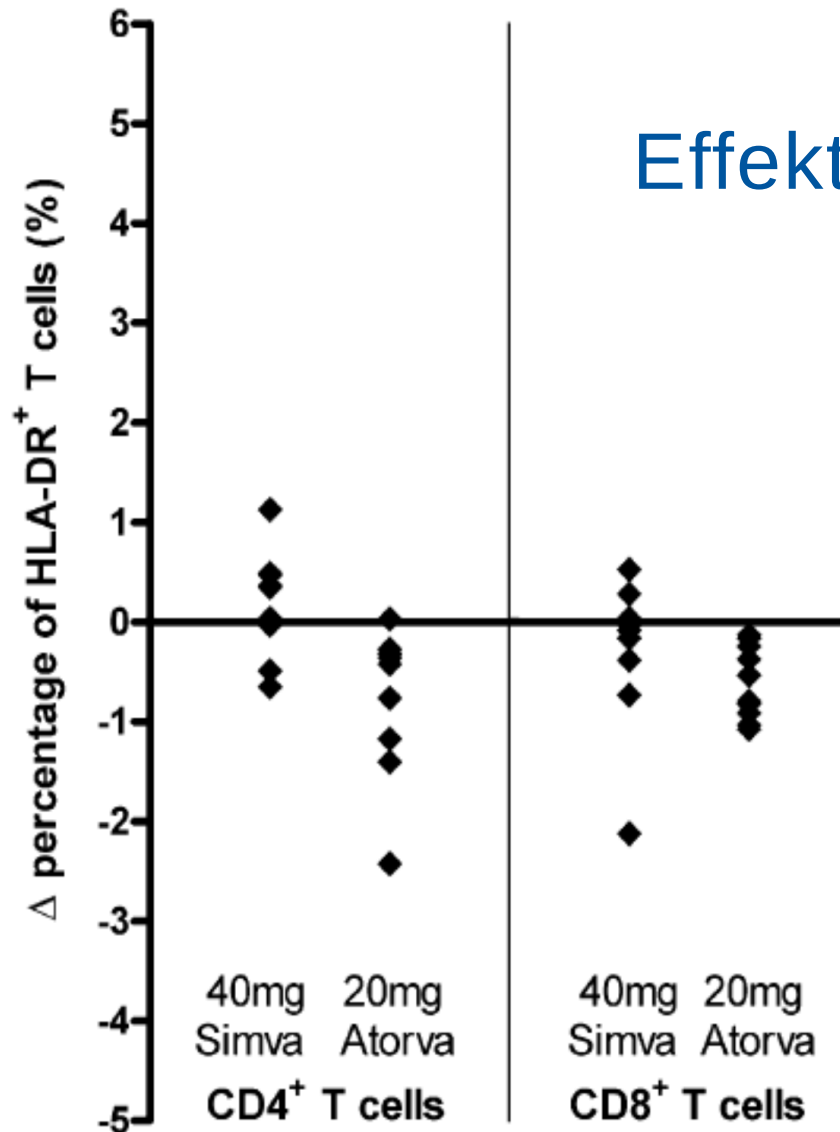
Die proinflammatorische Bedeutung der CD14++CD16+ Monozyten könnte in Zusammenhang mit der bekannten Bedeutung des **CRP** als kardiovaskulärer Risikofaktor stehen:

- Einerseits können die proinflammatorischen Zytokine der CD14++CD16+ Monozyten zur CRP-Erhöhung führen (Schlitt A et al. 2004)
- Andererseits scheint das CRP die Adhäsion von Monozyten an die Gefäßwand zu fördern (Devaraj S et al. 2006)

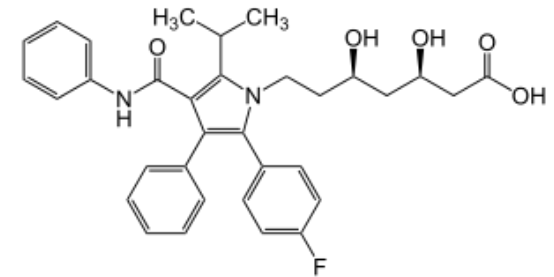
Auch die **genetischen Polymorphismen** bestätigen den Zusammenhang zwischen CRP und CD14 bei der Entstehung von **koronaren Plaques** (Hermann M et al. 2012)



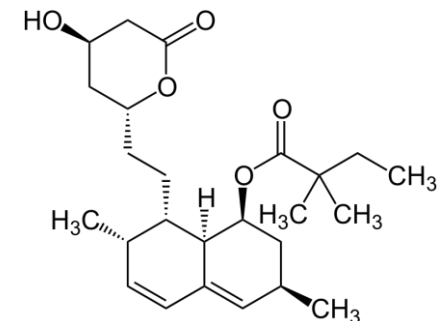
Statin-induzierte Effekte auf T-Zell-Aktivierung



Atorvastatin



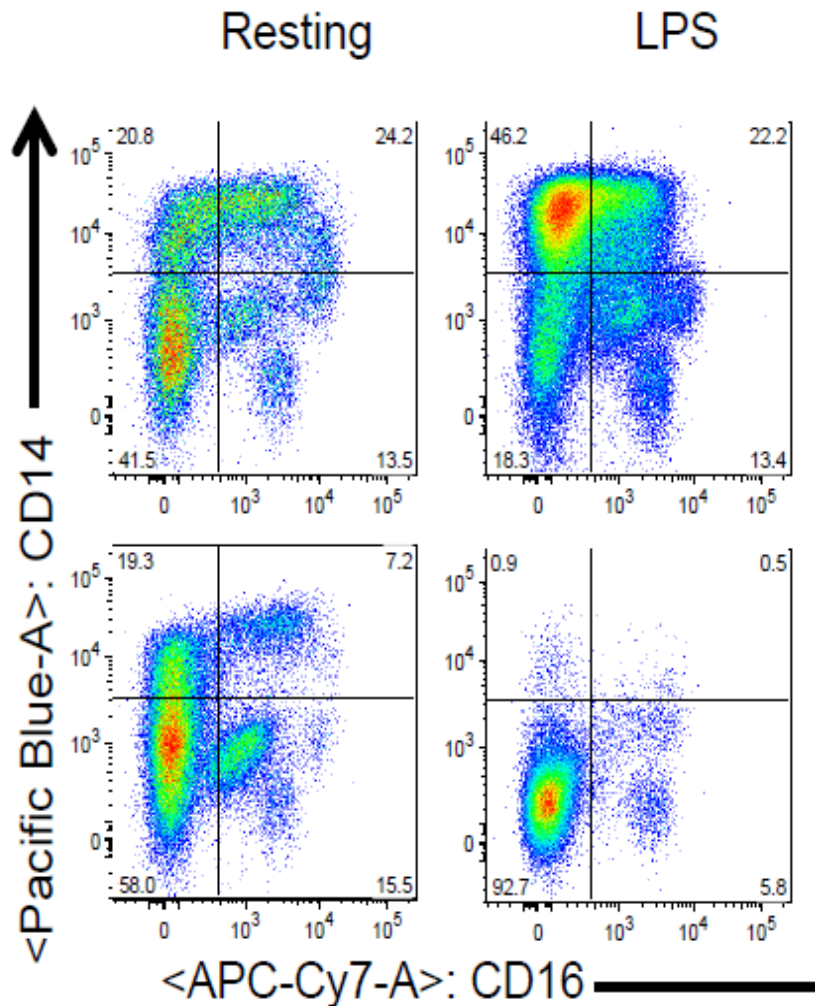
Simvastatin



Fehr T, Kahlert C, Fierz W, et al.
Statin-induced immunomodulatory effects on human T
cells in vivo. *Atherosclerosis*. 2004;175:83.

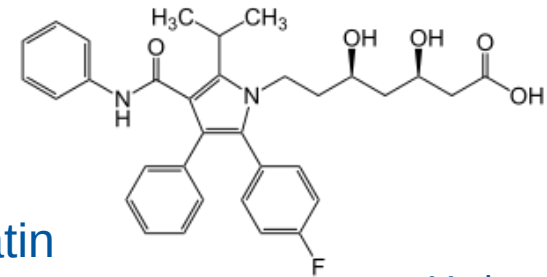


Modulation des Monozyten-Phänotyps durch Statine



Kontrolle

Atorvastatin

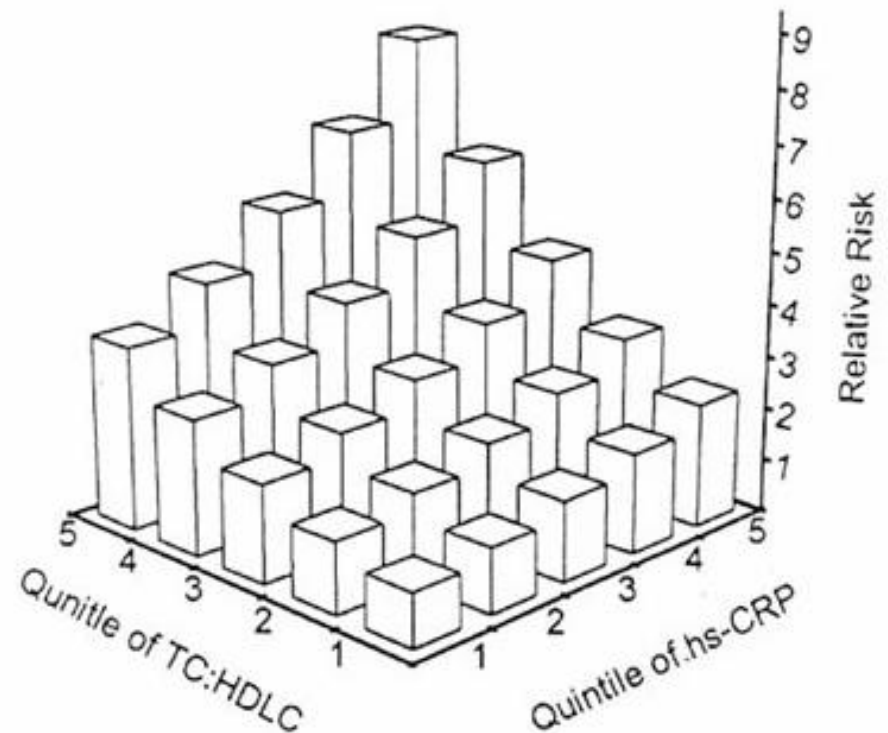
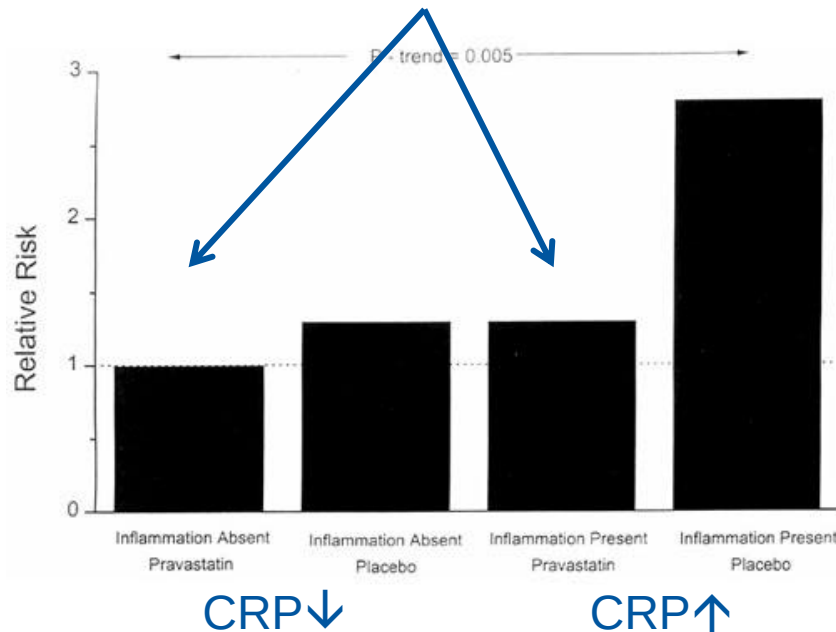
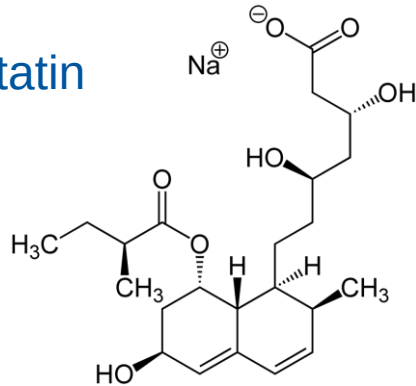


Yadav A et al.
Statin modulation of monocyte
phenotype and function:
implications for HIV-1-associated
neurocognitive disorders.
J Neurovirol. 2016; 22:584



Anti-inflammatorische Wirkung von Statinen

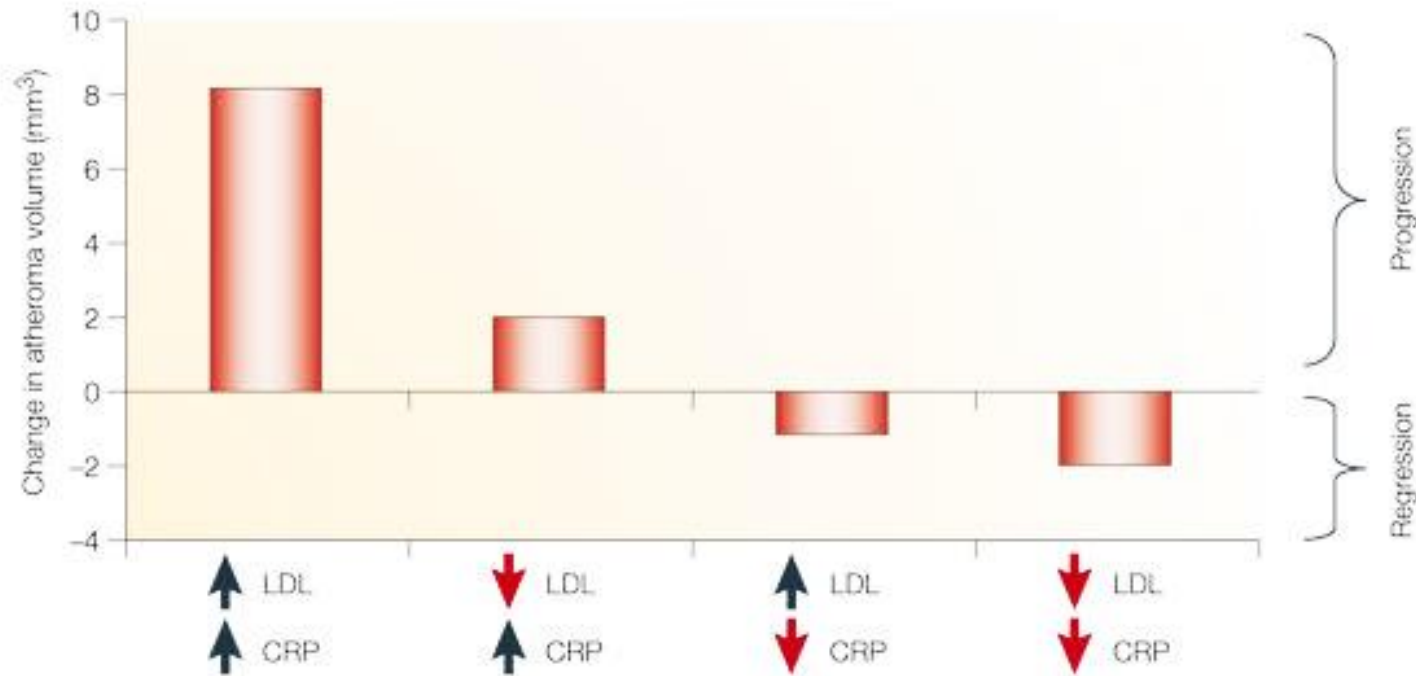
Pravastatin



Blake GJ & Ridker PM.
Are statins anti-inflammatory?
Curr Control Trials Cardiovasc Med 2000;1:161



Anti-inflammatorische Wirkung von Statinen



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Drug Discovery

Jain MK & Ridker PM.
Anti-Inflammatory Effects of Statins:
Clinical Evidence and Basic Mechanisms.
Nat Rev Drug Discov 2005; 4:977



Zusammenfassung

- Proinflammatorische Monozyten korrelieren mit dem kardivaskulären Risiko.
- Präventive Massnahmen wie körperliche Aktivität und Gewichtsabnahme reduzieren die proinflammatorischen Monozyten.
- Unterschiedliche Statine haben unterschiedliche anti-inflammatorische Wirkung.
- Statine sollten gemäss inflammatorischem Risiko-Anteil (CRP, proinflammatorische Monozyten) ausgewählt werden. Es fehlen aber noch diesbezügliche klinische Studien.

Schönbeck U & Libby P.
Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase
inhibitors: statins as antiinflammatory agents?
Circulation. 2004;109(21 Suppl 1):II18-II26.