

Az atherosclerosis keletkezése, jelentősége, valamint rizikófaktorai

Paragh György dr., Harangi Mariann dr.

Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

Az érlelmeszesedés kialakulásában a keringő fehérvérsejtek és az endothel közötti kölcsönhatásnak valamint az általuk termelt vazóaktív anyagoknak és az ennek hatására kialakult endothel permeabilitás megváltozásának jelentős szerepe van. Ennek következtében lipoproteinek, makromolekulák (fibrinogén) subendothelialis felhalmozódása jön létre. A felszabaduló vazóaktív anyagok hatására fokozódik a simaizom-sejtek proliferációja és migrációja. Ennek eredményeként az atherogenesis kezdeti folyamata elindul, amelynek előrehaladtával a komplikált plakk jön létre. A kardiovaszkuláris események kialakulásában a későbbiek során ezen atheroscleroticus plakkok rupturája és ezek által stimulált intraluminális trombózis is jelentős szerepet játszik. A korábbi évek epidemiológiai vizsgálatai felhívták a figyelmet arra, hogy ebben a folyamatban jelentős szerepe van az emelkedett szérumszintű koleszterinnek. Felvetődött az a kérdés, hogy ha a szérumszintű koleszterin megnövekedése elősegíti az atherosclerosis kialakulását, akkor a magas koleszterinszinttel rendelkező egyéneknél diétásan vagy gyógyszeresen létrehozott koleszterinszint-csökkentés képes-e kivédeni az atherosclerosis kialakulását és ennek következtében kialakult kardiovaszkuláris betegségeket. Ezekről a bizonyítékokról új sorozatunk következő cikkeiben kapnak majd részletes információt.

Az érlelmeszesedés az egyik legfontosabb megbetegedés a fejlett országokban, hiszen az érlelmeszesedés következtében kialakuló szervkárosodások az egyének nagy részének az életminőségét megváltoztatják, valamint a kardiovaszkuláris betegségek a halálozás fő okai. Hazánkban is a kardiovaszkuláris megbetegedések és halálozások állnak az első helyen a morbiditási és mortalitási mutatók tekintetében. Az érlelmeszesedésben az egyik leggyakrabban érintett artéria a szívét ellátó koszorúér, amelynek károsodása iszkémiás szívbetegséghez, szívelégtelenséghez, vagy akut miokardiális infarktushoz vezethet. Szintén gyakori az agyi erek érlelmeszesedése. Ezek a strukturális változások elősegítői lehetnek a ritmuszavaroknak, az agyi keringés károsodásának, a stroke kialakulásának. Ezen kívül a perifériás erek károsodása a fizikai aktivitás jelentős csökkenéséhez, a későbbiek során trofikus zavarhoz és a végtag elvesztéséhez vezethet.

A korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az érlelmeszesedés kialakulásában több tényező játszik szerepet. Ezeket a veszélyeztetettségi tényezőket ún. nem befolyásolható tényezőkre és az egyén vagy orvoslás által befolyásolható tényezőkre oszthatjuk. A nem befolyásolható veszélyeztetettségi tényezők közé tartozik az életkor, a nem, ill. a veleszületett anyagcserezavarok.

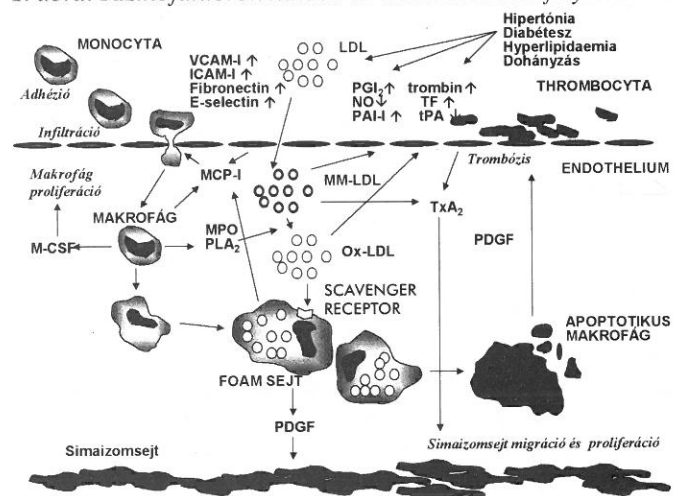
A befolyásolható veszélyeztetettségi tényezők közé tartozik a hipertónia, dohányzás, cukorbetegség, kösvény, elhízás, hormonkészítmények alkalmazása, mozgásszegény életmód és a pszichoemocionális stressz. Ezek közé tartozik az egyik legfontosabb veszélyeztetettségi tényező, a dyslipidaemia is. Az utóbbi évek irodalmi adatai egyre több adatot szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy a szérumszintű homocisztein szintjének növekedése szintén az érlelmeszesedés egyik

fontos rizikófaktor. Fontos az artériafal rétegeinek, a keringő vérsejtek és az általuk termelt biológiailag aktív anyagok kölcsönhatása. E kölcsönhatás eredője határozza meg azt, hogy adott pillanatban egy adott érszakaszon érlelmeszesedés megindul-e vagy sem. Ebben a folyamatban jelentős szerepe van a zsíryanagcserenek.

Az atherogenesis rövid áttekintése

Az érlelmeszesedés multifaktoriális eredetű. Lipid eltérések, hipertónia, diabetes mellitus, dohányzás, obesitas, mozgáshiány, gyulladásos faktorok, hemosztázis zavarok, homocisztein, mint fontos rizikófaktorok szerepet játszanak a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásában (1. ábra). Ezek közül is jelentős szereppel bír a lipidabnormalitás. Számos korábbi tanulmány bizonyította és ma már nem kérdéses a dyslipidaemia és az atherosclerosis progressziója közötti összefüggés (1, 2). Később az is igazoltta, hogy a magas koleszterin szint csökkentése a kardiovaszkuláris betegség csökkenéséhez vezetett (3). Felvetődik az a kérdés, hogy a lipidek milyen mechanizmussal képesek az atherosclerosis létrehozni, és annak progresszióját elősegíteni. Az atherosclerosis kialakulását illetően számos elmélet született. Virchow klasszikus gyulladáselmélete szerint az atheroscleroticus plaque lényege az érfa mikrotraumáira adott kötőszövetes reakció, hegesedés, amelyet másodlagosan lipidek infiltrálnak. A klasszikus Rokitansky féle trombogén elmélet szerint, amelyet 1946-ban Duguid újított fel az érfa mikrotraumáin mikrotrombusok keletkeznek. 1976-ban Ross és Glomset „Response to injury” elmélete szerint elsődleges az érfa endothel károsodása, ezt követi a vérlemezkék aggregációja, az érfa simaizomsejtek proliferációja, a kötőszöveti mátrix összetételének megváltozása, a lipidek lerakódása az artériafalba jutó makrofágokban, stb. (4). Ezek mindegyike hangsúlyos

1. ábra: Rizikófaktorok hatása az atherosclerosis folyamatára



lyozza az endothel, a subendothelialis tér, a keringő vér alakos elemeinek és véralkotók közötti kölcsönhatás fontosságát az atherosclerosis folyamatában. Ezek eredményeként az érfalban a transzport folyamatok károsodásának az okai a következők lehetnek:

- az endothel károsodása, amely létrejöhet mechanikai, kémiai tényezők vagy hypoxia hatására,
- az érfal kötőszöveti rostjainak, celluláris szerkezetének változása,
- az adventitia nyirokrendszerének zavara.

A fent említett tényezők elősegítik a vérben lévő anyagok beépülését, valamint azok intimában való megrekedését. Nyilvánvaló annak vizsgálata, hogy a lipidek hogyan képesek ezt a kölcsönhatást befolyásolni, módosítani és ezáltal az atherogenesis elősegíteni. A low density lipoprotein (LDL) nagy mennyiségben tartalmaz koleszterint. Az LDL-nek körülbelül 2/3 része az ún. specifikus LDL receptoron keresztül metabolizálódik. Az így történő koleszterin felvétel negatív feed back mechanizmus révén a sejtek intracelluláris koleszterin-termelésének kulcsenzimét, a HMG-KoA reduktázt gátolja, így csökkentve a sejt saját koleszterin szintézisét. Másrészt gátolja az LDL receptor képződését, amelynek eredményeként csökken a sejtek felszínén azon receptorok száma, amelyek az extracelluláris környezetből koleszterint képesek felvenni. Harmadrészt fokozza a felvett koleszterin észterifikációját, így a koleszterin észter tárolódik a sejtekben. Ezen az ún. specifikus receptoron keresztül történő felvétel érvényesül akkor, ha az LDL szerkezete nem módosul (5). Minden olyan tényező, amely az LDL módosulásához vezet, a felvételt az ún. scavenger receptorok felé tolja el. A scavenger receptoron keresztül történő felvétel eredményeként nem jön létre az előbb említett negatív feed back mechanizmus, és a sejtek felhalmozzák a koleszterint, miközben maguk zsírosan elfajulnak, és ún. habos (foam) sejtekké válnak. Ilyen scavenger receptorok a makrofágokon és a makrofág szerű sejteken, érfali simaizom sejteken találhatók (6).

Hogyan képes az LDL strukturális megváltozása elősegíteni a scavenger receptoron keresztül történő felvételt? Az LDL-nek több fajtája ismert, a kicsi sűrű LDL oxidációra sokkal hajlamosabb és ez az oxidáció azt eredményezi, hogy elsősorban a scavenger receptorokon keresztül metabolizálódik. Az oxidált LDL képes hatni a keringésben lévő monocytákra, ún. kemotaktikus és kemosztatikus hatást kifejtve a lizolecitin tartalmán keresztül. Ennek eredményeként a monocyták felszíni receptorai megváltoznak, ún. integrinek jelennek meg a felszínükön. Ezek az integrinek az endothel felszínén elhelyezkedő vaszkuláris adhéziós molekulákkal kapcsolatba kerülnek, és ennek eredményeként a keringésben lévő monocyták mintegy kitapadnak a koleszterinnel felhalmozott régióhoz (7). A kitapadást követően a monocyták bejutnak a subendothelialis térbe, és ott a felhalmozódó LDL-t a monocyták aktivációja során képződő szabadgyökök szintén képesek oxidálni, ezáltal fokozni a scavenger receptoron keresztül történő felvételüket (8). A monocyták aktiváció eredményeként a monocyták makrofágokká alakulnak, amelyek felszínén nagy mennyiségben jelennek meg a scavenger receptorok, amelyek képesek felvenni a módosult LDL-t, miközben foam sejtekké válnak, amely az atherogenesis kezdeti lépése (9). Ebben a folyamatban igen jelentős szerepe van az endothel sejtnak, hiszen az endothel sejt által termelt nitrogén oxid (NO), endothelin-1, thromboxán A₂, prosztaciklin jelentős szerepet játszik az érfal tónusának és a hemostázis szabályozásában, valamint hatással van a keringő monocyták működésére. Az NO képes gátolni a simaizomsejt proliferációt

és migrációt, míg az LDL és az oxidált LDL fokozza azt (10). Az NO meggátolja a thrombocyták adhézióját, aggregációját, és csökkenti a hyperreaktivitásukat, ezzel is hozzájárulva a hemostázis egyensúlyának fenntartásához (11).

A Framingham-, a Caerphilly-Speedwell- és a PROCAM tanulmány bizonyította, hogy a kombinált hyperlipidaemia és a kardiovaszkuláris betegségek között szoros kapcsolat van (12, 13, 14). A Helsinki Heart Studyban a primer prevencióként alkalmazott gemfibrozil jelentősen csökkentette az ISZB gyakoriságát, amely elsősorban a triglicerid csökkentő és HDL emelő hatással volt magyarázható (15). *Hokanson és mtsai.* által végzett meta-analízis bizonyította, hogy a triglicerid független rizikófaktor (16). Az emelkedett triglicerid szint megváltoztatja az LDL metabolizmusát és az oxidációra hajlamosabb kicsi, sűrű LDL arányának növekedéséhez vezet, amely szintén elősegíti az érlemezés kialakulását (17). Ezen kívül ismert az is, hogy az emelkedett triglicerid szint fokozza a máj fibrinogén termelését. A fibrinogén a hemostázisra gyakorolt hatása révén fokozza az atherogenesisist.

A lipid partikulumok közül van-e olyan részecske mely képes a koleszterin felhalmozódást és az LDL módosulását meggátolni, és ezáltal az endothel integritás megőrzését biztosítani? Jól ismert a korábbi vizsgálatokból az, hogy a HDL gátolja az iszkémiás szívbetegség (ISZB) kialakulását, és így csökkenti annak gyakoriságát, sőt középkorú egyéneknél az LDL-hez képest szorosabb összefüggést mutatott az ISZB-vel. A HDL-nek ezt a jótékony hatását azzal a képességgel magyarázták, hogy a perifériás szövetekből képes koleszterint felvenni, és a májba szállítani. Ezáltal a szervezet megszabadul fölös koleszterin tartalmától (18). 1990-ben *Parthasarathy és mtsai.* figyeltek fel arra, hogy a HDL ezen a hatáson kívül képes gátolni az LDL oxidációját (19). Ez az antioxidatív hatása nemcsak abban nyilvánul meg, hogy a lipid peroxidokat elszállítja az LDL-ről, hanem képes azok képződését is gátolni, és ez a hatása akkor is megmarad, amikor az LDL-hez és HDL-hez kötött zsírolékony antioxidánsok antioxidáns kapacitása már kimerült (20). Ez azt feltételezi, hogy ez a képesség a HDL-hez kötött enzimaktivitással függ össze.

Számos enzim található a HDL-en. Így pl. a paraoxonáz, lecitin-koleszterin acil-transzferáz, trombocita aktiváló faktor acetilhidroláz, foszfolipáz D és proteáz. A HDL fő apolipoproteinjének az apo A₁-nek is van enzimatisma aktivitása.

A fentiek is bizonyítják, hogy a HDL egy keringő vegyi üzem, amely a lipidek felvételével, azok módosításával olyan irányba hat, hogy gátolja az atherogenesisist, ha magas a koleszterin szint, módosul a lipoproteinek mennyisége, összetétele, megváltozik ennek a keringő vegyi üzemnek a funkciója is, amely miatt nem képes vagy kevésbé hatékony módon képes eleget tenni feladatának, ezáltal lehetőséget teremtve a fokozott plaque képződésnek. Ezen egyensúly megbomlását a primer genetikusan meghatározott zsíryanycsere zavarán kívül azok a betegségek is okozhatják, amelyek a lipidanyagszere kedvezőtlen alakulását hozzák létre, amelyeket szekunder hyperlipidaemiának nevezünk.

Immunológiai tényezők

Capuano és mtsai. 147 hipertóniás beteget követtek több mint 2 éven keresztül, vizsgálták a fenti betegek fő rizikó-tényezőit, így a koleszterin, triglicerid, glukóz szintet, valamint az elhízást. Ez alapján a betegeket két csoportra osztották. Egyik csoportba tartoztak az olyan hipertóniások,

akiknek nem volt rizikófaktor, a másik csoportba azok, akik kettőnél több rizikófaktorral rendelkeztek, és vizsgálták, hogy a két csoportban hogyan változott a fehérvérsejt szám. Azt találták, hogy a kettőnél több rizikófaktorral rendelkező csoportban a fehérvérsejtszám szignifikánsan magasabb volt, a rizikófaktorral nem rendelkező csoporthoz képest (21). *Ridker és mtsai.* mintegy 15.000 egészséges egyént követtek 9 évig és nézték az ICAM-I szint kapcsolatait a fibrinogén, HDL, homocisztein, triglicerid, tPA, CRP szinttel. A 9 év alatt 474 betegben alakult ki akut miokardiális infarktus és kiválasztottak 474 olyan beteget, akinek nem volt infarktusa és rizikótényezője. Azt találták, hogy az ICAM-I szint emelkedése 80%-kal növelte a lipidértéktől és a dohányzástól függetlenül az AMI kockázatát (22). Egyre több tanulmány számol be a *Chlamydia pneumoniae* infekcióhoz társuló fokozott atherogenesisről. Az infekció során megemelkedő IgG és IgA antitest termelődés és az atherosclerosis mértéke között tudtak kapcsolatot kimutatni (23, 24). Számos tanulmányban a *Chlamydia* ellen ható antibiotikumot alkalmaztak, és azt vizsgálták, hogy hogyan változik a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás (25).

Gurfinkel és mtsai. roxitromycin kezelést alkalmaztak 202 instabil anginás betegen. A betegek 50%-a roxitromycin kezelésben, másik fele placebo kezelésben részesült. 6 hónapig követve a betegeket azt találták, hogy a C reaktív protein és a reinfarktus, valamint a halálozás az antibiotikumot kapó csoportban szignifikánsan csökkent (26). Fenti eredmények azt sugallják, hogy a gyulladásos megbetegedéseknek az akut kardiovaszkuláris betegségekből, ill. a krónikusan kialakuló érelmeszesedésben szerepe lehet.

Ridker véleménye szerint a gyulladás két úton befolyásolhatja a kardiovaszkuláris eseményeket (27). Egyrészt, mint krónikusan meglévő folyamat az endothel károsítása révén az atherogenesis segít elő, másrészt az akut gyulladásos folyamat részjelenségeként felszabaduló akut fázis fehérjék és citokinek, akut trombózt elősegítve hozhatják létre a már beteg érrendszer elzáródását és így az infarktust. Az akut fázis proteinek közül a fibrinogén, C reaktív protein, szérum amiloid-A kiemelendő, ezen kívül a gyulladásokban megfigyelhető az ICAM-I és interleukin 6 felszaporodása is (28).

Hogyan járulhatnak hozzá az akut fázis proteinek az atherosclerosis folyamatához? A C reaktív protein egyrészt lerakódik az erek fibromuszkuláris és fibroelasztikus rétegében. A fibromuszkuláris rétegben a komplement terminális komplexuma mellett helyezkedik el, így klasszikus úton aktiválva a komplement rendszert hozza létre az immunológiai eltéréseket. Másrészt a CRP a lipoproteinekhez kötődik, megváltoztatva azok szerkezetét, fokozva az atherosclerosis hajlamot. A szérum amiloid-A az apolipoproteinek családjába tartozik, az aktivált monocyta-makrofágok citokinek hatására termelik, az oxidált LDL az atheroscleroticus lézióban fokozza a termelését, és a magas denzitású lipoprotein frakcióhoz kapcsolódva módosítja a lipoproteinek struktúráját, így elősegítve az atherosclerosis folyamatát (29). Az immunológiai folyamatok fontos tényezője a komplement rendszer. Az atheroscleroticus lézióban kimutatható a komplement (30). Ezen kívül *Torzewski és mtsai.* azt vizsgálták, hogy komplement rendszerre knock out állatokban a koleszterinben dús étkezés hogyan hat az atherosclerosis folyamatára és azt találták, hogy azokban az állatokban, amelyek komplement hiányosak voltak, nem alakult ki atherosclerosis (31). Fenti kísérlet is bizonyítja a komplement atherosclerosisban játszott szerepét. A másik fontos tényező az immunológiai folya-

matokban a monocyta-makrofág rendszer és a T-lymphocyták. *Schmitz és mtsai.* azt találták, hogy a monocyta és a T lymphocyta a károsodott endothelhez kitapadva fokozott HLA-II antigén expressziót és CD40 képzést hoz létre, ezáltal fokozva a differenciálódást (32). Bizonyos környezeti tényezők, így hypercholesterinaemia, hypertrigliceridaemia, ill. az ApoE₄ fenotípus a monocyták felszínén a CD₁₄ és CD_{16a} megjelenését segítették elő, amely a béta-1, béta-2 integrin termelés fokozódásával járt, s ez elősegítette a monocyták endothelhez való kitapadását, míg a HDL ezzel ellentétes hatást váltott ki (33). Az infekciók akut coronaria eseményekre gyakorolt hatása a következőképpen magyarázható: infekció során aktiválódik a makrofág, amely fokozott citokin termelést vált ki, ez a fokozott citokin termelés hiperkoagulabilitást, plakk destabilizációt, rupturát és progressziót hoz létre. Ezek együttese játszhat szerepet az immunológiai folyamatokban az atherosclerosis kialakulásában (34).

Hemosztázis

Az autoimmun folyamatok, a krónikus vagy akut gyulladás lokális érkárosodást hoznak létre, amelynek eredménye az endothel integritásának megromlása, sérülése. Az ennek hatására szabaddá váló szöveti tromboplasztinok aktiválják a VII. faktort, amely az V. faktorról és a Ca²⁺ a X. faktor aktivációját eredményezi, így a protrombinból trombin alakulhat ki, amely a fibrinogénből fibrint képez. Az alvadási rendszer egyik kulcs fehérjéje a fibrinogén, amelyet a máj termel. A keringésben levő fibrinogénből plazmin hatására az ún. fibrinogén cleavage product (FCP) képződik, amely képes a máj fibrinogén termelését fokozni, másrészt az FCP-t a makrofágok veszik fel miközben aktiválódva interleukin-6-ot termelnek (35). Az interleukin-6 szintén fokozza a máj fibrinogén termelését. Hypercholesterinaemia, hypertrigliceridaemia, obesitas, dohányzás, diabetes mellitus, menopauza, stressz, hormonális fogamzásgátlók emelik a szérum fibrinogén szintjét, míg a kis mennyiségű alkohol csökkenti (36). A fibrinogén jelentős szerepet játszik az atherosclerosis folyamatában azáltal, hogy fokozza a simaizomsejtek vándorlását és proliferációját, másrészt kötődve a thrombocyta receptorokhoz, azok aggregációját váltja ki, így azok aktiválódnak és további atherosclerosis befolyásoló anyagok (ADP, 5-HT, PF₄, PDGF) szabadulnak fel belőlük, ezek az alvadást segítik elő (37). Mivel megváltoztatja a vér reológiai paramétereit, a vvt-k, fvs-k és thrombocyták működése is megváltozik. A fibrinogén komplex hatásának eredménye a magas fibrinogén szinttel járó állapotokban észlelt fokozott atherosclerosis. A véralvadás ellen ható tényező a fibrinolitikus rendszer, amelyet a plazminogén → plazmin átalakulás testesít meg. Ezt a folyamatot a tPA segíti elő és a PAI gátolja. A PAI felszaporodása így a fibrinolitikus rendszer működésének csökkenéséhez, fokozott trombózis hajlamhoz vezethet.

A homocisztein szerepe

Az utóbbi években egyre több tanulmány számol be arról, hogy a szérum homocisztein szint emelkedése fokozza a thrombus képződést és az atherosclerosis. A homocisztein a metionin lebontása során képződik, és a cisztation béta-szintetáz enzim hatására lebomlik ciszteinre. Ennek az enzimnek a genetikai károsodása vagy az enzim működéséhez szükséges kofaktor a B₆ vitamin hiánya gátolja a homocisztein lebontását. Ennek eredménye a szérum homocisztein szintjének megemelkedése. A szervezet a magas ho-

mocisztein szinttől a remetiláció révén tud megszabadulni, amelyet a metionin szintetáz katalizál. Ennek az enzimnek a kofaktora a folsav és a B₁₂ vitamin. Ha ez az enzim károsodott, vagy hiányoznak a kofaktorok, szintén a homocisztein szintjének megemelkedése figyelhető meg (38, 39). *Hogyan képes a homocisztein fokozni az atherogenezist?* A korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a homocisztein fokozza a simaizomsejtek proliferációját, a trombin képződését, az elasztikus rostok lebontását, a kollagén felhalmozódását, a monocyták és neutrophilek endothelhez való kötődését. Egyúttal gátolja az endothel növekedését, az NO biológiai hatékonyságát és károsítja a DNS metilációját és a membránhoz kötött regulátor fehérjék működését. E komplex hatás eredője lesz az alvadási rendszer és atherosclerosisra kifejtett hatás (40, 41).

A kalcium szerepe

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a kalciumion fokozza a trombocytá aggregációt és adhéziót. A simaizom sejt migrációjához és proliferációjához szükséges, a kötőszövet képződés nélkülözhetetlen eleme, fokozza a lipoproteinek endocytosisát, a koleszterin észterifikációt, az elasztin koleszterin kötését és így az elasztin konfiguráció változását (42).

2. típusú diabetes mellitus, multimetabolikus szindróma

Az atherosclerosis másik fontos rizikótényezője a diabetes mellitus. A 2. típusban észlelhető a perifériás sejtek inzulin rezisztenciájának fokozódása, így a bazális inzulinszint megnövekedése. Az emelkedett szintű inzulin közvetlen hatást gyakorol az érfal szöveteire, fokozza a lipidplakkok képződését, a simaizomsejtek proliferációját, a kötőszöveti szintézist, a koleszterin szintézist és a növekedési faktorok termelését, ugyanakkor csökken a plakkok felszívódása, a specifikus LDL receptor aktivitása (43, 44). A perifériás sejtek inzulin rezisztenciája miatt hiperglikémia alakul ki, amely fokozza a szabadgyökök termelését, glikolizált fehérjék (albumin, LDL) képződését. Az LDL receptor lizinjének glikációját hozza létre, fokozza az angiotenzin konvertáz enzim működését, ezáltal növekszik az angiotenzin II szintje, az ún. advance glycated end product (AGE) képződik a hosszú élettartamú fehérjékben (albumin, kollagén). Ennek eredményeként a kis és nagy erek ultrastrukturális megváltozása jön létre, ez kihat az endothel sejtek funkciójára, növekszik a vWF, a PAI-1 termelése, növekszik az endothel sejtek permeabilitása, a VCAM, ET-1, TXA-2, subendothelialis mátrix termelése, amely a bazál membrán megvastagodásához vezet (45, 46). Ezek eredője lesz a fokozott atherosclerosis diabetes mellitusban.

Dohányzás

Az atherosclerosis további fontos rizikótényezője a dohányzás. Az Amerikai Egyesült Államokban a koszorúér-betegségek mortalitásának 30%-áért felel, 70%-kal nagyobb a dohányos betegekben a koronária betegség halálozása, mint a nem dohányzóknál, kétszer gyakoribb a hirtelen szívhalál kockázata a dohányzóknál, és a nők klinikai koronária történésének a fele dohányzásra vezethető vissza. A passzív dohányzás is kétszeresére növeli a kockázatot. A dohányzásnak ez a hatása részben az általa okozott myocardium anyagcsere károsodásával magyarázható, hiszen az oxigénhiány miatt a zsírsavak és a cukrok nem tudnak teljes mértékben lebomlani, és így belőlük a szívizom

sejtek számára megfelelő energiaforrás nem tud képződni, hanem a cukrok csak tejsavvá alakulnak, a zsírsavak pedig nem oxidálódnak oxigén hiányban. Ennek eredményeként csökkent a sejtek pH-ja, ATP, kreatinin, foszfát tartalma. Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a dohányzás során megnövekedett nikotin szint fokozza a katekolamin felszabadulást, amely vazokonstriktort hoz létre, a vazokonstriktió fokozza az endothel károsodását. Ezt az endothel károsodást a dohányzás során kialakult hypoxia is fokozza (47). Fokozódik a leukocyták felszínén az adhéziós molekulák száma, az LDL oxidációja nő. A reológiai viszonyok kedvezőtlenül alakulnak, a trombocytá aggregáció fokozódása és a fibrinogén szint növekedése figyelhető meg. Ugyanakkor a felszabaduló szabadgyökök és aromás komponensek csökkentik az NO szintézist (48).

A hipertónia szerepe

Hipertóniában gyakran észlelhető az angiotenzin II felszaporodása, amely az adhéziós molekulák expresszióját fokozza (49). *McCarron és mtsai.* kimutatták azt, hogy a monocytá adhézió növekedett a hipertenzív patkányokban (50). *Blann és mtsai.* az E selectin szint emelkedését mutatták ki (51). Vazokonstriktor anyagok, például az endothelin-1 szabadul fel, amely vazokonstriktort hoz létre, ezen kívül makrofág aktivációhoz vezet (52). Hipertóniában számos szerző kimutatta az endothel permeabilitás megváltozását, az endothel sejt citoskeletonjának a károsodását (53). *Pedrinelli és mtsai.* arra hívták fel a figyelmet, hogy a mikroalbuminuria és az endothel diszfunkció között szoros kapcsolat van, amely valószínűleg a bazál membrán mátrix expressziójának a változásával hozható összefüggésbe (54). A hipertónia során kialakuló nyíróerők hatására fokozódik az endothel sejtekbe a kálium beáramlás, amely hiperpolarizációt vált ki, ennek eredményeként foszfolipáz C aktiválódás jön létre, amely fokozott inozitolfoszfát képződést eredményez. Mindez az intracelluláris raktárakból fokozza a sejt szabad kalcium szintjét. A szabad kalcium felszaporodása G protein aktivációhoz, transzkripciós faktorok aktiválódásához vezet, amelynek eredményeként az NFκB elveszíti gátló fehérjéjét, így az endothelben elhelyezkedő gének promotor régióján található ún. shear stressz respond elementhez kötődve fokozza bizonyos fehérjék transzkripcióját, amelyekben keresztül hat az endothel működésre és az atherosclerosis folyamatára (55, 56).

A rizikófaktorok együttes hatása az endothelre

Az előbb említettek alapján megállapítható az, hogy a hipertónia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, dohányzás, emelkedett szérumban homocisztein szint, fibrinogén szint, krónikus és akut gyulladások eredményeként megváltozik az endothel permeabilitása, és endothel diszfunkció jön létre. Ennek az endothel diszfunkciónak az eredménye, hogy az NO, prosztaciklin, endothelin és tromboxán A₂ termelése közötti egyensúly megbomlik. Ezen kívül a fenti tényezők fokozzák a szuperoxid anion képződést, amely a kisebb mennyiségben képződő NO-t is hatástalanítja, azáltal, hogy hiperaktív peroxi nitritek és hydroxi ionok jönnek létre, amelyek DNS károsodáshoz, lipid peroxidációhoz, proteinek, tirozinok, nitrozilációjához vezetnek (57). Ennek eredménye lesz az, hogy az egyensúly megbomlása következtében a keringő fehérvérsejtek és endothel közötti kölcsönhatás megváltozik, fokozódik a fehérvérsejtek endothelhez történő kitapadása, az endothel permeabilitás megváltozása következtében a lipoproteinek, makromole-

kulák (fibrinogén) subendothelialis felhalmozódása figyelhető meg, amelyet simaizomsejt proliferáció és migráció kísér a későbbiek során a plakk rupturájával és intraluminális trombózis kialakulásával.

Az utóbbi években felhalmozódott adatok sora segít megérteni az egyes rizikófaktorok atherogenesisben betöltött szerepét. Bár még további kísérletes és klinikai adatok várhatók az intenzív kutatómunka során, a fentiekben megpróbáltuk összefoglalni az atherosclerosis bonyolult folyamatának eddig megismert mechanizmusait, különös tekintettel a nem-lipid eredetű rizikófaktorokra és a kulcsfontosságú endothel-diszfunkcióra.

Végül megemlítjük, hogy a lipidcsökkentő gyógyszerek (főleg a statinok és fibrátok) a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást, ill. a revaszkularizációs igényt csökkentő hatásaikat nemcsak a szérum lipidek szintjének csökkentésével érik el, hanem a hemosztázisra, fibrinolitikus rendszerre és az érfa struktúrára és intercelluláris kölcsönhatásokra is klinikailag fontos hatásokkal rendelkeznek. Így például jól ismert, hogy a fibrátok közül a bezafibrát, a fenofibrát és a ciprofibrát kifejezett fibrinogén szintet csökkentő hatással rendelkezik, a gemfibrozil ezen hatása ellentmondásos (58, 59, 60), a fibrátok képesek csökkenteni a VII-es véralvadási faktor szintjét is. Vannak adatok arról is, hogy a fibrátok az atherosclerosisban fontos érfa gyulladást is képesek csökkenteni (az IL-6, a prosztaglandinok és a ciklooxygenáz-2 expressziójának mérséklésével), (61).

A statinok fibrinogénszintet csökkentő hatással nem rendelkeznek (58), azonban Corsini és mtsai. bizonyították, hogy a fluvastatin gátolja az érfa simaizomsejtek proliferációját (62). Colli és mtsai. szerint a fluvastatin csökkenti a makrofágok szöveti faktor termelését és az endothel eredetű PAI-1 szintézisét (63). A simvastatinnak a 4S tanulmányban észlelt összességű mortalitást és kardiovaszkuláris mortalitást csökkentő, valamint a 2. típusú cukorbetegségben észlelt különösen jótékony hatása sem csupán az LDL koleszterin szintjének csökkentésével, hanem feltehetően – többek között – az érfa NO szintézist fokozó hatásával is magyarázható (64).

A lipid csökkentő gyógyszerek kifejezetten jótékony kardiovaszkuláris hatásaiban tehát az artériák falában levő sejtekre (endothel, simaizomsejtek, makrofágok) és a kötőszöveti mátrix összetételére kifejtett lokális hatás is komoly szerepet játszik. A közeljövőben várható ezen a téren ismereteink további bővülése.

Irodalom: 1. Keys A.: Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41 (suppl. 1), II-121, 1970. – 2. Martin M. J., Hulley S. B., Browner W. S. és mtsai.: Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361 662 men. *Lancet* ii, 933-936, 1986. – 3. Castelli W. P., Garrison R. J., Wilson P. W. F. és mtsai.: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA* 256, 2835-2838, 1986. – 4. Ross R., Glomset J. A.: The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts) *N. Engl. J. Med.* 295, 369-377, 1976. – 5. Goldstein J. L., Brown M. S.: Regulation of low density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation* 76, 504-507, 1987. – 6. Thompson G. R. (szerk.): *A handbook of hyperlipidaemia. Current Science*, London, 1989. – 7. Steinberg D., Witztum J. L.: Lipoproteins and atherosclerosis. *JAMA* 264, 3047-3052, 1990. – 8. Witztum J. L., Steinberg D.: Role of oxidized low-density lipoprotein in atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 88, 1785-1792, 1991. – 9. Steinhilber U. P., Parthasarathy S., Leake D. S. és mtsai.: Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves

lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 3883-3887, 1984. – 10. Cornwell T. L., Arnold E., Boerth N. J. és mtsai.: Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cGMP dependent protein kinase by cGMP. *Am. J. Physiol.* 267, 1405-1413, 1994. – 11. Graaf J. C. de, Banga J. D., Moncada S. és mtsai.: Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation* 85, 2284-2290, 1992. – 12. Kannel W. B., Gordon T., Castelli W. P.: Role of lipids and lipoprotein fractions in assessing atherosclerosis. *The Framingham Study. Prog. Lipid. Res.* 20, 339-348, 1981. – 13. Bingham D., Miller N. E., Bolton C. H. és mtsai.: Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men. *The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. Br. Heart J.* 68, 60-66, 1992. – 14. Assmann G., Cullen P., Schulte H.: *The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. Eur. Heart J.* 19 (suppl. A), A2-A11, 1998. – 15. Frick M. H., Elo O., Haapa K. és mtsai.: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety in treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *NEJM* 317, 1237-1245, 1987. – 16. Hokanson J. E., Austin M. A.: Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J. Cardiovasc. Risk.* 3, 213-219, 1996. – 17. Kleinman Y., Oschry Y., Eisenberg S.: Abnormal regulation of LDL receptor activity and abnormal cellular metabolism of hypertriglyceridaemic low density lipoprotein: normalization with bezafibrate therapy. *Eur. J. Clin. Invest.* 17, 538-543, 1987. – 18. Klimov A. N., Kozhemyakin L. A., Pleskov V. M. és mtsai.: Antioxidative effect of high density lipoproteins in the oxidation of low density lipoproteins. *Bull. Exp. Biol. Med. (Russ)* 103, 550, 1987. – 19. Parthasarathy S., Barnett J., Fong L. G.: High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim. Biophys. Acta* 1044, 275-283, 1990. – 20. Mackness M. I., Abbott C. A., Arrol S. és mtsai.: The role of high density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem. J.* 294, 829-835, 1993. – 21. Capuano V., Lamaida N., Mazzotta G. és mtsai.: Relation between white blood cell count and several risk factors for coronary heart disease in patients with systemic hypertension. *G. Ital. Cardiol.* 28, 530-535, 1998. – 22. Ridker P. M., Hennekens C. H., Roitman-Johnson B. és mtsai.: Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 351 (9096), 88-92, 1998. – 23. Ridker P. M., Hennekens C. H., Stampfer M. J. és mtsai.: Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 98, 2796-2799, 1998. – 24. Wong Y. K., Gallagher P. J., Ward M. E.: Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Heart* 81, 232-238, 1999. – 25. Schlussheim A. E., Fuster V.: Antibiotics for myocardial infarction? A possible role of infection in atherogenesis and acute coronary syndromes. *Drugs* 57, 283-291, 1999. – 26. Gurfinkel E., Bozovich G., Beck E. és mtsai.: Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS study. *Eur. Heart J.* 20, 121-127, 1999. – 27. Ridker P. M.: Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 10 (suppl. 1), S9-12, 1999. – 28. Abdelmouttaleb I., Danchin N., Ilardo C. és mtsai.: C-Reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflam-

- matory process in acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 137, 346-351, 1999. – 29. Malle E., De Beer F. C.: Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur. J. Clin. Invest.* 26, 427-435, 1996. – 30. Bhakdi S.: Complement and atherogenesis: the unknown connection. *Ann. Med.* 30, 503-507, 1998. – 31. Torzewski J., Torzewski M., Bowyer D. E. és mtsai.: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18, 1386-1392, 1998. – 32. Schmitz G., Herr A. S., Rothe G.: T-lymphocytes and monocytes in atherogenesis. *Herz* 23, 168-177, 1998. – 33. Schmitz G., Aslanidis C., Lackner K. J.: Recent advances in molecular genetics of cardiovascular disorders. Implications for atherosclerosis and diseases of cellular lipid metabolism. *Pathol. Oncol. Res.* 4, 152-160, 1998. – 34. Krull M., Klucken A. C., Wuppermann F. N. és mtsai.: Signal transduction pathways activated in endothelial cells following infection with *Chlamydia pneumoniae*. *J. Immunol.* 162, 4834-4841, 1999. – 35. Boda Z.: A fibrinogén, mint önálló kardiiovaszkuláris rizikótényező és gyógyszeres befolyásolásának kérdései. *Orv. Hetil.* 138, 2455-2460, 1997. – 36. Válek J., Valková L., Vlasakova Z. és mtsai.: Increased fibrinogen levels in the offspring of hypertensive men. Relation with hyperinsulinemia and the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15, 2229-2233, 1995. – 37. Kreuzer J., Denger S., Schmidts A. és mtsai.: Fibrinogen promotes monocyte adhesion via protein kinase C dependent mechanism. *J. Mol. Med.* 74, 161-165, 1996. – 38. Megnien J. L., Gariepy J., Saudubray J. M. és mtsai.: Evidence of carotid artery wall hypertrophy in homozygous homocystinuria. *Circulation* 98, 2276-2281, 1998. – 39. De Jong S. C., van der Berg M., Rauwerda J. A. és mtsai.: Hyperhomocysteinemia and atherothrombotic disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 24, 381-385, 1998. – 40. Domagala T. B., Undas A., Libura M. és mtsai.: Pathogenesis of vascular disease in hyperhomocysteinemia. *J. Cardiovasc. Risk.* 5, 239-247, 1998. – 41. Hajjar K. A., Jacovina A. T.: Modulation of annexin II by homocysteine: implications for atherothrombosis. *J. Invest. Med.* 46, 364-369, 1998. – 42. Rossi G. P., Pavan E., Pessina A. C.: Role of genetic, humoral and endothelial factors in hypertension-induced atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 23 (suppl. 5), S75-S84, 1994. – 43. Erkelens W.: Causes and prevention of atherosclerosis in diabetes. *Lipid Rev.* 8, 1-6, 1994. – 44. Bierman E. L.: Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 12, 647-656, 1992. – 45. Sakata N., Imanaga Y., Meng J. és mtsai.: Immunohistochemical localization of different epitopes of advanced glycation end products in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 141, 61-75, 1998. – 46. Colwell J. A.: Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 42, 8-11, 1993. – 47. Powell J. T.: Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc. Med.* 3, 21-28, 1998. – 48. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Georgakopoulos D. és mtsai.: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 88, 2149-2155, 1993. – 49. Camilleri J. P.: Hypertension and arterial aging (Les Laboratoires Servier), (pp. 1-84), Springer, 1994. – 50. McCarron R. M., Wang L., Siren A. L. és mtsai.: Monocyte adhesion to cerebro-microvascular endothelial cells derived from hypertensive and normotensive rats. *Am. J. Physiol.* 267, H 2491-2497, 1994. – 51. Blann A. D., Tse W., Maxwell S. J. és mtsai.: Increased levels of the soluble adhesion molecule E-selectin in essential hypertension. *J. Hypertens.* 12, 925-928, 1994. – 52. Lip G. Y., Blann A. D., Jones A. F. és mtsai.: Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 80, 1566-1571, 1997. – 53. Gimbrone M. A. Jr., Resnick N., Topper J. N.: Vascular endothelium, hemodynamics, and atherogenesis. In: Born GVR, Schwartz CJ (eds.): *Vascular endothelium- Physiology, pathology, and therapeutic opportunities* (Vol. 3., pp. 287-297) Schattauer, Stuttgart-New York, 1997. – 54. Pedrinelli R.: Microalbuminuria in essential hypertension. A marker of systemic vascular damage? *Nephrol. Dial. Transplant.* 12, 379-381, 1997. – 55. Hsieh H. J., Li N. Q., Frangos J. A.: Shear stress increases endothelial platelet-derived growth factor messenger RNA levels. *Am. J. Physiol.* 260, H642-646, 1991. – 56. Resnick N., Gimbrone M. A. Jr.: Hemodynamic forces are complex regulators of endothelial gene expression. *FASEB J.* 9, 874-882, 1995. – 57. Born G. V. R., Schwartz C. J. (szerk.): *Vascular endothelium. Physiology, pathology, and therapeutic opportunities*, Schattauer, Stuttgart, 1997. – 58. Branchi A., Rovellini A., Sommariva D. és mtsai.: Effect of three fibrates derivatives and of two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia. *Thromb. Haemos.* 70, 241-243, 1993. – 59. Caimi G., Francavilla G., Romano A. és mtsai.: Blood rheology changes during bezafibrate treatment. *Br. J. Clin. Pract.* 42, 456-458, 1988. – 60. Niort G., Cavallero G., Casader M. és mtsai.: The use of bezafibrate in the reduction of lipid and pro-thrombotic cardiovascular risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Nutr. Metab.* 8, 226-233, 1995. – 61. Staels B., Koenig W., Habib A. és mtsai.: activation of human aortic smooth-muscle cells inhibited by PPAR- α but not by PPAR- γ activators. *Nature* 393, 790-793, 1998. – 62. Corsini A., Pazzucconi F., Pfister P. és mtsai.: Inhibition of proliferation of arterial smooth muscle cells by Fluvastatin. *Lancet* 348, 1584-1587, 1996. – 63. Colli S., Eligini S., Lalli M. és mtsai.: Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages: A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17, 265-272, 1997. – 64. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering therapy in 4. 444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 344, 1383-1389, 1994.

Felnőtt háziorvosi praxisjog azonnal eladó
Kapuvárott (Győr–Moson–Sopron megye).
Csatolt község nincs, hétközi és hétvégi ügyelet van.
Telefon: 06-96-241-982 Mobil: 06-20-423-6167