

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

Η αθηροσκληρωτική εξεργασία (*αθηρογένεση*) δεν είναι πλήρως κατανοητή, γιατί είναι σύνθετη και πολύπλευρη.

Δεν αποδίδεται σε κάποια αιτία αλλά σε παράγοντες κινδύνου (ΠΚ), που προκαλούν, επιδεινώνουν ή επιταχύνουν την αθηροσκλήρωση.

Η *αθηρογένεση* είναι αργή διαδικασία που αναπτύσσεται στη διάρκεια πολλών ετών.

Η έναρξή της επιτυγχάνεται με φλεγμονώδεις διεργασίες στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, συνέπεια της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, και συνεχίζεται με υποενδοθηλιακή συσσώρευση λιπαρών και άλλων ουσιών, δημιουργώντας τις αθηροσκληρωτικές πλάκες.

Πρωταρχική σημασία φαίνεται να παίζουν οι χαμηλής πυκνότητας LDL λιποπρωτεΐνες.

Οι παράγοντες κινδύνου (ΠΚ) κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες.

1. Μη τροποποιήσιμοι

Οικογενειακή επιβάρυνση

Αφορά συγγενείς πρώτου ή και δευτέρου βαθμού στους οποίους εκδηλώνεται επιπλοκή της αθηροσκλήρωσης σε ηλικία <55-60 ετών.

Αποδίδεται σε γονιδιακή επιβάρυνση, π.χ., οικογενής υπερχοληστερολαιμία, με σύγχρονη, δυσμενή, περιβαλλοντολογική επίδραση.

Τα παιδιά των γονέων με πρώιμη επιπλοκή της αθηροσκλήρωσης είναι περισσότερο πιθανό να αναπτύξουν τη νόσο, αν δεν παρθούν εγκαίρως προληπτικά μέσα.

Φύλο

Οι γυναίκες συνήθως προστατεύονται κατά την αναπαραγωγική περίοδο από καρδιαγγειακές παθήσεις αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας, λόγω υπεροχής των οιστρογόνων.

Μετά την εμμηνόπαυση, τα ποσοστά αυξάνονται προοδευτικά, με αποτέλεσμα, μετά την ηλικία των 65 ετών, να είναι περίπου ταυτόσημα με τους άνδρες.

Στις γυναίκες, η αυξημένη συνήθεια του καπνίσματος, του ανθυγιεινού τρόπου ζωής και της συμμετοχής στα κοινά, πιθανώς να συνέβαλαν στην αύξηση, τα τελευταία χρόνια, της νοσηρότητας, θνησιμότητας και αναπηρίας από καρδιαγγειακές παθήσεις.

Ηλικία

Είναι καθοριστικός και πολύ σημαντικός παράγοντας, δεδομένου ότι η αθηροσκλήρωση μπορεί να θεωρηθεί “φθορά ή γήρανση” του αγγείου.

Περίπου το 70% των ανθρώπων που πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο είναι >65 ετών.

Ατομικό αναμνηστικό

Αφορά τις παθήσεις ή καταστάσεις από τις οποίες πάσχει το άτομο, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η στεφανιαία νόσος, τα νοσήματα του κολληγόνου και τα φάρμακα για την αντιμετώπισή τους.

2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

(*Εικ. 1.1, Πίν. 1.1*)

Δυσλιπιδαιμίες

Παίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο, ενώ οι οικογενείς μορφές θεωρούνται “αιτία - αιτιατό” για την έναρξη, την επιδείνωση της αθηροσκλήρωσης και την εμφάνιση των επιπλοκών.

Ανεξαρτήτως αιτιολογίας της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, η LDL, και ιδιαίτερα η οξειδωμένη της μορφή, θεωρείται η “αρχή” της αθηροσκληρωτικής εξεργασίας.

Σακχαρώδης διαβήτης ή η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη:



Εικόνα 1.1. Οι συχνότεροι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.

Είναι αρκετά συχνή μεταβολική νόσος με μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές.

Αυξάνει σοβαρά τον κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακής νόσου.

Αρτηριακή υπέρταση

Είναι συνήθως πρωτοπαθής, χωρίς σαφή αιτιολογία ή δευτεροπαθής, από ορμονικά ή άλλα αίτια.

Αυξάνει το έργο, και επομένως τις απαιτήσεις της καρδιάς, δημιουργώντας αναδιάταξη και υπερτροφία του καρδιαγγειακού συστήματος, με συνέπεια την αύξηση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

Συγχρόνως, θεωρείται από τους πρωταρχικούς παράγοντες δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και αθηροσκλήρωσης.

Κάπνισμα

Είναι ένας από τους κύριους παράγοντες που προκαλεί αθηροσκλήρωση, με πολλαπλούς μηχανισμούς.

Όλες οι μελέτες και παρατηρήσεις καταδεικνύουν ότι ένας στους πέντε θανάτους, από το σύνολο που αποδίδεται σε καρδιαγγειακές παθήσεις, οφείλεται στο κάπνισμα.

Η συνέχιση της συνήθειας του καπνίσματος στους ασθενείς που έχουν υποστεί OEM συνήθως οδηγεί σε νέο επεισόδιο.

Παχυσαρκία και αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη

Η παχυσαρκία μπορεί να θεωρηθεί ως η 1^η μη μεταδοτική νόσος της σύγχρονης εποχής.

Τα υπέρβαρα άτομα, ιδιαίτερα αυτά που εμφανίζουν κεντρική, ή αντρικού τύπου κατανομή του λίπους, συνήθως εμφανίζουν αυξημένη αρτηριακή πίεση, δυσλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη, με συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής νόσου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ (ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ)

Μη τροποποιήσιμοι	Τροποποιήσιμοι	Άλλοι
Φύλο	Δυσλιπιδαιμία	Αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης
Οικογενειακή επιβάρυνση	Αρτηριακή υπέρταση	Υπερπηκτικότητα
Ηλικία	Σακχαρώδης διαβήτης ή μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη	Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης
Γενετικές ανωμαλίες	Κάπνισμα	Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος
Ατομικό αναμνηστικό	Παχυσαρκία, κυρίως κοιλιακή Έλλειψη άσκησης Stress Αντιυψηπτικά	Αυξημένες συγκεντρώσεις ινωδογόνου Αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (a) Χρόνια συστηματική φλεγμονή Αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης ορού Πρόσληψη trans λιπαρών Μεγάλη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών Ανεπάρκεια βιταμίνης Β6 Κατάχρηση αλκοόλ Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο Αγγειακό ενδοθήλιο Κύτταρα

Σωματική αδράνεια (έλλειψη άσκησης)

Η έλλειψη της άσκησης, λόγω του θετικού θερμιδικού ισοζυγίου, οδηγεί συνήθως σε παχυσαρκία.

Αυτός είναι ο λόγος που θα πρέπει να συσταθεί σε όλους η άσκηση.

Θα πρέπει όμως να είναι βαθμιαία και στα κατάλληλα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας, ανάλογα με την ηλικία και την κατάσταση υγείας του ατόμου.

Συνιστώνται 30 λεπτά μέτριας αερόβιας άσκησης τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας.

Αλκοόλ

Η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλης είναι γνωστό ότι οδηγεί σε πεπτικές (γαστροπάθεια, ηπατοπάθειες) ψυχικές και κινητικές διαταραχές.

Συγχρόνως προκαλεί διαταραχές του μεταβολικού profile, κυρίως των λιπιδίων, με συνέπεια να διπλάσιάζει τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο.

Ωφέλιμο είναι όχι περισσότερα από δύο ποτά την ημέρα για τους άνδρες και όχι περισσότερο από ένα ποτό την ημέρα για τις γυναίκες.

Χρόνια συστηματική φλεγμονή

Ορισμένοι ερευνητές πιστεύουν ότι η αθηροσκλήρωση μπορεί να προκαλείται από “μόλυνση” των αγγειακών ηλιών μυϊκών κυττάρων.

Η ροίμωξη με ερπητοϊό έχει αποδειχτεί ότι προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση.

Δεν έχει διαπιστωθεί όμως απευθείας “μόλυνση του αγγείου” και επομένως ανάλογη αντιμετώπιση.

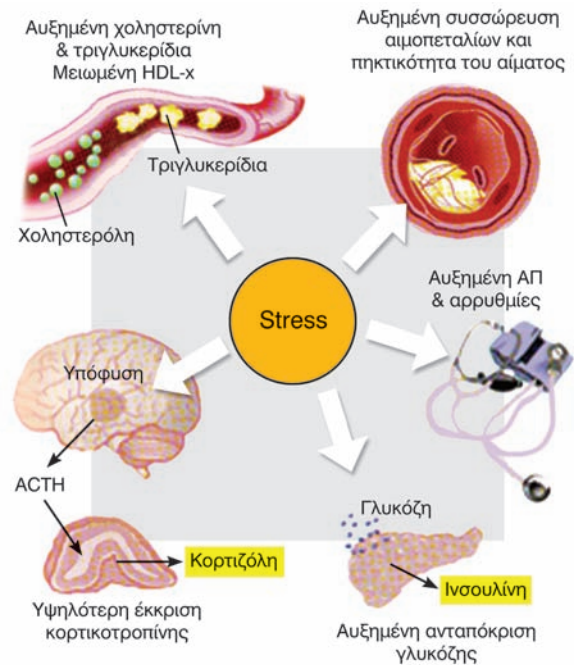
Stress

Είναι η ατομική απάντηση στα ερεθίσματα της ζωής και μπορεί να θεωρηθεί ένας σοβαρός παράγοντας κινδύνου.

Είναι γνωστό ότι αυξάνει την ΑΠ, προκαλεί αρρυθμίες, μειώνει τα επίπεδα της HDL-x και αυξάνει τα επίπεδα της χοληστερίνης και των τριγλυκεριδίων, αυξάνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την πηκτικότητα του αίματος και επιδρά στο πάγκρεας, στα επινεφρίδια και άλλες ορμόνες, με τελική συνέπεια να οδηγήσει σε καρδιαγγειακές επιπλοκές [Εικ. 1.2].

Δεν μπορεί όμως να γίνει καταμέτρηση του μεγέθους του, επομένως δεν είναι μετρήσιμος παράγοντας κινδύνου.

Οι τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου αποδίδονται στην αλλαγή του τρόπου ζωής του ατόμου



Εικόνα 1.2. Βλαπτική επίδραση του stress.

και του πληθυσμού, όπως η διατροφή, το stress, η άσκηση και το κάπνισμα.

Συνήθως, τα άτομα έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, όπως στο μεταβολικό σύνδρομο, ή συνδυασμό τροποποιήσιμων και μη παραγόντων, οπότε η επικινδυνότητα πολλαπλασιάζεται, με αποτέλεσμα να διατρέχουν πολύ αυξημένο κίνδυνο στα επόμενα 10 χρόνια να υποστούν ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας και οξύ καρδιαγγειακό επεισόδιο.

Η συνύπαρξη πολλών παραγόντων κινδύνου προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και μπορεί να παρομοιαστεί “ως εκρηκτική ύλη στον αυλό της αρτηρίας”, που δεν γνωρίζει το άτομο πότε και με ποιές συνέπειες θα εκραγεί [Εικ. 1.3].

Στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου, αυξάνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συνολική, διαρκής και να ξεκινά από πολύ νωρίς, με αλλαγή του τρόπου ζωής και με την προσθήκη των κατάλληλων για κάθε περίπτωση φαρμάκων [Εικ. 1.4].

Οι παράγοντες κινδύνου προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Συνέπεια αυτής είναι η μετακίνηση από τον αυλό στον έσω χιτώνα του αγγείου μορίων LDL λιποπρωτεΐνης, που, με την επίδραση ελεύθερων ριζών οξειδώνονται και μετατρέπονται σε οξειδωμένη μορφή.



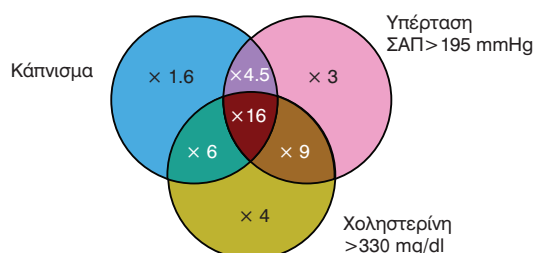
Εικόνα 1.3. Συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου και συνέπειες.
Από το <http://www.nature.com/ki/journal>

Σήμερα, είναι γνωστό ότι η *οξείδωση της LDL-x* επιταχύνεται με την παρουσία στο περιβάλλον της διαφόρων κυττάρων (μακροφάγα, ΛΜΚ, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα) και μετάλλων (σίδηρος, χαλκός κ.ά.), και επιβραδύνεται όταν είναι διαθέσιμες άφθονες αντιοξειδωτικές ουσίες (βιτ. E και C).

Συνέπεια της μεταφοράς και της αλληλλαγής του μορίου της LDL λιποπρωτεΐνης στον έσω χιτώνα του αγγείου, το ανοσοποιητικό σύστημα, με τη συνδρομή των μορίων προσκόλλησης, μετακινεί, μέσω της ενδοθηλιακής μεμβράνης, εξειδικευμένα λευκά αιμοσφαίρια (μονοκύτταρα και Τ-λεμφοκύτταρα) από τον αυλό στον έσω χιτώνα, για να απορροφήσουν και να εξουδετερώσουν την οξ LDL (*πρώιμη αθηρογένεση*).

Όταν αυτό δεν είναι δυνατό να επιτευχθεί

Τα μονοκύτταρα στον έσω χιτώνα μετατρέπονται σε μακροφάγα, που, με τη σειρά τους, φαγοκυτταρώνουν με τη βοήθεια των υποδοχέων scavenger (σκουπιδιάρηδες) την οξειδωμένη LDL-x και σιγά σιγά μετατρέπονται σε *αφρώδη κύτταρα*, με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπίδια.



Εικόνα 1.4. Αλληλεπίδραση παραγόντων κινδύνου.

Κάτω από το μικροσκόπιο η βλάβη εμφανίζεται ως *λιπώδης ράβδωση*.

Η οξειδωμένη LDL λιποπρωτεΐνη, τα αφρώδη κύτταρα, τα μακροφάγα, καθώς και τα λεία μυϊκά κύτταρα (ΛΜΚ) που μετακινούνται από τον έξω στον έσω χιτώνα, συμβάλλουν στη συνέχιση της βλάβης του ενδοθηλίου, εκκρίνουν φλεγμονώδεις ουσίες (μεταλλοπρωτεϊνάσες, κυτοκίνες και άλλες), με συνέπεια τη δημιουργία *αθηροσκληρωτικής πλάκας* και τη συντήρηση ή την επιδείνωση της φλεγμονώδους και αθηροσκληρωτικής διαδικασίας (Εικ. 1.5).

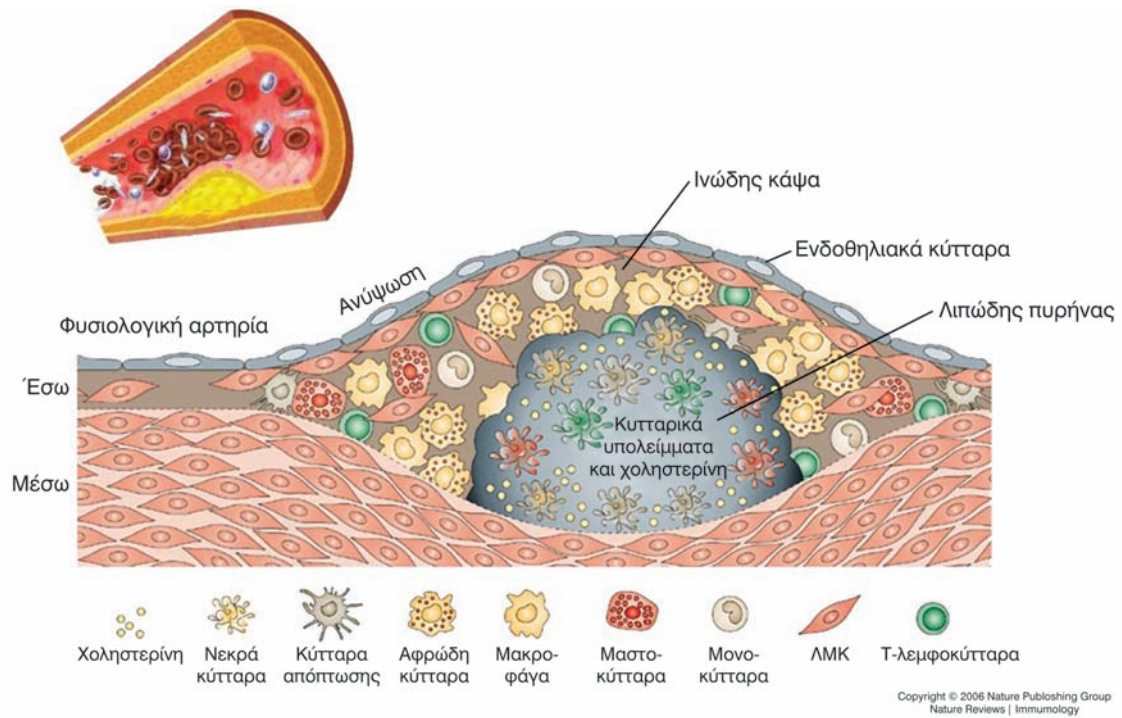
Η αθηροσκληρωτική πλάκα, αποτελείται από την *ινώδη κάψα (περίβλημα)* που περιέχει κολλογόνο, ίζημα ασβεστίου (αιμοτοξυλινόφιλα) και κύτταρα καλώς διατεταγμένα και πλήρη λιπιδίων και το “μαλακό” περιεχόμενο, τον *πυρήνα του λίπους*, που αποτελείται από αφρώδη κύτταρα, πρωτεογλυκάνες, κολλογόνο, ελαστίνη και κυτταρικά υπολείμματα (Εικ. 1.5, 1.6).

Η όλη διαδικασία επιδεινώνεται εάν υπάρχει ανεπαρκής, υψηλής πυκνότητας HDL λιποπρωτεΐνη, που είναι γνωστό ότι απομακρύνει τη χοληστερίνη από τους ιστούς και τη μεταφέρει στο ήπαρ.

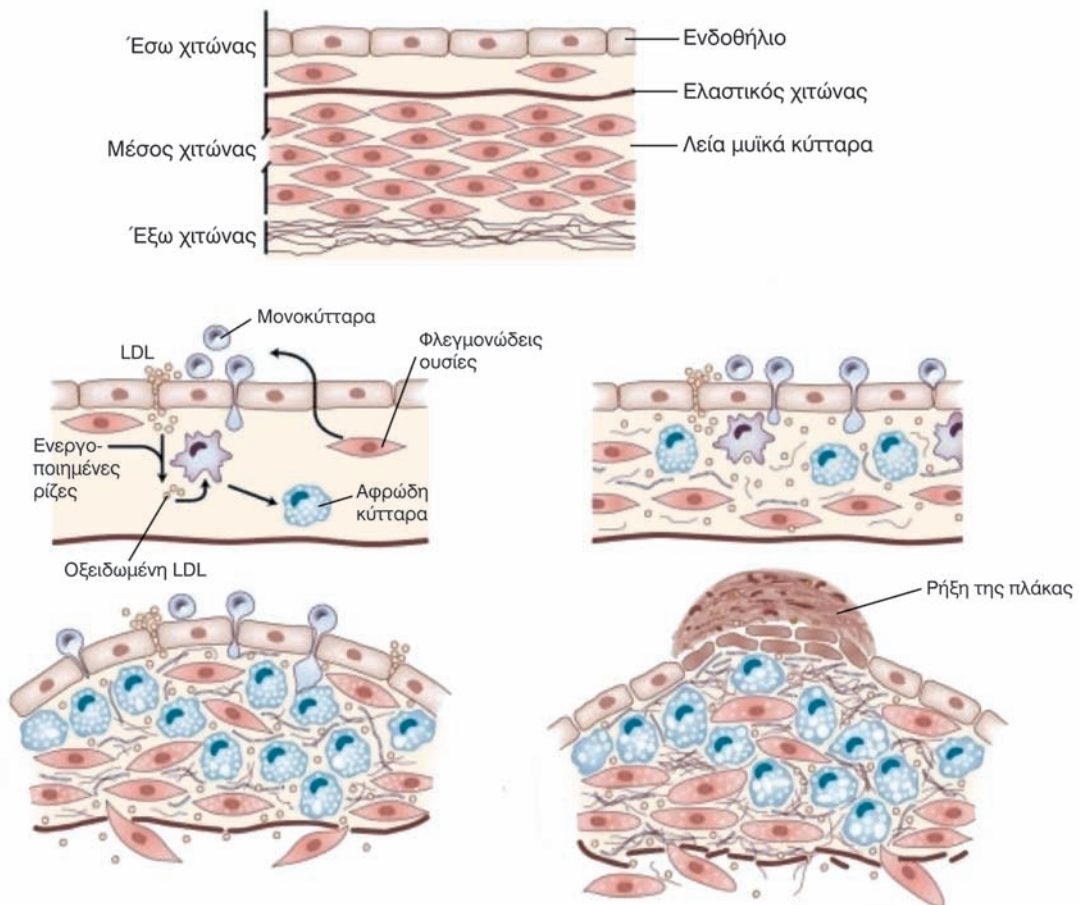
Με την πάροδο των ετών και χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση, η αθηροσκλήρωση επιδεινώνεται.

1. Η πλάκα υπερυψώνεται, στενεύοντας τον αυλό της αρτηρίας (πρόκληση ισχαιμίας) (Εικ. 1.5).
2. Αν η πλάκα είναι ασταθής και υποστεί ρήξη, τα συστατικά της φλεγμονής έρχονται σε επαφή με το αίμα, συσσωρεύονται αρχικά αιμοπετάλια και στη συνέχεια ινωδογόνο, προκαλώντας θρόμβο (οξύ αγγειακό επεισόδιο) (Εικ. 1.6).
3. Από τα αθηρώματα παράγονται ένζυμα που διευρύνουν την αρτηρία για να αντισταθμιστεί το επιπλέον πάχος της πλάκας, οπότε δημιουργούνται περιφερικά ανευρύσματα.

Η προληπτική θεραπευτική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα ή με κατάλληλα φάρμακα υποστηρίζεται από όλες τις μελέτες ότι μπορεί να προκαλέσει υποστρόφη ή να σταθεροποιήσει την αθηροσκληρωτική πλάκα και, τελικά, να καθυστερήσει ή να αποτρέψει την εκδήλωση οξέος αγγειακού επεισοδίου.



Εικόνα 1.5. Αθηροσκληρωτικές πλάκες σε διαφορετική διατομή.



Εικόνα 1.6. Διαδικασίες αθηρογένεσης και δημιουργίας της αθηροσκληρωτικής πλάκας.