

ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Ορισμός - Ιστορική αναδρομή

*Γ. Κολοβού,
Δ.Φ. Κόκκινος*

Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών και τα νοσήματά τους φαίνονται σε πολλούς ιατρούς δυσνόητα και περίπλοκα. Επίσης, λίγοι ιατροί γνωρίζουν ότι η οικογενής υπερχοληστερολαιμία είναι η πιο συχνή συγγενής νόσος, έχοντας την ίδια περίπου συχνότητα με τον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη. Πρόκειται για γενετική νόσο που κληρονομείται με επικρατούντα χαρακτήρα. Συχνά διαγιγνώσκεται από απλά κλινικά ευρήματα και έχει υψηλή θνησιμότητα: 60% των ανδρών ετεροζυγωτών χωρίς θεραπεία πεθαίνουν πριν τα 60 τους χρόνια.

Οι λιποπρωτεΐνες περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1771 από τον Hewson, ο οποίος περιέγραψε την εμφάνιση των χυλομικρών στη λέμφο και την είσοδό τους στο αίμα μετά από γεύμα πλούσιο σε λίπη. Βρήκε επίσης ότι αυτά δεν υπήρχαν στα περισσότερα άτομα που νήστευαν. Είχε ακόμη προσέξει ότι μετά το φαγητό το πλάσμα ορισμένων ατόμων παρέμενε θολό και ωχρό και σπανίως έως και γαλακτώδες για μεγάλο διάστημα. Αναγνώρισε δηλαδή και άλλες λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια όπως οι πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL). Ο Chevreul στη Γαλλία περιέγραψε πρώτος τη χοληστερόλη το 1816. Έδωσε αυτή την ονομασία από τις ελληνικές λέξεις χολη+στερο, χοληστερίνη. Αργότερα, όταν βρέθηκε ότι το μόριό της περιέχει υδροξύλιο η ονομασία τροποποιήθηκε σε χοληστερόλη. Το 1830 ο Christison στην Αγγλία ανίχνευσε τις πλούσιες σε χοληστερόλη λιποπρωτεΐνες. Ο Vogel το 1845 ανακάλυψε ότι η αθηρωματική πλάκα περιέχει κατ' εξοχήν χοληστερόλη. Το 1851 οι Addison και Gull περιέγραψαν τα ξανθελάσματα και

τα ξανθώματα. Ερευνητικές μελέτες για τα λιπίδια του αίματος και την αθηροσκλήρωση άρχισαν το 1913 από τον Anitschkow ο οποίος υποστήριζε ότι δεν υπάρχει αθήρωμα χωρίς χοληστερόλη. Από τότε έχουν δοθεί τρία βραβεία Nobel για τη χοληστερόλη. Το τελευταίο δόθηκε στους MS Brown και JL Goldstein το 1985 για την ανακάλυψη των υποδοχέων των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών.

Η διαπίστωση κατά τα τελευταία έτη ότι οι λιποπρωτεΐνες παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση προς την κύρια αιτία θανάτου, τις νόσους καρδιάς-αγγείων, καθιστά την απόκτηση ορισμένων βασικών γνώσεων επιτακτική. Στο βιβλίο αυτό προσπαθούμε να παραθέσουμε τις βασικές αυτές γνώσεις, με όσο το δυνατόν απλούστερο τρόπο, για το μεγάλο αυτό κεφάλαιο της ιατρικής.

Παθοφυσιολογία της αθηρογένεσης

Μ. Γραββάνης

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρόλο που τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της αθηροσκλήρωσης μελετώνται εδώ και έναν αιώνα, περισσότερα στοιχεία για την παθογένεση και την παθοφυσιολογία της έχουν προκύψει πρόσφατα. Η προσπάθεια ανεύρεσης της προέλευσης της αθηροσκλήρωσης από την εξέταση θρομβωτικής ουλοποιημένης στεφανιαίας αρτηρίας ξεκίνησε μέσω νεκροψίας στην αιγυπτιακή μούμια.

Κατά τη δεκαετία του '70, οι Ross και Glomset υποστήριξαν για πρώτη φορά την υπόθεση "απάντηση σε τραύμα". Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, οι αθηρωματικές αλλοιώσεις αντικατοπτρίζουν μία χρόνια μορφή φλεγμονώδους-ινωδοπαραγόμενης απάντησης του αρτηριακού τοιχώματος στα διάφορα τραύματα. Πρόκειται για προστατευτική αντίδραση του οργανισμού, η οποία σε υπερβολή προάγει την έναρξη της νόσου.

Για πολλά χρόνια τώρα, ένας αριθμός παραγόντων κινδύνου έχει εδραιωθεί για την αθηροσκλήρωση όπως είναι η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση, καθώς επίσης και άλλοι επιπρόσθετοι παράγοντες, τους οποίους όμως δεν μπορέσαμε να τους συνδέσουμε με έναν κοινό παθογενετικό μηχανισμό.

Υπάρχει ωστόσο επαρκής ένδειξη ότι η ρύθμιση σε επίπεδο δραστηκότητας μίας συγκεκριμένης ομάδας ενδοθηλιακών μεταγραφικών παραγόντων ύστερα από οξειδωτικό ερέθισμα ίσως να αποτελεί έναν πιθανό μηχανισμό που συνδέει τους παραπάνω ποικίλους παράγοντες με τη δημιουργία μη λειτουργικού ενδοθηλίου και την έναρξη της αθηροσκλήρωσης. Έχοντας όμως συμπεριλάβει όλους τους παράγοντες κινδύνου, η υπολειμματική διαφορά υπερβαίνει το 50%. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι άγνωστοι ακόμα αλλά και ισχυροί γενετικοί παράγοντες μπορεί να καθορίζουν την ευαισθησία ή την αντίσταση του ατόμου στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.

2

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

Ένα μη λειτουργικό ενδοθήλιο μπορεί να οδηγήσει σε:

- 1) πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων,
- 2) δημιουργία συνδετικού ιστού,
- 3) συσσώρευση μονοκυττάρων/μακροφάγων,
- 4) λεμφοκυτταρική διείσδυση και
- 5) ποικίλη ενδο- και εξω-κυτταρική συσσώρευση των λιπιδίων και τελικά αθηρωματικές στενώσεις (1).

Το ενδοθήλιο είναι υπεύθυνο για πολλούς μηχανισμούς, κυρίως ομοιοστατικούς. Αυτοί περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της θρόμβωσης και της θρομβόλυσης, τις αλληλεπιδράσεις των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων με το αγγειακό τοίχωμα και, τέλος, τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου μέσω της έκκρισης αγγειοδιασταλτικών (π.χ. οξειδιο του αζώτου) και αγγειοσυσταλτικών (π.χ. ενδοθηλίνη-1) ουσιών. Κατά τον τραυματισμό του ενδοθηλίου, η έκθεση του υπο-ενδοθηλιακού στρώματος στην κυκλοφορία του αίματος προάγει την εναπόθεση αιμοπεταλίων ως αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων με γλυκοπρωτεϊνικούς υποδοχείς και τον παράγοντα von Willebrand. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες από τους α-κόκκους. Η ενεργοποίηση της διαδικασίας της πήξης του αίματος συνεπάγεται την αύξηση της ενεργότητας της θρομβίνης, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και τη δημιουργία ινικής. Η θρομβίνη μπορεί και προκαλεί μίτωση των λείων μυϊκών κυττάρων και των ινοβλαστών και διεγείρει την έκκριση αυξητικών παραγόντων από τα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα. Η θρομβίνη, επίσης, δρα και ως χημειοτακτική ουσία για τα μονοκύτταρα και τα φλεγμονώδη κύτταρα και επηρεάζει την έκφραση του προσκολλητικού μορίου (VCAM-1) (2,3). Σύμφωνα με τα όσα γνωρίζουμε, τουλάχιστον δύο μηχανισμοί προϋποθέτουν τη διαδικασία έναρξης της αθηρογένεσης:

- 1) η ενισχυμένη ενδοθηλιακή προσπέλαση της LDL, η οποία συσσωρεύεται στον υπο-ενδοθηλιακό χώρο που είναι πλούσιος σε πρωτεογλυκάνες και
- 2) η συνάθροιση μονοκυττάρων στον έσω χιτώνα, διαδικασία που ενισχύεται από μικρές περιόδους υπερλιπιδαιμίας.

Η δυναμική ισορροπία μεταξύ του πλάσματος και της συγκέντρωσης των λιποπρωτεϊνών στον έσω χιτώνα, το οξειδωτικό δυναμικό του έσω χιτώνα, το μέγεθος της συνάθροισης των μονοκυττάρων/μακροφάγων και η ικανότητα της αντίστροφης μεταφοράς της χοληστερόλης αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη αθηρωματικών αλλοιώσεων. Η διαδικασία της αθηρογένεσης επιταχύνεται με την κυτταρική νέκρωση και την ταυτόχρονη απελευθέρωση λιπιδίων και λυσοσωμικών ενζύμων από τα κύτταρα, διότι προκαλείται επιπλέον τραυματισμός στα γύρω κύτταρα του έσω χιτώνα και στην ενδοκυττάρια ουσία, με αποτέλεσμα μία δεύτερη σειρά αντιδρά-

σεων της φλεγμονώδους απάντησης στον έσω χιτώνα της αρτηρίας. Έρευνες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η ανάπτυξη των αθηρωματικών αλλοιώσεων αποτελείται από περιόδους ενεργοποίησης και από λανθάνουσες περιόδους. Για παράδειγμα, ο τραυματισμός της πλάκας (ρήξη) συχνά ακολουθείται από επιδιόρθωση και ίσως από περαιτέρω ανάπτυξη.

Για να κατανοήσει ο αναγνώστης τη διαδοχική διαδικασία της αθηρογένεσης θα ακολουθήσει μία λεπτομεριακή περιγραφή του μηχανισμού δημιουργίας μερικών από τις κλασικές αθηρωματικές αλλοιώσεις, όπως είναι οι λιπώδεις γραμμώσεις.

Οι λιπώδεις γραμμώσεις είναι λεπτές, κιτρινωπές αλλοιώσεις κατά μήκος του έσω χιτώνα (**Εικόνα 1**). Τα αφρώδη κύτταρα περιέχουν εστεροποιημένη και ελεύθερη χοληστερόλη. Την πλειοψηφία των αφρωδών κυττάρων την αποτελούν τα μακροφάγα, ενώ μερικά κύτταρα αναγνωρίζονται ως λεία μυϊκά (**Εικόνα 2**). Ωστόσο, όσο αναπτύσσονται οι αλλοιώσεις, τα λεία μυϊκά κύτταρα επικρατούν. Επιπρόσθετα, εντοπίζονται και T-λεφοκύτταρα. Σε αντίθεση με την αθηρωματική πλάκα, ένα μόνο μικρό ποσό λιπιδίων βρίσκεται εξωκυτταρικά στις λιπώδεις ραβδώσεις.

Οι λιπώδεις γραμμώσεις επεκτείνονται και αναπτύσσονται με συνεχή χημειοτακτική μετανάστευση επιπλέον μονοκυττάρων στον έσω χιτώνα. Η διαδικασία αυτή ενισχύεται περαιτέρω από τη μετανάστευση λείων μυϊκών κυττάρων. Ακόμα δεν έχει ξεκαθαριστεί αν μία λιπώδης ράβδωση στην αορτή παραμένει αβλαβής ή ακόμα και αν εξαφανίζεται. Όσον αφορά τα στεφανιαία αγγεία, οι λιπώδεις ραβδώσεις μπορεί να εξελιχθούν σε ινώδη πλάκα (4).

Όπως φαίνεται στις **Εικόνες 1** και **2**, υπάρχει μία μορφολογική ενδοθηλιακή ακεραιότητα στις λιπώδεις γραμμώσεις. Αυτό όμως δεν αποκλείει λειτουργικές (ενεργοποίηση) αλλαγές στο ενδοθήλιο. Το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο παράγει ένα ευρύ φάσμα προσκολλητικών μορίων (σελεκτίνες, ιντεγκρίνες και κυτοκίνες) τα οποία ενισχύουν την προσκόλληση των μονοκυττάρων.

ΕΙΚΟΝΑ 1

Λιπώδεις γραμμώσεις.

