

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

N.B. Καρατζάς

Η στεφανιαία καρδιοπάθεια είναι η συχνότερη αιτία θανάτου των υπέρτασικών, όπως άλλωστε και του γενικού πληθυσμού, το δε επίπεδο της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται ισχυρά και ευθύγραμμα με την πιθανότητα προσβολής στεφανιαίας νόσου.

Η στεφανιαία καρδιοπάθεια αποτελεί τη συχνότερη και σοβαρότερη επιπλοκή της αρτηριακής αθηροσκλήρωσης, μίας φλεγμονώδους αντίδρασης του αρτηριακού τοιχώματος που πυροδοτεί η κατακράτηση και οξειδωση της LDL χοληστερίνης κάτω από το ενδοθήλιο του έσω χιτώνα της αρτηρίας.

Με ποιό μηχανισμό η αυξημένη αρτηριακή πίεση προάγει τις μεταβολές αυτές δεν είναι γνωστό. Μια αναδρομή στις σύγχρονες αντιλήψεις για την αθηρογένεση είναι απαραίτητη για την κατανόηση του σχετικού προβληματισμού.

Η στεφανιαία αθηροσκλήρωση

Η αρτηριακή αθηροσκλήρωση είναι σήμερα η σημαντικότερη απειλή του ανθρωπίνου γένους, και η στεφανιαία εντόπισή της υπεύθυνη για την κυριότερη και σοβαρότερη επιπλοκή της.

Παρόλο ότι συνεχίζουμε να αγνοούμε την αιτία της αθηροσκλήρωσης, γνωρίζουμε από στατιστικές συσχετίσεις το ρόλο που παίζουν γενετικοί παράγοντες, παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής καθώς και τη συμμετοχή άλλων καταστάσεων όπως της υπέρτασης και του σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης για πρώτη φορά τα τελευταία μερικά χρόνια έχει τεκμηριωθεί ότι αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση σε μερικούς από τους παράγοντες αυτούς επιβραδύνει τη εξέλιξή της.

Η τεράστια όμως πρόοδος τις τελευταίες δύο δεκαετίες αφορά τη μελέτη της βιολογίας της αθηροσκληρωτικής νόσου και την αναγνώριση των μοριακών παραγόντων που μεσολαβούν στην εξέλιξή της. Παρόλο ότι οι γνώσεις αυτές δεν έχουν οδηγήσει ακόμα σε ειδικές θεραπείες, βρισκόμαστε κυριολεκτικά στα πρόθυρα νέων προσεγγίσεων.

Οι περιοχές στις οποίες τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σημαντική πρόοδος είναι οι εξής¹:

- Κατανόηση των εξελικτικών βιολογικών και κυτταρικών φαινομένων που οδηγούν στη δημιουργία της αθηροσκληρωτικής αλλοίωσης και των μοριακών παραγόντων που μεσολαβούν.
- Αναγνώριση της αιτιολογικής σχέσης της υπερχοληστερολαιμίας με την αθηροσκλήρωση.
- Αναγνώριση του ρόλου της φλεγμονώδους αντίδρασης της οξειδωτικής βλάβης, και πιθανώς του λοιμώδους παράγοντος στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης.
- Κατανόηση των παραγόντων που ευνοούν την διάσπαση της αθηροσκληρωτικής πλάκας και του μηχανισμού της επακόλουθης θρόμβωσης, ιδιαίτερα του ρόλου των αιμοπεταλίων που προκαλεί το έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η μελέτη των αθηροσκληρωτικών βλαβών διαφόρων σταδίων στον άνθρωπο σε συνδυασμό με τη μελέτη της εξέλιξης των βλαβών σε πειραματόζωα στα οποία επιταχύνεται η δημιουργία τους με αθηρογόνο δίαιτα επέτρεψε την αναγνώριση της διαδοχής των μεταβολών που οδηγούν στην ώριμη βλάβη¹. Αναγνωρίστηκε εξάλλου ότι η αθηροσκλήρωση αποτελεί μία αντιδραστική επεξεργασία του αρτηριακού τοιχώματος στην οποίαν εμπλέκονται τέσσερις κυτταρικοί πληθυσμοί: τα ενδοθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν το εσωτερικό της αρτηρίας, τα μονοκύτταρα του αίματος που εισβάλουν στην περιοχή της βλάβης, τα T-λεμφοκύτταρα που και αυτά εισέρχονται και παραμένουν στη βλάβη καθώς και τα λειομυοκύτταρα του μέσου χιτώνα της αρτηρίας που μεταναστεύουν κάτω από το ενδοθήλιο, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται.

Τη δεκαετία του '70 αναπτύχθηκε η θεωρία της αντίδρασης στην ενδοθηλιακή βλάβη ως η αφορμή που πυροδοτεί τη διαδοχή των φαινομένων που οδηγούν στη δημιουργία της αθηροσκληρωτικής βλάβης². Απεδείχθη όμως, ότι δεν είναι απαραίτητη η βλάβη, ούτε η δυσλειτουργία, ούτε καν η αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου για να ξεκινήσει η αθηρωματική βλάβη. Σήμερα γίνεται αποδεκτή ή άποψη ότι η κατακράτηση της LDL χοληστερίνης από την θεμέλιο ουσία του υπενδοθηλιακού χώρου του έσω χιτώνα της αρτηρίας αποτελεί τον πρωταρχικό στάδιο της αθηροσκλήρωσης³.

Ωστόσο, η σχέση της αθηροσκλήρωσης με την υπέρταση και η προτίμηση της εντόπισης των αθηροσκληρωτικών βλαβών σε θέσεις του αρτηριακού δικτύου με ασταθείς συνθήκες γραμμικής ροής του αίματος, όπως σε θέσεις διακλάδωσης ή διχασμού, υποδηλώνει τη σχέση των τοπικών αιμοδυναμικών συνθηκών με τη λειτουργία του ενδοθηλίου και της υπενδοθηλιακής στιβάδας. Στις θέσεις αυτές και απουσία αθηρώματος ο έσω χιτώνας είναι παχύτερος, η δε προσθήκη κάποιου παράγοντος κινδύνου μετατρέπει τις θέσεις αυτές σε εστίες με παθολογική πορεία.

Η πιθανή διαδοχή των μεταβολών που οδηγεί στην παραγωγή της βλάβης θεωρείται η εξής: Η πρωταρχική ανωμαλία είναι η κατακράτηση υπενδοθηλιακά της LDL που φυσιολογικά διέρχεται μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα και απομακρύνεται χωρίς να κατακρατηθεί. Η κατακρατημένη LDL οδηγείται σε οξειδωση από τους οξειδωτικούς παράγοντες που παράγονται από κυτταρικές οξυγενάσες στο προστατευμένο από τα αντιοξειδωτικά περιβάλλον της θεμελίου ουσίας. Η οξειδωμένη LDL είναι ικανή να διεγείρει τα ενδοθηλιακά κύτταρα να εκφράσουν φλεγμονώδη μόρια για την πρώτη κυτταρική διεργασία που αφορά τα μονοκύτταρα του κυκλοφορούντος αίματος. Τα φλεγμονώδη αυτά μόρια περιλαμβάνουν τη χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων (MCP-1) και μία ποικιλία από προσκολλητικά πρωτεϊνικά μόρια που προσελκύουν και προσκολλούν τα μονοκύτταρα στο ενδοθήλιο όπου κυλούνται μέχρι να ακινητοποιηθούν, να ενεργοποιηθούν, να αποκτήσουν ψευδοπόδια και να μεταναστεύσουν υπενδοθηλιακά.

Η υπενδοθηλιακή συγκέντρωση μονοκυττάρων που τώρα έχουν μετατραπεί σε μακροφάγα παρέχει τεράστια οξειδωτική ικανότητα για παραπέρα οξειδωση της LDL. Η πλήρως οξειδωμένη LDL αναγνωρίζεται από τον εκκαθαριστικό υποδοχέα των μακροφάγων που την φαγοκυττώνουν αδηφάγα και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Η υπενδοθηλιακή συγκέντρωση αφρωδών κυττάρων χαρακτηρίζει τις πρώιμες λιπώδεις γραμμώσεις που αποτελούν την πρώτη αναγνωρίσιμη μακροσκοπικά αθηρωματική βλάβη.

Τα μακροφάγα παράγουν σημαντικές ποσότητες αυξητικών και χημειοτακτικών παραγόντων που οδηγούν τα λειομυοκύτταρα του μέσου χιτώνα να μεταναστεύσουν στην περιοχή της βλάβης όπου πολλαπλασιάζονται και αλλάζουν φαινότυπο και από συστατικά γίνονται κύτταρα που συνθέτουν και παράγουν θεμέλιο ουσία.

Η άθροιση λειομυοκυττάρων κάτω από το ενδοθήλιο δημιουργεί την ινώδη κάψα της βλάβης.

Εξ άλλου η φαγοκύτωση της έντονα κυτταροτοξικής οξειδωμένης LDL μπορεί να θεωρηθεί προστατευτική για το ενδοθήλιο. Όταν όμως τα φαγοκύτταρα κορεστούν ή νεκρωθούν, επαυξάνεται η φλεγμονώδης αντίδραση και οδηγεί στο σχηματισμό του νεκρωτικού πυρήνα της βλάβης. Τα δε σταγονίδια λίπους που ελευθερώνονται μπορεί να φαγοκυτταρωθούν από τα λειομυοκύτταρα που και αυτά μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα.

Η βλάβη μεγεθύνεται παραπέρα με την είσοδο και πολλαπλασιασμό περισσότερων μονοκυττάρων, λειομυοκυττάρων και παραγωγή υπερβολικών ποσοτήτων εξωκυτταρίου ουσίας αλλά και από τη διάβρωση του ενδοθηλίου, την τοιχωματική θρόμβωση και οργάνωση του επιφανειακού θρόμβου.

Το ποσό και η ποιότητα του ινώδους που περιέχεται στη βλάβη και ιδιαίτερα εκείνο της κάψας έχει σημασία όχι μόνο για την αύξηση του μεγέθους της βλάβης αλλά κυρίως για την ευπάθειά της στη ρήξη.

Σημασία έχει και η αποτίτάνωση της πλάκας που καθορίζεται από την παρουσία ειδικών κυττάρων που προέρχονται από τα τριχοειδή της μικροκυκλοφορίας με οστεοβλαστικού τύπου δραστηριότητες.

Έχει διαπιστωθεί τα τελευταία χρόνια ότι η αποτιπάνωση εμφανίζεται πολύ ενωρίτερα στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας από ό,τι πιστευόταν στο παρελθόν. Η αναζήτηση ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες με ευαίσθητες σύγχρονες μεθόδους, όπως με πολυτομική αξονική τομογραφία, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρώιμη αναίμακτη διαγνωστική μέθοδος⁴.

Παθογένεια οξέων στεφανιαίων επεισοδίων

Τα καταστροφικά κλινικά συμβάματα, ο αιφνίδιος θάνατος, το έμφραγμα μυοκαρδίου και η ασταθής στηθάγχη οφείλονται στη ρήξη αθηρωματικής πλάκας με συνέπεια τη δημιουργία θρόμβου. Πρώτος ο Έλληνας παθολογοανατόμος Κωνσταντινίδης περιέγραψε τη σχάση της πλάκας ως αιτία στεφανιαίας θρόμβωσης ήδη από το 1966⁵. Είκοσι χρόνια αργότερα, μετά τις μελέτες του Άγγλου παθολογοανατόμου Davies⁶, το φαινόμενο μελετήθηκε εντατικά και σήμερα αναγνωρίζεται ως ο κρίσιμος παθογόνος μηχανισμός της αθηροσκληρυντικής νόσου.

Στα αρχικά στάδια η αθηρωματική πλάκα αναπτύσσεται κάτω από τον έσω χιτώνα μέσα στο πάχος του αρτηριακού τοιχώματος και παίρνει σχήμα ημισελινοειδές. Καθώς αυξάνει ο λιπιδικός πυρήνας και σχηματίζεται ινώδης κάψα, προβάλλει μέσα στον αυλό ως μία διόγκωση. Έχει διαπιστωθεί παθολογοανατομικά ότι τα συχνότερα σημεία σχάσης της κάψας που οδηγεί σε ρήξη της πλάκας είναι στη βάση-αυχένα της διόγκωσης. Η θέση αυτή φαίνεται πως είναι σημείο μέγιστης καταπόνησης από τη τριβή διαχωρισμού της ροής του αίματος (shear stress)⁷. Στο ίδιο σημείο εξασκείται και η μέγιστη εσωτερική τάση εφελκυσμού, ιδιαίτερα όταν υπάρχει μαλακός λιπιδικός πυρήνας.

Πλάκες που υπόκεινται συχνότερα σε ρήξη είναι μικρού μεγέθους με πλούσιο λιπιδικό, μαλακό πυρήνα και λεπτή ινώδη κάψα, ενώ πλάκες που προκαλούν σοβαρή στένωση του αυλού του αγγείου είναι συχνά πιο ινώδεις και σταθερές.

Ωστόσο, η ευπάθεια της βλάβης στη ρήξη εξαρτάται κυρίως από βιολογικούς παράγοντες. Η συγκέντρωση φαγοκυττάρων και T - λεμφοκυττάρων στην κάψα προδιαθέτει σε ρήξη⁸. Σε ευπαθείς θέσεις έχει διαπιστωθεί αυξημένη έκφραση μεταλλοπρωτεΐνάσης της θεμελίου ουσίας και αυξημένη αποδομή της.

Η διεργασία αυτή θα μπορούσε να παρομοιαστεί με την αντίδραση του δέρματος στην είσοδο ξένου σώματος π.χ. ενός αγκαθιού : Εάν η παραγωγή ιστοκυττάρων μπορέσει να περιχαρακώσει και να οργανώσει την τοπική αντίδραση τότε δεν παράγεται έντονη φλεγμονή και παράγεται μόνο μια τοπική σκληρία. Εάν όμως διεγερθούν και αθροιστούν τα φαγοκύτταρα και παραχθεί νεκρωτική εστία, γύρω από το ξένο σώμα, τότε γίνεται λέπτυνση και διάβρωση του υπερκείμενου δέρματος και διάνοιξη του αποστήματος προς τα έξω. Στην περίπτωση της αρτηρίας το ξένο σώμα είναι η οξειδωμένη LDL και η διάνοιξη γίνεται προς τον αυλό του αγγείου.

Οι συνέπειες της ρήξης της πλάκας εξαρτώνται βέβαια από συστηματικούς θρομβογόνους παράγοντες, όπως η πρωτογενής υπερπηκτική ή θρομβογενής κατάσταση της κυκλοφορίας, αλλά εξαρτάται και από το βάθος της διάσπασης της πλάκας⁹. Μικρές επιφανειακές ρήξεις μπορεί να προκαλέσουν το σχηματισμό εύθραυστου θρόμβου που παρασύρεται από την κυκλοφορία του αίματος, ενώ βαθιές ρήξεις που προκαλούν εξέγκωση και έκθεση του κολλαγόνου οδηγούν σε ισχυρούς, πλούσιους σε αιμοπετάλια, θρόμβους που δεν διασπώνται εύκολα. Σημασία έχει και η δραστηριότητα των φυσικών θρομβολυτικών του πλάσματος στη φάση της ρήξης.

Ο μηχανισμός της θρόμβωσης που ακολουθεί την αρτηριακή βλάβη (ρήξη της πλάκας) οφείλεται στο ότι αποκαλύπτεται ο ιστικός παράγοντας, διεγείρονται και προσκολλώνται αιμοπετάλια στην εκτεθειμένη υποενδοθηλιακή στιβάδα, διεγείρονται αιμοπετάλια και παράγεται θρομβίνη¹⁰. Η θρομβίνη αποτελεί ισχυρότατο ερέθισμα ενεργοποίησης και συσώρευσης αιμοπεταλίων ενώ μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες οι ίνες του οποίου καθιζάνουν και δημιουργούν το θρόμβο τον οποίο η θρομβίνη παραπέρα ισχυροποιεί με την ενίσχυση των εγκαρσίων γεφυρών μεταξύ των ινών του ινώδους. Στο ινώδες του θρόμβου παραμένουν δεσμευμένα μόρια της θρομβίνης όπου διατηρούν την καταλυτική τους δράση προάγοντας την καθήλωση ινώδους και την παραπέρα ενεργοποίηση και

συσσώρευση αιμοπεταλίων. Επίσης προάγουν την παραγωγή της ίδιας της θρομβίνης. Είναι για αυτό το λόγο που η επιφάνεια του θρόμβου είναι η πλέον θρομβογόνος επιφάνεια που έχει παρατηρηθεί.

Ο ρόλος της θρομβίνης στα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα τονίζει τη σημασία των θεραπειών που έχουν στόχο την αναστολή της παραγωγής θρομβίνης και της δράσης της συνδεδεμένης με το θρόμβο θρομβίνης. Η διέγερση των αιμοπεταλίων συμβαίνει με την αποκάλυψη και ενεργοποίηση της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa που βρίσκεται σε αφθονία στις μεμβράνες τους και αποτελεί τους υποδοχείς δέσμευσης των μορίων του ινωδογόνου. Τα μόρια του ινωδογόνου αποτελούν τις γέφυρες σύνδεσης των αιμοπεταλίων μεταξύ τους και οδηγούν στην άθροιση και συσσώρευσή τους. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα GPIIb/IIIa είναι αποτέλεσμα της διέγερσης μίας ποικιλίας επιφανειακών υποδοχέων που αντιδρούν με την θρομβίνη, το κολλαγόνο, τις κατεχολαμίνες και το ADP.

Η διέγερση των υποδοχέων αυτών ενεργοποιεί την GPIIb/IIIa και απευθείας και μέσω της παραγωγής θρομβοξάνης οδό την οποία αναστέλλει η ασπιρίνη. Έτσι η ασπιρίνη εν μέρει μόνο εμποδίζει την διέγερση των αιμοπεταλίων όπως άλλωστε και οι άλλοι ανταγωνιστές των υποδοχέων διέγερσης (β- αποκλειστές τον κατεχολαμινικό, ηπαρίνη τον θρομβινικό και η κλοπιδογρέλη τον ADP). Ο αποκλεισμός -αναστολή δράσης- της GPIIb/IIIa που αποτελεί τον κοινό τελικό εκφραστή της αιμοπεταλιακής διέγερσης μπορεί να αδρανοποιήσει πλήρως το αιμοπετάλιο.

Εκτός από τη θρόμβωση που επιπλέκει τη ρήξη της πλάκας στο μηχανισμό της οξείας ισχαιμίας υπεισέρχεται και ο αγγειοσπασμός ο οποίος μπορεί να προκληθεί από απλή δυσλειτουργία του ενδοθηλίου εγγύς μίας αθηρωματικής πλάκας αλλά συχνότερα από το αρτηριακό τραύμα που προκαλεί η ρήξη της πλάκας. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αγγειοσύσπαση προκαλείται από αιμοπεταλιακούς παράγοντες μέσω σεροτονίνης και θρομβοξάνης A₂ αλλά και από τη θρομβίνη που και αυτή διεγείρει τις λείες μυϊκές ίνες.

Σταθερότητα και αστάθεια της αθηροσκληρωτικής βλάβης

Ήδη από το 1988 δημοσιεύθηκαν μελέτες σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε διαδοχικές στεφανιογραφίες που έδειξαν ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου είχε συχνότερα αναπτυχθεί πάνω σε βλάβες που προκαλούσαν μικρότερου βαθμού στένωση. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός εμφραγμάτων δηλαδή σε στένωση μικρότερη από 50% στην προηγούμενη στεφανιογραφία^{11,12}. Είχε επίσης από νωρίς παρατηρηθεί ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλία στη σύνθεση της πλάκας, στη σχέση λιπιδιού περιεχομένου προς τη θεμέλιο ουσία και σε σχέση με τους πληθυσμούς των φλεγμονωδών κυττάρων προς τα λειομυοκύτταρα.

Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στην εντατική μελέτη των παραγόντων που κάνουν μία πλάκα ευπαθή στη ρήξη. Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι κύριοι παράγοντες που κάνουν μία πλάκα ευπαθή είναι ο πλούσιος, μαλακός λιπιδιού πυρήνας, η λεπτή ινώδης κάψα και η παρουσία μεγάλου αριθμού φλεγμονωδών κυττάρων.

Σταθερή, ανθεκτική στη διάσπαση πλάκα είναι η πλάκα με έντονη επουλωτική διεργασία με άφθονο αριθμό λειομυοκυττάρων που σχηματίζουν υγρή και ισχυρή ινώδη κάψα. Αντίθετα, η ασταθής, ευπαθής στη διάσπαση πλάκα είναι εκείνη που φλεγμαίνει, με μεγάλο αριθμό μακροφάγων και T-λεμφοκυττάρων. Την σταθερότητα, επομένως, εξασφαλίζουν τα λειομυοκύτταρα και την αστάθεια δημιουργούν τα φλεγμονώδη κύτταρα. Χαρακτηριστικά ο Libby περιγράφει τα λειομυοκύτταρα ως «τους φρουρούς της ακεραιότητας της πλάκας»¹³. Τον αντίθετο ρόλο παίζουν τα φλεγμονώδη κύτταρα εξ αιτίας των παρακάτω δράσεων:

- Εκκρίνουν κυτταροκίνες που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των λειομυοκυττάρων και την παραγωγή κολλαγόνου.
- Παράγουν μεταλλοπρωτεΐνες που διασπούν την θεμέλιο ουσία.
- Εκκρίνουν κυτταροκίνες που προκαλούν απόπτωση των λειομυοκυττάρων.
- Απευθείας επαφή – κύτταρο με κύτταρο – των μακροφάγων με τα λειομυοκύτταρα προκαλεί απόπτωση των δευτέρων.

Έχει διαπιστωθεί πειραματικά και από μελέτες σε ασθενείς, ότι αστάθεια προάγουν η αύξηση των λιπιδίων και η οξειδωσή τους καθώς επίσης γενετικοί παράγοντες και πιθανώς λοιμώδεις παράγοντες. Την σταθερότητα, από την άλλη μεριά, προάγουν η μείωση των λιπιδίων, πιθανώς τα αντιοξειδωτικά, πιθανώς οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής¹⁴, καθώς επίσης η επουλωτική διεργασία που ακολουθεί τη τραυματική διάρρηξη και καταστροφή της πλάκας που παράγει η αγγειοπλαστική με μπαλόνη.

Υπέρταση και αθηροσκλήρωση

Πέρα από το γεγονός ότι η υπέρταση αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων, επιδημιολογικά δεδομένα, προοπτικές μελέτες και πειράματα σε ζώα συνδέουν αιτιολογικά την υπέρταση με την αθηρογένεση. Πειράματα σε ζώα δείχνουν ότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης μόνης δεν οδηγεί σε αθηρωμάτωση αλλά μόνο σε συνδυασμό με αύξηση των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος¹⁵. Επιδημιολογικές επίσης μελέτες έχουν δείξει ότι σε υπερτασικούς πληθυσμούς με πολύ χαμηλή χοληστερίνη, όπως πληθυσμοί της Ιαπωνίας και άλλων Ασιατικών χωρών, οι αθηροσκληρωτικές επιπλοκές δεν είναι συνήθεις¹⁶. Στις περισσότερες όμως δυτικές κοινωνίες το επίπεδο λιποπρωτεϊνών του πλάσματος είναι αρκετό για να επιτρέψει στην υπέρταση να προάγει την αθηρογένεση.

Δεν είναι απόλυτα γνωστός ο μηχανισμός με τον οποίο η υπέρταση προάγει την αθηρογένεση. Καταστάσεις που ενίοτε συνυπάρχουν με την υπέρταση έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί, όπως η διέγερση του αδρενεργικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης ή το μεταβολικό σύνδρομο. Εν τούτοις, ο μηχανικός παράγων πρέπει να είναι ο κυρίαρχος. Η αθηροσκλήρωση δεν αναπτύσσεται ομοιόμορφα στο αρτηριακό σύστημα αλλά προτιμάει ορισμένες θέσεις όπως τα επικαρδιακά τμήματα των στεφανιαίων, περιοχές κύρτωσης, σημεία διχασμών και γύρω από στόμια κλάδων. Σε όλες αυτές τις περιοχές υπάρχει διαταραχή της μορφής της ροής του αίματος και ιδιαίτερα μεταβολή της τριβής διαχωρισμού (shear stress) μεταξύ αίματος και ενδοθηλιακής επιφάνειας.

Η σχέση του αγγειακού τοιχωματικού στρες λόγω τριβής διαχωρισμού με την αθηρογένεση αποτελεί αντικείμενο έρευνας ήδη από τη δεκαετία του '60. Σημειώνω ιδιαίτερα τις πρωτοποριακές μελέτες των Donald Fry στις ΗΠΑ και του Colin Caro στο Λονδίνο. Ο Fry διαπίστωσε ότι η φυσιολογική μορφολογία των επιθηλιακών κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος απαιτεί ένα βαθμό τοιχωματικού στρες που παράγεται από την τριβή διαχωρισμού και ότι χαμηλό τοιχωματικό στρες ή ανώμαλες συνθήκες όπως ταλαντώσεις ροής ή σε σημεία «αποκόλλησης» της ροής από το τοίχωμα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα παύουν να έχουν την φυσιολογική αποπλατυσμένη με επιμήκη προς την κατεύθυνση της ροής διάταξη αλλά παχαίνουν και στρογγυλοποιούνται¹⁷⁻¹⁸. Θεώρησε ότι οι μεταβολές αυτές πρέπει να σχετίζονται με την έναρξη της αθηρογόνου διαδικασίας. Ο Caro συσχέτισε τους ρεολογικούς αυτούς παράγοντες με την ικανότητα μεταφοράς μορίων δια του ενδοθηλίου και παρατήρησε αύξηση διαπερατότητας του ενδοθηλίου υπό συνθήκες μειωμένου τοιχωματικού στρες¹⁹.

Οι αρχικές μελέτες εστιάστηκαν στις μορφολογικές και φυσιολογικές μεταβολές των ενδοθηλιακών κυττάρων σε διαφορετικές ρεολογικές συνθήκες. Στις μελέτες αυτές συστήματα ιστοκαλλιέργειών χρησιμοποιήθηκαν που επέτρεπαν μονοστιβάδες ενδοθηλιακών κυττάρων να εκτίθενται σε ελεγχόμενες διαφορετικές συνθήκες ροής.

Με άλλες μελέτες εξ άλλου επιβεβαιώθηκε ότι στα σημεία αγγειακής προτίμησης των αθηρωματικών βλαβών καθώς και στα σημεία πάχυνσης του ενδοθηλίου, π.χ. καρωτιδικό διχασμό, κατώτερο τμήμα αορτής, επικρατούν συνθήκες μειωμένης τριβής διαχωρισμού και άρα μειωμένου τοιχωματικού στρες²⁰⁻²¹.

Με την πρόοδο της κυτταρικής βιολογίας της αθηρογένεσης που αναφέρθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια και την ανακάλυψη της πολυδύναμης φύσης των ενδοθηλιακών κυττάρων με την ποικιλία συνθετικών, μεταβολικών και εκκριτικών λειτουργιών που τους προσδίδουν ρυθμιστικές του

αγγειακού τόνου ιδιότητες και ικανότητα επίδρασης σε άλλα κύτταρα όπως λειομυκύτταρα, φαγοκύτταρα και αιμοπετάλια, η έρευνα επικεντρώθηκε στη μοριακή βιολογία της αθηρογένεσης. Μελετήθηκε εντατικά κυρίως σε *in vitro* παρασκευάσματα αρτηριών και σε παρασκευάσματα με κυτταρικές καλλιέργειες η επίδραση των μηχανικών ρεολογικών παραγόντων στις εκκριτικές λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην παραγωγή των διαφόρων φλεγμονωδών και αυξητικών μορίων. Το νέο αυτό πεδίο έρευνας αναπτύσσεται ραγδαία και ήδη έχει προσφέρει σημαντικές γνώσεις²²⁻²³.

Η έκφραση γονιδίων φλεγμονωδών μορίων, η παραγωγή αγγειοδραστικών αυξητικών παραγόντων, επιφανειακών υποδοχέων και ινωδολυτικών παραγόντων έχει δείχθει ότι επηρεάζεται από την μορφή του τοιχωματικού στρες στο οποίο υπόκεινται τα ενδοθηλιακά κύτταρα²⁴. Συγκεκριμένα ένας αθηροπροστατευτικός ενδοθηλιακός φαινότυπος προϋποθέτει ένα επίπεδο τοιχωματικού στρες. Με απλά λόγια τα ενδοθηλιακά κύτταρα για να λειτουργούν φυσιολογικά πρέπει να βρίσκονται υπό πίεση. Αντίθετα ένας αθηρογόνος φαινότυπος που οδηγεί σε παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων και πολλαπλασιαστικών αυξητικών παραγόντων εκδηλώνεται σε σημεία χαμηλού ή ανώμαλου τοιχωματικού στρες. Οι κυτταρικοί μηχανοϋποδοχείς για τις μεταβολές αυτές έχει υποστηριχθεί από ορισμένες παρατηρήσεις ότι βρίσκονται στο κυτταροσκελετό, ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι είναι η αύξηση της ενδοθηλιακής διαπερατότητας που πυροδοτεί αυτές τις μεταβολές²⁵⁻²⁶.

Το πώς όμως η αύξηση της αρτηριακής πίεσης συνδέεται με μεταβολές του τοιχωματικού στρες στις αρτηρίες δεν είναι επαρκώς μελετημένο. Είναι πιθανόν να παρατηρούνται στην υπέρταση μεγάλες επιταχύνσεις ροής ή μεγάλες μεταβολές στη ροή λόγω μεταβολών της πίεσης. Επίσης αύξηση της παλμικότητας της ροής που μπορεί να οδηγεί σε ταλαντώσεις του τοιχωματικού στρες. Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας που σχετίζεται με το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης και η αγγειακή δυσκαμψία λόγω των μεταβολών του αγγειακού τοιχώματος (αγγειοσκλήρυνση) που παρατηρείται στην υπέρταση μπορεί επίσης να παίζουν ρόλο.

Η υπέρταση και οι μηχανικές τοιχωματικές επιδράσεις που συνεπάγεται μπορεί να εμπλέκονται και στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Με το μηχανισμό αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί η αύξηση της συχνότητας των καρδιακών επεισοδίων τις πρωινές ώρες όταν έχουμε έξαρση της αρτηριακής πίεσης κατά την αφύπνιση και στη διάρκεια βαριάς καταπόνησης ιδιαίτερα σε ανάσκητα άτομα.

Συμπέρασμα

Η ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας άνοιξε νέους ορίζοντες στη μελέτη της αθηρογένεσης και στη σχέση της με την υπέρταση. Εξ άλλου η αντιμετώπιση της στεφανιαίας καρδιοπάθειας άλλαξε ριζικά στη διάρκεια του δεύτερου ημίσεως του εικοστού αιώνα.

Η επιτυχία της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης της νόσου με τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου είναι πλέον βεβαιωμένη. Θεραπευτικές ωστόσο μελέτες έχουν δείξει ότι η διόρθωση της υπέρτασης ενώ προλαμβάνει πλήρως τον αποδιδόμενο στην υπέρταση κίνδυνο του εγκεφαλικού μειώνει μόνο τα δύο τρίτα του κινδύνου του εμφράγματος του μυοκαρδίου και αυτό μπορεί να έχει σχέση με διαφορά στο παθογενετικό μηχανισμό.

Η εισαγωγή των μονάδων θεραπείας εμφραγμάτων τη δεκαετία 60 και 70 οδήγησε σε δραματική μείωση των αρρυθμιολογικών θανάτων και η θρομβολυτική θεραπεία της δεκαετίας του 80 σε σημαντική παραπέρα μείωση των θανάτων από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Νεώτερα αντιθρομβωτικά βελτίωσαν την πρόγνωση στην ασταθή στηθάγχη.

Οι εγχειρήσεις των στεφανιαίων αρτηριών που ήταν πέρα από κάθε φαντασία στο παρελθόν έγιναν στην εποχή μας οι επεμβάσεις που εκτελούνται συχνότερα από οιαδήποτε άλλη. Οι επεμβάσεις μέσω καθετήρα στο εσωτερικό του αγγείου όχι μόνο αντικατέστησαν την επέμβαση σε πολλές περιπτώσεις αλλά δημιούργησαν τεράστια ώθηση στη μελέτη της βιολογίας των αθηρωματικών πλακών.

Βιβλιογραφία

1. Καρατζάς NB: Παθογένεια της αθηροσκλήρωσης: Φλεγμονή αλλά και λιπώδης διήθηση. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 1996; 37: 500-507.
2. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
3. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T E, Khoo JC, Witztum JL: Beyond cholesterol: modifications of low density lipoproteins that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
4. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF: American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computer tomography for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 326-340.
5. Constantinides P: Plaque fissures in human coronary thrombosis. *J Atheroscler Res* 1966; 6: 1-17.
6. Davies MJ, Thomas AC: Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363-373.
7. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR: Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-944.
8. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das P: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterised by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
9. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250, 310-318.
10. Καρατζάς NB: Πρόοδοι στη θεραπεία των οξέων ισχαιμικών συνδρόμων. Συμπόσια 3. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών 1999.
11. Hackett D, Davies G, Maseri A: Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988; 9: 1317-1323.
12. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M et al: Angiographic progression of coronary artery disease and development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
13. Libby A: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
14. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;343: 145-153.
15. Chobanian AV, Lichtenstein AH, Nilakhe V, Haundenschild CC, Drago R, Nickerson C: Influence of hypertension on aortic atherosclerosis in the Watanabe rabbit. *Hypertension* 1989; 14: 203-209.
16. Hatano S: Hypertension in Japan: A review. *In* Paul O (ed): *Epidemiology and Control of Hypertension*. New York, Thieme-Stratton International Medical Books, 1975, p. 63.
17. Fry DL: Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circ Res* 1968; 22: 165-197.
18. Fry DL: Certain histological and chemical responses of the vascular interface to acutely induced mechanical stress in the aorta of the dog. *Circ Res* 1969; 24: 93-108.
19. Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Atheroma and arterial wall shear. Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1971; 177: 109-159.
20. Pedersen EM, Agerback M, Kristensen IB, Yoganathan AP. Wall shear stress and early atherosclerotic lesions in the abdominal aorta in young adults. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 443-451.
21. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282: 2035-2042.
22. Sakamoto H, Aikawa M, Hill CC, Weiss D, Taylor R, Libby P, Lee RY: Biomechanical strain induces class A scavenger receptor expression in human monocyte/macrophages and THP-1 cells. *Circulation* 2001; 104: 109.
23. Fisher AB, Chien S, Barakat AI, Nerem RM: Endothelial cellular response to altered shear stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L529-L533.
24. Gimbrone MA, Nagel T, Topper JN: Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 1997; 99: 1809-1813.

25. Malek AM, Izumo S: Control of endothelial cell gene expression by flow. *J Biomech* 1995; 28: 1515-28.
26. Fry DL: Arterial intimal-medial permeability and coevolving structural responses to defined shear-stress exposures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H2341-H2355.