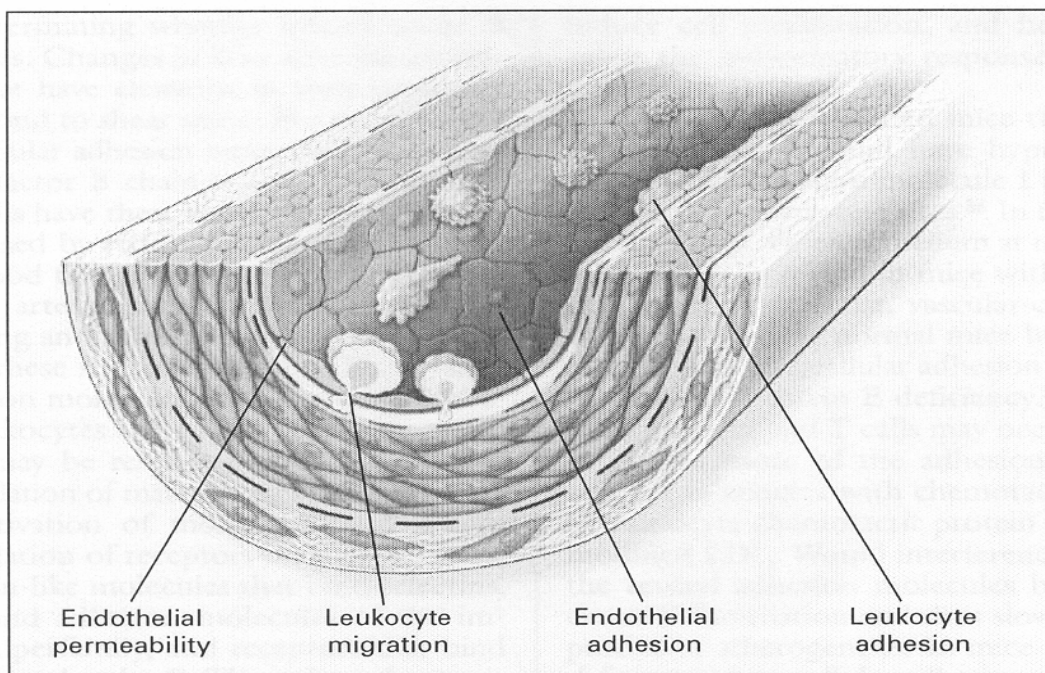


Λειτουργικότητα ενδοθηλίου και σημασία του στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

Ποντικάκη Αικατερίνη



Αθήνα 2003

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω των επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Ζαμπέλα Αντώνη για την υποστήριξη και την καθοδήγηση του καθώς και την κυρία Καράτση Καλλιόπη Ζαφειρένια για την πολύτιμη βοήθεια και ενίσχυση της. Τέλος, ευχαριστώ την κυρία Σκοπούλη και κύριο Δεδούση για την ενασχόληση με αυτήν την εργασία.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	ΣΕΛ
Κεφάλαιο 1^ο: ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ	8
A) Πρόλογος	8
B) Μορφολογία ενδοθηλίου	8
Γ) Σύνδεση ενδοθηλιακών κυττάρων	9
Δ) Λειτουργίες ενδοθηλίου	9
Κεφάλαιο 2^ο: ΑΓΓΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	12
A) Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες	13
<i>Ενδοθηλίνη</i>	13
❖ Διεγέρτες κι αναστολείς της παραγωγής ενδοθηλίνης	14
❖ Υποδοχείς ενδοθηλίνης	16
❖ Φυσιολογικός ρόλος της ενδοθηλίνης	17
<i>Άλλοι αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες – αποκλεισμός από αναστολείς κυκλο-οξυγενάσης</i>	18
<i>Αγγειοσύσπαση προκαλούμενη από την υποξία</i>	18
B) Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες	19
<i>Μονοξείδιο του αζώτου (NO) ή EDRF</i>	19
❖ Παράγοντες που διεγείρουν την παραγωγή NO	20
❖ Δράση του NO στα αγγεία	23
❖ Δράση του NO στην καρδιά	25
<i>Προστακυκλίνη</i>	26
<i>Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-I (αΜΕΑ)/ Βραδυκινίνη</i>	26
<i>Αγγειοδιασταλτικές ουσίες που προκαλούν το φαινόμενο της Υπερπόλωσης</i>	27
❖ Ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης (EDHF)	27
❖ Άλλες αγγειοδιασταλτικές ουσίες που προκαλούν υπερπόλωση	28
Κεφάλαιο 3^ο: ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ	29
A) Γενικές λειτουργίες του ενδοθηλίου	29
<i>Σύνθεση αγγειοδραστικών ουσιών/ ρύθμιση αγγειακού τόνου και αιματικής ροής.</i>	29
<i>Σχηματισμός αντιθρομβογενετικής επιφάνειας</i>	29
<i>Σύνθεση αυξητικών παραγόντων(PDGF, FGF, CFS, TGF)</i>	30
<i>Αλληλεπίδραση με άλλα κύτταρα</i>	30
<i>Τροποποίηση ουσιών του πλάσματος</i>	32
<i>Αναγγένηση ενδοθηλίου</i>	32
<i>Διατήρηση της ομοιόστασης</i>	33
<i>Μεταφορά μακρομοριακών ουσιών</i>	33
<i>Εκλεκτική διαπερατότητα ουσιών</i>	33
B) Σύνοψη της δράσης του ενδοθηλίου στο δίκτυο των στεφανιαίων Αγγείων	33
Γ) Σύνοψη της δράσης του ενδοθηλίου στην καρδιά	34

Κεφάλαιο 4^ο: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	35
A) Αιτιολογία	35
B) Παθοφυσιολογία	35
Κεφάλαιο 5^ο: ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ	38
A) Προσδιορισμός ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ως αιτιολογικού παράγοντα στεφανιαίας νόσου	38
B) Κυκλοφορούμενα σήματα της ενδοθηλιακής λειτουργίας	41
Γ) Παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο	42
Δ) Η Υπέρταση σε σχέση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την πρόκληση στεφανιαίας νόσου.	44
Υπέρταση και NO	45
Υπέρταση και EDHF	45
Υπέρταση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία από άλλες αιτίες	46
E) Ηλικία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	46
ΣΤ) Ο Σακχαρώδης διαβήτης σε σχέση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την πρόκληση στεφανιαίας νόσου	47
Σακχαρώδης διαβήτης και NO	47
Σακχαρώδης διαβήτης και EDHF	48
Σακχαρώδης διαβήτης και ET-1	48
Σακχαρώδης διαβήτης και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία από άλλες αιτίες	48
Z) Η υπερχοληστερολαιμία σε σχέση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την πρόκληση στεφανιαίας νόσου	49
Υπερχοληστερολαιμία και NO	50
Υπερχοληστερολαιμία και EDHF	50
Υπερχοληστερολαιμία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία από άλλες αιτίες	51
H) Η Καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την πρόκληση στεφανιαίας νόσου	51
Καρδιακή ανεπάρκεια και NO	51
Καρδιακή ανεπάρκεια και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία από άλλες αιτίες	52
Κεφάλαιο 6^ο: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ	53
A) Εισαγωγή	53
B) Μηχανισμοί που απαρτίζουν το φάσμα της ενδοθηλιακής Δυσλειτουργίας	54
Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO	54
❖ Γενετικές ανωμαλίες της NOS	56
❖ NOS και τετραϋδροβιοπτερίνη (BH ₄)	56
❖ Οξειδωτικό stress	57

<i>Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα PGI₂</i>	59
<i>Αυξημένη παραγωγή ET-1</i>	59
<i>Δράση του EDHF</i>	
<i>Αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα</i>	61
<i>Ανεξάρτητη δράση άλλων παραγόντων</i>	61
 Γ) Μηχανισμοί οι οποίοι ρυθμίζονται από το δυσλειτουργικό Ενδοθήλιο	62
<i>Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στα διάφορα στάδια αθηρογένεσης</i>	62
❖ <i>Η υπόθεση “injury response”</i>	62
❖ <i>Στάδια αθηρογένεσης</i>	63
<i>Φλεγμονή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία</i>	65
❖ <i>Μηχανισμοί πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας</i>	67
<i>Οξειδωμένες LDL και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία</i>	70
❖ <i>Μηχανισμοί πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας</i>	70
<i>Μειωμένα επίπεδα HDL και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία</i>	73
<i>Οξειδωτικό stress και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία</i>	74
❖ <i>Πηγές ελεύθερων ριζών οξυγόνου</i>	74
❖ <i>Μηχανισμοί πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας</i>	75
<i>Διατμητική τάση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία</i>	76
❖ <i>Μηχανισμοί πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας</i>	77
<i>Απελευθέρωση μορίων προσκόλλησης από το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο – P σελεκτίνη</i>	78
<i>Ανάπτυξη αυξητικών μηχανισμών από το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο</i>	80
<i>Ο μηχανισμός απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων σε σχέση με τη στεφανιαία νόσο</i>	80
<i>Οι ιϊκές μολύνσεις σε σχέση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη στεφανιαία νόσο</i>	82
<i>Τα αυτοάνοσα νοσήματα σε σχέση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη στεφανιαία νόσο</i>	85
<i>Μηχανισμοί πρόκλησης μυοκαρδιακής ισχαιμίας από το δυσλειτουργικό Ενδοθήλιο</i>	85
❖ <i>Στεφανιαία μακροαγγειοπάθεια</i>	87
❖ <i>Στεφανιαία μικροαγγειοπάθεια</i>	87
<i>Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου</i>	88
<i>Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κατά την μοσχευματική αθηροσκλήρωση</i>	90
 Κεφάλαιο 7^ο: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	92
A) Προγνωστική αξία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας	92
 B) Τρόποι μέτρησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας	93
<i>Παραμβατικές μέθοδοι</i>	93
<i>Μη παραμβατικές μέθοδοι</i>	93
 Γ) Μελλοντικές προοπτικές	94
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	96

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ**ΣΕΛ**

Εικόνα 1 Μερικές λειτουργίες του φυσιολογικού ενδοθηλίου	11
Εικόνα 2 Η σύνθεση της ET-1 από τις πρόδρομες ουσίες της και οι παράγοντες που επηρεάζουν αυτή τη διεργασία	15
Εικόνα 3 Επίδραση ενδοθηλίνης στον αγγειακό τόνο	16
Εικόνα 4 Η συνθετάση του NO καταλύει τη σύνθεση του NO από L-αργινίνη και μοριακό οξυγόνο	20
Εικόνα 5 Η επίδραση των αγωνιστών α ₂ -αδρενεργικών υποδοχέων στα τοιχώματα των αγγείων	24
Εικόνα 6 Διαγραμμα που περιγράφει τον τρόπο δράσης διαφόρων παραγόντων που επιδρούν στο δυσλειτουργικό ενδοθήλιο	39
Εικόνα 7 Παράγοντες που οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ενεργοποίηση.	44
Εικόνα 8 Μερικοί πιθανοί μηχανισμοί που περιλαμβάνουν τη ρυθμιζόμενη από διαύλους K ⁺ , ενδοθήλιο-εξαρτώμενη υπερπόλωση.	60
Εικόνα 9 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κατά την αθηροσκλήρωση	65
Εικόνα 10 Ο μηχανισμός της αγγειακής φλεγμονής και τη υποκείμενης αθηροσκλήρωσης που προκαλείται από την αναστολή της σύνθεσης NO	66
Εικόνα 11 Η οξειδωμένη LDL συμβάλλει στον ενδοθηλιακό τραυματισμό	72
Εικόνα 12 Δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου	76
Εικόνα 13 Μοντέλο της προσκόλλησης και μετανάστευσης λευκοκυττάρων διαμέσου του ενδοθηλίου	79
Εικόνα 14 Πρόκληση προθρομβωτικής ενδοθηλιακής δραστηριότητας από ερπητοϊό	84

Πίνακας 1:

Ενδοθηλιακοί παράγοντες που έχουν αγγειοδραστικές,
αιμοστατικές, αυξητικές ή φλεγμονώδεις ιδιότητες

12

Πίνακας 2:

Κυκλοφορούμενα σήματα ενδοθηλιακής λειτουργίας
και μόρια προσκόλλησης

41

Κεφάλαιο 1^ο: ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ

A) Πρόλογος

Για πολλές δεκαετίες το ενδοθήλιο, ο κυτταρικός χιτώνας που επικαλύπτει εσωτερικά τα αιμοφόρα αγγεία, θεωρείτο ένας απλός παθητικός φραγμός μεταξύ αίματος και του αγγειακού τοιχώματος, ο οποίος διευκόλυνε την ανταλλαγή μόνο νερού και μικρών μορίων¹. Εδώ και λίγα χρόνια, πιστεύεται ότι το αγγειακό ενδοθήλιο είναι ένας **δυναμικός ιστός** ο οποίος παράγει αγγειοδραστικές ουσίες και ασκεί έλεγχο στην καρδιακή λειτουργία και την περιφερική κυκλοφορία. Λειτουργώντας ως μηχανο-υποδοχέας ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο, την τοπική αιματική ροή, απαντώντας σε μεταβολές στη ροή ή την πίεση του αίματος. Παράλληλα προστατεύει τα αρτηριόλια από αγγειοσυσπαστικές ουσίες όπως π.χ από τη σεροτονίνη. Επιπλέον αλληλεπιδρά με ουδετερόφιλα μακροφάγα και αιμοπετάλια με τη βοήθεια συγκεκριμένων υποδοχέων που φέρει στην επιφάνεια του².

Το ενδοθήλιο μπορεί να θεωρηθεί ο μεγαλύτερος αδένας του ανθρώπινου οργανισμού (παρακρινής και ενδοκρινής), αφού έχει επιφάνεια 400m² και ζυγίζει 2 Kg συνολικά².

B) Μορφολογία ενδοθηλίου

Το ενδοθήλιο αποτελεί ένα εσωτερικό στρώμα που εκτείνεται μεταξύ του αυλού και του λείου μυϊκού ιστού των αγγείων και καλύπτει όλο το αρτηριακό δένδρο. Συνίσταται από μια λεία, συνεχή στοιβάδα απλών πλακωδών κυττάρων που έχουν συνήθως σχήμα έλλειψης η οποία φέρεται παράλληλα στον επιμήκη άξονα του αυλού των αγγείων¹. Οι μεταβολές στη ροή του αίματος έχουν επίδραση στο σχήμα των ενδοθηλιακών κυττάρων. Έτσι σε θέσεις όπου οι αρτηρίες διχάζονται δημιουργώντας κλάδους, αλλάζει η χαρακτηριστική διαμόρφωση του αυλού των αγγείων, μεταβάλλεται η κατεύθυνση της ροής του αίματος η οποία γίνεται στροβιλιώδης ή αλλάζει φορά με αποτέλεσμα να επιβραδύνεται και τα ενδοθηλιακά κύτταρα να αποκτούν σχήμα πολυγωνικό. Οι περιοχές αυτές των αρτηριών είναι επιρρεπείς σε προσκόλληση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων με αποτέλεσμα πολλές φορές να δημιουργούνται θρόμβοι στα τοιχώματα των αγγείων. Μερικές αρτηρίες είναι περισσότερο ευαίσθητες στην ανάπτυξη αθηροσκληρυντικών αλλοιώσεων από κάποιες άλλες³. Η αιτία αυτής της διαφοράς μπορεί να είναι το γεγονός ότι το ενδοθήλιο δεν είναι ομοιόμορφο σε όλη την έκταση του αρτηριακού δένδρου. Παράδειγμα γι αυτό αποτελεί η έλλειψη από τα αρτηριακά ενδοθηλιακά κύτταρα υποδοχέων για τον αυξητικό αιμοπεταλιακό παράγοντα (PDGF), οι οποίοι δε λείπουν από τα τριχοειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα δεδομένα όμως γύρω από αυτές τις μορφολογικές διαφοροποιήσεις του ενδοθηλίου κατά περιοχές, είναι λίγα και ασαφή⁴.

Γ) Σύνδεση ενδοθηλιακών κυττάρων

Υπάρχουν δύο τύποι μεσοκυττάρων συνδεσμικών συμπλεγμάτων με τα οποία κυρίως συνδέονται μεταξύ τους τα ενδοθηλιακά κύτταρα:

α) σφιχτές συνδέσεις, οι οποίες εμποδίζουν τη διάχυση συστατικών του πλάσματος στο εσωτερικό του αρτηριακού τοιχώματος, διατηρώντας έτσι τη στεγανότητα του².

β) συνδέσεις επικοινωνίας ή χάσματα, τα οποία επιτρέπουν τη διάχυση μικρών πληροφοριακών μορίων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων².

Δ) Λειτουργίες ενδοθηλίου

Το ενδοθήλιο εμφανίζει λειτουργίες ιδιαίτερα σημαντικές από μεταβολικής και φυσιολογικής άποψης και η δράση του είναι αποτέλεσμα χυμικής, νευρικής ή μηχανικής διέγερσης⁵. Παρόλο που αποτελεί έναν απλό κυτταρικό χιτώνα, διαθέτοντας μηχανισμούς μεμβρανικών υποδοχέων, έχει την ικανότητα να προκαλεί αλλαγές στις αιμοδυναμικές τάσεις, ή σε σήματα που γεννώνται στο αίμα. Ακόμη με τη σύνθεση και απελευθέρωση ενός μεγάλου αριθμού αγγειοδραστικών και θερμορρυθμιστικών μορίων καθώς και παραγόντων αύξησης, ανταποκρίνεται στις διάφορες φυσιολογικές και χημικές διεγέρσεις. Επιπλέον η φυσιολογική του λειτουργία συμβάλλει στην αγγειακή ανάπτυξη, στη συγκόλληση των μονοκυττάρων, στην ανοσορρύθμιση, στο μεταβολισμό των ανακυκλούμενων αμινών και των λιποπρωτεϊνών. Το ενδοκαρδιακό και το στεφανιαίο μικροαγγειακό ενδοθήλιο συμβάλλει επίσης στη ρύθμιση της συστατικότητας του μυοκαρδίου¹.

Συνοπτικά οι βασικές λειτουργίες του ενδοθηλίου είναι οι εξής (Εικόνα 1):

α) Συνθέτει αγγειοδραστικές ουσίες ρυθμίζοντας με αυτόν τον τρόπο τον αγγειακό τόνο και την αιματική ροή. Το ενδοθήλιο παράγει ενδοθηλίνη (ET-1), τον ενδοθηλιακό παράγοντα χάλασης (EDRF), τον ενδοθηλιακό παράγοντα υπερπόλωσης (EDHF), την προστακυκλίνη (PGI₂), παράγωγα λευκοτριενίων με τις οποίες ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο και την αιματική ροή^{2,6}.

β) Σχηματίζει μια μη θρομβογενετική επιφάνεια. Το ενδοθήλιο εμφανίζει αντιπηκτικές, αντιαιμοπεταλιακές και ινοδωλυτικές ιδιότητες².

γ) Συνθέτει αυξητικούς παράγοντες, όπως τον **αυξητικό αιμοπεταλιακό παράγοντα** (PDGF = platelet-derived growth factor), τον **αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών** (FGF = fibroblast growth factor), τον **παράγοντα διέγερσης των αποικιών** (CFS = colony stimulating factor), ή τέλος τον **αυξητικό παράγοντα-β μετασχηματισμού** (TGF-β = transforming growth factor-beta)².

δ) Αλληλεπιδρά με άλλα κύτταρα, όπως λευκοκύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα κλπ².

ε) Τροποποιεί ουσίες του πλάσματος, όπως τις λιποπρωτεΐνες καθιστώντας τις ικανές να αλληλεπιδρούν με ένζυμα (λιποπρωτεϊνική λιπάση) και ιδιαίτερα **τροποποιεί τις LDL** του πλάσματος κατά τη διάρκεια της μεταφοράς τους στον έσω χιτώνα των αρτηριών, διαμέσου των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπου και οξειδώνονται².

στ) Εμφανίζει δυνατότητα αναγέννησης. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν την ικανότητα να επιδιορθώνουν βλάβες άλλων ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω πολλαπλασιασμού και αντικατάστασης τους².

ζ) Διατηρεί την ομοιόσταση².

η) Μεταφέρει μακρομοριακές ουσίες από το πλάσμα μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα².

θ) Εμφανίζει ιδιότητες φραγμού διαπερατότητας²

ι) Σχηματίζει μακρομοριακές ουσίες συνδετικού ιστού, όπως κολλαγόνο, πρωτεΐνες τύπου βασικής μεμβράνης και πρωτεογλυκάνες².

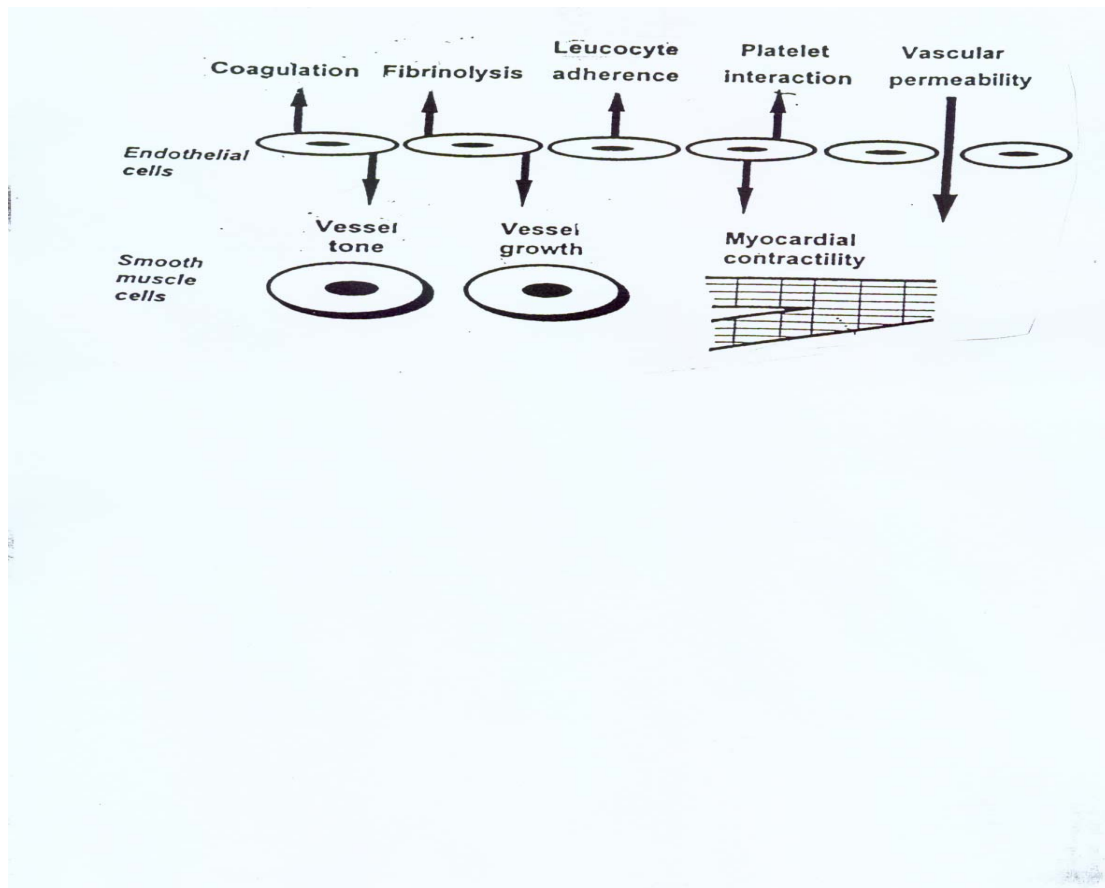
Επιπρόσθετα αυτών των λειτουργιών που εμφανίζονται σε όλα τα ενδοθηλιακά κύτταρα, το ενδοθήλιο φαίνεται πως επιτελεί και άλλες λειτουργίες, οργανο-εξειδικευμένες, που διαφοροποιούνται στα διάφορα τμήματα του οργανισμού. Συγκεκριμένα:

ια) Βοηθά στην ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες¹.

ιβ) Ελέγχει τη μυοκαρδιακή λειτουργία στην καρδιά¹.

ιγ) Μπορεί και κάνει φαγοκυττάρωση στο ηπάρ και το σπλήνα¹.

Φαίνεται πως υπάρχουν διαφορές στη λειτουργία του ενδοθηλίου μεταξύ των δύο φύλλων με βάση δεδομένα από πρόσφατες έρευνες ίσως εξαιτίας της αρνητικής επίδρασης των οιστρογόνων στην έκφραση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO^{7,8}. Επιπλέον η ηλικία φαίνεται πως συνδέεται με μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία. Τέλος φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ εμμηνόπαυσης και αλλαγής στην ενδοθηλιακή λειτουργία μέσα από μελέτες που αξιολογούν τη χάλαση των αγγείων σε σχέση με την αιματική ροή⁹.



Εικόνα 1².

Μερικές λειτουργίες του φυσιολογικού ενδοθηλίου. Οι παράγοντες που εκκρίνονται στον αυλό περιλαμβάνουν την προστακυκλίνη, τον t-PA, που επηρεάζουν την πήξη. Μόρια προσκόλλησης στην κυτταρική επιφάνεια (όπως το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 [ICAM-1]) και το αγγειακό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης-1 [VCAM-1] ρυθμίζουν τη συγκόλληση των λευκοκυττάρων. Παράγοντες οι οποίοι εκκρίνονται υποαυλικά (πρός το λείο μυϊκό ιστό, μπορούν να επηρεάσουν δυναμικά τον αγγειακό τόνο και την αύξηση. Το στεφανιαίο και το ενδοκαρδιακό ενδοθήλιο μπορεί επίσης να επηρεάσει την μυοκαρδιακή συσταλτικότητα.

Endothelial cells:	Ενδοθηλιακά κύτταρα
Smooth muscle cells:	Λεία μυϊκά κύτταρα
Coagulation:	Πήξη
Fibrinolysis:	Ινοδύλυση
Leucocyte adherence:	Προσκόλληση λευκοκυττάρων
Platelet interaction:	Αλληλεπίδραση με αιμοπετάλια
Vascular permeability:	Αγγειακή διαπερατότητα
Vessel tone:	Αγγειακός τόνος
Vessel growth:	Αγγειακή αύξηση
Myocardial contractility:	Μυοκαρδιακή συσπαστικότητα

Κεφάλαιο 2^ο: ΑΓΓΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το ενδοθήλιο ως απόκριση συγκεκριμένης φαρμακολογικής ή φυσιολογικής διέγερσης, ελέγχει τον τόνο του υποκείμενου λείου μυϊκού ιστού. Ο έλεγχος αυτός επιτελείται με τη συμμετοχή ενός μεγάλου αριθμού μεμβρανικών υποδοχέων στον αυλό, μέσω πολύπλοκων διακυτταρικών μηχανισμών και με την παραγωγή κι απελευθέρωση ποικίλλων διασταλτικών και συσπαστικών ουσιών οι οποίες περιγράφονται παρακάτω (Πίνακας 1). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα προκειμένου να κατασκευάσουν τους δικούς τους αγγειοδραστικούς παράγοντες, δέχονται σήματα από ανακυκλούμενες αγγειοδιασταλτικές και αγγειοσυσπαστικές ουσίες, ακόμα και ανενεργές, όπως είναι η θρομβίνη, η βραδυκίνη, το ADP και το ATP¹. Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι η δράση καθενός από τους γνωστούς αγγειοδραστικούς παράγοντες (π.χ αδενινο-νουκλεοτίδια, βραδυκίνη, ισταμίνη, σεροτονίνη, ουσία P, θρομβίνη) ρυθμίζεται άμεσα ή έμμεσα από παράγοντες ενδοθηλιακής προέλευσης¹⁰.

Πίνακας 1: Ενδοθηλιακοί παράγοντες που έχουν αγγειοδραστικές, αιμοστατικές, αυξητικές ή φλεγμονώδεις ιδιότητες¹⁰

Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες • Μονοξείδιο του Αζώτου (NO) • Προστακυκλίνη (PGI₂) • Ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης (EDHF) • C-νατριουρητικό πεπτίδιο Αντιθρομβωτικοί παράγοντες • Παράγοντας ενεργοποίησης ιστικού πλασμινογόνου (t-PA) • Προστακυκλίνη (PGI₂) • Μονοξείδιο του Αζώτου (NO) Αναστολείς της αύξησης • Μονοξείδιο του Αζώτου (NO) • Προστακυκλίνη (PGI₂) • C-νατριουρητικό πεπτίδιο Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες • Μονοξείδιο του Αζώτου (NO)	Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες • Ενδοθηλίνη-1 (ET-1) • Αγγειοτασίνη II • Ενδουπεροξειδίο (PGH₂) • Θρομβοξάνη A₂ Προθρομβωτικοί παράγοντες • Αναστολέας του ιστικού πλασμινογόνου-1 • Θρομβοξάνη A₂ Αυξητικοί παράγοντες • Ρίζες υπεροξειδίου • Ενδοθηλίνη • Αγγειοτασίνη II Φλεγμονώδεις παράγοντες • Ρίζες υπεροξειδίου και άλλες ελεύθερες ρίζες • A-παράγοντας νέκρωσης (TNF)
--	---

Γενικά, στα περισσότερα αγγειακά νοσήματα η απελευθέρωση του ενδοθηλιακού παράγοντα χάλασης (EDRF= endothelium-derived relaxing factor) είναι μειωμένη, ενώ αυξάνεται η απελευθέρωση των ενδοθηλιακών συσπαστικών παραγόντων (EDCF= endothelium derived contraction factors)².

A) Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες

Το ενδοθήλιο παράγει ουσίες που προκαλούν αγγειοσύσπαση και οι οποίες είναι:

1. Η ενδοθηλίνη
2. Ουσίες που αποκλείονται από αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης
3. Ουσίες που απαντούν στο φαινόμενο της υποξίας

Ενδοθηλίνη

Η ενδοθηλίνη (ET) ανήκει σε μια οικογένεια ισοπεπτιδίων με 21 αμινοξέα. Έχουν αναγνωρισθεί τρία τουλάχιστον γονίδια που κωδικοποιούν τα ισοπεπτίδια της ενδοθηλίνης².

Η ET-1 είναι το σπουδαιότερο ισοπεπτίδιο της οικογένειας και ανιχνεύεται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο αίμα (αν και σε picomolar)². Στα υγιή άτομα πάντως η συγκέντρωση ενδοθηλίνης θεωρείται σχετικά χαμηλή¹. Ωστόσο, η χαμηλή αυτή συγκέντρωση επαρκεί για να ενεργοποιηθούν οι αγγειακοί υποδοχείς προκαλώντας, αργή αλλά εξαιρετικά έντονη, σύσπαση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων².

Το 1985 πιστοποιήθηκε τόσο η ενδοθηλιακή προέλευση της ενδοθηλίνης, όσο και το ότι αποτελεί την πιο ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία^{11,12}.

Η παραγωγή της ET-1 αρχίζει με το αγγελιοφόρο RNA (mRNA) που κωδικοποιεί μία προ-προπεπτιδίδη η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε προπεπτιδίδη μέσα στο ενδοθηλιακό κύτταρο, μια διεργασία που διεγείρεται από πολλούς τοπικούς παράγοντες².

Έχει δειχθεί ότι όταν η πρόδρομη ένωση της ενδοθηλίνης, η big-Endothelin-1, την αντικαταστήσει στους υποδοχείς της, παράγεται λιγότερο έντονη δράση. Έρευνες σε πειραματικό επίπεδο έχουν δείξει ότι η δράση της big-ενδοθηλίνης-1 δεν αναστέλλεται ολοκληρωτικά με αφαίρεση του ενδοθηλίου. Από αυτή την παρατήρηση μπορεί να βγεί το συμπέρασμα ότι και τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα μπορούν να συνθέτουν ενδοθηλίνη-1^{13,14}.

Η περισσότερη ET-1 που απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα κατευθύνεται προς τα υποκείμενα λεία μυϊκά κύτταρα, συνδεδεμένη με τους αντίστοιχους υποδοχείς της και όχι προς τον αγγειακό αυλό. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι παράλληλα με τη σύνθεση της ET-1, στα ενδοθηλιακά

και στα λεία μυϊκά κύτταρα των στεφανιαίων αγγείων ανθρώπου, είναι δυνατόν να συντίθεται και η ET-2 και ET-3².

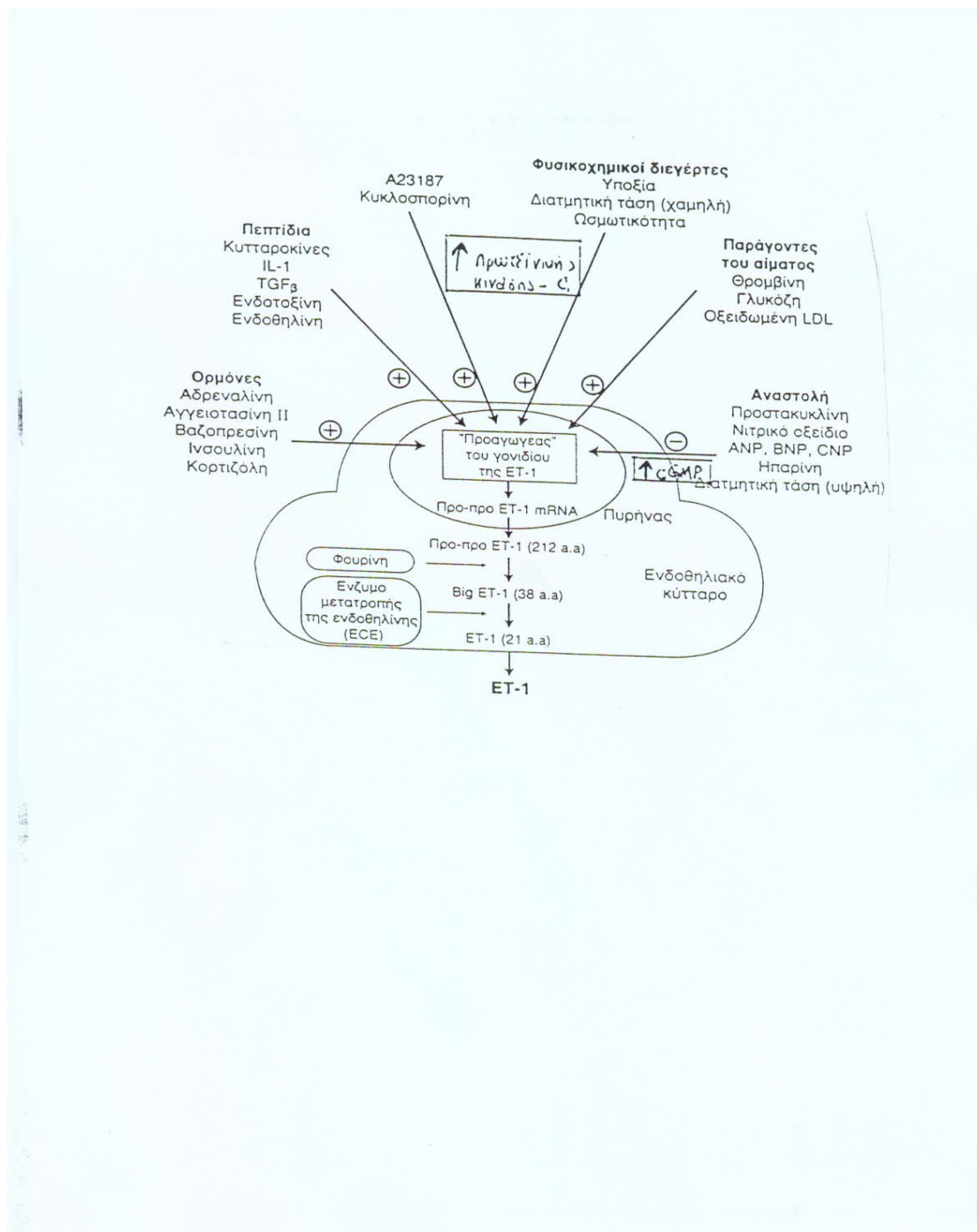
Απελευθέρωση ενδοθηλίνης έχουμε ως απόκριση σε διεγέρσεις από αδρεναλίνη και υποξία¹.

❖ Διεγέρτες κι αναστολείς της παραγωγής ενδοθηλίνης

Διάφοροι εξωκυτταρικοί παράγοντες επηρεάζουν τη σύνθεση και παραγωγή της ET-1, διεγείρωντας την απελευθέρωση ενδοκυτταρικών παραγόντων οι οποίοι τροποποιούν τη μεταγραφή του γονιδίου της ET-1² (Εικόνα 2).

- Παράγοντες που διεγείρουν τη σύνθεση της ET-1 μέσω ενεργοποίησής της πρωτεϊνικής κινάσης C, είναι: η **ινσουλίνη**, η **θρομβίνη**, η **LDL-χοληστερόλη**, η **αγγειοτασίνη II**, η **βαζοπρεσίνη**, μια **πρωτεάση** (ίσως καθεψίνη G, σημαντική κατά τη φλεγμονή) των ενεργοποιημένων πολυμορφοπύρηνων και λευκοκυττάρων, η ίδια η **ET-1** καθώς και η **χαμηλού επιπέδου διατμητική τάση** των αγγείων (shear stress)².

- Παράγοντες που αναστέλλουν τη σύνθεση της ET-1 είναι: Η **διατμητική τάση υψηλού επιπέδου**, μέσω αναστολής της μεταγραφής του m-RNA του γονιδίου της. Σε απάντηση στη διατμητική τάση υψηλού επιπέδου απελευθερώνεται NO το οποίο αναστέλλει τη σύνθεση ET-1 με το σχηματισμό κυκλικού GMP (cGMP). Επομένως αναστολή της σύνθεσης NO εμποδίζει την παραπάνω δράση. Παραγωγή cGMP έχουμε και από το κολπικό και εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίο και από τα προστανοειδή (PGE₂ και PGI₂). Το cGMP δρά μειώνοντας τη διαθεσιμότητα του ενδοκυττάρου Ca²⁺, γεγονός που στη συνέχεια φαίνεται πως αναστέλλει την παραγωγή ET-1. Τέλος την ET-1 διασπά ενδοκυττάρια μια **διαλυτή πρωτεάση** που εντοπίζεται στα αιμοπετάλια, λεία μυϊκά κι ενδοθηλιακά κύτταρα².



Εικόνα 2².

Η σύνθεση της ET-1 από τις πρόδρομες ουσίες της και οι παράγοντες που επηρεάζουν αυτή τη διεργασία.

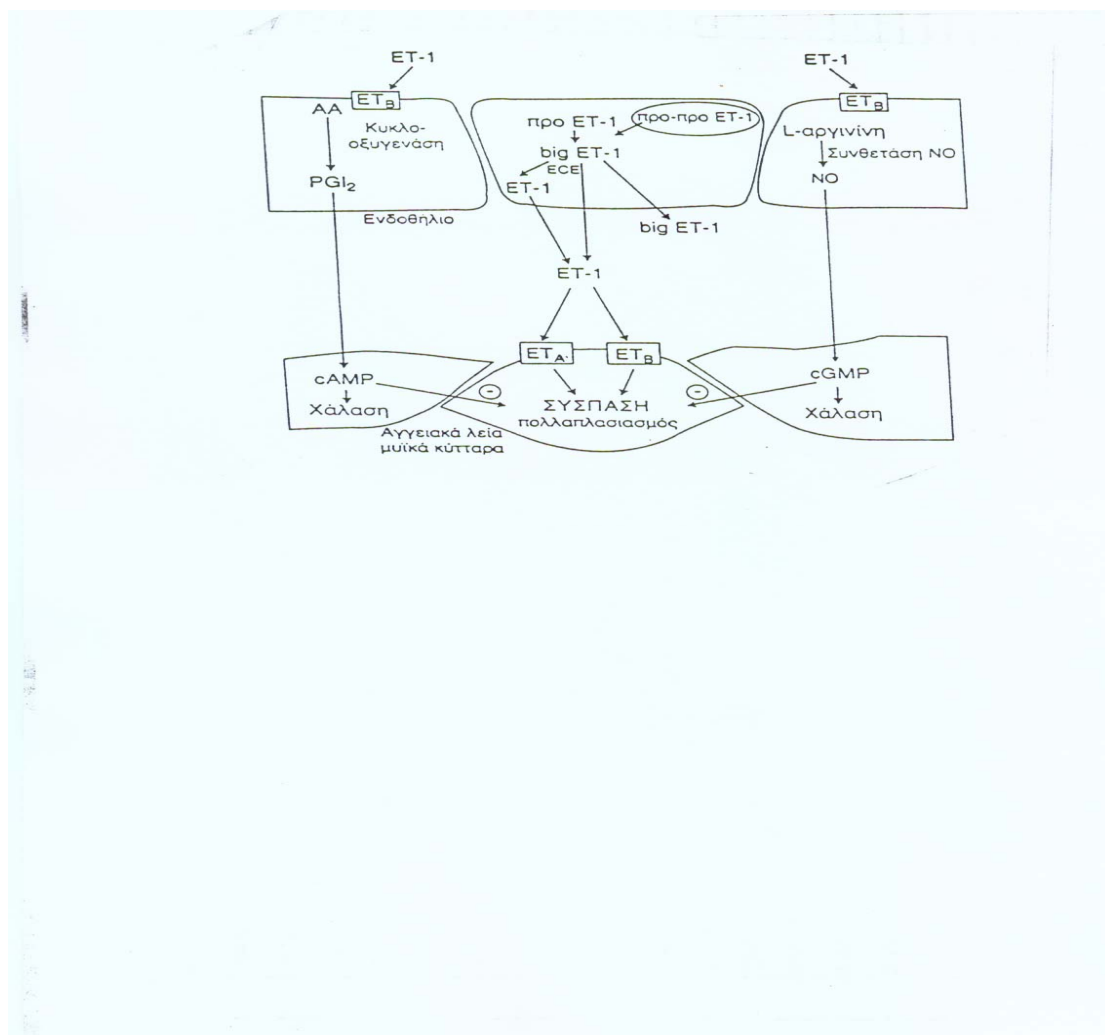
IL-1=ιντερλευκίνη-1, TGF β = αυξητικός παράγοντας β μετασχηματισμού, A23187= ιονοφορέας ασβεστίου, LDL= χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, ANP, BNP, CNP= κολπικό, εγκεφαλικό και C-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο.

❖ Υποδοχείς ενδοθηλίνης

Υπάρχουν τουλάχιστον τρεις υποδοχείς ET, έχουν όμως αναγνωρισθεί και μελετηθεί καλά δύο μόνο, οι υποδοχείς A και B².

Υποδοχείς ET_A: Αποτελούνται από 427 αμινοξέα και κατανέμονται στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα. Διέγερση αυτών προκαλεί αγγειοσυσπασση και μέσω αυτών ασκεί η ενδοθηλίνη την αυξητική της δράση².

Υποδοχείς ET_B: Αποτελούνται από 442 αμινοξέα και κατανέμονται κυρίως στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και απελευθερώνουν NO και PGI₂ όταν ενεργοποιηθούν. Ανευρίσκονται ακόμα και στα λεία μυϊκά κύτταρα όπου προκαλούν και αυτοί αγγειοσυσπασση όταν διεγερθούν. Οι ET_B υποδοχείς εμφανίζουν υψηλή και ίση συγγένεια για όλα τα ισοπεπτίδια της ενδοθηλίνης² (Εικόνα 3).



Εικόνα 3²:

Επίδραση ενδοθηλίνης στον αγγειακό τόνο δρώντας πάνω στους ET_A υποδοχείς των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και στους ET_B υποδοχείς των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων.

Συμπεραίνουμε επομένως ότι η σύσπαση των λείων μυϊκών κυττάρων επιτελείται από την ενεργοποίηση των ET_A , ενώ ο ρόλος των ET_B έγκειται στην τροποποίηση αυτής της σύσπασης με την παραγωγή ενδοθηλιακών διασταλτικών παραγόντων. Για το λόγο αυτό, αποκλεισμός των ET_A υποδοχέων, μειώνει την αρτηριακή πίεση, ενώ αποκλεισμός των ET_B μπορεί να την αυξήσει. Η αλληλεπίδραση τους όσον αφορά τον αγγειοσυσπαστικό τους ρόλο εξαρτάται πάντα από το είδος των αγγείων που εντοπίζονται. Οι υποδοχείς ET_B κυριαρχούν στη φλεβική κυκλοφορία και στις μικρότερες αρτηρίες, γι' αυτό κι εκεί αναπτύσσονται².

Κάποιες παθολογικές καταστάσεις, είναι δυνατό να ανατρέψουν τη λειτουργική ισορροπία των δύο αυτών κατηγοριών υποδοχέων. Μερικά παραδείγματα είναι: Η αύξηση της έκφρασης των ET_B υποδοχέων στην αρτηριακή υπέρταση ή λόγω επίδρασης αγγειοτασίνης-II, ενώ η ευαισθησία αυτών αυξάνεται κατά την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών².

Στην καρδιά εντοπίζονται και οι δύο τύποι υποδοχέων ET_A και ET_B , όπου και κατανέμονται ομοιόμορφα και σε άλλα σημεία εκτός από τα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των στεφανιαίων αρτηριών, όπως π.χ στον κοιλιοκοιλιακό κόμβο, στο κοιλιακό και κοιλιακό μυοκάρδιο, στα ενδοκαρδιακά κύτταρα².

Έχουν κατασκευαστεί εκλεκτικοί (πρωτεϊνικοί ή μη) αποκλειστές των υποδοχέων της $ET-1$ οι οποίοι χρησιμοποιούνται για λόγους ερευνητικούς και θεραπευτικούς, με σκοπό την κατανόηση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου τόσο της φυσιολογικής όσο και της παθολογικής και την εφαρμογή τους στη θεραπευτική με αξιόλογες προοπτικές¹⁵.

❖ Φυσιολογικός ρόλος της ενδοθελίνης

Η σύνδεση της $ET-1$ στους μεμβρανικούς υποδοχείς της οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης του κυτταροπλασματικού ασβεστίου με τους εξής μηχανισμούς: α) με το μηχανισμό της τριφωσφορικής ινοσιτόλης (απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο) β) με το μηχανισμό ανταλλαγής νατρίου-υδρογόνου και ανταλλαγή, τελικά, του νατρίου με ιόντα ασβεστίου στην κυτταρική μεμβράνη μέσω ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C και γ) με είσοδο εξωκυτταρικού ασβεστίου και ενεργοποίηση διαύλων ασβεστίου L-τύπου, λόγω εκπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης, μέσω ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης ή κάποιου άλλου μορίου μεταβίβασης. Παράλληλα με όλα αυτά αυξάνεται και η ευαισθησία των μυοϊνιδίων στο κυτταροπλασματικό ασβέστιο².

Έχει παρατηρηθεί ότι μικρές συγκεντρώσεις ενδοθελίνης, ταυτόχρονα με τη θετική δράση που ασκούν στην καρδιά, προκαλούν σύσπαση των στεφανιαίων αγγείων, με αποτέλεσμα η θετική δραστηριότητα να αντισταθμίζεται από την προκαλούμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία².

Η $ET-1$ ανταγωνίζεται τη δράση του μονοξειδίου του αζώτου συμβάλλοντας στη διατήρηση των βασικών αγγειακών αντιστάσεων και διαφέρει από αυτό ως προς το ρυθμό απελευθέρωσης και τη διάρκεια δράσης. Συγκεκριμένα, η σύνθεση του NO αυξάνεται μέσα σε λίγα λεπτά, ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα, ενώ η απελευθέρωση της $ET-1$ είναι αργή αφού η σύνθεση της ρυθμίζεται σε μεταγραφικό επίπεδο. Όσον αφορά τη διάρκεια δράσης, η

δράση του NO τελειώνει γρήγορα λόγω του ότι έχει πολύ βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής, ενώ η συσπαστική δράση της ET-1 διαρκεί περισσότερο αφού μετά την απελευθέρωση της ενώνεται με τους υποδοχείς της στα αγγειακά λεία μυϊκά και μυοκαρδιακά κύτταρα. Υπάρχει διχογνωμία ως προς το ρόλο της ET-1 στη διατήρηση του βασικού αγγειακού τόνου, κι ο φυσιολογικός της ρόλος παραμένει σε γενικές γραμμές, αδιευκρίνιστος. Τα δεδομένα πάντως από πρόσφατη έρευνα δείχνουν ότι η ET-1 συμβάλλει ουσιαστικά στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της αιματικής ροής¹⁶.

Άλλοι αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες – αποκλεισμός από αναστολείς κυκλο-οξυγενάσης

Σε κάποιες περιπτώσεις, αγγειοσύσπασση προερχόμενη από το ενδοθήλιο προκαλείται με την παράγωγή: α) **υπεροξειδωτικών ανιόντων** τα οποία αναστέλλουν τη δράση του αγγειοδιασταλτικού NO, β) **θρομβοξάνης A₂**, γ) **ενδουπεροξειδίων**, δ) **αραχιδονικού οξέος**, ε) **ακετυλοχολίνης**. Επιπλέον, η **διάταση του αγγείου** (stretch) προκαλεί ενδοθηλιακής προέλευσης αγγειοδιαστολή και κατόπιν αγγειοσύσπασση, λόγω της απότομης αύξησης της αιματικής ροής που προκαλεί απελευθέρωση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων που επαναφέρουν τη ροή αίματος στα φυσιολογικά επίπεδα δρώντας στα λεία μυϊκά κύτταρα².

Η δράση των τριών τελευταίων αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (αραχιδονικό οξύ, ακετυλοχολίνη, διάταση αγγείου) υπόκειται στην αρνητική επίδραση των αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης. Σε κάθε ιστό παράγονται διαφορετικές ουσίες μέσω του μηχανισμού της κυκλο-οξυγενάσης¹⁷.

Αγγειοσύσπασση προκαλούμενη από την υποξία

Η αιφνίδια υποξία προκαλεί ταχύτατη αγγειοσύσπασση κυρίως των στεφανιαίων, εγκεφαλικών και πνευμονικών αρτηριών. Μια διαχεόμενη ουσία, η οποία δεν έχει προσδιοραστεί ακόμα, και η οποία είναι προφανώς ανεξάρτητη από την ενδοθηλίνη και από την όδο της κυκλο-οξυγενάσης φαίνεται να ευθύνεται γι αυτό το φαινόμενο².

Κατά την υποξία παρατηρείται ταυτόχρονη μείωση της απελευθέρωσης του NO. Κατά την επαναιμάτωση του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου ενισχύεται αξιολογικά η ενδοθηλιακή απάντηση στην υποξία. Οι διαταραχές που επιφέρει το φαινόμενο της υποξίας διαρκεί πάνω από τρεις μήνες. Η εμφάνιση συσπάσεων ενδοθηλιακής προέλευσης καταδεικνύει βλάβη του αγγειακού τοιχώματος².

B) Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες

Οι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες ενδοθηλιακής προέλευσης μπορούν να αλληλεπιδρούν με άλλες αγγειοδιασταλτικές ουσίες (αδενοσίνη) και μηχανισμούς (διαύλους K-ATP) όπως επίσης και με αγγειοσυσπαστικές ουσίες (ενδοθηλίνη, αγγειοτασίνη, κατεχολαμίνες). Οι αλληλεπιδράσεις των παραπάνω παραγόντων συμβάλλουν στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου των στεφανιαίων αρτηριών, και η επίδραση καθενός από αυτούς ποικίλλει κάτω από φυσιολογικές ή παθοφυσιολογικές συνθήκες⁶.

Οι κυριότεροι που θα αναφερθούν εδώ είναι:

1. Μονοξείδιο του αζώτου (NO) ή EDRF
2. Προστακυκλίνη
3. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-I (αΜΕΑ)/ Βραδυκίνη
4. Αγγειοδιασταλτικές ουσίες που προκαλούν το φαινόμενο της υπερπόλωσης

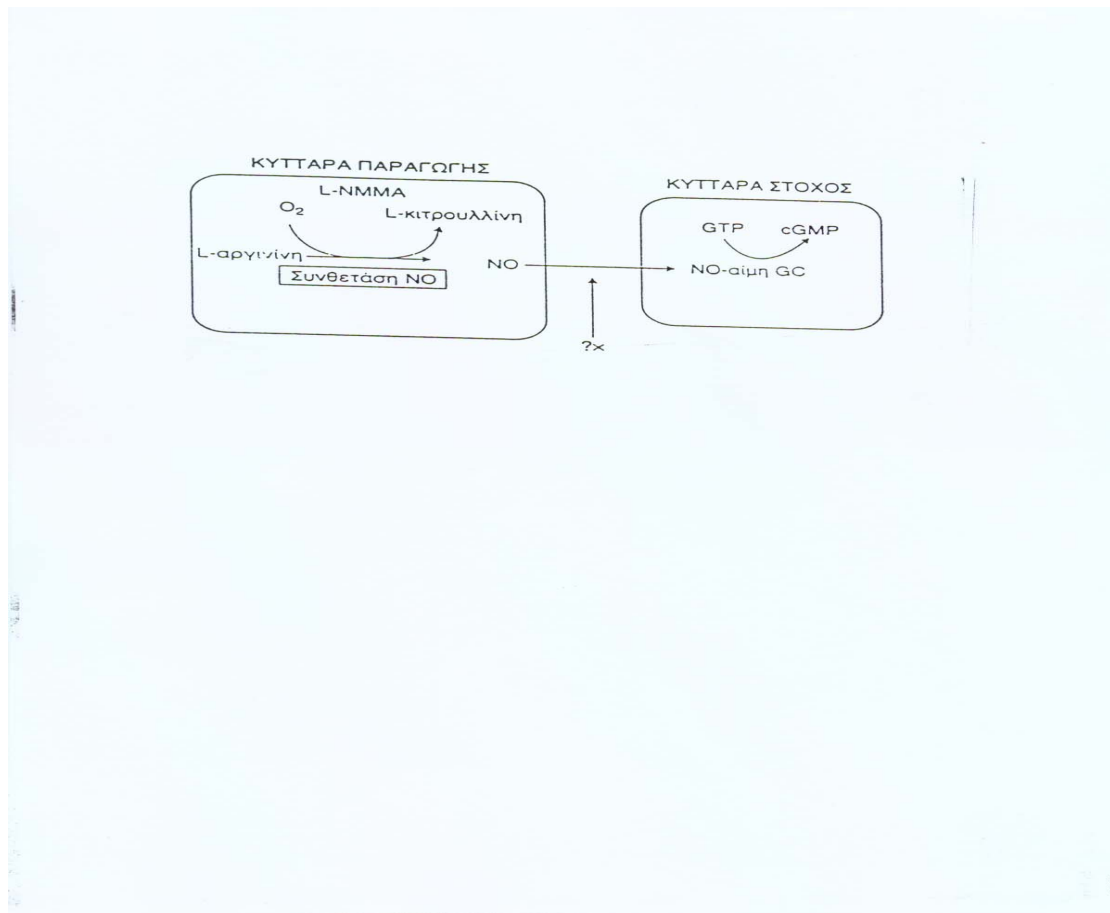
Μονοξείδιο του αζώτου (NO) ή EDRF

Το NO είναι ένα άχρωμο, διαυγές αέριο, το οποίο αντιδρά γρήγορα με το O₂ παράγοντας NO₂. Αποτελεί ελεύθερη ρίζα με πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (λίγα δευτερόλεπτα). Είναι πολύ δραστική ουσία γι'αυτό και αντιδρά ταχέως με άλλες ελεύθερες ρίζες².

Το NO συντίθεται από το αμινοξύ L-αργινίνη, με τη δράση της σύνθετασης του NO (NOS, Εικ.4) κι ως υποπροϊόν παράγεται L-κιτρουλίνη. Έχουν βρεθεί τρεις τύποι NOS: η ενδοθηλιακή (eNOS=endothelial NOS), η νευρωνική NOS (nNOS=neuronal NOS) και η επαγώγιμη NOS (inducible NOS= iNOS). Φυσιολογικό συστατικό των ενδοθηλιακών κύτταρων της καρδιάς και των στεφανιαίων αγγείων καθώς και των αιμοπετάλιων αποτελεί ο ενδοθηλιακός τύπος της σύνθετασης του NO (eNOS), η οποία ενεργοποιείται από το Ca²⁺/καλμοδουλίνη² (Εικόνα 4).

Η έκφραση της iNOS μπορεί να προκληθεί σε διάφορους τύπους κυττάρων που εμπλεκονται στην καρδιοαγγειακή ομοιόσταση, όπως π.χ στα ενδοθηλιακά και στα λεία μυϊκά κύτταρα ή στα λευκοκύτταρα (μακροφάγα). Η nNOS υπάρχει αποκλειστικά στους νευρώνες².

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων που διεγείρουν την έκκριση του EDRF².



Εικόνα 4²:

Η συνθετάση του NO καταλύει τη σύνθεση του NO από L-αργινίνη και μοριακό οξυγόνο. Υποπροϊόν της αντίδρασης είναι η L-κιτρουλλίνη. Στα κύτταρα στόχους το NO ενώνεται με το Fe^{++} της αίμης του ενζύμου, ενεργοποιεί τη γουανυλική κυκλάση (GC) και συμβάλλει στην παραγωγή του cGMP από τριφωσφορική γουανοσίνη (GC)

❖ Παράγοντες που διεγείρουν την παραγωγή NO

Διατμητική τάση (shear stress)

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες για την απελευθέρωση του ενδοθηλιακού παράγοντα χάλασης είναι η διατμητική τάση του αίματος πάνω στα αρτηριακά τοιχώματα (shear stress). Έχειδειχτεί ότι η αυξημένη αιματική ροή, προκαλεί απελευθέρωση του EDRF. Αυτή η αυξημένη απελευθέρωση του EDRF εξηγεί γιατί είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενδοθηλίου για την αγγειοδιαστολή που έχει να κάνει με μεταβολές της αιματικής ροής σε υγιή όργανα².

Ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών υποδοχέων

Υπάρχουν πολλοί υποδοχείς στη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων που αντιδρούν με μεγάλο αριθμό ενδογενών ουσιών. Η σύνθεση του NO διεγείρεται επιπλέον μέσω αυτών των υποδοχέων με τη συμμετοχή ποικίλων ομάδων “συζευγμένων” πρωτεϊνών. Έτσι, ορισμένοι αναστολείς τέτοιων συζευγμένων πρωτεϊνών, όπως είναι η τοξίνη του κοκκύτη (αναστολέας G-πρωτεΐνης) μπορεί να παρεμποδίσουν κάποιες ενδοθηλιακές αποκρίσεις. Οι ενδογενείς ουσίες που διεγείρουν την απελευθέρωση του NO είναι:

- κυκλοφορούμενες ορμόνες,
- ορμόνες που σχηματίζονται στα αγγειακά τοιχώματα ή
- ουσίες που απελευθερώνονται, ή σχηματίζονται κατά την πήξη του αίματος².

• **Κυκλοφορούμενες ορμόνες**

Οι **κατεχολαμίνες** και η **βαζοπρεσσίνη** είναι οι κύριες ορμόνες που πιθανολογείται ενεργοποιούν την απελευθέρωση του NO διεγείροντας συγκεκριμένους ενδοθηλιακούς υποδοχείς. Αγγειοδιαστολή εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο μπορεί να προκαλέσει ακόμα η **επινεφρίνη** (αδρεναλίνη) καθώς και συνθετικοί **α_2 -αδρενεργικοί αγωνιστές**². Η τελευταία αυτή απόκριση παρεμποδίζεται από α_2 -αδρενεργικούς ανταγωνιστές. Το γεγονός αποτελεί σοβαρή ένδειξη της ύπαρξης α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Είναι λοιπόν προφανές ότι η αγγειοδιασταλτική δράση των κατεχολαμινών σε διάφορα αγγειακά δίκτυα όπως στις στεφανιαίες αρτηρίες καθώς και των διάφορων α_2 -αδρενεργικών αγωνιστών (ιδιαίτερα της κλονιδίνης), αποδίδεται στην απελευθέρωση του EDRF⁶.

Η απελευθέρωση NO από τη **βαζοπρεσσίνη** (καθώς και την οξυτοκίνη), επιτελείται μέσω της δράσης της πάνω σε V_1 -βαζοπρεσσινεργικούς υποδοχείς του ενδοθηλίου. Αποτέλεσμα αυτού είναι η ενδοθηλιακής προέλευσης αγγειοδιαστολή στις εγκεφαλικές αρτηρίες, ενώ η δράση αυτή δεν παρατηρείται στην περιφερική κυκλοφορία. Η ενδοθήλιο-εξαρτώμενη δράση της βαζοπρεσσίνης εμφανίζεται μόνο στον εγκέφαλο, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην ανακατανομή της αιματικής ροής. Το γεγονός αυτό παρατηρείται σε παθολογικές ποσότητες της ορμόνης στον οργανισμό όπως συμβαίνει π.χ σε αιμορραγικές καταστάσεις².

• **Ορμόνες που σχηματίζονται στα αγγειακά τοιχώματα**

Ισταμίνη

Η ισταμίνη αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες με ενδοθήλιο-εξαρτώμενη δράση σε πολλά αιμοφόρα αγγεία. Η ισταμίνη ευθύνεται πιθανά για την τοπική ενδοθηλιακής προέλευσης

αγγειοδιαστολή στα αρτηριόλια και συνεπώς για το χαρακτηριστικό ερύθημα των ισταμινικών απαντήσεων².

Βραδυκινίνη

Είναι ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, ο οποίος προκαλεί απελευθέρωση EDRF².

Η αγγειοδιασταλτική δράση της βραδυκινίνης, όταν αυτή ανευρίσκεται σε υψηλές ποσότητες είναι δισδιάστατοι. Δεν εκδηλώνεται μόνο με την απελευθέρωση του NO αλλά και του παράγοντα ενδοθηλιακής υπερπόλωσης (EDHF). Παρόλα αυτά, ο φυσιολογικός της ρόλος δεν έχει προσδιορισθεί πλήρως. Η πολυδιάστατη δράση της βραδυκινίνης επιβεβαιώνεται με την ύπαρξη σε όλο το σώμα και κυρίως στα αιμοπετάλια των πρόδρομων ουσιών της (κινινογόνα), καθώς και των ενζύμων μετατροπής τους σε βραδυκινίνη².

Νευροπεπτίδια

Η ουσία P καθώς και διάφορα άλλα νευροπεπτίδια απελευθερώνουν EDRF. Η ενδοθηλιακή δράση της ουσίας P συγκεκριμένα έγκειται στη διέγερση των αισθητικών νεύρων. Με το μηχανισμό αυτό επιτυγχάνεται τοπική αγγειοδιαστολή².

• Αιμοπεταλιακά προϊόντα και η θρομβίνη

Η θρομβίνη είναι μια ακόμη ουσία που προκαλεί ενδοθηλιακής προέλευσης αγγειοδιαστολή στα περισσότερα αιμοφόρα αγγεία, απελευθερώνοντας EDRF¹.

Επιπλέον και κάποια προϊόντα που παράγονται κατά την αιμοπεταλιακή συνάθροιση, συμβάλλουν στην απελευθέρωση NO. Αποδείξεις αυτού παρέχονται από διάφορα πειράματα που έχουν πραγματοποιηθεί. Τα πειράματα αυτά έχουν δείξει εμφάνιση αγγειοδιαστολής ενδοθηλιακής προέλευσης μετά από συνάθροιση αιμοπεταλίων. Συγκεκριμένα φάνηκε ότι η ύπαρξη ενδοθηλίου αναστέλλει την αγγειοσυσύσπαση που προκαλείται από τη θρομβοξάνη A₂ και τη σεροτονίνη που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια^{17,18}. Η σεροτονίνη και η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) αποτελούν δύο μείζονες ενδιάμεσους παράγοντες, που συμμετέχουν στην ενδοθηλιακή απάντηση στα αιμοπετάλια².

Ο προστατευτικός ρόλος του ενδοθηλίου ενάντια στην ανεπιθύμητη πήξη του αίματος βασίζεται κατά μεγάλο ποσοστό στην δράση της θρομβίνης και των άλλων αιμοπεταλιακών προϊόντων (σεροτονίνη, ADP, θρομβοξάνη A₂). Οι ουσίες αυτές οι οποίες απελευθερώνονται κατά τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων, προκαλούν μαζική έκκριση EDRF. Στη συνέχεια ο EDRF διαχέεται στα λεία μυϊκά κύτταρα και προκαλεί αγγειοδιαστολή. Επιπρόσθετα, εμποδίζει την προσκόλληση αιμοπεταλίων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου και με τη βοήθεια της προστακυκλίνης αναστέλλει τη συνάθροιση τους. Με αυτόν

τον τρόπο αποφεύγεται ο κίνδυνος απόφραξης του αγγείου. Τέλος, η συνεργιστική αυτή δράση EDRF-προστακυκλίνης προστατεύει τα λεία μυϊκά κύτταρα, εμποδίζοντας τις αιμοπεταλιακές αγγειοσυσπαστικές ουσίες (θρομβοξάνη A_2 και σεροτονίνη) να φτάσουν σε αυτά. Κάποιος τραυματισμός του ενδοθηλίου είναι δυνατόν να στερήσει τον οργανισμό από αυτόν τον προστατευτικό μηχανισμό².

❖ Δράση του NO στα αγγεία

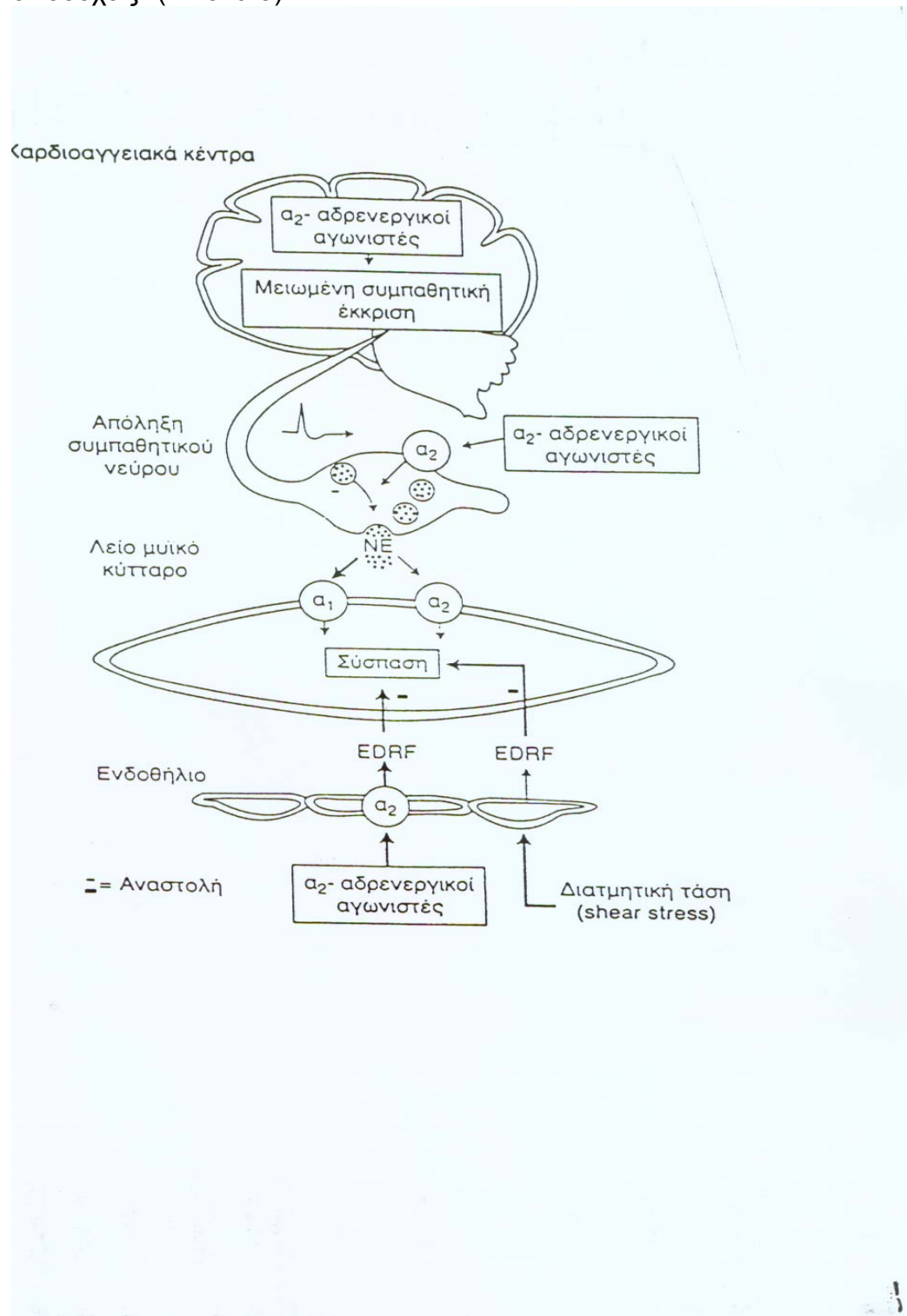
Στο περιφερικό αγγειακό σύστημα παρατηρείται συνεχής απελευθέρωση NO από το ενδοθήλιο των αρτηριών και αρτηριδίων (κάτι που δε συμβαίνει στις φλέβες) ρυθμίζοντας έτσι τον βασικό αγγειακό τόνο. Αναστολή της σύνθεσης NO πραγματοποιείται με τον αναστολέα αυτού N^G -monomethyl- L-arginine= L-NMMA και έχει ως συνέπεια την πρόκληση αγγειοσύσπασης σε μικρές αρτηρίες και αρτηριόλια και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Διαφορές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί δείχνουν ότι η αναστολή της συνθετάσης του NO προκαλεί μείωση της αιματικής ροής κατά 50% διπλασιασμό των αγγειακών αντιστάσεων, και πιστοποιούν την ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση του NO. Στις μεγάλες αρτηρίες δεν παρατηρείται μια τόσο έντονη επίδραση του NO, ενώ στις φλέβες απουσιάζει εντελώς όπως προαναφέρθηκε. Το γεγονός αυτό φαίνεται παράδοξο καθώς η eNOS ανιχνεύεται σε μεγάλα ποσά τόσο στις μεγάλες αρτηρίες όσο και στις φλέβες και απομένει η κατάλληλη διέγερση για να μπορέσει να συνθέσει μεγάλα ποσά NO^{16,19}.

Ο μηχανισμός δράσης του NO έγκειται στην αντίδραση του με το άτομο σιδήρου του μορίου της αίμης στη γουανυλική κυκλάση. Με τον τρόπο αυτόν την ενεργοποιεί με συνέπεια την αύξηση των επιπέδων κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) διακυτταρικά. Ως συνέπεια αυτού έχουμε μείωση των επιπέδων ασβεστίου στο εσωτερικό των λείων μυϊκών κυττάρων με τελικό επακόλουθο την πρόκληση αγγειοδιαστολής^{20,21}. Εξωγενώς χορηγούμενες ουσίες όπως το νιτροπρωσσικό νάτριο και η νιτρογλυκερίνη μιμούνται αυτό το μηχανισμό δράσης του NO¹. Στο φαινόμενο αυτό αποδίδεται και η εκλεκτικότητα της δράσης όλων των νιτροαγγειοδιασταλτικών φαρμάκων στη φλεβική μόνο κυκλοφορία καθώς εκεί αναπληρώνουν την έλλειψη NO, ασκώντας ρυθμιστική επίδραση ενώ στις αρτηρίες ο ρόλος τους είναι άνευ σημασίας καθώς εκεί παρατηρείται συνεχής έκκριση NO².

Η παραγωγή NO αποτελεί αντιρροπιστική απάντηση στις αγγειοσυσπαστικές τάσεις του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, συμβάλλοντας στους μηχανισμούς ομοιόστασης του οργανισμού και ανταπόκριση σε φυσικά ή χημικά ερεθίσματα που τείνουν να μεταβάλλουν τον τόνο των αγγείων²².

Όπως προαναφέρθηκε, υπάρχει μεγάλος αριθμός ουσιών (βραδυκίνη, ουσία P, νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη, σεροτονίνη) και ερεθισμάτων (μεταβολή πίεσης, διατμητικής τάσης), τα οποία όταν συνδεθούν με τους κατάλληλους υποδοχείς ή διεγείρουν τους κατάλληλους διαύλους ιόντων αντίστοιχα, οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής NO από τη συνθετάση του μέσω αύξησης του ενδοκυττάρου ασβεστίου².

Ως γνωστόν οι κατεχολαμίνες σε συνδυασμό με την ενδοθηλίνη συμβάλλουν στη ρύθμιση του βασικού αγγειακού τόνου. Η αγγειοσυσπαστική αυτή δράση των κατεχολαμινών στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, εξισορροπείται από την απελευθέρωση του EDRF αφού ενεργοποιηθούν οι α_2 -αδρενεργικοί υποδοχείς² (Εικόνα 5).



Εικόνα 5²:

Η επίδραση των αγωνιστών α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων στα τοιχώματα των αγγείων.(NE= νοραδρεναλίνη)

Οι μεταβολές της διατμητικής τάσης διεγείρουν τη συνθετάση του NO (αυξάνουν την έκφραση του γονιδίου της eNOS) ενεργοποιώντας διαύλους καλίου, αυξάνοντας τα κυκλικά νουκλεοτίδια και τελικά την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου. Η αύξηση της παραγωγής NO λόγω διατμητικής τάσης συνοδεύεται επακόλουθα κι από διάταση των αγγείων λόγω μεταβολών στην αιματική ροή. Η διατμητική τάση δεν πρέπει να είναι όμως το μοναδικό ερέθισμα για την παραγωγή NO καθώς σε αυτήν πιθανά εμπλέκεται και το τοπικό χημικό περιβάλλον²².

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά τη θεραπεία με οιστρογόνα αυξάνονται τα mRNAs για την eNOS, αυξάνοντας τη σύνθεση NO. Εκεί αποδίδεται η μείωση του αγγειακού τόνου και τις συσταλτότητας, που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της επίπτωσης καρδιακής νόσου στις προκλημακτηριακές γυναίκες².

Η δράση του NO πέρα από τη ρύθμιση του βασικού αγγειακού τόνου επεκτείνεται στη ρύθμιση: α) της αρτηριακής πίεσης, β) της αγγειακής διαπερατότητας, γ) της αρχιτεκτονικής του αρτηριακού τοιχώματος μετά απο αγγειοπλαστική, δ) της διαμέτρου των παράπλευρων (στα στεφανιαία) αγγείων, ε) στη μεταφορά ενδοθηλιακών ενζύμων (δισμουτάση του υπεροξειδίου, κυτοχρωμική οξειδάση) συμμετέχοντας στους σημαντικούς μηχανισμούς της απόπτωσης και της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας⁶.

❖ Δράση του NO στην καρδιά

Τα δεδομένα από πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι το NO που απελευθερώνεται από το μυοκαρδιακό ενδοθήλιο προκαλεί χάλαση του μυοκαρδίου, μειώνοντας τον τόνο διαστολής και συστολής του. Η λειτουργία αυτή επιτελείται μέσω αύξησης του μυοκαρδιακού cGMP και ενεργοποίησης μιας πρωτεϊνικής κινάσης. Η αύξηση του cGMP στα μυοκαρδιακά κύτταρα ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση, χωρίς να μεταβάλλεται το ενδοκυτταρικό ασβέστιο, με μείωση όμως της ευαισθησίας των μυοϊνιδίων σε αυτό².

Η δράση αυτή του NO πραγματοποιείται με άμεση επίδραση στα καρδιακά κύτταρα, ανεξάρτητα από τη δράση του NO στα στεφανιαία αγγεία. Είναι λοιπόν ιδιαίτερα σημαντικός ο ρόλος του NO στην αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της στεφανιαίας αιματικής ροής (ιδίως κατά την άσκηση), συμβάλλοντας άμεσα στην αύξηση της στεφανιαίας αιμάτωσης².

Παρόμοια λειτουργία με αυτή του NO στην καρδιά, παρουσιάζει σύμφωνα με τις τελευταίες ενδείξεις, η ενδοστεφανιαία έγχυση νιτροπρωσσικού νατρίου, αυξάνει δηλαδή τη μυοκαρδιακή διατασιμότητα^{2,6}.

Επιπρόσθετα το NO, συμβάλλει έμμεσα στην αύξηση της στεφανιαίας αιμάτωσης (μέσω μείωσης των εξωαγγειακών συμπιεστικών δυνάμεων στα στεφανιαία αγγεία), της αιματικής πλήρωσης και της συστολικής λειτουργίας της καρδιάς².

Τέλος, το NO τροποποιεί τη μυοκαρδιακή συστολή σε σχέση με την καρδιακή συχνότητα, επεμβαίνοντας αρνητικά στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς και

μεσολαβώντας, κατά ένα ποσοστό, στις απαντήσεις των χολινεργικών υποδοχέων στην καρδιά².

Προστακυκλίνη

Το ενδοθήλιο, παράγει, μέσω του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος, διάφορα προστανοειδή με τη βοήθεια του ενζύμου κυκλοοξυγενάση². Η απελευθέρωση του κύριου προστανοειδούς, της προστακυκλίνης διεγείρεται με τη βοήθεια της βραδυκινίνης και τον αδένινο-νουκλεοτιδίων και όπως το NO, είναι χημικά ασταθές, με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής¹. Η απελευθέρωση της προστακυκλίνης I_2 (PGI_2), ενεργοποιεί το ένζυμο αδενυλ-κυκλάση, αυξάνει η συγκέντρωση του cAMP και προκαλεί τελικά χάλαση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων² (Βλέπε Εικ 3). Είναι ισχυρό αγγειοδιασταλτικό και έχει ενεργό δράση τοσό στην πνευμονική όσο και στη συστηματική κυκλοφορία. Εμφανίζει επίσης αντιθρομβωτική και αντιαιμοπεταλιακή δράση¹. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η απελευθέρωση του EDRF/NO συνοδεύεται κι από την απελευθέρωση της προστακυκλίνης².

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-I (αΜΕΑ)/ Βραδυκινίνη

Το μετατρεπτικό ένζυμο που μετατρέπει το λιγότερο δραστικό πεπτιδίο αγγειοτασίνη-I στην ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία αγγειοτασίνη-II (ΜΕΑ) εντοπίζεται κυρίως στη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η αγγειοτασίνη-II δρά ενεργοποιώντας άμεσα τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και διεγείρωντας έμμεσα το συμπαθητικό νευρικό σύστημα².

Οι αναστολείς του ενζύμου αυτού (αΜΕΑ) χορηγούμενοι προκαλούν περιφερική αγγειοδιαστολή, αφού μειώνουν τα επίπεδα της αγγειοτασίνης-II, κυρίως σε άτομα με υψηλά επίπεδα ρενίνης (σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνηςII). Πιθανολογείται όμως ότι μεγάλο μέρος της αγγειοδιασταλτικής τους δράσης οφείλεται στην αυξημένη ταυτόχρονα παραγωγή βραδυκινίνης καθώς την προστατεύει από τη δράση του ΜΕΑ το οποίο απενεργοποιεί τη βραδυκινίνη διασπώντας την. Έτσι, μια μακροχρόνια θεραπευτική διαδικασία με αΜΕΑ, μειώνει τα επίπεδα αγγειοτασίνης-II στο πλάσμα, και αυξάνει παράλληλα τα επίπεδα βραδυκινίνης².

Οι αΜΕΑ, σε αιμοφόρα αγγεία με ακέραιο ενδοθήλιο, λειτουργούν συνεργιστικά στον αγγειοδιασταλτικό ρόλο της βραδυκινίνης, κάτι που δε συμβαίνει όταν υπάρχει έλλειψη ενδοθηλίου. Αντίστροφα, έχει αποδειχτεί πειραματικά ότι όταν υπάρχει έλλειψη βραδυκινίνης οι αΜΕΑ δεν μπορούν να προκαλέσουν αγγειοδιαστολή, ενώ όταν αυτή ανιχνεύεται ακόμα και σε μικρές συγκεντρώσεις προκαλείται έντονη αγγειοδιαστολή. Οι αΜΕΑ αυξάνουν την ευαισθησία στη δράση της βραδυκινίνης και συγχρόνως αυξάνουν την απελευθέρωση του NO (παράγοντας cGMP)²³.

Αγγειοδιασταλτικές ουσίες που προκαλούν το φαινόμενο της υπερπόλωσης

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν ουσίες οι οποίες πέραν της αγγειοδιασταλτικής τους δράσης, λειτουργούν υπερπολωτικά, επηρεάζοντας το δυναμικό της μεμβράνης των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων².

❖ Ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης (EDHF)

Έχει δειχθεί ότι οι μεταβολές στη διατμητική τάση των αγγείων καθώς και η ακετυλοχολίνη αποτελούν ερεθίσματα για την απελευθέρωση όχι μόνο του NO από το ενδοθήλιο αλλά κι ενός ακόμη μη ταυτοποιημένου διασταλτικού-υπερπολωτικού παράγοντα. Ο παράγοντας αυτός πιθανολογείται ότι είναι ο ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης (EDHF= endothelium-dependent hyperpolarisation factor). Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι ο EDHF είναι ένας μεταβολίτης του αραχιδονικού οξέος και παράγεται από το κυτόχρωμα P450².

Ο αγγειοδιασταλτικός ρόλος του EDHF επιτελείται με ελάττωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα. Στην αγγειοδιαστολή που πραγματοποιείται μέσω άλλων μηχανισμών, αναμφίβολα εμπλέκεται κυρίως το NO. Σε αρτηρίες αντίστασης η πρόκληση χάλασης από το ενδοθήλιο συνοδεύεται κι από ταυτόχρονη ενδοθηλιο-εξαρτώμενη υπερπόλωση. Στη μικροκυκλοφορία, ο EDHF εμπλέκεται πιθανά στις μεταβολές του αρτηριακού τόνου².

Η βραδυκίνη και η καλσιμυσίνη (αγωνιστές που αυξάνουν την ενδοκυτταρική συγκέντρωση του Ca^{2+} στα ενδοθηλιακά κύτταρα) απελευθερώνουν NO, προστακυκλίνη και EDHF κι έτσι οδηγούν σε, ενδοθηλιακής προέλευσης, χάλαση των στεφανιαίων αρτηριών μέσω υπερπόλωσης των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Η υπερπόλωση που προκαλεί ο EDHF διαφέρει στο ότι δεν οφείλεται σε διαύλους καλίου εξαρτώμενους από το ATP, αλλά σε διαύλους καλίου εξαρτώμενους από το ασβέστιο (K^+_{Ca}). Η διάνοιξη των διαύλων αυτών οφείλεται αποκλειστικά στον EDHF, και όχι σε μετάδοση ηλεκτρικού σήματος μέσω των διακυτταρικών συνδέσεων ενδοθηλίου και αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Παρολαυτά στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, σε αντίθεση με τις επικαρδιακές αρτηρίες, είναι δυνατή η άμεση μετάδοση της υπερπόλωσης από τα ενδοθηλιακά προς τα λεία μυϊκά κύτταρα μέσω των διακυτταρικών συνδέσεων, χωρίς την απελευθέρωση κάποιου παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα²⁵.

Η δράση του EDHF αναστέλλεται από την ουμπαΐνη (η ουμπαΐνη αποτελεί αναστολέα της αντλίας Na-K-ATPάσης¹) κι αυτό είναι κάτι που τον διαφοροποιεί από το NO. Η ακετυλοχολίνη μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση και των δύο αυτών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων. Υπάρχουν παράγοντες που προκαλούν εκπόλωση (depolarizing) οι οποίοι ανταγωνίζονται την έκκριση του EDHF όταν απελευθερώνονται ταυτόχρονα². Συνοψίζοντας, ο όρος EDHF χρησιμοποιείται για την περιγραφή του φαινομένου κατά το οποίο οι ενδοθήλιο-εξαρτώμενες υπερπολώσεις

πραγματοποιούνται μέσω διαύλων K^+_{ATP} και δεν είναι ευαίσθητες στους αναστολείς της συνθετάσης του NO και της κυκλο-οξυγενάσης. Ένας παράγοντας υπερπόλωσης, με όμοια χαρακτηριστικά, φαίνεται να απελευθερώνεται επίσης από τα μικροαγγειακά στεφανιαία ενδοθηλιακά κύτταρα².

❖ Άλλες αγγειοδιασταλτικές ουσίες που προκαλούν υπερπόλωση

α) η προστακυκλίνη, η οποία υπερπολώνει τα λεία μυϊκά κύτταρα μέσω ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης που οδηγεί σε διάνοξη ATP/K^+ διαύλων².

β) Το NO το οποίο, κάτω από ορισμένες συνθήκες, μπορεί να υπερπολώσει τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, με ποικίλλους μηχανισμούς. Η υπερπόλωση που προκαλεί το ενδοθηλιακό ή το εξωγενώς χορηγούμενο NO γίνεται είτε μέσω K^+_{ATP} διαύλων (εξαρτώμενων από το ATP), είτε άλλων διαύλων καλίου με ενεργοποίηση της γουανυλικής κυκλάσης και παραγωγή cGMP².

γ) Οι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος που σχηματίζονται από την οδό της μονο-οξυγενάσης του κυτοχρώματος P450 προκαλούν υπερπόλωση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Αναστολείς της οδού του κυτοχρώματος P450 αναστέλλουν τις ενδοθηλιακές απάντησεις (αγγειοδιαστολή, χάλαση ή υπερπόλωση), οι οποίες δεν είναι ευαίσθητες στους αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης και της συνθετάσης του NO. Η λειτουργία αυτή επιτελείται σε ορισμένα ζωικά είδη²⁴.

Η υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγεί σε αυξημένη είσοδο Ca^{2+} με πιθανή ενεργοποίηση της οδού ασβέστιο-καλμοδουλίνη. Πιστεύεται όμως, ότι κυρίως στη μικροκυκλοφορία, οι ενδοθηλιακές προέλευσης υπερπολώσεις των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων οφείλονται σε πολυάριθμες μυο-ενδοθηλιακές συνδέσεις οι οποίες επιτρέπουν ηλεκτρική σύζευξη μεταξύ των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων, χωρίς να εμπλέκεται απαραίτητα η απελευθέρωση ενός παρακρινούς παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτή η άποψη βέβαια αμφισβητείται από κάποιους οι οποίοι ισχυρίζονται ότι η υπερπόλωση των λείων μυϊκών κυττάρων μεταβιβάζονται μονόδρομα μόνο, προς τα ενδοθηλιακά κύτταρα².

Γενικά, τα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν διάφορους μεσολαβητές ρυθμίζοντας κατ'αυτόν τον τρόπο τον αγγειακό τόνο. Ανάλογα με τον ιστό και τις συνθήκες το NO, τα προϊόντα της κυκλο-οξυγενάσης, οι μεταβολίτες του κυτοχρώματος P450, το νατριουρητικό πεπτιδίο τύπου C και ο EDHF μπορούν να προκαλέσουν όλα υπερπόλωση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Τα συστήματα αυτά δεν είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους².

Κεφάλαιο 3^ο: ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

A) Γενικές λειτουργίες του ενδοθηλίου

Σύνθεση αγγειοδραστικών ουσιών/ ρύθμιση αγγειακού τόνου και αιματικής ροής.

Το ενδοθήλιο παράγει ουσίες

- Με αγγειοσυσπαστική δράση, όπως την **ενδοθηλίνη**, που αποτελεί ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία, και το μετατρεπτικό ενζύμο/κινάση που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων και καταλύει το σχηματισμό αγγειοτασίνης II από την ανενεργή πρόδρομη αγγειοτασίνη I. Με αυτόν τον τρόπο τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν και μεταβάλλουν τοπικά τα επίπεδα της **αγγειοτασίνης II** και της **βραδυκινίνης**².
- Με αγγειοδιασταλτική δράση, όπως τον **ενδοθηλιακό παράγοντα χάλασης** (EDRF), τον **ενδοθηλιακό παράγοντα υπερπόλωσης** (EDHF)².
- Με μεικτή δράση, όπως την **προστακυκλίνη** (PGI₂) και παράγωγα λευκοτριενίων².

Με τη βοήθεια των παραπάνω ουσιών και με το σημαντικό μηχανισμό L-αργινίνη-NO το ενδοθήλιο ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο και την τοπική αιματική ροή. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται ιδιαίτερα σε καταστάσεις στρες που οι ανάγκες του μυοκαρδίου σε ορισμένες ουσίες είναι αυξημένες^{2,6} (εικ 3)

Σχηματισμός αντιθρομβογενετικής επιφάνειας

Το ενδοθήλιο εμφανίζει αντιπηκτικές, αντιαιμοπεταλιακές και ινοδωλυτικές ιδιότητες. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν την κυριότερη τοποθεσία στην οποία λαμβάνουν χώρα οι αντιπηκτικές αποκρίσεις στη θρομβίνη¹. Ειδικότερα με τη σύνθεση και απελευθέρωση σειράς αντιπηκτικών και αντιθρομβωτικών ουσιών, εμποδίζει τη συνάθροιση αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου. Τέτοιες ουσίες είναι η **θρομβομοδουλίνη**, η **ADPase** και η **θειϊκή ηπαράνη**. Η τελευταία σχηματίζει συμπλέγματα τύπου πρωτεογλυκανών στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, που εμποδίζουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα. Σε συνδιασμό με τη σύνθεση PGI₂ από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η θειϊκή ηπαράνη συμβάλλει στη δημιουργία ενός ισχυρού αντιθρομβογενετικού φραγμού². Επιπρόσθετα τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν τον ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (t-PA), έναν ισχυρό θρομβολυτικό παράγοντα, ο οποίος χρησιμοποιείται συχνά στη θεραπεία της στεφανιαίας αποφρακτικής θρόμβωσης. Η απελευθέρωση του ενεργοποιείται από την νορεπινεφρίνη, τη βαζοπρεσσίνη, από τη θρομβίνη καθώς και από συμφόρηση στο εσωτερικό του αγγειακού αυλού. Με την παραγωγή ακόμη από το ενδοθήλιο ενός μεταβολίτη του αραχιδονικού οξέος, της προστακυκλίνης, εμποδίζεται

σημαντικά η συγκόλληση των αιμοπεταλίων¹. Παράλληλα αντισταθμιστική δράση ασκεί και το μονοξείδιο του αζώτου².

Σύνθεση αυξητικών παραγόντων(PDGF, FGF, CFS, TGF)

Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων για παραγωγή διαφόρων αυξητικών πεπτιδίων μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορους τρόπους. Σε περίπτωση π.χ βλάβης του ενδοθηλίου, η πήξη του αίματος τοπικά προκαλεί την απελευθέρωση παραγόντων πήξης που επιδρούν έντονα στο ενδοθήλιο. Έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων στη θρομβίνη, ή στον ενεργοποιημένο παράγοντα X, προκαλεί απελευθέρωση ποικίλων συστατικών, εναποθηκευμένων στο εσωτερικό των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως τον **παράγοντα VIII** (παράγοντας von Willebrand), τον **PDGF**, **CSF**, **ιντερλευκίνη-1** (IL-1) κι άλλες ουσίες. Οι ουσίες αυτές αποτελούν ρυθμιστές της αύξησης και δρουν στα μακροφάγα, στα λεία μυϊκά κύτταρα ή και στα ίδια τα ενδοθηλιακά κύτταρα κάποιες φορές (αυτοκρινής δράση)².

Η πιο ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία, η **ενδοθηλίνη**, που συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προωθεί την αύξηση του αριθμού των λείων μυϊκών αγγειακών κυττάρων δρώντας προσθετικά, ή συνεργιστικά με άλλους αυξητικούς παράγοντες²⁶.

Η απελευθέρωση του PDGF επιταχύνεται όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκτίθενται στη δράση κυτταροκινών που παράγονται από τα μονοκύτταρα κύτταρα, σε περιοχές που φλεγμαίνουν. Οι πιο συνηθισμένες κυτταροκίνες είναι αυτές που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, ο παράγοντας νέκρωσης (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-1(IL-1). Οι ουσίες αυτές διεγείρουν την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί τον PDGF¹⁸.

Συνοπτικά λοιπόν μπορούμε να πούμε, ότι οι βλαπτικοί παράγοντες ή οι αποκρίσεις από το ανοσοποιητικό σύστημα, ενεργοποιούν μονοκύτταρα και μακροφάγα τα οποία εισέρχονται στον υπενδοθηλιακό χώρο, εκκρίνουν κυτταροκίνες και έτσι διεγείρουν την απελευθέρωση ουσιών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα που ρυθμίζουν βασικά τους μηχανισμούς αύξησης. Επομένως οποιαδήποτε μεταβολή στη δραστηριότητα του ενδοθηλίου μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες αποκρίσεις, όπως στην απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων, στο σχηματισμό και έκκριση κυτταροκινών, στη μεταβολή της διαπερατότητας και στην αύξηση της προσκόλλησης λευκοκυττάρων στα αγγειακά τοιχώματα. Οι παθολογικές αυτές αποκρίσεις που οφείλονται στην τροποποιημένη δραστηριότητα του ενδοθηλίου σηματοδοτούν την έναρξη της διαδικασίας της αθηρογένεσης².

Αλληλεπίδραση με άλλα κύτταρα

Η ενδοθηλιακή βλάβη οδηγεί στην ανάπτυξη προστατευτικών μηχανισμών. Αυτοί αποτελούν μια σειρά από διεργασίες που αναπτύσσονται κατά τη φλεγμονή και οι οποίες είναι: α) αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου, που επιτρέπει είσοδο διαφόρων ουσιών του πλάσματος στο εσωτερικό του αρτηριακού τοιχώματος και η οποία ακολουθείται από β) αυξημένη

προσκόλληση μονοπυρήνων κυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, σε θέσεις όπου κυρίως επιβραδύνεται η αιματική ροή (διακλαδώσεις αρτηριακού δένδρου). Η αυξημένη προσκόλληση των μονοπύρηνων ή λεμφοκυττάρων οφείλεται σε ειδικά μόρια γλυκοπρωτεϊνών (μόρια προσκόλλησης) στην κυτταρική τους επιφάνεια όπως και στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Γενικά, τα μόρια προσκόλλησης αποτελούν ομάδα εξειδικευμένων δομών της κυτταρικής επιφάνειας, που συνδεόνται με επιφανειακούς υποδοχείς γειτονικών κυττάρων. Με αυτόν τον τρόπο διευκολύνουν τη μετακίνηση των κυττάρων και στενή επαφή μεταξύ τους με στόχο τη διακυτταρική επικοινωνία και συνεργασία. Τα μόρια προσκόλλησης, κατατάσσονται σε οικογένειες, ανόλογα με τη δομή τους, οι οποίες είναι: 1) **Ανοσοσφαιρίνες**, 2) **Ιντεγκρίνες**, 3) **Σελεκτίνες**, 4) **Σιαλοβλεννίνες** 5) **Καντχερίνες**^{2,18}.

Σε περίπτωση βλάβης του ενδοθηλίου, πολυμορφοπύρηννα ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα προσκολλώνται με τη βοήθεια των μορίων προσκόλλησης. Η προσκόλληση μονοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και ενδοθηλίου μεταξύ τους αποτελεί ειδική αλληλεπίδραση μεταξύ υποδοχέα-συνδέτη².

Πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα βρίσκεται το μόριο προσκόλλησης ICAM-1 και τα μονοκύτταρα περιέχουν υποδοχείς με τους οποίους καταφέρνουν και ενώνονται μαζί του. Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαθέτουν κι άλλο μόριο γλυκοπρωτεϊνης στην κυτταρική τους επιφάνεια, το ELAM-1 το οποίο ενώνεται με ένα, μη ταυτοποιημένο υποδοχέα στην επιφάνεια των μονοκυττάρων. Τέλος, υπάρχει και τρίτο μόριο προσκόλλησης στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, το VCAM-1 το οποίο συνδέεται με μια άλλη γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής επιφάνειας των μονοκυττάρων.

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων και των συνδετών πραγματοποιείται όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα διεγερθούν από την παρουσία κυτταροκινών (TNF- α , IL-1). Οι σύγχρονες έρευνες έχουν δείξει ότι ο συνδέτης του VCAM-1 στην κυτταρική επιφάνεια των λεμφοκυττάρων, το αναγνωρίζει στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων όταν αυτά διεγερθούν από κυτταροκίνες^{18,27}.

Η παραπάνω διεργασία είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανάπτυξη της πρώτης φάσης των βλαβών της αθηρωμάτωσης. Στα σημεία εκείνα που απελευθερώνονται τα μόρια προσκόλλησης προκαλείται αυξημένη προσκόλληση των κυττάρων στο τοίχωμα του ενδοθηλίου με επακόλουθη έκκριση χημειοτακτικών ουσιών (π.χ λευκοτριένη B4) ή το σχηματισμό του συμπληρώματος, τα οποία οδηγούν σε είσοδο λευκοκυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο².

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν, να επικοινωνούν με τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, όχι μόνο μέσω ουσιών που απελευθερώνονται, αλλά και με κυτταρικά σήματα που μεταβιβάζονται σε αυτά με αποτέλεσμα την πολύ στενή επαφή και άμεση επικοινωνία μεταξύ ενδοθηλίου και λείων μυϊκών κυττάρων. Ένας πολύ μεγάλος αριθμός μελετών υπάρχει σήμερα διαθέσιμος, όπου έχει προσδιορισθεί αυτή η επικοινωνία μεταξύ ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων, χωρίς όμως να έχει διασαφηνιστεί πλήρως η σημασία της^{3,28}.

Τροποποίηση ουσιών του πλάσματος

Ιδιαίτερα, τροποποιεί τις LDL του πλάσματος κατά τη διάρκεια της μεταφοράς τους στον έσω χιτώνα των αρτηριών, διαμέσου των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπου και οξειδώνονται². Στη χρόνια υπερχοληστερολαιμία τα ενδοθηλιακά κύτταρα προσλαμβάνουν αυξημένα ποσά λιποπρωτεϊνών (κυρίως LDL την οποία τροποποιούν και οξειδώνουν. Μετά την οξείδωση της η LDL μεταφέρεται μέσω του κυτταροπλάσματος των ενδοθηλιακών κυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο. Η οξειδωμένη LDL προκαλεί χημειοτακτισμό των κυττάρων, π.χ των μονοκυττάρων και μεταφορά περισσότερων λευκόκυτταρων στον υπενδοθηλιακό χώρο. Εκεί τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα, τα οποία οξειδώνουν την LDL η οποία στη συνέχεια αυξάνει τη χημειοταξία και επιτείνει περισσότερο τη φλεγμονώδη απάντηση. Βλέπουμε δηλαδή ότι λειτουργεί ένας μηχανισμός ανατροφοδότησης του φαινομένου. Η παραπάνω διαδικασία οδηγεί στην ανάπτυξη των πρώτων βλαβών της αθηρωμάτωσης, των λιπωδών ραβδώσεων δηλαδή. Η χρόνια αυτή κατάσταση, οδηγεί σε συνεχή απελευθέρωση τοπικών παραγόντων, για μήνες ή έτη που προκαλεί τελικά ανεπανόρθωτη βλάβη του αρτηριακού τοιχώματος¹.

Αναγέννηση ενδοθηλίου

Η μέση διάρκεια ζωής των ενδοθηλιακών κυττάρων σένα ενήλικο άτομο είναι 30 χρόνια περίπου. Μετά το διάστημα αυτό, συνήθως καταστρέφονται και αντικαθίστανται από γειτονικά κύτταρα τα οποία έχουν την ικανότητα να αναγεννώνται¹.

Έχει βρεθεί ότι οποιαδήποτε βλάβη στο ενδοθήλιο διεγείρει τη σύνθεση του DNA ώστε τα παρακείμενα κύτταρα να πολλαπλασιάζονται για να αναπληρώσουν τα κατεστραμμένα κύτταρα. Η αναγέννηση όμως των τραυματισμένων ενδοθηλιακών κυττάρων εξαρτάται από την ικανότητα των αβλαβών ενδοθηλιακών κυττάρων, που βρίσκονται στην περιοχή της βλάβης, να πολλαπλασιάζονται και να μεταπηδούν παρακάμπτοντας τα τραυματισμένα κύτταρα καλύπτοντας με αυτόν τον τρόπο την ασυνέχεια του ενδοθηλίου που έχει δημιουργηθεί¹.

Δυστυχώς τα αναγεννηθέντα κύτταρα χάνουν ένα μέρος της λειτουργικότητας τους, μη μπορώντας να απελευθερώσουν EDRF και επομένως μη μπορώντας να αποτρέψουν την επακόλουθη αγγειοασύσπασση αποτελεσματικά. Αιτία αυτού είναι η μειωμένη ευαισθησία που παρουσιάζει το αναγεννημένο ενδοθήλιο στη σεροτονίνη, στους α₂-αδρενεργικούς αγωνιστές και σε άλλες ουσίες που ενεργοποιούν την απελευθέρωση του EDRF, μέσω του μηχανισμού που είναι ευαίσθητος στην τοξίνη του κοκκύτη. Οι αποκρίσεις εκείνες που δε χρησιμοποιούν το μηχανισμό αυτό (ευαισθησία στο ADP και τη βραδυκίνη) παραμένουν αμετάβλητες¹.

Η κλινική σημασία της ανικανότητας των αναγεννημένων ενδοθηλιακών κυττάρων να απαντούν στη δράση της σεροτονίνης και στην αιμοπεταλιακή συνάθροιση, είναι ιδιαίτερα μεγάλη.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι στο αναγεννηθέν ενδοθήλιο (κατά το σχηματισμό παράπλευρης κυκλοφορίας ή την αγγειογένεση στους όγκους) παρατηρείται, μεγαλύτερη αγγειοσυσπαστική ενεργοποίηση σε απάντηση στη σεροτονίνη. Αυτό αποτελεί ένα από τα πρώτα σημάδια ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου στον άνθρωπο¹⁷.

Από τα παραπάνω μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ο πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων πέραν της φυσιολογικής διάρκειας επιβίωσης τους συμβάλλει στην απώλεια σημαντικού μέρους του αγγειοδιασταλτικού τους ρόλου¹.

Διατήρηση της ομοιόστασης

Η λειτουργία αυτή επιτελείται με τη συμβολή όλων των παραπάνω δραστηριοτήτων και διαταρράσσεται σε περίπτωση που “βλαπτικές” ουσίες προκαλέσουν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, με πιθανότητα ανάπτυξης νοσηρών διεργασιών, όπως π.χ της αθηρογένεσης²

Μεταφορά μακρομοριακών ουσιών

Μεταφορά από το πλάσμα μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα μέσω των ελαστικών συνδέσεων των κυττάρων του.²

Εκλεκτική διαπερατότητα ουσιών

Η λειτουργία αυτή επιτελείται με τη βοήθεια των δύο τύπων διακυτταρικών συνδέσεων των ενδοθηλιακών κυττάρων (σφιχτές συνδέσεις και συνδέσεις επικοινωνίας)².

B) Σύνοψη της δράσης του ενδοθηλίου στο δίκτυο των στεφανιαίων αγγείων

Το ενδοθήλιο, σε επίπεδο στεφανιαίων αγγείων, συμβάλλει στη ρύθμιση του βασικού αγγειακού τόνου με τη συνεχή απελευθέρωση αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών².

Η υγιής καρδιά διαθέτει μηχανισμούς αυτορύθμισης της αιματικής της ροής και ενδοθηλιο-εξαρτώμενους μηχανισμούς, σε μικρότερο βέβαια ποσοστό. Η ρύθμιση αυτή από το ενδοθήλιο επιτυγχάνεται με την αντιρροπιστική δράση του **NO** και της **ET-1**. Σε κατάσταση ηρεμίας, η καρδιά καταναλώνει το μεγαλύτερο ποσοστό του οξυγόνου που της παρέχεται από τη στεφανιαία κυκλοφορία. Επομένως κάθε κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο οδηγεί σε αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής (στεφανιαίες εφεδρείες)².

Η **αδενοσίνη**, ενεργοποιώντας την αδενυλική κυκλάση, προκαλεί διάταση των μικρότερων και σε μικρότερο ποσοστό των μεγαλύτερων αρτηριολίων. Επιπλέον αυξάνει την αιματική ροή στις μικρές αρτηρίες, απελευθερώνοντας **NO**, που αποτελεί την κύρια αγγειοδιασταλτική ουσία της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Κατά την αναστολή του **NO** με **L-NMMA**, πειραματικά,

παρατηρείται σύσπαση των μυοκαρδιακών αρτηριών και μείωση της μέγιστης στεφανιαίας αιματικής ροής^{19,20}. Κάποιες κλινικές μελέτες βέβαια διαψεύδουν αυτό το φαινόμενο^{21,22}.

Στις προαναφερθείσες μελέτες έχει διερευνηθεί η ενδοθήλιο-εξαρτώμενη διάταση των αγγείων αντίστασης. Με χορήγηση ακετυλοχολίνης σε φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία προκαλείται αναλογική αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής, μέσω της απελευθέρωσης NO. Επιπλέον η **ουσία P** και η **βραδυκινίνη** προκαλούν αγγειοδιαστολή και αυξάνουν αναλογικά τη στεφανιαία αιματική ροή. Η δράσεις αυτές πραγματοποιούνται σε υγιές ενδοθήλιο, ενώ σε εσθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη, ή παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου, διαταράσσεται η αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής σε απάντηση στην ακετυλοχολίνη. Μάλιστα μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και αγγειοσύσπαση^{19,20,21,22}.

Γ) Σύνοψη της δράσης του ενδοθηλίου στην καρδιά

Στην καρδιά, εκτός από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των στεφανιαίων αγγείων, υπάρχουν και τα ενδοκαρδιακά ενδοθηλιακά κύτταρα που σχηματίζουν μια στοιβάδα η οποία καλύπτει το εσωτερικό των καρδιακών κοιλοτήτων¹.

Πιστεύεται σήμερα ότι, σε φυσιολογικές καταστάσεις η ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας από το ενδοθήλιο γίνεται με τη βοήθεια μιας παρακρινούς οδού ρύθμισης. Με την οδό αυτή, απελευθερώνονται καρδιοδραστικοί παράγοντες οι οποίοι επιδρούν άμεσα στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου πέρα από την έμμεση δράση τους στη στεφανιαία αιμάτωση την καρδιακή συχνότητα και πλήρωση και την αλληλεπίδραση τους με άλλους νευροορμονικούς παράγοντες. Αυτό έχει πιστοποιηθεί από πειράματα που έδειξαν ότι η αφαίρεση του ενδοκαρδιακού ενδοθηλίου μεταβάλλει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Ωστόσο για τη ρύθμιση της συσταλτικής κατάστασης του μυοκαρδίου δεν ευθύνονται μόνο τα ενδοκαρδιακά ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά κυρίως τα ενδοθηλιακά κύτταρα του στεφανιαίου μικροαγγειακού δικτύου τα οποία συνάπτονται στενά με τα μυοκαρδιακά κύτταρα²⁹.

Οι παράγοντες εκείνοι που απελευθερώνονται και δρουν στην καρδιά είναι: α) το **NO**, β) η **ET-1**, γ) τα **προστανοειδή** (PGs) και δ) **άλλες μικρομοριακές ουσίες**, των οποίων η σύσταση δεν έχει προσδιοριστεί ακόμη².

Η ET-1 και το NO μπορούν να παράγονται όχι μόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά και στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα κάτι που συνήθως παρατηρείται σε παθολογικές καταστάσεις. Η παρατήρηση αυτή πιστοποιεί την ύπαρξη μιας παράλληλης αυτοκρινούς οδού ρύθμισης της καρδιακής λειτουργίας. Τέλος, το ενδοθήλιο μεταβάλλει τα επίπεδά της **αγγειοτασίνης II** και της **βραδυκινίνης**, με τη βοήθεια του μετατρεπτικού ενζύμου (MEA) που διαθέτει στην κυτταρικές του επιφάνειες. Ανάλογο φαινόμενο λαμβάνει χώρα και στο δίκτυο των στεφανιαίων αγγείων².

Κεφάλαιο 4^ο: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Η στεφανιαία νόσος είναι νόσος η οποία προκαλείται από αθηροσκλήρωση του δικτύου των αιμοφόρων αγγείων που περιβάλλουν την καρδιά (στεφανιαία αγγεία) και εκδηλώνεται με σταθερή και ασταθή στηθάγχη, οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες και αποτελεί μείζον αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυγμένες κοινωνίες³⁰.

Το συχνότερο σύμπτωμα της στεφανιαίας νόσου είναι το θωρακικό άλγος. Επεκτείνεται κάποιες φορές στο άνω άκρο και στη γνάθο και μπορεί να συνοδεύεται από δύσπνοια, εφίδρωση, ναυτία ή έμετο. Το σύνολο των παραπάνω συμπτωμάτων αποτελούν τη **στηθάγχη**³¹.

Αν ο πόνος εμφανίζεται μόνο κατά τη σωματική κόπωση και είναι σταθερός για μεγάλο χρονικό διάστημα, χαρακτηρίζεται ως **σταθερή στηθάγχη**. Αν ο πόνος γίνεται αισθητός και κατά την ηρεμία, χαρακτηρίζεται ως **ασταθής στηθάγχη**. Τέλος, αν ο πόνος επιμένει για παρατεταμένο χρονικό διάστημα και έχει προκληθεί ανεπανόρθωτη βλάβη των μυοκυττάρων, ορίζεται ως **έμφραγμα του μυοκαρδίου**³¹.

Συνοπτικά, τα κλινικά συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου είναι: α) προκάρδιο θωρακικό άλγος, β) τέταρτος καρδιακός τόνος και δύσπνοια, γ) καταπληξία, δ) βραδυκαρδία, ε) ναυτία και έμετος, στ) ταχυκαρδία³¹.

A) Αιτιολογία

Η στεφανιαία νόσος προκαλείται από μείωση της αιματικής ροής στο δίκτυο των στεφανιαίων αγγείων. Η κύρια αιτία της στεφανιαίας νόσου είναι η **αθηροσκλήρωση**, η οποία περιλαμβάνει αλλαγές στη δομή και τη σύσταση του έσω χιτώνα των μεγάλων αρτηριών³².

Η αθηρωματική πλάκα σχηματίζεται ως αποτέλεσμα τραυματισμού του ενδοθηλίου του αρτηριακού τοιχώματος. Προκαλείται από παράγοντες όπως η υπερχοληστρολαιμία, η οξειδωμένη LDL, η υπέρταση, το κάπνισμα, ο διαβήτης, η παχυσαρκία, η ομοκυστεΐνη και η δίαιτα πλούσια σε χοληστερόλη και κορεσμένο λίπος. Ακολουθεί συγκόλληση αιμοπεταλίων στο αρτηριακό τοίχωμα τα οποία απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες που προκαλούν αλλοιώσεις. Η αθηροσκλήρωση δηλαδή αποτελεί μια φλεγμονώδη απάντηση στους τραυματισμούς του αρτηριακού τοιχώματος³².

B) Παθοφυσιολογία

Τα ισχαιμικά επεισόδια αποδίδονται σε περιστατικά μειωμένης παροχής οξυγόνου ως αποτέλεσμα αθηρωματικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων, αυξημένων απαιτήσεων οξυγόνου σε σχέση με τη μέγιστη αρτηριακή παροχή, ή άμεσης μείωσης της παροχής οξυγόνου³¹.

Η αθηροκλήρωση είναι μια αργή νόσος, ξεκινάει από την παιδική ηλικία και εξελίσσεται σε διάστημα δεκαετιών. Αναπτύσσονται οι εξής αλλοιώσεις 1) πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών κυττάρων, μακροφάγων και λεμφοκυττάρων (κύτταρα που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη απάντηση), 2) Εναπόθεση λείων μυϊκών κυττάρων σε τμήματα του συνδετικού ιστού, 3) Συγκέντρωση λιπιδίων και χοληστερόλης γύρω από τη συνάθροιση των κυττάρων. Οι συνάθροιση κυττάρων, λιπιδίων και άλλων συστατικών όπως υποπροϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού, ασβέστιο, φιβρίνη κλπ στον έσω χιτώνα καλούνται πλάκα ή αθήρωμα³². Η βαρύτητα και η συχνότητα αυτών των αλλοιώσεων ποικίλλει ανάμεσα σε διαφορετικές γεωγραφικές και εθνικές ομάδες³¹. Οι αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις μπορεί να εμφανιστούν σε αγγεία τα οποία παρουσιάζονται φυσιολογικά σε αγγειογραφίες μερικούς μήνες νωρίτερα³².

Η αθηρογένεση υποδιαιρείται σε 5 φάσεις³².

Πρώτη φάση: Είναι ασυμπτωματική³². Παρατηρούνται λιπώδεις ραβδώσεις, σαν κίτρινες γραμμές στο τοίχωμα των αγγείων στις στεφανιαίες αρτηρίες όλων σχεδόν των ατόμων άνω των 20 ετών, σε όλους τους πληθυσμούς. Εντοπίζονται κυρίως σε θέσεις αυξημένης τάσης, όπως τα σημεία όπου το αγγείο διακλαδίζεται³¹. Απαρτίζονται από μακροφάγα και λεία μυϊκά κύτταρα με περιεχόμενο λίπους. Οι λιπώδεις αυτές γραμμές δεν εξελίσσονται απαραίτητα σε σοβαρότερες αλλοιώσεις³².

Δεύτερη φάση: Χαρακτηρίζεται από σχηματισμό πλάκας με υψηλό περιεχόμενο λίπους που μπορεί να υποστεί ρήξη. Το λιπιδικό περιεχόμενο αποτελείται από LDL που έχουν εισέλθει στο τραυματισμένο ενδοθηλιακό τοίχωμα. Η οξειδωμένη LDL μετατρέπει τα μακροφάγα σε αφρώδη κύτταρα. Η HDL αποτρέπει τη συνάθροιση λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα εμποδίζοντας την οξείδωση της LDL. Η αστάθεια των αλλοιώσεων της δεύτερης φάσης, μπορεί να οδηγήσει στην **τρίτη φάση:** αυτή χαρακτηρίζεται από οξείες, πολύπλοκες αλλοιώσεις, με ρήξη της πλάκας και μη αποφρακτικό θρόμβο. Επίσης μπορεί να οδηγήσει απευθείας στην **τέταρτη φάση:** αυτή χαρακτηρίζεται από οξείες, πολύπλοκες αλλοιώσεις, με αποφρακτικό θρόμβο που συνιστά στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου και ξαφνικό θάνατο. Οι περισσότεροι ξαφνικοί θάνατοι μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι αποτέλεσμα **θρόμβωσης** και απόφραξης του αγγείου. Οι αλλοιώσεις της τρίτης φάσης μπορούν να οδηγήσουν στην **πέμπτη φάση:** Αποτελεί φάση αποφρακτική, που περιλαμβάνει αλλοιώσεις με παρόμοιες κλινικές συνέπειες³².

Παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε θρομβογένεση είναι: τοπικοί παράγοντες, όπως ο βαθμός αγγειοσυστολής, καθώς επίσης και συστηματικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα, το στρες, τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και λιποπρωτεϊνών, η ομοκυστεΐναιμία, ο διαβήτης, και η ελλαττωματική ινοδύλυση³. Οι μικροί θρόμβοι βοηθούν στην ανάπτυξη της πλάκας ενώ οι μεγάλοι θρόμβοι μπορεί να προκαλέσουν οξεία κλινικά επεισόδια³².

Σε σταθερή στηθάγχη ανευρίσκεται συνήθως μόνιμη στένωση μιας ή περισσότερων αρτηριών. Για να εμφανιστεί ισχαιμία στην ηρεμία ο αυλός της αρτηρίας πρέπει να έχει στενωθεί κατά 90%. Αντίθετα, για την εμφάνιση των συμπτωμάτων κατά την άσκηση, αρκεί στένωση του αυλού κατά 50%. Στην ασταθή στηθάγχη η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας προκαλεί τοπική συσσώρευση αιμοπεταλίων καθώς και παροδικά επεισόδια θρόμβωσης μεγάλης διάρκειας. Επιπλέον η απελευθέρωση από τα αιμοπετάλια

αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως είναι η θρομβοξάνη A_2 και η σεροτονίνη, καθώς και οι αλλοιώσεις του ενδοθηλίου προκαλούν αγγειοσύσπαση και συμβάλλουν στη μείωση της αιματικής ροής³.

Στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σοβαρή βλάβη της αρτηρίας λόγω ρήξης της αθηρωματικής πλάκας, προκαλεί το σχηματισμό ενός σταθερού και μόνιμου θρόμβου³¹. Όταν η ισχαιμία προκαλέσει έμφραγμα, το μυοκάρδιο (ή άλλος ιστός) αντιμετωπίζει έλλειψη οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών. Εάν η καρδιά θα συνεχίσει να χτυπά εξαρτάται από την έκταση του μυϊκού ιστού που εμπλέκεται, από την ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας και από τις ανάγκες σε οξυγόνο³².

Ένα λεπτό μετά την απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας, η μερική πίεση οξυγόνου μειώνεται στο μηδέν. Ο μεταβολισμός των κυττάρων γίνεται αναερόβιος και παράγεται γαλακτικό οξύ. Παρατηρείται διαταραχή της χάλασης και της συστολής του μυοκαρδίου. Εάν η αιμάτωση δεν αποκατασταθεί μέσα σε 40-60 λεπτά, η βλάβη είναι ανεπανόρθωτη. Παρατηρείται οίδημα των μιτοχονδρίων, αλλοιώσεις στην κυτταρικής μεμβράνης και γλυκογονόλυση³¹.

Εάν το μυοκάρδιο επαναιματωθεί μέσα σε 5 λεπτά, η συστολική λειτουργία αποκαθίσταται γρήγορα ενώ αντίθετα, για να αποκατασταθεί η διαστολική δυσλειτουργία απαιτούνται 40 λεπτά. Σε παρατεταμένα επεισόδια ισχαιμίας-εως 1 ώρα- μπορεί να χρειαστεί και ένας μήνας για αποκατάσταση της αιματικής ροής³¹.

Κεφάλαιο 5^ο: ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

A) Προσδιορισμός ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ως αιτιολογικού παράγοντα στεφανιαίας νόσου

Δεδομένου ότι η φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου παίζει κεντρικό ρόλο στην αγγειακή ομοιόσταση, συνεπάγεται ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου πιθανώς συμβάλλει στην εμφάνιση νόσων που χαρακτηρίζονται από αγγειοσύσπαση, θρόμβωση και ανώμαλη αγγειακή ανάπτυξη, ξεχωριστά ή σε συνδυασμό, όπως είναι η αθηροσκλήρωση και η υπέρταση¹.

Γι αυτό το λόγο, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμπλέκεται τόσο στην πρώιμη αθηρογένεση όσο και στα επόμενα στάδια εξέλιξης της νόσου¹.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προσδιορίστηκε στον άνθρωπο για πρώτη φορά το 1986, όπου φάνηκε ότι οι αθηροσκληρωτικές στεφανιαίες αρτηρίες συσπώνται ύστερα από εξωγενή χορήγηση ακετυλοχολίνης, ενώ οι φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες διαστέλλονται^{33,34}. Το 1992, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία πιστοποιήθηκε σε παιδιά και υγιείς ενήλικες που έφεραν παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση^{34,35}.

Ο σαφής προσδιορισμός του όρου “ενδοθηλιακή δυσλειτουργία” είναι ιδιαίτερα δύσκολος καθώς στερείται ακρίβειας⁶.

Οι λόγοι γι’ αυτό είναι οι εξής:

- Πρώτον, υπάρχουν ουσιώδεις διαφορές στην σημασία της παθοφυσιολογίας του ενδοθηλίου από νόσο σε νόσο⁶.
- Δεύτερον, η λειτουργία του ενδοθηλίου ποικίλλει σημαντικά κατά μήκος του αρτηριακού δικτύου⁶.
- Τρίτον, είναι ακόμη προβληματική η ακριβής διάγνωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας του ασθενούς⁶.

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου χαρακτηρίζεται ως μια κατάσταση όπου υπάρχει ανισορροπία μεταξύ διασταλτικών και συσπαστικών παραγόντων, μεταξύ αντιπηκτικών και προωθητικών της πήξης ρυθμιστών, ή μεταξύ αναστολέων και διεγερτών της αύξησης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού³⁴.

Ο “βιολογικός συνδετικός κρίκος” μεταξύ ενδοθηλιακής βλάβης και αθηροσκλήρωσης μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη αρτηριακή βιοδιαθεσιμότητα NO, η οποία μπορεί να προδιαθέτει για συγκόλληση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, αγγειοσύσπαση και πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων^{1,34,36}.

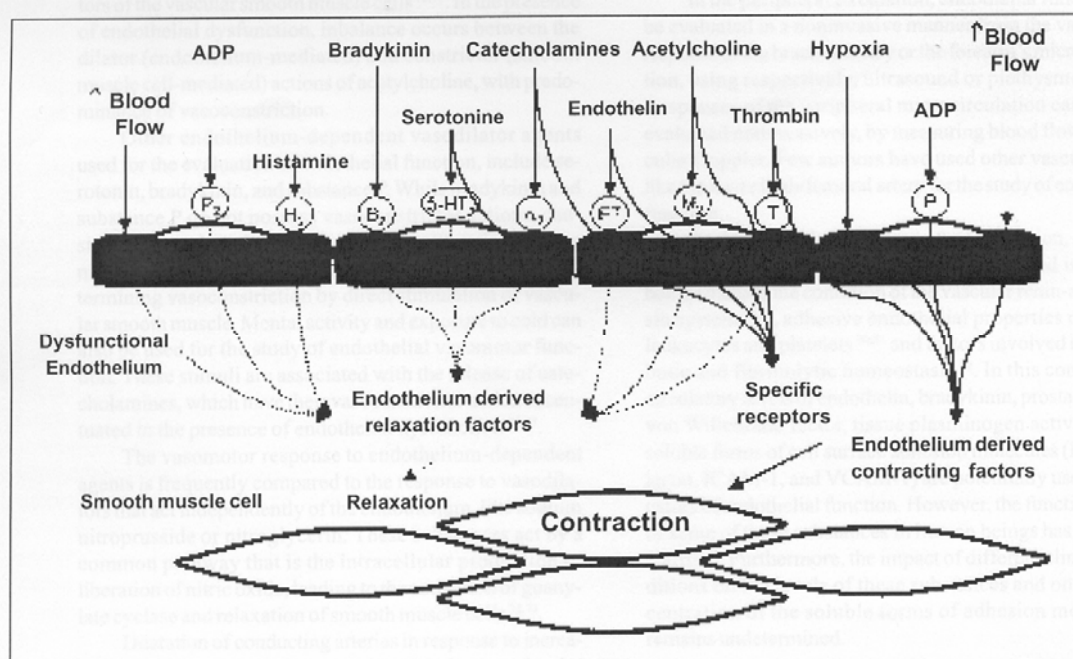
Κατά την άποψη μιας μερίδας ερευνητών, με τον όρο ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται μια γενικότερη μείωση των ενδοθήλιο-εξαρτώμενων αγγειοδιασταλτικών ουσιών, ή η τοπική αύξηση ανταγωνιστών αυτών, ή συνδυασμός και των δύο αυτών παραγόντων³⁴ (Εικόνα 6).

Για άλλους πάλι, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αντανακλά έναν αριθμό γενικότερων αλλαγών που έχουν να κάνουν με επιδείνωση κι άλλων ενδοθηλιακών λειτουργιών πέρα από τη βλάβη στην αγγειοδραστική ενδοθηλιακή δράση. Τέτοιες λειτουργίες είναι: η ρύθμιση των αντιθρομβωτικών, προϊνοδωλυτικών δραστηριοτήτων του ενδοθηλίου και των

μηχανισμών προσκόλλησης λευκοκυττάρων και κυτταρικού πολλαπλασιασμού³⁷.

Πιστεύεται ότι σε γενικές γραμμές η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προκύπτει διαμέσου δύο διαφορετικών φάσεων:

- Μιας ταχείας φάσης που χαρακτηρίζεται από αγγειοσυσπασση, απελευθέρωση P-σελεκτίνης και παράγοντα von Willebrand. Στη φάση αυτή δεν παρατηρείται σύνθεση πρωτεϊνών και απορύθμιση γονιδίων³⁸
- Μιας βραδείας φάσης, που χαρακτηρίζεται από μεταγραφή γονιδίων και παραγωγή πρωτεϊνών (MCP-1, E-σελεκτίνη, IL-8, ICAM-1, PAI-1)³⁸



Εικόνα 6⁽³⁴⁾.

Διάγραμμα που περιγράφει τον τρόπο δράσης διαφόρων παραγόντων που επιδρούν στο δυσλειτουργικό ενδοθήλιο. Κατά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μειώνονται οι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες και επικρατεί αγγειοσυσπασση.

H ₂ :	υποδοχέας ισταμίνης
α_2 :	A-αδρενεργικός υποδοχέας
5-HT:	Σεροτονινεργικός υποδοχέας
B ₂ :	Υποδοχέας βραδυκινίνης
M:	Μουσκαρινικός υποδοχέας
P:	Πουρινεργικός υποδοχέας
ET:	Υποδοχέας ενδοθηλίνης
T:	Υποδοχέας θρομβίνης
Blood flow:	Αιματική ροή
Histamine:	Ισταμίνη
Bradykinin:	Βραδυκινίνη
Serotonin:	Σεροτονίνη
Catecholamines:	Κατεχολαμίνες
Endothelin:	Ενδοθηλίνη
Achetylcholine:	Ακετυλοχολίνη
Thrombin:	Θρομβίνη
Hypoxia:	Υποξία
Dysfunctional endothelium:	Δυσλειτουργικό ενδοθήλιο
Endothelium derived relaxation factors:	Ενδοθηλιο-εξαρτώμενοι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες
Specific receptors:	Συγκεκριμένοι υποδοχείς
Endothelium derived contracting factors:	Ενδοθηλιο-εξαρτώμενοι συσπαστικοί παράγοντες
Smooth muscle cell:	Λεία μυϊκά κύτταρα
Relaxation:	Χάλαση
Contraction:	Σύσπασση

Στις περισσότερες περιπτώσεις όμως ο όρος ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αναφέρεται σε δυσλειτουργία του μεταβολισμού του NO.

Οι λόγοι γι' αυτό είναι οι εξής:

- Πρώτον, το NO είναι ο μοναδικός ενδοθηλιακός παράγοντας που εμπλέκεται στη ρύθμιση όλων των θεμελιωδών λειτουργιών του ενδοθηλίου⁶.
- Δεύτερον, η σύνθεση και ο μεταβολισμός του NO είναι κατά το μεγαλύτερο μέρος κατανοητοί⁶.
- Τρίτον, το NO, αποτελεί το μοναδικό ενδοθηλιακό παράγοντα που μπορεί να μετρηθεί ποσοτικά από λειτουργική και βιοχημική άποψη τοσό σε ασθενείς κατά την ανάπαυση όσο και κάτω απο συγκεκριμένο ερέθισμα αναστολής (L-NMMA) ή ενεργοποίησης (L-αργινίνη)⁶.

Επιπρόσθετα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό των αθηροσκληρωτικών αγγείων, είναι η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο εκφράζει μόρια προσκόλλησης στην κυτταρική του επιφάνεια, όπως είναι το VCAM-1, το ICAM-1, το ELAM και η E-σελεκτίνη. Τα μόρια προσκόλλησης ως γνωστόν ευνοούν την προσκόλληση των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων πάνω στο ενδοθήλιο και τη διαφοροποίησή τους σε μακροφάγα, γεγονός που οδηγεί στη δημιουργία των αφρωδών κυττάρων στην αθηρωματική πλάκα. Επιπλέον οι κυτταροκίνες, η οξειδωμένη LDL, και μολυσματικοί παράγοντες όπως είναι ο κυτταρομεγαλοϊός και τα Chlamydia pneumoniae προωθούν την αγγειακή οξείδωση και φλεγμονή, που στη συνέχεια οδηγούν σε ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων³⁶.

Περίπου το 30% των αιφνίδιων θανάτων από στεφανιαία νόσο, προκαλείται από διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας. Στις περιπτώσεις αυτές, το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο, διευκολύνει τη διάβρωση του εσωτερικού του αγγειακού χιτώνα και κυρίως των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων³⁹. Όπως βλέπουμε, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ενεργοποίηση, που προκαλούνται από παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και από τη φλεγμονή των αγγείων, είναι η βάση για την ανάπτυξη των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων και την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων³⁶. Έχει παρατηρηθεί ωστόσο, ότι είναι δυνατόν να παρουσιάζεται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (ανώμαλη απάντηση στην ακετυλοχολίνη) ακόμα και σε υγιή στεφανιαία αγγεία ατόμων που φέρουν παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο ή σε αγγεία υγιών ατόμων που επιβαρύνονται από κληρονομικότητα για πρώιμη στεφανιαία νόσο².

Αποδείξεις του ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί την πρώτη αιτία για την ανάπτυξη των βλαβών της αθηρωμάτωσης είναι οι εξής²:

1) Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος, που αποτελούν παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αναστέλλουν την απελευθέρωση του NO και παρεμποδίζουν την προσέγγιση του στα λεία μυϊκά κύτταρα. Το γεγονός αυτό λαμβάνει χώρα ταυτόχρονα με την πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος^{2,38}.

2) Δύο άλλοι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, η **ηλικία** και οι μακροχρόνιες **μεταβολές της διατημητικής τάσης** των αγγείων, επιταχύνουν τις διαδικασίες γήρανσης του ενδοθηλίου, επιταχύνοντας με αυτόν τον τρόπο και τη διαδικασία αναγέννησής του. Σε αυτό συμβάλλει η συνεργιστική δράση

κι άλλων παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο όπως είναι η **υπέρταση**, το **κάπνισμα** και το **stress**. Συνέπεια αυτού είναι να αυξάνονται διαρκώς τα τμήματα εκείνα του ενδοθηλίου που χάνουν, όπως έχει προαναφερθεί, την αντιαιμοπεταλιακή και αντιθρομβωτική τους δράση. Για την αιμοπεταλιακή συνάθροιση ευθύνεται η αναστολή της δράσης του NO. Για την αναστολή της αντιθρομβωτικής δράσης ευθύνεται η παράλληλη απελευθέρωση αυξητικών (PDGF) και αγγειοσυσπαστικών (σεροτονίνη, θρομβοξάνη) παραγόντων από το αναγεννημένο ενδοθήλιο. Όλα αυτά τα γεγονότα επιταχύνουν την ανάπτυξη των βλαβών της αθηρωμάτωσης^{2,34}.

3) Η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου πιστοποιείται και από ένα ακόμη γεγονός: Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων κινδύνου μεταξύ τους, ανά δύο π.χ υπερχοληστερολαιμίας και καπνίσματος, ηλικίας και υπέρτασης, μετεμμηνοπαυσιακής φάσης και ηλικίας, οδηγεί σε επιπρόσθετη επιδείνωση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής⁴⁰.

B) Κυκλοφορούμενα σήματα της ενδοθηλιακής λειτουργίας

Ο τραυματισμός του ενδοθηλίου συνοδεύεται από απελευθέρωση ποικίλλων παραγόντων οι οποίοι μπορούν να ανιχνευθούν στην κυκλοφορία του αίματος ως σημάδια ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως φαίνονται στον παρακάτω πίνακα⁴¹.

Πίνακας 2⁴¹: Κυκλοφορούμενα σήματα ενδοθηλιακής λειτουργίας και μόρια προσκόλλησης που εκφράζονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (σημάδια αυξημένης διαπερατότητας για τα λευκοκύτταρα και ενεργοποίησης της φλεγμονής)

Κυκλοφορούμενα σήματα ενδοθηλιακής λειτουργίας

Ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA)

Ενδοθηλίνη-1 (ET-1)

Παράγοντας von Willebrand

Ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου (TPA)

Αναστολέας του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (PAI)

Μόρια προσκόλλησης

ICAM-1

VCAM-1

E-σελεκτίνη

P-σελεκτίνη

1) Η **ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA)** είναι ένας ενδογενής ανταγωνιστικός αναστολέας της σύνθεσης NO. Σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα, τα υψηλά επίπεδα ADMA συνοδεύονται από ελλατωματική ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή και μειωμένα επίπεδα αποβαλλόμενων νιτρικών αλάτων στα ούρα. Αυτά τα φαινόμενα δείχνουν ότι

τα υψηλά επίπεδα ADMA μπορεί να αποτελούν μια κυκλοφορούμενη ένδειξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας^{41,42}.

2) Άτομα που πάσχουν από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των στεφανιαίων αρτηριών, εμφανίζουν υψηλή ανοσοανταπόκριση στην **ενδοθηλίνη-1(ET-1)**. Από τη στιγμή που ο τραυματισμός του αγγειακού ενδοθηλίου ευνοεί την απελευθέρωση ET-1, τα ανακυκλούμενα επίπεδα της στο πλάσμα σηματοδοτούν το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο⁴¹.

3) Ο **ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (TPA)**, καθώς και ο **αναστολέας του (PAI)** διατηρούν μια ισορροπία στην ινοδωλυτική δραστηριότητα στο κυκλοφορικό σύστημα. Τόσο ο TPA όσο και ο PAI παράγονται σε μεγαλύτερα ποσοστά στις αθηρωματικές αρτηρίες σε σχέση με τις φυσιολογικές. Το γεγονός αυτό αντανakλά πιθανότατα υψηλή ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και/ή ενδοθηλιακή βλάβη, ωστόσο όμως παρουσιάζουν χαμηλή εξειδίκευση ως σήματα ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁴¹.

4) Ο **παράγοντας von Willebrand**, είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Συμμετέχει στη διαδικασία της πήξης και στο σχηματισμό των αιμοπεταλιακών στρωμάτων σε περιπτώσεις ενδοθηλιακής βλάβης. Επομένως αυξημένα επίπεδα αυτού του παράγοντα είναι ενδεικτικά ενδοθηλιακής ενεργοποίησης και διέγερσης της έκκρισης της γλυκοπρωτεΐνης⁴¹.

Ωστόσο ο παράγοντας von Willebrand, παρουσιάζει χαμηλή εξειδίκευση, αφού εκφράζεται και σε κλινικές καταστάσεις που δε συνοδεύονται απαραίτητα από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επιπλέον παράγοντας von Willebrand μπορεί να παραχθεί όχι μόνο από τα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά και από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια⁴³.

5) Η δέσμευση των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο και η μετανάστευση τους στον υποενδοθηλιακό χώρο αποτελούν κύριες διεργασίες της αθηροσκλήρωσης. Τα γεγονότα αυτά ρυθμίζονται από μια οικογένεια ποικίλων **μορίων κυτταρικής προσκόλλησης**, τα οποία εκφράζονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα κυκλοφορούμενα διαλυτά μόρια προσκόλλησης είναι αυξημένα κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών καταστάσεων και μπορούν εύκολα να προσδιορισθούν ποσοτικά^{41,44}.

Γ) Παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο

Η ηλικία, το φύλο, το προσωπικό και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η μη τροποποιούμενοι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση και το κάπνισμα, είναι οι κυρίως τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο^{45,46}. Επιπλέον σημαντικοί τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η μειωμένη HDL, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Δεδομένα από πρόσφατες έρευνες παρουσιάζουν ως πιθανούς παράγοντες κινδύνου, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, τη λιποπρωτεΐνη (a), τα επίπεδα ινοδωγόνου⁴⁷. Καποίες άλλες έρευνες, μελετούν την κρισιμότητα ως

παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο, κάποιων παραγόντων πήξης, της ομοκυστεΐνης και του PAI-1⁴⁶.

Οι έρευνες που διεξάγονται τα τελευταία χρόνια στον τομέα της γενετικής, της μοριακής βιολογίας και της καρδιακής φυσιολογίας επικεντρώνονται για την αξιολόγηση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου, εκτός των άλλων και στη λειτουργία του ενδοθηλίου, η οποία επηρεάζεται από τους περισσότερους από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου^{38,47}.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχειδειχθεί ότι σχετίζεται με μεγάλο αριθμό καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι:

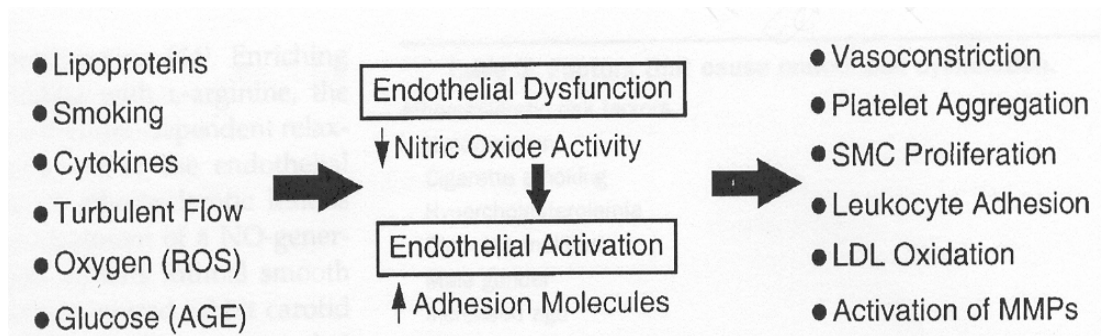
- α) η υπέρταση
- β) η ηλικία,
- γ) ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία
- δ) η υπερχοληστερολαιμία
- ε) η υπερομοκυστεΐναιμία
- στ) το κάπνισμα
- ζ) η μετ-εμμηνοπαυσιακή φάση⁴⁸

Επιπλέον η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ανιχνεύσιμη παράλληλα με την παρουσία στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης.

Όπως βλέπουμε σχεδόν όλοι οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο αποτελούν ταυτόχρονα και παράγοντες κινδύνου ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Με το σκεπτικό αυτό οι κυριότεροι, και οι πιο ισχυρά επιδρώντες παράγοντες κινδύνου, μελετώνται στη συνέχεια⁴⁹ (Εικόνα 7).

Τα τελευταία δεδομένα, δείχνουν ότι σε διαφορετικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της ηλικίας, της εμμηνόπαυσης και παθολογικών καταστάσεων όπως είναι η υπέρταση, ο διαβήτης, η αθηροσκλήρωση, κι ο αγγειόσπασμος, η ενεργοποίηση των ενδοθηλικών κυττάρων μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή και απελευθέρωση συσπαστικών παραγόντων. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι **EDCFs** που προέρχονται από την κυκλοοξυγενάση. Αντιπροσωπευτικές ουσίες αυτής της κατηγορίας είναι οι εξής:

- α) τα προστανοειδή** (θρομβοξανή A₂ και προσταγλαδίνη H₂) και
- β) οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου** οι οποίες παρεμποδίζουν την διασταλτική δραστηριότητα του NO. Επιπρόσθετα, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι δυνατό να προκαλέσουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, προκαλώντας διάσπαση του NO⁴⁰.



Εικόνα 7⁽³⁶⁾: Παράγοντες που οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ενεργοποίηση. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με τη σειρά της προκαλεί ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων

ROS:	ελεύθερες ρίζες οξυγόνου
AGE:	προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
SMS:	λεία μυϊκά κύτταρα
MMPs:	Μεταλλοπρωτεϊνάσες
Lipoproteins:	Λιποπρωτεΐνες
Smoking:	Κάπνισμα
Cytokines:	Κυταροκίνες
Turbulent flow:	Στροβιλιώδης ροή
Oxygen:	Οξυγόνο
Glucose:	Γλυκόζη
Endothelial dysfunction:	Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
Nitric oxide activity:	Δραστικότητα μονοξειδίου του αζώτου
Endothelial activation:	Ενδοθηλική ενεργοποίηση
Adhesion molecules:	Μόρια προσκόλλησης
Vasoconstriction:	Αγγειοσύσπαση
Platelet aggregation:	Συνάθροιση αιμοπεταλίων
SMS proliferation:	Πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών κυττάρων
Leukocyte Adhesion:	Προσκόλληση λευκοκυττάρων
LDL oxidation:	Οξείδωση των LDL
Activation of MMPs:	Ενεργοποίηση των MMPs

Δ) Η Υπέρταση σε σχέση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την πρόκληση στεφανιαίας νόσου.

Σε έρευνες όπου μελετήθηκε η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε σχέση με την ιδιοπαθή υπέρταση, παρατηρήθηκε αύξηση ενός αγγειοσυσταστικού παράγοντα ενδοθηλιακής προέλευσης του EDCF. Αντίθετα στην υπέρταση που εξαρτάται από την πρόσληψη νατρίου παρατηρείται παράλληλα με τη μείωση του EDRF και μείωση της ευαισθησίας στη δράση του των υποδοχέων στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα^{2,40}.

Είναι συχνό το φαινόμενο εμφάνισης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στις στεφανιαίες αρτηρίες ασθενών με υπέρταση, τόσο στις επικαρδιακές, όσο και στις αρτηρίες αντίστασης. Και μάλιστα η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εκφράζεται στις δύο αυτές περιπτώσεις με διαφορετικούς μηχανισμούς. Οι στεφανιαίες αρτηρίες αντίστασης εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία στην ακετυλοχολίνη ενώ οι επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία τόσο στην ακετυλοχολίνη όσο και στην ουσία P. Και στις δύο περιπτώσεις πάντως το αποτέλεσμα είναι μειωμένη αγγειοδιαστολή⁴⁰.

Υπέρταση και NO

Σε υπερτασικά άτομα έχει αποδειχθεί ότι μια μείωση στη σύνθεση του NO επιδρά αρνητικά στη διαμόρφωση των στεφανιαίων αγγείων και προκαλεί καρδιακή υπερτροφία. Η καρδιακή υπερτροφία συνοδεύεται πάντα από μειωμένη στεφανιαία αγγειοδιαστολή. Η μειωμένη αγγειοδιασταλτική δραστηριότητα της υπερτροφικής καρδιάς αποδίδεται σε μηχανισμούς οι οποίοι μειώνουν την αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής σε καταστάσεις αυξημένων απαιτήσεων σε οξυγόνο. Μειώνουν δηλαδή τις στεφανιαίες εφεδρείες².

Στο πρώιμο στάδιο της υπέρτασης παρατηρείται μειωμένη παραγωγή NO, ενώ στο όψιμο στάδιο εμφανίζεται επιπλέον αυξημένη αποικοδόμηση NO. Αυτό πιθανόν να οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου μέσω της οδού της κυκλο-οξυγενάσης. Επιπλέον στην αρτηριακή υπέρταση παρατηρείται ακόμη μειωμένος μεταβολισμός των πρόδρομων ουσιών του NO, όπως είναι τα οργανικά νιτρώδη και μειωμένη ευαισθησία των λείων μυϊκών κυττάρων στη δράση του NO⁶.

Υπέρταση και EDHF

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι η μειωμένη παραγωγή EDHF και όχι NO, μπορεί κάποιες φορές να συμβάλλει στη μείωση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής κατά τη χρόνια υπέρταση. Υπάρχουν μέχρι σήμερα αρκετές αναφορές ότι η συμβολή του EDHF στην πρόκληση αγγειακής χάλασης ενδοθηλιακής προέλευσης μειώνεται σημαντικά, ενώ αυτή που προκαλείται από το NO διατηρείται ή και αυξάνεται, σε έναν αριθμό περιπτώσεων γενετικής και μη γενετικής υπέρτασης⁵⁰.

Στους ασθενείς που πάσχουν από ιδιοπαθή υπέρταση, η προκαλούμενη από τη βραδυκινίνη αγγειοδιαστολή, αναστέλλεται από την ουμπαΐνη ενώ αντιστέκεται στη δράση του L-NMMA. Η ουμπαΐνη, αποτελεί αναστολέα της Na^+/K^+ ATPase, προκαλώντας έτσι υπερπόλωση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Αντίθετα, στα υγιή άτομα η προκαλούμενη από τη βραδυκινίνη αγγειοδιαστολή, αναστέλλεται από το L-NMMA, αλλά δεν επηρεάζεται από την ουμπαΐνη. Το φαινόμενο αυτό υποδεικνύει ότι κατά την ιδιοπαθή υπέρταση η προκαλούμενη από τη βραδυκινίνη αγγειοδιαστολή, οφείλεται στην παραγωγή EDHF. Φαίνεται λοιπόν ότι ο EDHF παράγεται, σε καταστάσεις μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας NO, προκαλώντας ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή. Στις καταστάσεις αυτές, η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή καθορίζεται από το φαινόμενο της υπερπόλωσης^{2,40}.

Τα ευρήματα αυτά αποτελούν δεδομένα πειραμάτων, ενώ η κλινική σημασία του EDHF στον άνθρωπο, πρέπει να διερευνηθεί μελλοντικά. Επομένως, απαιτείται περισσότερη δουλειά, όχι μόνο για τον προσδιορισμό της χημικής ταυτότητας του EDHF και των μοριακών μηχανισμών της υπερπόλωσης που προκαλείται από τους διαύλους K^+ , αλλά και για την κατανόηση της σχέσης

μεαξύ της βιοδιαθεσιμότητας και της λειτουργίας του EDHF και του NO τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε νοσούσες αρτηρίες⁵⁰.

Υπέρταση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία από άλλες αιτίες

Στους ασθενείς που πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση, παρατηρείται επιπλέον μείωση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής των στεφανιαίων και επικαρδιακών αγγείων ως απάντηση στην αύξηση της αιματικής ροής που προκαλεί η **ενδοθηλιακή ενεργοποίηση μέσω φαρμάκων ή φυσικής δραστηριότητας**. Το εύρος της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην προκειμένη περίπτωση δείχνει να σχετίζεται ανάλογα με το εύρος της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης. Αύξηση της διάρκειας και της σοβαρότητας της αρτηριακής υπέρτασης που συνοδεύεται από υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, όπως αναφέρθηκε, οδηγεί σε εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας των στεφανιαίων αρτηριών αντίστασης. Αυτό αποτελεί ξεκάθαρη απόδειξη ότι η αρτηριακή υπέρταση συνδέεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία του δικτύου των στεφανιαίων αρτηριών⁶.

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον, και σε κάποιο βαθμό αναμενόμενο, ότι σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό ή νεφραγγειακή υπέρταση, η μειωμένη απόκριση στην ακετυλοχολίνη μπορεί να αποκατασταθεί με επαναφορά της αρτηριακής πίεσης στα φυσιολογικά επίπεδα. Αντίθετα στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, η μειωμένη απάντηση στην ακετυλοχολίνη δεν βελτιώνεται με απλή επαναφορά της αρτηριακής πίεσης στις φυσιολογικές τιμές. Επιπρόσθετα, η μειωμένη απάντηση στην ακετυλοχολίνη είναι εμφανής και σε νεαρά άτομα με φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης, που είναι απόγονοι ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση. Ωστόσο, στα άτομα αυτά, δεν έχει φανεί ακριβής συσχέτιση μεταξύ αυτής της ανωμαλίας και των επιπέδων αρτηριακής πίεσης⁴⁰.

Με όλα τα παραπάνω υποστηρίζεται η άποψη ότι η βλάβη στην ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, είναι πιθανότατα **γενετικά προκαθορισμένη**, συνιστώντας ένα αρκετά πρώιμο φαινόμενο, το οποίο δε σχετίζεται απευθείας με τις τιμές αρτηριακής πίεσης⁴⁰.

Η εξωγενής χορήγηση δισμουτάσης του υπεροξειδίου (ουσία που δεν ανευρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα), ή ενός αναστολέα της, οξειδάσης της ξανθίνης (η οποία αποτελεί μια ακόμα πηγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου), αυξάνει την αγγειοδιασταλτική απάντηση στην ακετυλοχολίνη στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Το γεγονός αυτό, επιβεβαιώνει την άποψη ότι το **οξειδωτικό stress** στην ιδιοπαθή υπέρταση παράγεται στο εσωτερικό των ενδοθηλιακών κυττάρων με τη δράση της κυκλοοξυγενάσης⁵¹.

Ε) Ηλικία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η αύξηση της ηλικίας μπορεί επίσης να επηρεάσει την ενδοθηλιακή λειτουργία της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Η αρνητική επίδραση της ηλικίας στην

ενδοθηλιακή λειτουργία είναι τόσο ισχυρή, που μπορεί να παρατηρηθεί ανεξάρτητα από την ύπαρξη ιδιοπαθούς υπέρτασης, η οποία ούτως ή άλλως προκαλεί βλάβη στην ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή⁴⁰.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι:

- Πρώτον, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένα παθολογικό χαρακτηριστικό, αντιπροσωπευτικό της ηλικίας και η ιδιοπαθής υπέρταση ουσιαστικά προκαλεί πρωιμότερη εμφάνιση και επιδείνωση αυτής της εξαρτώμενης από την ηλικία, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁴⁶.
- Δεύτερον, ο μηχανισμός ο οποίος οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που εξαρτάται από την ηλικία, είναι μια αρχική και απροσδιόριστη αλλαγή στο σύστημα του NO, η οποία είναι αναστρέψιμη με χορήγηση L-αργινίνης. Ωστόσο, όταν οι εξαρτώμενοι από την κυκλοοξυγενάση EDCFs εμφανιστούν, εμφανίζεται και μια παράλληλη, μη αναστρέψιμη βλάβη στη λειτουργία του συστήματος NO⁴⁰.
- Τέλος, τόσο η υπέρταση, όσο και η ηλικία προωθούν τη γήρανση του ενδοθηλίου και επομένως τους μηχανισμούς αναγέννησής του. Οι επιπτώσεις του γεγονότος αυτού αναφέρονται αναλυτικότερα παρακάτω⁴⁶.

Στ) Ο Σακχαρώδης διαβήτης σε σχέση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την πρόκληση στεφανιαίας νόσου

Κατά τον σακχαρώδη διαβήτη παρατηρείται μια αύξηση στο διπλάσιο ή και στο τετραπλάσιο του κινδύνου στεφανιαίας νόσου καθώς και άλλων καρδιαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη. Οι λειτουργικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στα αιμοφόρα αγγεία κατά το σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνουν και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία καθώς και αλλαγές στη λειτουργία των ιοντικών διαύλων στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα⁵⁰.

Σακχαρώδης διαβήτης και NO

Κατά τον σακχαρώδη διαβήτη όσο και κατά την παχυσαρκία που συνοδεύεται από ινσουλινοαντοχή, μεταβάλλεται η συμπαθητική διέγερση και η αγγειακή απόκριση στην αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης του πλάσματος. Στην οξεία υπερινσουλιναμία αναστέλλεται η αγγειοδιαστολή και η συμπαθητική απόκριση στους σκελετικούς μυς. Τα φαινόμενα αυτά της υπερδιέγερσης του συμπαθητικού και της μείωσης της αγγειοδιαστολής αποδίδονται σε διαταραχή της οδού παραγωγής του NO από την L-αργινίνη και είναι ο λόγος για τον οποίο τα παχύσαρκα-διαβητικά άτομα εμφανίζουν χρόνιες, ή οξείες κάποιες φορές, καρδιαγγειακές επιπλοκές².

Επιπλέον τα επεισόδια υποτροπιάζουσας υπεργλυκαιμίας αυξάνουν δραστικά την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και μπορεί να οδηγήσουν επακόλουθα σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Τόσο στον ινσουλινο-εξαρτώμενο όσο και στον ινσουλινο-ανεξάρτητο διαβήτη εμφανίζεται ταχύτατη βλάβη της διασταλτικής ικανότητας του λείου μυϊκού ιστού και πιο συγκεκριμένα

εξασθένιση της εξαρτώμενης από το NO αγγειοδιαστολής⁶. Σε κάποιες άλλες έρευνες σημειώθηκε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των στεφανιαίων αγγείων μέσω μείωσης της εξαρτώμενης από την αιματική ροή αγγειοδιαστολής. Αυτή η ενδοθηλιακή βλάβη, στην περίπτωση διαβητικών ατόμων, φαίνεται πως οφείλεται στη συνδιασμένη επίδραση της μειωμένης σύνθεσης NO και του αυξημένου οξειδωτικού stress^{52,53}.

Κατά την οξεία υπεργλυκαιμία (σε διάστημα 6 ωρών), μπορούν να διαταραχθούν οι αγγειοδραστικές απαντήσεις, ενισχύοντας την άποψη ότι υπάρχουν πολυάριθμοι παράγοντες που καθορίζουν την αγγειακή λειτουργία και αυτοί μπορεί ακόμα να την μεταβάλλουν μέσα σε λίγες ώρες ή και λίγα λεπτά ακόμα⁵⁴.

Ωστόσο δεν υπάρχει ακόμα αδιαμφισβήτητη απόδειξη ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ του διαβήτη και της υψηλής συχνότητας εμφάνισης αγγειακών επιπλοκών⁶.

Σακχαρώδης διαβήτης και EDHF

Η βλάβη στην ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, η καλύτερα προσδιορισμένη από όλες τις ενδοθηλιακές ανωμαλίες, μπορεί να προκληθεί με μικρής διάρκειας έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης⁵⁵.

Τα πρόσφατα δεδομένα, δείχνουν ότι ο ρόλος του EDHF δεν είναι ενεργός στις αρτηρίες των διαβητικών ατόμων. Το συστατικό αυτό του ενδοθηλίου φαίνεται πως παράγεται σε μειωμένες ποσότητες σε διαβητικά άτομα, σε αντίθεση με τη σύνθεση NO. Το συμπέρασμα λοιπόν που μπορεί να εξαχθεί, είναι ότι η προβληματική σύνθεση ή/και οι διαταραγμένες επιδράσεις του EDHF, μπορεί να ευθύνονται για την εξασθενημένη ενδοθηλιο-εξαρτώμενη διασταλτική απόκριση των αρτηριών σε διαβητικά άτομα⁵⁰.

Σακχαρώδης διαβήτης και ET-1

Στους διαβητικούς τύπου II παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση ET-1 η οποία συντελεί στην ανάπτυξη μακροαγγειακής νόσου στα άτομα αυτά. Αυξημένη συγκέντρωση ET-1 ανευρίσκεται και σε ασθενείς με υπέρταση σε συνδιασμό με διαβήτη τύπου II, που συχνά οδηγεί σε αθηρωμάτωση. Τα αυξημένα επίπεδα ET-1 προκαλούν έντονη αγγειοσύσπαση κι έτσι αποδεικνύεται ότι στα διαβητικά άτομα η ενδοθηλιακή βλάβη που επιφέρει την αύξηση στη σύνθεση της ET-1 οδηγεί στην ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών². Τα τελευταία δεδομένα στο χώρο δείχνουν ότι η συγκέντρωση ET-1 αποτελεί μετρήσιμο δείκτη αθηρωμάτωσης σε διαβητικούς τύπου II^{50,55}.

Σακχαρώδης διαβήτης και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία από άλλες αιτίες

Ο διαβήτης βλάπτει την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, μέσω αύξησης της δημιουργίας τελικών προϊόντων της γλυκοζυλίωσης και

ελεύθερων ριζών οξυγόνου στο αρτηριακό τοίχωμα. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης έχει φανεί ότι εμποδίζουν και τους **μηχανισμούς αναγέννησης** του ενδοθηλίου. Επιπρόσθετα, ένα τυπικό χαρακτηριστικό της ινσουλινο-αντίστασης και της υπερινσουλιναϊμίας είναι τα αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας του **PAI-1**, που οδηγούν σε μειωμένη ινοδωλυτική δραστηριότητα στο πλάσμα⁵⁵.

Παρόλα αυτά αρκετές μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς έρχονται σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα. Παρόλο που η πλειοψηφία των ερευνών δείχνει ότι υπάρχει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στις αρτηρίες ασθενών με διαβήτη τύπου I και τύπου II, κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένη προκαλούμενη βλάβη στο ενδοθήλιο, αλλά βλάβη στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα⁶.

Z) Η υπερχοληστερολαιμία σε σχέση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την πρόκληση στεφανιαίας νόσου

Στους υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, εμφανίζονται από πολύ νωρίς βλάβες στην ενδοθηλιο-εξαρτώμενη και ενδοθηλιο-ανεξάρτητη αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριών. Επιπρόσθετα στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, προκαλείται βλάβη στην προκαλούμενη από την άσκηση αγγειοδιαστολή των επικαρδιακών αγγείων, γεγονός ενδεικτικό ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁶.

Στα υπερχοληστερολαιμικά άτομα μεταβάλλεται η ενδοθηλιακή δράση που έχει να κάνει με ενεργοποίηση του συμπαθητικού και με τα αιμοπετάλια και τις ουσίες που αυτά εκκρίνουν (θρομβοξάνη και σεροτονίνη). Το αποτέλεσμα είναι αγγειοσύσπαση των στεφανιαίων αγγείων και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων⁴⁵.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ορού⁹. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των στεφανιαίων αγγείων επηρεάζεται από την ευαισθησία της LDL στην οξειδωτική τροποποίηση, κάτι που ποικίλλει από άτομο σε άτομο⁶. Φαίνεται ότι η προκαλούμενη από τη χοληστερόλη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σχετίζεται με το βαθμό οξείδωσης της LDL και όχι με τη συγκέντρωση LDL μεμονωμένα⁵⁴.

Η υπερχοληστερολαιμία προκαλεί ένα μεγάλο αριθμό αλλαγών στην αγγειακή ομοιόσταση, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της βιοδραστηριότητας του NO, της αύξησης της παραγωγής υπεροξειδωτικού ανιόντος, της αύξησης της ανοσοαντιδραστικότητας της ET-1, της αύξησης των μορίων προσκόλλησης, και της διαταραχής της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής. Μια ταχεία αύξηση των επιπέδων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων μπορεί επίσης να εξασθενήσει τις αγγειοδιασταλτικές αποκρίσεις για διάστημα πολλών ωρών⁵⁴.

Σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα όμως, και όχι απλά σε άτομα με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, η ολική χοληστερόλη δε φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την ενδοθηλιακή λειτουργία⁹.

Αντίθετα τα επίπεδα HDL χοληστερόλης φαίνεται πως είναι καθοριστικός παράγοντας για τη λειτουργία του στεφανιαίου ενδοθηλίου ασκώντας προστατευτικές επιδράσεις σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα. Ο λόγος

LDL/HDL και όχι μόνο τα επίπεδα LDL, αποτελεί αξιόπιστο δείκτη του βαθμού ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία⁴⁷.

Υπερχοληστερολαιμία και NO

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η υπερχοληστερολαιμία βλάπτει την ενδοθηλιακή λειτουργία παραμένουν αδιευκρίνιστοι.

Κάποιοι πιθανοί μηχανισμοί είναι οι εξής:

α) μειωμένη σύνθεση NO

β) μεταβολές στη δεσμευτική ικανότητα των μεμβρανικών υποδοχέων, που επηρεάζουν την απελευθέρωση του NO ή

γ) ελαττωματική εξάπλωση ή μαζική καταστροφή του NO στο αγγειακό τοίχωμα.

δ) Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ανασταλτική δράση της LDL οφείλεται στην ικανότητα της να αλληλεπιδρά με υποδοχείς της L-αργινίνης εμποδίζοντας έτσι την απελευθέρωση της. Μπορεί ακόμα να εμποδίζει τη σύνθεση της. Έτσι στην περίπτωση της υπερχοληστερολαιμίας, η μειωμένη διαθεσιμότητα της L-αργινίνης μπορεί να αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για την παραγωγή NO⁹.

Ως γνωστόν το NO παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο κατά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται στην υπερχοληστερολαιμία. Έχειδειχθεί ότι αλλαγές στη **διατμητική τάση** μεταβάλλουν την τάση προσκόλλησης των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην αύξηση της αιματικής ροής που προκαλείται κυρίως λόγω του NO και δευτερευόντως λόγω της **PGI₂**⁵⁶.

Υπερχοληστερολαιμία και EDHF

Κατά τη συγκεκριμένη πάθηση, οι αρτηρίες παρουσιάζουν αυξημένο αγγειακό τόνο και μπορεί να μην ανταποκρίνονται φυσιολογικά στις ενδοθηλιο-εξαρτώμενες αγγειοδιασταλτικές ουσίες. Κάτω από αυτές τις συνθήκες της ανώμαλης αγγειακής ανταπόκρισης, μπορεί επιπλέον να είναι διαταραγμένη η λειτουργία των διαύλων K⁺(⁵⁰).

Λίγες έρευνες μέχρι στιγμής έχουν μελετήσει την επίδραση της υπερχοληστερολαιμίας και της αθηροσκλήρωσης στη λειτουργία του EDHF. Η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη, η οποία είναι αυξημένη στην οξειδωτικά τροποποιημένη LDL, φαίνεται πως αναστέλλει την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, που προκαλείται είτε από το NO, είτε από τον EDHF. Τα αποτελέσματα των ερευνών για το εάν μειώνεται η προκαλούμενη από τον EDHF αγγειοδιαστολή ή όχι, είναι αντικρουόμενα^{50,57}.

Υπερχοληστερολαιμία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία από άλλες αιτίες

Στην υπερχοληστερολαιμία παρατηρείται εκτός από τη μειωμένη παραγωγή NO:

- αυξημένη προσκόλληση λευκοκυττάρων και
- αυξημένη έκφραση P-σελεκτίνης και VCAM-1⁵⁶.

Επιπλέον τα επίπεδα ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης είναι υψηλά σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, και αυτό συνδέεται με δυσλειτουργία των αγγειοδραστικών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου³⁴.

Η) Η Καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την πρόκληση στεφανιαίας νόσου

Παρόλο που έχει σημειωθεί σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια βλάβη στην ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή τόσο στη στεφανιαία όσο και στην περιφερική κυκλοφορία, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί η λειτουργική σημασία αυτής της παρατήρησης. Ιδιαίτερη σημασία αποκτά αυτό το φαινόμενο κατά τη διάρκεια της άσκησης³⁷. Κάποιες πρώτες έρευνες, είχαν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου και της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης περιφερικής αγγειοδιαστολής. Είχε δημιουργηθεί επιπλέον η άποψη ότι η ενδοθηλιακή λειτουργία αποτελεί έναν από τους παράγοντες που συμβάλλουν στη μειωμένη αντοχή κατά την άσκηση που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς⁵⁹. Ωστόσο, σε κάποιες άλλες έρευνες φάνηκε ότι η ακριβής αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας δεν είναι εφικτή. Επομένως δεν μπορεί να τεκμηριωθεί η άποψη ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα για την καρδιακή ανεπάρκεια. Γι'αυτό το λόγο η βλάβη στην ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στα περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας, θα έπρεπε να θεωρηθεί περισσότερο ένδειξη της νόσου, παρά παράγοντας κριτικής σημασίας για την εξέλιξη της^{59,60}.

Επιπλέον, είναι πιθανό η βλάβη στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή, να είναι ένα φαινόμενο που λαμβάνει χώρα δευτερογενώς, κατόπιν δηλαδή της εμφάνισης της νόσου. Αλλαγές στη διατμητική τάση που σχετίζονται με διαταραχή της αιματικής ροής μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στις περιπτώσεις αυτές, παρόλο που δε θα πρέπει να αποκλειστούν και άλλοι παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάζουν, όπως είναι τα υψηλά επίπεδα κυτταροκινών³⁷.

Καρδιακή ανεπάρκεια και NO

Τα μέχρι τώρα δεδομένα, δείχνουν ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανακατανομή της αιματικής ροής κατά τη διάρκεια της άσκησης και επηρεάζει αρνητικά την αντοχή κατά την άσκηση. Καταστάσεις όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, που μειώνουν τη διαθεσιμότητα του NO, διαταράσσουν την προκαλούμενη από την άσκηση μεταβολή της αιματικής ροής, και συνδέονται με μειωμένη δυνατότητα για άσκηση. Αποτελεί

ενδιαφέρον γεγονός, το ότι μια υπεραιμική απόκριση και η μειωμένη αντοχή κατά την άσκηση, έχουν παρατηρηθεί και σε άλλα περιστατικά που σχετίζονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία³⁷.

Η μειωμένη απελευθέρωση NO από το αγγειακό ενδοθήλιο συμβάλλει στην μείωση της κατανάλωσης O₂, όπως αυτή ρυθμίζεται από το ενδογενές NO. Το γεγονός αυτό λαμβάνει χώρα κυρίως κατά την καρδιακή ανεπάρκεια και δευτερευόντως κατά το σακχαρώδη διαβήτη. Φαίνεται πάντως ότι με την κατάλληλη παρέμβαση, με ενδογενές NO (διέγερση της έκκρισης), όσο και με εξωγενές NO (εξωγενής χορήγηση), η κατανάλωση οξυγόνου διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα⁶¹.

Καρδιακή ανεπάρκεια και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία από άλλες αιτίες

Στους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, έχει παρατηρηθεί αυξημένη **ενεργοποίηση των μακροφάγων** και επομένως αυξημένη **παραγωγή κυτταροκινών**. Κυρίως, σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία ανευρίσκεται ο **παράγοντας νέκρωσης (TNFα)**. Μέσω του TNFα:

- αναστέλλεται η έκφραση της eNOS στα στεφανιαία αγγεία (μείωση της στεφανιαίας αγγειοδιαστολής) και
- ενεργοποιείται ο μηχανισμός της απόπτωσης του ενδοθηλίου μέσω αύξησης της παραγωγής μορίων προσκόλλησης².

Επιπρόσθετα η υπερέκφραση της **ET-1** και του υποδοχέα της επιδεινώνει την κατάσταση. Πράγματι, η ενδοθήλιο-εξαρτώμενη διαστολή των στεφανιαίων και περιφερικών αγγείων αντίστασης παρεμποδίζεται στην καρδιακή ανεπάρκεια. Το γεγονός αυτό τελικά οδηγεί στην εμφάνιση αντιδραστικής υπεραιμίας και διάφορων άλλων αγγειακών επιπλοκών. Παρουσιάζεται ακόμα προβληματική ιστική έκχυση και μειωμένη αντοχή του μυοκαρδίου. Οι ανωμαλίες αυτές οδηγούν σε απώλεια βάρους και καρδιακή καχεξία, η οποία αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή της καρδιακής ανεπάρκειας και αίτιο αυξημένης θνησιμότητας. Η καρδιακή καχεξία συσχετίζεται και αυτή ισχυρά με πολύ υψηλά επίπεδα TNFα στο πλάσμα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Γι' αυτό είναι πιθανό οι ασθενείς αυτοί να μπορούν να επωφεληθούν από την εφαρμογή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας⁶².

Η βλάβη στην ενδοθήλιο-εξαρτώμενη χάλαση των αγγείων σενδέεται με αλλαγές και σε άλλες λειτουργίες του ενδοθηλίου, όπως είναι η **συγκόλληση των λευκοκυττάρων** και η μεταβολή της ισορροπίας από την προϊνοδωλυτική σε **προθρομβωτική δραστηριότητα**. Παρόλα αυτά πρέπει να διευκρινιστεί εκτενέστερα το κατά πόσον η βλάβη στην ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή αντανakλά ταυτόχρονα και μια γενικότερη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία³⁷.

Κεφάλαιο 6°: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ **ΑΠΟ ΤΟ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ**

A) Εισαγωγή

Το ενδοθήλιο αποτελεί όργανο υψηλής ευαισθησίας σε μηχανικό τραυματισμό και αποτελεί κοινό στόχο πολλών παραγόντων κινδύνου⁶³. Η ιδιαίτερη σημασία της δυσλειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων οφείλεται στη στρατηγική τους θέση μεταξύ αίματος και αυλού του αγγείου⁶⁴.

Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων αποτελεί ένα ακόμα σημαντικό χαρακτηριστικό των αθηροσκληρωτικών αγγείων.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται από:

- τις κυτταροκίνες
- την αγγειοτασίνη-II
- το οξειδωτικό stress
- την οξειδωμένη LDL
- και μολυσματικούς παράγοντες.

Στη συνέχεια το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, εκφράζει **μόρια προσκόλλησης** και **χημειοκίνες** όπως είναι η χημειοελκτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (MCP-1). Γι' αυτό το λόγο οι φλεγμονώδεις διεργασίες φαίνεται να έχουν καθοριστικό ρόλο στην αθηρογένεση⁶³.

Σήμερα πιστεύεται ότι όλοι οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, η οποία θεωρείται μάλιστα ως φλεγμονώδης νόσος των αγγείων, δρούν αρχικά προκαλώντας βλάβη του ενδοθηλίου και επιφέροντας τις εξής συνέπειες:

α) Αύξηση της διαπερατότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων για την LDL και άλλων επιβλαβών συστατικών του πλάσματος, σε συνδιασμό με

β) αύξηση της παραγωγής των μορίων προσκόλλησης⁴⁰.

Το φαινόμενο αυτό εντείνεται σε περιοχές όπου τα αγγεία διακλαδίζονται, καθώς εκεί η στροβιλιώδης ροή του αίματος μειώνει τη διατμητική τάση των αγγείων, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής των σωματιδίων του πλάσματος στα σημεία αυτά. Η μεγαλύτερη αυτή παραμονή διευκολύνει ακόμη περισσότερο την αλληλεπίδραση των LDL και των μονοκυττάρων με το ενδοθηλιακό τοίχωμα².

Σε κλινικό επίπεδο, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να εκδηλωθεί ως:

- 1) αγγειόσπασμος
- 2) σχηματισμός θρόμβου
- 3) υπέρταση
- 4) αθηροσκλήρωση

Μετά την έναρξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, μια σειρά κυτταρικών διεργασιών όπως είναι η φλεγμονή και η οξείδωση των λιποπρωτεϊνών με τις επακόλουθες αλλοιώσεις, συντηρούν την ενδοθηλιακή βλάβη και ευνοούν την πρόοδο της νόσου.

Το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο προωθεί το σχηματισμό των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων μέσω διάφορων μηχανισμών, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται:

α) η αυξημένη προσκόλληση μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα

β) η αυξημένη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών για μονοκύτταρα,

μακροφάγα και λιποπρωτεΐνες τα οποία στη συνέχεια συναθροίζονται στο εσωτερικό του αγγειακού τοιχώματος,
γ) η αυξημένη συγκόλληση αιμοπεταλίων και
δ) η αυξημένη μετανάστευση και πολλαπλασιασμός των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων⁴¹.

Οι μηχανισμοί αυτοί συμβάλλουν στην εξέλιξη της νόσου ρυθμίζοντας:

- το στεφανιαίο αγγειόσπασμο
- την αγγειοσύσπαση
- τη φλεγμονή
- τη συγκόλληση λευκοκυττάρων
- τη θρόμβωση και/ή
- τον ανώμαλο πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Με αυτούς τους τρόπους οδηγεί σε υπέρταση και αθηροσκλήρωση⁴¹.

Τα φαινόμενα αυτά οξύνονται λόγω της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του NO κατά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Το NO, ως γνωστόν, υπο φυσιολογικές συνθήκες, προστατεύει από τη συνάθροιση και συγκόλληση αιμοπεταλίων και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και τις αλληλεπιδράσεις ενδοθηλιακών κυττάρων-λευκοκυττάρων³⁷.

Έτσι η εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας οφείλεται κατά κύριο λόγο στη:

- A) Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO αλλά και σε:
- B) Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα PGI₂
- Γ) Αυξημένη παραγωγή ET-1
- Δ) Ενεργοποίηση της δράσης του EDHF
- E) Αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα
- ΣΤ) Ανεξάρτητη δράση άλλων παραγόντων

B) Μηχανισμοί που απαρτίζουν το φάσμα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παρατηρείται σε παθήσεις όπως αυτές της υπερχοληστερολαιμίας και της αθηροσκλήρωσης, η οποία έχει αποδειχθεί ότι αποδίδεται σε μείωση της απελευθέρωσης του NO, χωρίς να μεταβάλλεται ταυτόχρονα η συσπαστική ικανότητα των ινών των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Ευνόητο είναι ότι αυτό έχει ως συνέπεια την επικράτηση μιας διαρκώς εντονότερης του φυσιολογικού συσπαστικής κατάστασης².

Συγκεκριμένα στην αθηροσκλήρωση μειώνεται εκτός από την απελευθέρωση του NO και η παραγωγή PGI₂. Ως γνωστόν και οι δύο αυτοί παράγοντες συνεργάζονται ενάντια στην αιμοπεταλιακή συνάθροιση, κάτι που επομένως στην αθηροσκλήρωση καταργείται. Συνέπεια αυτής της αναστολής είναι και η αναστολή της απελευθέρωσης του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (PDGF) ο οποίος είναι υπεύθυνος για τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων⁴⁵.

Η αποτυχία του ενδοθηλίου να προκαλέσει την εξαρτώμενη από το NO αγγειοδιαστολή προκαλείται από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO είτε λόγω μειωμένης παραγωγής είτε λόγω ταχείας αποικοδόμησης του⁵.

Στα πρώτα στάδια της αναστολής της σύνθεσης NO πειραματικά, παρατηρήθηκαν φλεγμονώδεις (προσκόλληση και διήθηση μονοκυττάρων) και αυξητικές (εμφάνιση αυξητικών κυττάρων αντιγονικών του πυρηνικού παράγοντα) αλλαγές στα αιμοφόρα αγγεία και ιδίως στις στεφανιαίες αρτηρίες. Ταυτόχρονα, παρατηρείται αύξηση των MEA και των υποδοχέων τύπου II της αγγειοτασίνης, που οδηγούν σε αυξημένη δραστηριότητα της αγγειοτασίνης-I, αυξημένη γονιδιακή και πρωτεϊνική έκφραση χημειοκινών (MCP-1), κυτταροκινών (TGF), αυξημένη παραγωγή υπεροξειδωτικών ανιόντων που πιστοποιούν το οξειδωτικό stress, και αυξημένη δραστηριότητα του πυρηνικού παράγοντα (NF)⁶³. Όλες αυτές οι παθοφυσιολογικές και παθοβιολογικές αλλαγές είναι πιθανότατα αποτέλεσμα αναστολής της σύνθεσης NO. Η αναστολή αυτή προκαλεί δομικές και λειτουργικές αγγειακές ανωμαλίες και ενισχύει την υπόθεση ότι το ενδοθηλιακό NO έχει κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας και δομής (ομοιόστασης) στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων⁴⁷.

Επειδή πολλές κυτταροκίνες, αυξητικοί παράγοντες και μόρια προσκόλλησης εξαρτώνται από τον NF-κΒ για τη μεταγραφική του ενεργοποίηση, η ρύθμιση του NF-κΒ από το NO είναι ένας σημαντικός μηχανισμός με τον οποίο το ενδοθήλιο και άλλα κύτταρα που παράγουν NO μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση προφλεγμονωδών παραγόντων κατά τη διάρκεια της αθηρογένεσης⁶⁵.

Επιπρόσθετα, η προσκόλληση μονοκυττάρων στο ενεργοποιημένο δυσλειτουργικό ενδοθήλιο επιτρέπει το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων που προέρχονται από τα μακροφάγα τα οποία παράγουν μεταλλοπρωτεΐνες (MMPs) οι οποίες κάνουν την πλάκα πιο επιρρεπή στη διάρρηξη. Έτσι, η απώλεια της ενδοθηλιακής λειτουργίας κατά την αθηροσκλήρωση, πυροδοτεί μια σειρά γεγονότων που επιτρέπουν την έναρξη της διαδικασίας, ευνοώντας την πρόοδο αλλοιώσεων που μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη οξέων στεφανιαίων συνδρόμων³⁶.

Οι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί της δημιουργίας των αγγειακών αλλοιώσεων που προκαλούνται από τη μακροπρόθεσμη αναστολή της σύνθεσης του NO έχουν διερευνηθεί εκτενώς και έχει βρεθεί ότι οι αναστολείς του MEA ή οι αναστολείς των υποδοχέων τύπου I της αγγειοτασίνης προστατεύουν από την πρώιμη φλεγμονή των αγγείων και από τη μετέπειτα αθηροσκλήρωση. Αυτό δείχνει ότι η αυξημένη τοπική δραστηριότητα της αγγειοτασίνης-II, παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη παθολογικών αλλαγών⁶³.

Υπάρχουν πολλοί πιθανοί μηχανισμοί διαταραχής του μεταβολισμού L-αργινίνης-NO. Μειωμένη σύνθεση NO μπορεί να προκληθεί από:

- 1) Έλλειψη συνθετάσης του NO ή L-αργινίνης,
- 2) Έλλειψη κάποιου συμπαραγόντα όπως είναι η τετραϋδροβιοπτερίνη (BH₄),
- 3) Μειωμένη έκφραση κάποιου ενζύμου και
- 4) Αύξηση ενδογενών αναστολέων του ενζύμου όπως είναι τα παράγωγα της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης⁶.

Σε περιπτώσεις που η eNOS παραμένει ενεργή, για τη μειωμένη δράση του NO μπορεί να ευθύνεται η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα L-αργινίνης. μπορεί να οφείλεται στους εξής παράγοντες:

- 1) Αναστολή της εξωγενούς χορήγησης ή της ενδογενούς σύνθεσης L-αργινίνης

- 2) Ενδοκυτταρική συσσώρευση L-αργινίνης, η οποία εξαρτάται από την ενεργή διαμεμβρανική μεταφορά κυτταροκινών
- 3) Ενδοκυτταρική απικοδόμηση της L-αργινίνης από την αργινινάση σε ορνιθίνη και ουρία
- 4) Παρουσία του ανταγωνιστή ADMA, που μπλοκάρει τη σύνθεση NO από την L-αργινίνη⁶⁵.

Παρόλα αυτά δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο ποιός από αυτούς τους μηχανισμούς εμπλέκεται στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας κατά τη στεφανιαία αθηροσκλήρωση και τα κλινικά δεδομένα είναι αντικρουώμενα⁴².

Επιπρόσθετα, μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO μπορεί να προκληθεί λόγω αυξημένης απενεργοποίησης του NO ως αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου όπως είναι τα ανιόντα υπεροξειδίου και οι ρίζες υδροξυλίου. Επομένως η μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα μπορεί να οδηγήσει σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εξαρτώμενη από το NO⁶.

Παρακάτω αναλύονται οι σημαντικότεροι παράγοντες που προκαλούν μειωμένοι βιοδιαθεσιμότητα NO και οι οποίοι είναι:

- A) Γενετικές ανωμαλίες της NOS
- B) Αναστολή της δράσης της NOS λόγω διαταραχής του μεταβολισμού της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH₄)
- Γ) Οξειδωτικό stress

❖ Γενετικές ανωμαλίες της NOS

Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει μεταλλαγές του γονιδίου της eNOS μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένη απελευθέρωση NO. Μια συγκεκριμένη μεταλλαγή που έχει βρεθεί, σε πληθυσμούς της Ιαπωνίας, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαίο αγγειόσπασμο και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε πληθυσμούς υγιών Καυκάσιων ανδρών πρόσφατα αναφέρθηκε μια άλλη μεταλλαγή του γονιδίου της NOS που συσχετίστηκε με την υπέρταση. Ωστόσο οι έρευνες αυτές αδυνατούν να εκτιμήσουν τη σχέση μεταξύ αυτών των μεμονωμένων νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών και της ενδοθηλιακής λειτουργίας^{51,54}.

Πειράματα σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η έλλειψη του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για την έκφραση της eNOS, προκαλεί υπέρταση και αυξημένη αγγειακή αναδιαμόρφωση ως απάντηση στον τραυματισμό. Έλλειψη του γονιδίου που εκφράζει τη eNOS, αυξάνει την αθηρογένεση σε υπερχοληστερολαιμικά πειραματόζωα και προκαλεί στεφανιαία αγγειακή νόσο^{44,63}.

❖ NOS και τετραϋδροβιοπτερίνη (BH₄)

Ενώ υπάρχουν πολλές αλλαγές στους ρυθμιστές εκείνους που ελέγχουν την αγγειακή λειτουργία, οι όποιες ανωμαλίες γύρω από το NO και την NOS, έχουν μελετηθεί εκτενώς. Η δραστηριότητα του NO είναι αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής NO και της απενεργοποίησης του από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Οι δραστηριότητα της NOS μπορεί να παρεμποδιστεί στα αθηροσκληρωτικά αγγεία. Ωστόσο πολλές έρευνες έχουν

δείξει αύξηση στην παραγωγή NO από NOS σε περιστατικά αθηροσκλήρωσης προκαλούμενης από τη χοληστερόλη. Φαίνεται ότι είναι αυξημένη τόσο η παραγωγή NO όσο και υπεροξειδωτικών ανιόντων, εξαιτίας της NOS, με τη ζυγαριά να γέρνει προς τη μείωση της δραστηριότητας του NO⁵⁴.

Ο μεταβολισμός μιας της βιοπρωτεΐνης είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τη ρύθμιση της δραστηριότητας της NOS. Η BH₄, αποτελεί απαραίτητο συμπράγοντα για την ισορροπημένη ροή ηλεκτρονίων στην οξειδωμένη L-αργινίνη. Όταν τα επίπεδα BH₄ βρίσκονται κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα, η NOS λειτουργεί σαν οξειδάση του NADPH, οπότε το μοριακό οξυγόνο πολύ περισσότερο από την αργινίνη αποτελεί τον δέκτη ηλεκτρονίων. Αυτό οδηγεί στην παραγωγή υπεροξειδωτικού ανιόντος και υπεροξειδίου του υδρογόνου αντί στην παραγωγή NO. Είναι πιθανό κάποιοι τύποι NOS να παράγουν διαρκώς υπεροξειδωτικό ανιόν και όταν τα επίπεδα BH₄ είναι χαμηλά, το αποτέλεσμα αυτό να κυριαρχεί⁵¹.

Στα κύτταρα των θηλαστικών, η BH₄ συντίθεται μέσω δύο διαφορετικών οδών: Η μία από αυτές αποτελεί την de novo σύνθεση η οποία χρησιμοποιεί GTP σαν πρόδρομο μόριο και η άλλη τη αναγέννηση της BH₄ από έναν τύπο BH₂, μέσω μιας οδού που εμπλέκει την ενεργή μορφή του φολικού οξέος (5 μεθυλτετραϋδροφολικό). Οι οδοί αυτοί εξαρτώνται από τη φυσιολογική οξειδωτική κατάσταση του κυττάρου, ενώ το **οξειδωτικό stress** παρεμποδίζει την ανακύκλωση της BH₄. Επιπρόσθετα επηρεάζονται από τη δράση της **ινσουλίνης**. Έχει φανεί ακόμα, ότι το **ασκορβικό οξύ** ευνοεί τη δραστηριότητα της NOS αυξάνοντας τη συγκέντρωση και τη σταθερότητα της BH₄^{51,54}.

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι κάτω από συγκεκριμένες παθοφυσιολογικές καταστάσεις, η eNOS μπορεί να εκτραπεί από τη φυσιολογική λειτουργία της που αποτελεί κυρίως τη σύνθεση NO, προς την παραγωγή υπεροξειδωτικού ανιόντος⁴⁸.

❖ **Οξειδωτικό stress**

Υπάρχουν πολλές αποδείξεις οι οποίες υποστηρίζουν ότι η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO και επομένως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οφείλονται σε μεγάλο ποσοστό στην ταχεία αποικοδόμηση του λόγω αλληλεπίδρασης με οξειδωτικά ανιόντα⁵.

Στην μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO συμβάλλουν:

- α)** η αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών ανιόντων όπως είναι το υπεροξειδωτικό ανιόν
- β)** η οξειδωμένη LDL και
- γ)** η εξασθένιση των μηχανισμών αντιοξειδωτικής προστασίας⁴⁵.

Υπεροξειδωτικό ανιόν

Το υπεροξειδωτικό ανιόν μπορεί απευθείας να απενεργοποιήσει το NO, τρέποντας το σε μια ουσία αγγειο-αδρανή αλλά εξαιρετικά σταθερή και επιβλαβή λόγω της οξειδωτικής της δράσης. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η δράση ενός σημαντικού αντιοξειδωτικού ενζυμικού συστήματος του αγγειακού τοιχώματος, της δισμουτάσης του υπεροξειδίου, ανευρίσκεται ουσιαστικά μειωμένη συμβάλλοντας στην εμφάνιση στεφανιαίας ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁵¹.

Οξειδωμένη LDL

Τα υψηλά ποσά LDL και μάλιστα οξειδωμένης LDL παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η οξειδωμένη LDL επιδρά απευθείας στο NO και στην οδό όπου εμπλέκονται η πρωτεϊνική κινάση C και οι G πρωτεΐνες. Ένα συγκεκριμένο συστατικό της οξειδωμένης LDL, η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη μπορεί να είναι ο ρυθμιστής αυτών των επιδράσεων. Επιπλέον η υπερχοληστερολαιμία προωθεί το σχηματισμό υπεροξειδίου στο αγγειακό τοίχωμα, επηρεάζοντας έτσι και έμμεσα τη βιοδιαθεσιμότητα του NO⁴⁷.

Διάφοροι παράγοντες εμπλέκονται στη ρύθμιση της σύνθεσης του NO από το ένζυμο eNOS.

- Η ενδοκυτταρική τοποθέτηση του ενζύμου
- Η αλληλεπίδραση του με συγκεκριμένες πρωτεΐνες
- Το επίπεδο φωσφορύλιωσης συγκεκριμένων τμημάτων του μορίου του
- Συμπαράγοντες που απαιτούνται για το σχηματισμό του ενζύμου (καλμοδουλίνη, τετραυδροβιοπτερίνη)

επιδρούν στη λειτουργία της eNOS και στην παραγωγή NO³⁸.

Με βάση όλα τα παραπάνω, φαίνεται ότι το οξειδωτικό stress και η υποκείμενη ενεργοποίηση του NF, ρυθμίζει την αγγειακή φλεγμονή διαμέσου της έκφρασης MCP-1. Αυτά τα δεδομένα μπορεί να αποτελούν τη βάση για την επεξήγηση του τρόπου με τον οποίο το NO, ασκεί σε πραγματικές συνθήκες τις αντιφλεγμονώδεις και αντιαθηροσκληρωτικές του ιδιότητες, στο αγγειακό ενδοθήλιο⁶³.

Δεδομένης της πολλαπλότητας των βημάτων που απαιτούνται για την κατάλληλη βιοδιαθεσιμότητα NO, είναι φανερό ότι η οδός δράσης του NO μπορεί να μεταβληθεί με ποικίλλους και πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς, οι οποίοι τελικά οδηγούν στην εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁵.

Μεγάλη ερευνητική προσπάθεια έχει στραφεί στον προσδιορισμό των υποκείμενων μηχανισμών που προκαλούν την μειωμένη έκφραση του γονδίου της NOS, των αυξημένων επιπέδων ADMA (αυτοκρινών, παρακρινών ή ενδοκρινών), της συνεργιστικής συμμετοχής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, των συστημάτων βραδυκίνης-κινίνης ή προσταγλαδίνης και της συμμετοχής άλλων τοπικών πεπτιδίων (π.χ ET-1)⁴⁹. Έρευνες ωστόσο έχουν δείξει μια σχετικά σταθερή δράση του NO σε ασθενείς

με προχωρημένη αθηροσκλήρωση. Το NO φαίνεται να ρυθμίζει τόσο τις επιδόσεις της ροής όσο και της ακετυλοχολίνης⁵⁴.

Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα PGI₂

Η PGI₂ εμποδίζει τις αλληλεπιδράσεις μονοκυττάρων-ενδοθηλίου, την ενεργοποίηση και συνάθροιση αιμοπεταλίων και ευνοεί την χάλαση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, ενώ μειώνει τη συσσώρευση λιπιδίων σε αυτά. Η υποξία και τα τελικά προϊόντα της γλυκοζυλίωσης, εμποδίζουν τη σύνθεση PGI₂⁵⁶.

Αυξημένη παραγωγή ET-1

Ένας άλλος συχνά παρατηρούμενος μηχανισμός ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, είναι η αύξηση των επιπέδων ET-1. Υψηλές συγκεντρώσεις της στο πλάσμα έχουν σημειωθεί σε περιστατικά εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιογενούς shock, ασταθούς στηθάγχης, στεφανιαίας αγγειακής νόσου γενικά, καρδιακής ανεπάρκειας, υπέρτασης. Η δράση της ET-1, ανεμπόδιστα από την παρουσία NO, προωθεί την αγγειοσυσπασση και τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και αποτελεί κατάσταση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας³⁴.

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις ET-1, σε συνδυασμό με τους αυξητικούς παράγοντες που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια, προωθούν τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων στο τμήμα του χιτώνα που φέρει τις αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. Παρόλο που δεν υπάρχει σαφής ένδειξη ότι η ET-1 αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα αθηροσκλήρωσης, πιστεύεται ωστόσο ότι συμβάλλει κατά κάποιο τρόπο στην αθηροσκληρωτική διαδικασία³⁶.

Δράση του EDHF

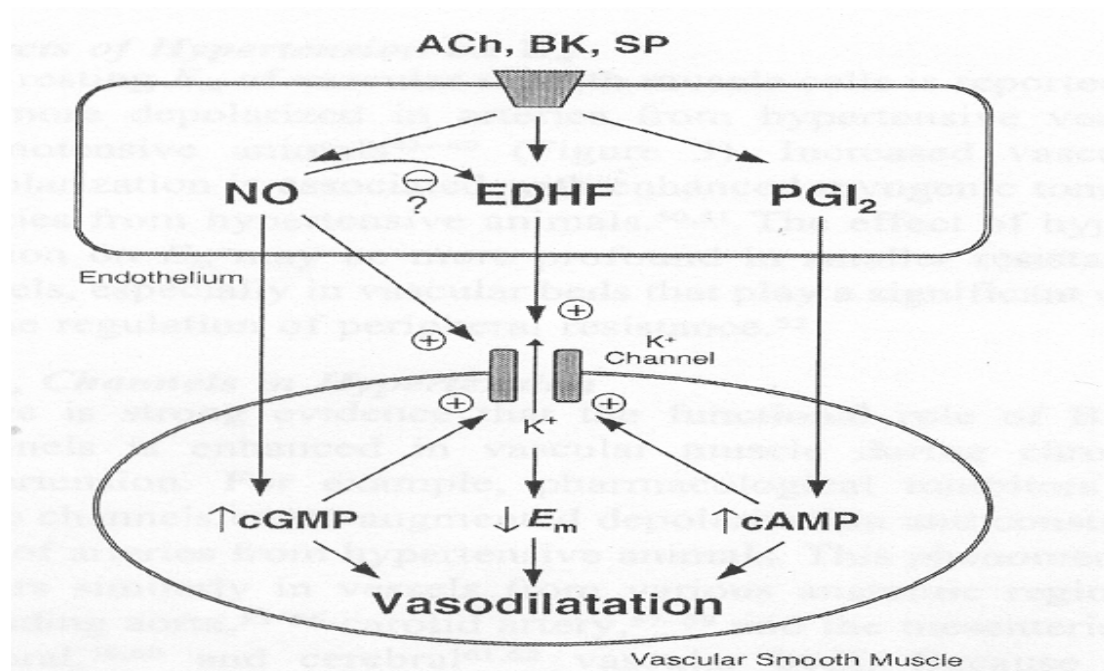
Ο EDHF, με τον ήδη γνωστό αγγειοδιασταλτικό του ρόλο, είναι πιθανό να συμβάλλει στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου ιδιαίτερα σε καταστάσεις μειωμένης παραγωγής NO, σε περίπτωση δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου⁵⁶.

Είναι πλέον από όλους γνωστό ότι η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειακή χάλαση, συνοδεύεται συχνά από υπερπόλωση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων η οποία ρυθμίζεται από διαύλους K⁺. Επειδή τόσο το NO όσο και η PGI₂ είναι γνωστό ότι μπορούν να προκαλέσουν αγγειοδιαστολή, τουλάχιστον εν μέρει, μέσω της ενεργοποίησης διαύλων K⁺, η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη υπερπόλωση μπορεί συχνά να αντανakλά απλά και μόνο ένα μέρος του μηχανισμού αγγειακής χάλασης που προκαλείται από το NO ή/και την PGI₂⁵⁰.

Επιπλέον, ένα συστατικό ακόμα προκαλεί ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, μέσω ενός, ανεξάρτητου του NO, μη προστανοϊκού υπερπολωτικού μηχανισμού, στον οποίο εμπλέκεται η ενεργοποίηση διαύλων

K^+ . Η ουσία αυτή είναι, όπως έχει προαναφερθεί ο EDHF. Φαίνεται πως ο EDHF παίζει σημαντικότερο ρόλο στις μικρότερες αρτηρίες αντίστασης τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο. Έτσι είναι πολύ πιθανό να ρυθμίζει φυσιολογικά την συστηματική αρτηριακή πίεση. Έχει δειχθεί, ότι η αγγειακή δραστηριότητα του EDHF αναστέλλεται όταν το NO δρα φυσιολογικά, ενώ η παραγωγή και η λειτουργία του αυξάνονται, όταν υπάρχει βλάβη στη σύνθεση NO, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμη κάποιες ενδείξεις ότι αυτό δε συμβαίνει στην υπέρταση και το σακχαρώδη διαβήτη⁵⁷.

Όπως είδαμε, πολλές περίπλοκες αλλαγές στις αγγειακές λειτουργίες των διαύλων K^+ , λαμβάνουν χώρα σε διάφορα σοβαρά νοσήματα (Εικόνα 8). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι η αγγειακή δυσλειτουργία των διαύλων K^+ έχει γενετική προέλευση. Ωστόσο η εξέλιξη των καρδιαγγειακών νόσων στον άνθρωπο που είναι αποτέλεσμα της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, μπορεί να επιδρά στη λειτουργία των διαύλων K^+ δευτερογενώς. Η επίδραση αυτή μπορεί να είναι είτε προστατευτική ή μπορεί να επιδεινώνει περεταίρω τις συνέπειες της νόσου⁵⁰.



Εικόνα 8⁽⁵⁰⁾.

Μερικοί πιθανοί μηχανισμοί που περιλαμβάνουν τη ρυθμιζόμενη από διαύλους K^+ , ενδοθηλιο-εξαρτώμενη υπερπόλωση. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων των ενδοθηλιακών κυττάρων από ουσίες όπως η ακετυλοχολίνη (ACh), η βραδυκινίνη (BK) και η ουσία P (SP), προκαλεί την απελευθέρωση αγγειοχαλαρωτικών παραγόντων (NO, EDHF, PGI_2) κάθε ένας από τους οποίους προκαλεί την διαστολή του υποκείμενου λείου μυ μέσω της ενεργοποίησης διαύλων K^+ . Στην περίπτωση του NO και της PGI_2 , εμπλέκεται η συσσώρευση cGMP, ως δεύτερου μηνύματος. Όπως και ο EDHF και το NO μπορεί να ενεργοποιήσει διαύλους K^+ άμεσα. Η παραγωγή του EDHF εξαρτάται από τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, γι'αυτό και η δράση του μπορεί να είναι σημαντικότερη σε καταστάσεις όπου η παραγωγή NO έχει υποστεί βλάβη. Η υπερπόλωση που λαμβάνει χώρα σε απόκριση της ενεργοποίησης διαύλων K^+ οδηγεί σε αγγειοδιαστολή. Επειδή και οι τρεις ενδοθηλιακοί παράγοντες μπορούν φυσιολογικά να ενεργοποιήσουν διαύλους K^+ , η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται κατά την καρδιαγγειακή νόσο οδηγεί σε εκπόλωση και/ή ανώμαλη λειτουργία των διαύλων K^+ που προκαλεί αυξημένο αγγειακό τόνο και μειωμένη αιματική ροή.

Αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα

Μια ακόμα πιο σημαντική παρατήρηση είναι ότι οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και υψηλά επίπεδα ιστικού παράγοντα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή επακόλουθα. Ωστόσο σε καμία έρευνα μέχρι τώρα δεν έχουν μετρηθεί οι ακριβείς τιμές του ιστικού παράγοντα, ούτε έχει εντοπιστεί η πηγή απελευθέρωσης του⁵⁵

Μένει επομένως να προσδιοριστεί η πηγή προέλευσης του ιστικού παράγοντα. Παρόλο που τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα, τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα μυοκαρδιακά κύτταρα είναι πιθανότερο να είναι οι πηγές του κυκλοφορούμενου ιστικού παράγοντα, η πιθανότητα αυτό το κυκλοφορούμενο μόριο να προέρχεται από τα μονοκύτταρα ή/και τα ουδετερόφυλλα του αίματος, ερευνάται εντατικά. Τα πρώτα δεδομένα είχαν δείξει ότι το αντιγόνο για τον ιστικό παράγοντα εντοπίζεται συχνότερα σε μεμβρανικά τμήματα, πλησίον της επιφάνειας των αιμοπεταλίων. Πιο πρόσφατα όμως δεδομένα έχουν δείξει ότι ο ιστικός παράγοντας ανευρίσκεται στα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφυλλα του περιφερικού αίματος⁶⁷.

Η ομοκυστεΐνη αυξάνει τη δραστηριότητα του ιστικού παράγοντα των ενδοθηλιακών κυττάρων, με τη συνεργασία πιθανότατα της λιποπρωτεΐνης α⁴³.

Ανεξάρτητη δράση άλλων παραγόντων

Η ομοκυστεΐνη επιπλέον αναστέλλει την έκφραση της **θρομβομοδουλίνης** (ουσία που είναι σημαντική για την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C) στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη δεσμευτική ικανότητα της **αντιθρομβίνης III** στο ενδοθήλιο. Έτσι η ομοκυστεΐνη μειώνει τις φυσιολογικές αντιπηκτικές ιδιότητες του υγιούς ενδοθηλίου⁵⁵

Έχει επιπλέον φανεί κάποιος συσχετισμός μεταξύ των υψηλών επιπέδων **PAI-1**, **TPA** και **φιμπρίνης** με την πρόοδο της αθηροσκληρωτικής νόσου. Επιπλέον, έχει δειχτεί σε ασθενείς με στηθάγχη, ότι τα επίπεδα **ινοδωγόνου**, **παράγοντα von Willebrand** και TPA, αποτελούν ανεξάρτητα προβλεπτικά μέσα επικείμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ξαφνικού θανάτου⁴³. Σε ασθενείς με ορισμένου τύπου δυσλιπιδαιμία, τα υψηλά επίπεδα PAI-1 συσχετίζονται με τα επίπεδα χοληστερόλης. Ενώ το γεγονός αυτό αποτελεί δυνητικό μηχανισμό με τον οποίο η υπερχοληστερολαιμία σχετίζεται με την αυξημένη θρομβογενετικότητα, ο συσχετισμός μεταξύ του PAI-1 με τη στεφανιαία αγγειακή νόσο και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν είναι ξεκάθαρος, με βάση τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα⁶⁷.

Γ) Μηχανισμοί οι οποίοι ρυθμίζονται από το δυσλειτουργικό Ενδοθήλιο

Υπάρχουν πολύ σημαντικές πολυπαραγοντικές βιοχημικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα σε περιστατικά στεφανιαίας νόσου και τις οποίες επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό οι παράμετροι της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Οι κυριότερες που θα αναλυθούν στη συνέχεια είναι οι εξής:

- A) Τα διάφορα στάδια της αθηρογένεσης
- B) Οι διαδικασίες φλεγμονής
- Γ) Η οξειδωση των LDL
- Δ) Τα μειωμένα επίπεδα των HDL
- E) Το οξειδωτικό stress
- ΣΤ) Η δράση της διατμητικής τάσης
- Z) Η απελευθέρωση μορίων προσκόλλησης
- H) Η ανάπτυξη αυξητικών διαδικασιών
- Θ) Ο μηχανισμός απόπτωσης
- I) Οι ιϊκές μολύνσεις
- Iα) Αυτοάνοσα νοσήματα
- Iβ) Η εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας
- Iγ) Η αθηροσκλήρωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Iδ) Η μοσχευματική αθηροσκλήρωση

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στα διάφορα στάδια αθηρογένεσης

❖ Η υπόθεση “injury response”

Το ισχύον μοντέλο της αθηροσκλήρωσης βασίζεται στην υπόθεση “injury response”. Η βασική ιδέα της υπόθεσης αυτής, είναι ότι ο τραυματισμός του ενδοθηλίου που συνοδεύεται από τοπικές διαταραχές της αιματικής ροής σε συγκεκριμένους κλάδους του αρτηριακού δένδρου και συνδιάζεται με άλλους παράγοντες πρόκλησης όπως είναι η υπεργλυκαιμία, η υπερχοληστερολαιμία, το κάπνισμα και οι μικροβιακές μολύνσεις, σηματοδοτούν την έναρξη ενός καταρράκτη γεγονότων, ο οποίος τελικά οδηγεί στην ανάπτυξη των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων³⁶.

Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ενεργοποίηση αποτελεί μια από τις πρωιμότερες ενδείξεις σε ασθενείς με αθηρογενετικούς παράγοντες κινδύνου (ανδρικό φύλο, ηλικία, υπέρταση, διαβήτης, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό), οι οποίοι δεν παρουσιάζουν κατά την αγγειογραφία σημάδια αθηρωματικής νόσου. Υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και του βαθμού ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας^{38,63}.

Η LDL και συγκεκριμένα η οξειδωμένη LDL, βλάπτει την ενδοθηλιακή λειτουργία αναστέλλοντας τη δραστηριότητα του NO μέσω απορρύθμισης της έκφρασης της συνθετάσης του NO, μειωμένη απελευθέρωση NO όπως αυτή

ρυθμίζεται από ειδικούς υποδοχείς, ή απενεργοποίηση του NO μέσω παραγωγής υπεροξειδωτικών ανιόντων. Γι' αυτό το λόγο η βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αποτελεί την κλινική ένδειξη μιας επιτυχημένης παρέμβασης επί των παραγόντων κινδύνου της αθηροσκληρωτικής νόσου. Για παράδειγμα, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία βελτιώνει η θεραπεία με στατίνες, η οποία στοχεύει στην μείωση των λιπιδίων πλάσματος⁶³.

❖ Στάδια αθηρογένεσης

Στα πρώτα στάδια της νόσου έχει παρατηρηθεί βλάβη στην αγγειοδιαστολή που ρυθμίζεται από τον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Η χάλαση που οφείλεται σε μεταβολές της αιματικής ροής, διαταράσσεται στα τελευταία στάδια της νόσου. Φαίνεται όμως, από πειραματικά δεδομένα ότι η εξαρτώμενη από την ακετυλοχολίνη αγγειοδιαστολή, ρυθμίζεται κατά κύριο λόγο από το NO στα στεφανιαία αγγεία, γεγονός που συμβαίνει μερικώς στη μικροκυκλοφορία⁵.

Κατά τη διάρκεια του πρώτου σταδίου της αθηροσκλήρωσης, δεν παρατηρούνται έντονες μορφολογικές αλλαγές στο εσωτερικό του αγγειακού τοιχώματος, εκτός από τα απομονωμένα μακροφάγα που περικλείουν μικρά ποσά οξειδωμένων λιπιδίων³⁶. Ωστόσο και σε αυτό το πρώτο στάδιο της αθηροσκλήρωσης, φαίνεται πως υπάρχει κάποια ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και βλάβη της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής, παρά την απουσία έκδηλης μορφολογικής βλάβης⁶⁸ (Εικόνα 9).

Το πρώτο στάδιο της αθηρογένεσης οδηγεί στο σχηματισμό των λιπιδίων ραβδώσεων. Κατά το όψιμο στάδιο παρατηρείται πολλαπλασιασμός και μετανάστευση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων προς τον έσω χιτώνα με τη βοήθεια αυξητικών παραγόντων. Το ενδοθήλιο έχει μεγάλη σημασία και σε αυτή τη φάση καθώς εκκρίνει ουσίες που ευνοούν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων⁶⁹.

Η δυσλειτουργία και η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγούν σε αυξημένη συνάθροιση αιμοπεταλίων και προσκολλησιμότητα λευκοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα³⁶. Ως απάντηση στη συνάθροιση λιπιδίων, ιδίως στην οξειδωμένη τους μορφή, τα αγγειακά ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα εκκρίνουν την MCP-1 και τον CSF-1, τα οποία προωθούν τη χημειοταξία των μονοκυττάρων, την προσκολληση τους και την μετατροπή τους σε μακροφάγα⁷⁰. Τα μακροφάγα στο αρτηριακό τοίχωμα συγκεντρώνουν οξειδωμένα λιπίδια στο εσωτερικό τους, τρέπονται σε αφρώδη κύτταρα και μαζί με τα λεία μυϊκά κύτταρα που συγκεντρώνουν και αυτά λιπίδια στο εσωτερικό τους, σχηματίζουν τις λιπώδεις ραβδώσεις, που αποτελούν τις χαρακτηριστικές τύπου II αλλοιώσεις. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου, το ενδοθήλιο παραμένει μορφολογικά άθικτο, παρά τη διαταραγμένη λειτουργία του⁷¹.

Η αυξημένη προσκόλληση μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο συνιστά μια από τις πρώτες ευδιάκριτες αλλαγές κατά την αθηροσκλήρωση, σε πειραματικές δοκιμές. Έχει παρατηρηθεί ότι τα μονοκύτταρα, αφού προσκολληθούν πάνω στο ενδοθήλιο, μεταναστεύουν στον εσωτερικό χιτώνα των αγγείων. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός αυτής της μετανάστευσης παραμένει ακόμα

άγνωστος, είναι ευρέως αποδεκτό, ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα μακροφάγα εκκρίνουν συγκεκριμένες χημειοελκτικές ουσίες όπως είναι η MCP-1⁵⁶.

Στο επόμενο στάδιο αλλοιώσεων τύπου III, σχηματίζονται μεγαλύτερες συναθροίσεις λιπιδίων. Παρόλα αυτά δεν παρατηρείται ακόμα στένωση του αγγειακού αυλού καθώς η αγγειοδιασταλτική λειτουργία, λαμβάνει ακόμα χώρα σε ικανοποιητικό βαθμό³⁶.

Σε αρτηρίες που φέρουν αθηρωματικές αλλοιώσεις παρατηρείται αύξηση της παραγωγής ET-1, και αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων της (ET_B) από τα ενδοθηλιακά αλλά και από τα μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα. Επίσης παρατηρείται μείωση στη σύνθεση του NO, η οποία αποκαθίσταται σε θέσεις αγγείωσης όπου ενεργοποιείται η έκφραση iNOS². Το φαινόμενο της αυξημένης παραγωγής ET-1 ενεργοποιείται από την ιστική υποξία κι από τη δράση των οξειδωμένων LDL στα μακροφάγα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων της ET-1 ενεργοποιείται από την παραγωγή των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, καθώς και από την οξείδωση των λιπών⁶⁹.

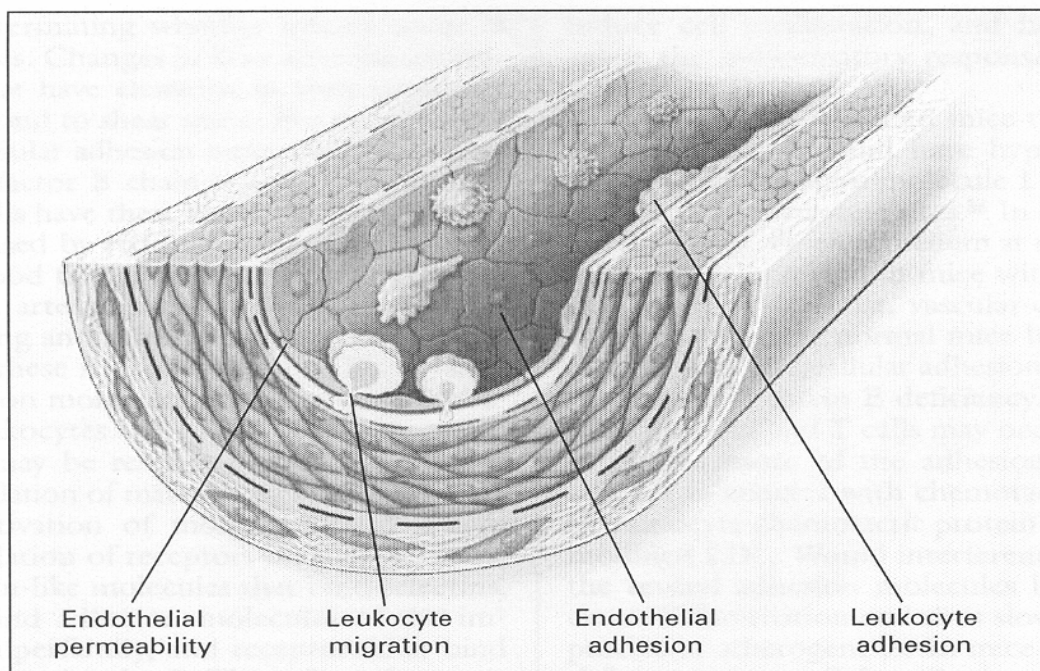
Η αυξημένη σύνθεση ET-1 και η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων της ενοχοποιούνται στις περιπτώσεις ασταθούς στηθάγχης και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, που είναι συνέπειες έντονης αγγειοσύσπασης και ρήξης της αθηρωματικής πλάκας. Η μειωμένη σύνθεση NO θεωρείται πως είναι η βασικότερη αιτία στη διαστολική δυσλειτουργία και μυοκαρδιακή καταστολή που είναι συνέπειες βραχείας στεφανιαίας απόφραξης⁷¹.

Όταν οι συναθροίσεις λιπιδίων που παρατηρούνται στις αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις τύπου III εκτραπούν σε πιο οργανωμένες συγκεντρώσεις λιπιδίων, που ονομάζονται αλλοιώσεις τύπου IV ή αθήρωμα, μεταξύ του λιπιδικού στρώματος και του ενδοθηλίου του αθηρώματος υπάρχει ένα ενδιάμεσο στρώμα πλούσιο σε πρωτεογλυκάνες που περιέχει διάφορα φλεγμονώδη κύτταρα³⁶. Το ενδοθήλιο που καλύπτει το αθήρωμα και εδώ δυσλειτουργεί, όσον αφορά την απελευθέρωση NO, επιτρέποντας τη συνεχή προσκόλληση και διείσδυση μονοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα⁶⁸.

Η βλάβη στη λειτουργικότητα του αγγειακού ενδοθηλίου, παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο σε όλα τα στάδια της αθηρογένεσης μέχρι τη διάρρηξη της αθηρωματικής πλάκας⁵.

Δεδομένης της σημασίας της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε όλο το φάσμα των γεγονότων της αθηροσκλήρωσης, δεν εκπλήσσει το γεγονός ότι η στεφανιαία ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με κακή κλινική κατάληξη του ασθενούς μακροπρόθεσμα. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει, ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν ανώμαλη αγγειοσύσπαση, υστερα από χορήγηση ακετυλοχολίνης, στο δίκτυο των στεφανιαίων αρτηριών τους, έχουν ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων⁷².

Κατά τα τελευταία στάδια της αθηροσκλήρωσης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προκαλεί μυοκαρδιακή ισχαιμία. Οποιαδήποτε ουσιαστική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων, υστερά από εφαρμογή συγκεκριμένης θεραπείας, αντανakλά βελτιώσεις στην αρτηριακή λειτουργία, τη στεφανιαία αγγειοδιαστολή, τη σταθεροποίηση της πλάκας και τη μείωση του κινδύνου θρόμβωσης. Όλα τα παραπάνω φαινόμενα συνδέονται στενά με βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία⁴¹.



Εικόνα 9⁷³.

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κατά την αθηροσκλήρωση

Οι πρώτες αλλαγές που λαμβάνουν χώρα κατά το σχηματισμό των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων λαμβάνουν χώρα στο ενδοθήλιο. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν: αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου για λιποπρωτεΐνες και άλλα συστατικά του πλάσματος (που ρυθμίζεται από το NO, την προστακυκλίνη, τον PDGF, την αγγειοτασίνη II και την ET-1), απορρύθμιση των λευκοκυτταρικών μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (L-σελεκτίνη, ιντεγκρίνες PCAM-1), απορρύθμιση των ενδοθηλιακών μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (E-σελεκτίνη, P-σελεκτίνη, ICAM-1, VCAM-1), μετανάστευση λευκοκυττάρων στο εσωτερικό του αρτηριακού τοιχώματος (που ρυθμίζεται από την οξειδωμένη LDL, την MCP-1, τον MCSF, την IL-8, τον PDGF)

Endothelial permeability: Ενδοθηλιακή διαπερατότητα

Leukocyte migration: Μετανάστευση λευκοκυττάρων

Endothelial adhesion: Ενδοθηλιακή προσκόλληση

Leukocyte adhesion: Προσκόλληση λευκοκυττάρων

Φλεγμονή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

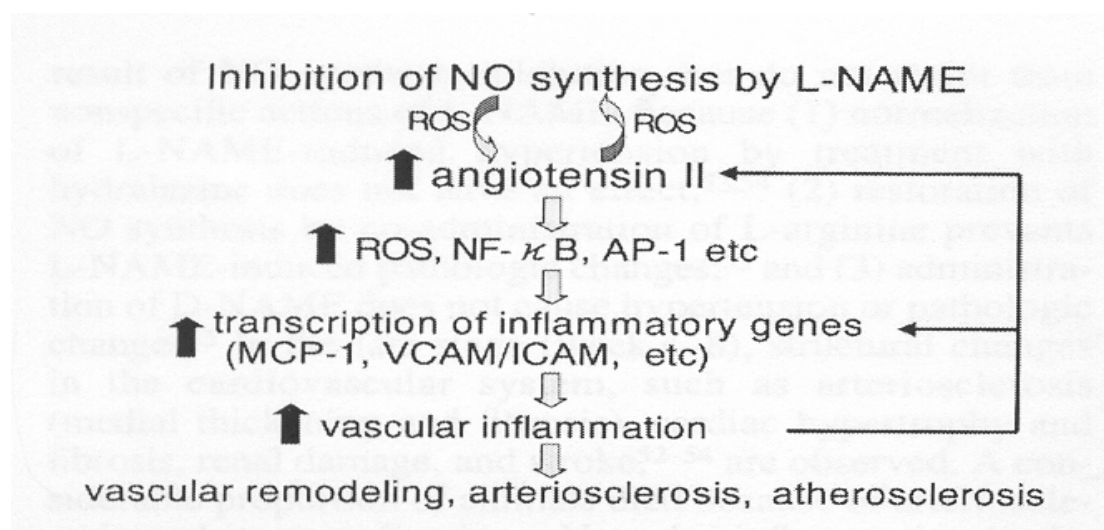
Πρωταρχικό βήμα για την έναρξη των διαδικασιών της αθηροσκλήρωσης αποτελεί η ταχύτατη εξέλιξη φλεγμονής των μονοκυττάρων και η πρόκληση απο τραυματισμού των ιστών⁵⁶.

Το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο προωθεί τις διαδικασίες της φλεγμονής, σηματοδοτώντας έτσι την έναρξη των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων. Η τοπική φλεγμονή συμβάλλει στην αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας και στη διάρρηξη της προκαλώντας οξεία κλινικά σύνδρομα⁵. Οι περιοχές αυτές στις οποίες λαμβάνει χώρα η διάρρηξη είναι τόποι ενεργού φλεγμονής που χαρακτηρίζονται από ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων και διήθηση μακροφάγων. Οι προφλεγμονώδεις δράσεις του δυσλειτουργικού ενδοθηλίου

παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην ανατροπή της ισορροπίας της αθηρωματικής πλάκας οδηγώντας σε ασταθή πλάκα που τείνει να διαρραγεί⁷⁰. Εάν ήδη υπάρχει διαρηγμένη αθηρωματική πλάκα, το επόμενο κρίσιμο βήμα που προκαλεί την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και πρέπει να προληφθεί, είναι ο σχηματισμός θρόμβου. Η αποφυγή του σχηματισμού θρόμβου εξαρτάται από την επιτυχή αναστολή της συνάθροισης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και την ενεργοποίηση της ινοδύλυσης. Το NO αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή αυτών των προστατευτικών μηχανισμών. Επομένως, μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO συμβάλλει στο σχηματισμό θρόμβου³⁸.

Η κατάσταση εκείνη που χαρακτηρίζεται από έλλειψη NO είναι κοινό χαρακτηριστικό κατά τη διαδικασία γήρανσης όπως επίσης και σε έναν αριθμό χρόνιων νοσημάτων. Εντοπίζεται στην καρδιακή ανεπάρκεια, την υπερχοληστερολαιμία, την αθηροσκλήρωση, την υπέρταση και συγκεκριμένες φλεγμονώδεις νόσους⁶².

Τα φλεγμονώδη κύτταρα αποτελούν πηγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια διεγείρουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα ώστε αυτά να παράγουν κυτταροκίνες και μόρια προσκόλλησης⁵⁴. Σε μερικά πειράματα που έχουν απομονωθεί κυκλοφορούμενα λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, φάνηκε πως παρουσίαζαν βλάβη στην ενδοθηλιακή παραγωγή NO και γενικότερη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Εικόνα 10). Κανένα τέτοιο δείγμα δεν υπήρχε σε μη ισχαιμικούς ασθενείς^{74,75}.



Εικόνα 10⁶³.

Ο μηχανισμός της αγγειακής φλεγμονής και τη υποκείμενης αθηροσκλήρωσης που προκαλείται από την αναστολή της σύνθεσης NO.

ROS:

ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

Inhibition of NO synthesis by L-NAME:

Αναστολή της σύνθεσης NO από το L-NAME

Angiotensin II:

Αγγιοτασίνη II

Transcription of inflammatory genes:

Μετάφραση φλεγμονωδών γονιδίων

Vascular inflammation:

Αγγειακή φλεγμονή

Vascular remodeling:

Αγγειακή αναδιαμόρφωση

Arteriosclerosis:

Αρτηριοσκλήρωση

Atherosclerosis:

Αθηροσκλήρωση

❖ Μηχανισμοί προκλήσης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Κατά τη φλεγμονή, οι **κυτταροκίνες** διεγείρουν τη σύνθεση κολλαγόνου στα λεία μυϊκά κύτταρα και προωθούν την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών και των λείων μυϊκών κυττάρων μέσω της έκκρισης **μορίων κυτταρικής προσκόλλησης**. Οι **χημειοκίνες** και οι **αυξητικοί παράγοντες**, όπως είναι η **MCP-1** και ο **CSF** προωθούν τη χημειοταξία των μονοκυττάρων και την προσκόλληση τους πάνω στο ενδοθήλιο και συμβάλλουν στη διατήρηση και τη διαφοροποίηση των αφρωδών κυττάρων που προέρχονται από τα μακροφάγα. Φαίνεται επομένως ότι κάθε αποτελεσματική στρατηγική για την αναστολή της προόδου της αθηρογενετικής διαδικασίας, πρέπει να συμπεριλαμβάνει τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος σε σχέση με το αρτηριακό τοίχωμα³⁶.

1) Η παρουσία κυτταροκινών και άλλων ρυθμιστών της φλεγμονής στο εσωτερικό του αγγειακού τοιχώματος, υποδεικνύει ότι η αθηρογένεση μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας **χρόνιας μολυσματικής διεργασίας** παρόμοιας με αυτή του έλκους του δωδεκαδακτύλου που προκαλείται από το *Helicobacter pylori*. Πραγματικά, δείκτες χρόνιας φλεγμονής στον ορό, όπως είναι η **C-αντιδρώσα πρωτεΐνη**, αυξάνονται σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο⁷⁶. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν τον ιστικό προπηκτικό παράγοντα, σε απάντηση φλεγμονωδών ρυθμιστών και βακτηριακών προϊόντων όπως είναι οι ενδοτοξίνες⁷⁷.

Διάφοροι μολυσματικοί παράγοντες εμπλέκονται στην αθηρογενετική διαδικασία συμπεριλαμβανομένων του ερπητοϊού, του κυτταρομεγαλοϊού και της *C.pneumoniae*. Για παράδειγμα, η ανοσολογοϊστοχημικός εντοπισμός και η ανοσοποίηση για την *C.pneumoniae*, συνδέονται με αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου³⁶.

Με τους περισσότερους από αυτούς τους μολυσματικούς παράγοντες, ωστόσο, σπάνια ο αιτιολογικός οργανισμός εξαλείφεται από τον προσβεβλημένο ιστό³⁶. Για το λόγο αυτό, υπάρχουν διαφωνίες σχετικά με το εάν οι μικροβιακές μολύνσεις προκαλούν αθηροσκλήρωση, καθώς οι αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις κάνουν τρεις με τέσσερις δεκαετίες να εξελιχθούν, κι απομένως ο οργανισμός που προκάλεσε την έναρξη της φλεγμονώδους διεργασίας μπορεί να μην είναι παρών σε όλο αυτό το διάστημα⁶⁷. Έτσι έχει διατυπωθεί η “hit and run” υπόθεση της αθηροσκλήρωσης, σύμφωνα με την οποία οι μολυσματικοί παράγοντες μπορεί αρχικά να προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αρτηριακή φλεγμονή χωρίς να είναι παρόντες στα μετέπειτα στάδια σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας³⁶.

2) Έχει ήδη αναφερθεί ότι η **C-αντιδρώσα πρωτεΐνη** είναι ιδιαίτερα σημαντικός δείκτης του κινδύνου αθηροσκλήρωσης. Προσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη δεν αποτελεί έναν μη ειδικό δείκτη, αλλά συμμετέχει ενεργά στη δημιουργία των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων, προκαλώντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων⁵⁴. Καποιοι άλλοι ερευνητές πρόσφατα έδειξαν ότι σε πειράματα με καλλιέργειες κυττάρων από άνθρωπο, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη απορρυθμίζει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης και την παραγωγή MCP-1. Η επίδραση αυτή μπορεί να εξασθενήσει μέσω του αποκλεισμού της

ET-1 και της IL-6. Συνεχίζονται οι έρευνες για την επιδραση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στις λειτουργίες εκείνες που ρυθμίζονται από το NO^{54,70,75}.

3) Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή **PAI-1**, που είναι αναστολέας της ινοδύλυσης, και μειωμένη παραγωγή του **TPA-1** συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία ενός θρομβογενετικού περιβάλλοντος⁵.

Η ινοδωλυτική οδός των ενδοθηλιακών κυττάρων παρουσιάζει επίσης διακυμάνσεις, εξαρτώμενες από την ποικιλία των φλεγμονωδών παραγόντων. Για παράδειγμα, η έκφραση του PAI-1 ποικίλλει ανάλογα με την παρουσία φλεγμονωδών ρυθμιστών⁷⁷.

Σύμφωνα με κάποιες αποψεις υπάρχουν δύο ακόμα υποκείμενοι μηχανισμοί που ερμηνεύουν την ενεργοποίηση και προσκόλληση των μονοκυττάρων.

4) Στο πρώτο στάδιο προσκόλλησης των μονοκυττάρων εμπλέκεται η **P-σελεκτίνη** και η **E-σελεκτίνη** οι οποίες εντοπίζονται πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι ουσίες αυτές εκτίθενται σε φλεγμονώδεις ουσίες. Για την προσκόλληση μονοκυττάρων σε λευκοκύτταρα υπεύθυνη είναι η L-σελεκτίνη.

5) Η **IL-8** και η **MCP-1**, αποτελούν παραδείγματα κυτταροκινών που εκκρίνονται από ενεργοποιημένα κύτταρα, όπως είναι τα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα, οι οποίες ευνοούν τη συγκόλληση των μονοκυττάρων. Οι αλληλεπιδράσεις ενδοθηλίου-μονοκυττάρων προκαλούν τη σύνθεση παραγόντων που διεγείρουν τα μονοκύτταρα/μακροφάγα στις αποικίες τους με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό τους και περεταίρω χημιοταξία⁵⁶.

6) Οι **χημειοκίνες** μπορεί να ευθύνονται για τη χημιοταξία και συσσώρευση των μακροφάγων στις λιπώδεις ραβδώσεις. Η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και των κυττάρων-T, οδηγεί σε απορρύθμιση: α) υποδοχέων της επιφάνειας τους, που δεσμεύουν σελεκτίνες και χημειοελκτικά μόρια β) ιντεγκρινων οι οποίες δεσμεύουν μόρια προσκόλλησης και γ) της υπεροικογένειας των ανοσογλοβουλινών. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ υποδοχέα-συνδέτη, στη συνέχεια ενεργοποιούν μονοπύρρηνα κύτταρα, προκαλούν κυτταρικό πολλαπλασιασμό και βοηθούν στον προσδιορισμό και εντοπισμό της φλεγμονώδους απάντησης στα τμήματα όπου υπάρχουν αλλοιώσεις⁷³.

Σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια, που έχουν έλλειψη σε απολιποπρωτεΐνη E (apo-E) και πάσχουν από υπερχοληστερολαιμία, το ICAM-1, αυξάνεται σταδιακά σε αρτηριακά τμήματα που τείνουν να εμφανίσουν αλλοιώσεις. Για την ακρίβεια, είναι παρόν στην επιφάνεια του ενδοθηλίου στα τμήματα αυτά σε φυσιολογικά ποντίκια, και αυξάνεται στα ποντίκια που αντιμετωπίζουν έλλειψη apo-E. Αντίθετα, το VCAM-1 απουσιάζει εντελώς στα φυσιολογικά ποντίκια, αλλά είναι και αυτό παρόν στα ίδια αγγειακά τμήματα με το ICAM-1, στα ποντίκια με έλλειψη apo-E^{44,73}.

Έτσι, η προσκόλληση των μονοκυττάρων και κυττάρων-T, μπορεί να πραγματοποιείται μετά από αύξηση ενός ή περισσότερων μορίων προσκόλλησης, τα οποία μπορεί να δρουν σε συνεργασία με χημειοελκτικά μόρια όπως είναι η MCP-1, IL-8, ή η τροποποιημένη LDL. Το ερώτημα που υπάρχει είναι εάν θα μπορούσε κάποια παρέμβαση που να αφορά ένα μόνο από τα διάφορα μόρια προσκόλλησης, να μειώσει αποφασιστικά τη φλεγμονή και επακόλουθα να επιβραδύνει και να αναστείλλει την πρόοδο της αθηρογενετικής διαδικασίας^{68,73}. Σε ποντίκια που αντιμετωπίζουν πλήρη έλλειψη του ICAM-1, P-σελεκτίνη, CD18 ή συνδυασμούς αυτών των μορίων, η διατροφή με λιπίδια οδηγεί σε μικρότερες αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. Η σύγκριση αυτών των συσχετιζόμενων ρόλων αυτών των μορίων κατά τη

φλεγμονή στις αρτηρίες και στη μικροαγγειώση, μπορεί να παρέχει στοιχεία για το πόσο εφικτή είναι η επέμβαση στη φλεγμονώδη διεργασία στα αντίστοιχα τμήματα, και η περεταίρω ρύθμιση της αθηροσκλήρωσης^{44,73,76}.

7) Πρόσφατα, βρέθηκε μια νέα κατηγορία μορίων, οι **δυσιντεγκρίνες**, οι οποίες μερικές φορές καλούνται μεταλλοπρωτεϊνασικές, δυσιντεγκρινικές, πλούσιες σε κυστεΐνη πρωτεΐνες (MDCs) και εντοπίζονται στο ενδοθήλιο, το λείο μυϊκό ιστό και τα μακροφάγα. Αυτές οι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, που φαίνεται να εμπλέκονται στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων, περιέχουν μια σειρά μεταλλοπρωτεϊνασών στο εξωκυτταρικό τους τμήμα, που τους επιτρέπει να ενεργοποιούν μόρια όπως είναι ο TNFα. Οι πρωτεΐνες αυτές δεν ανευρίσκονται σε υγιείς αρτηρίες, αλλά μία από αυτές, η MDC15, είναι παρούσα εκεί όπου υπάρχουν αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις⁷³. Τα μόρια προσκόλλησης, όπως η L-σελεκτίνη, είναι δυνατό να αποχωριστούν από την επιφάνεια των λευκοκυττάρων από μια μεταλλοπρωτεΐνωση, πράγμα που σημαίνει ότι σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής, είναι πιθανό μετρώντας αυτά τα αποκομμένα μόρια, τα διάφορα δηλαδή μόρια προσκόλλησης στο πλάσμα, να εκτιμηθεί η φλεγμονώδης απάντηση. Οι δυσιντεγκρίνες φαίνεται ότι συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία αποχωρισμού^{73,75}. Τέλος, οι υψηλές συγκεντρώσεις αποκομμένων μορίων, μπορούν να αξιοποιηθούν για την εκτίμηση ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο για αθηροσκλήρωση ή για άλλη φλεγμονώδη νόσο^{73,67}.

8) Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, μπορούν επίσης να παράγουν **πρωτεΐνάσες** λόγω της δράσης των φλεγμονωδών κυτταροκινών και των οξειδωμένων λιποπρωτεΐνων. Μια από αυτές, η μεταλλοπρωτεΐνωση, η MMP-1(matrix metalloproteinase) μπορεί να ενεργοποιήσει την MMP-2, η οποία οδηγεί σε διάσπαση κολλαγόνου. Η MMP-2, αποτελεί απαραίτητο συστατικό του υπενδοθηλιακού πλέγματος, παρέχοντας σημαντικό υπόστρωμα για την προσκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων στην τοιχωματική επιφάνεια. Έτσι, η ενεργοποίηση των πρωτεϊνών σε απάντηση φλεγμονώδους διέγερσης παρέχουν τη βάση που συγκρατεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα στο υποκείμενο πλέγμα, προκαλώντας τραυματισμό του εσωτερικού χιτώνα των αγγείων, τοπική θρόμβωση και επιφανειακή διάβρωση⁷⁷.

Όλες οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής είναι πολύ μικρής εμβέλειας για να είναι αδιαμφισβήτητες. Έρευνες με δείγματα πολύ μεγαλύτερα, σε επίπεδο χιλιάδων ατόμων βρίσκονται σε προπαρασκευαστικό στάδιο, οι οποίες θα παρέχουν τις αποδείξεις για το αν μια συγκεκριμένη μέτρηση αγγειοδραστικότητας που γίνεται σε κάθε έναν μεμονωμένα ασθενή, μπορεί να προβλέψει την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και όχι απλά τις επιπλοκές της. Μέχρι τα νέα δεδομένα να δημοσιευθούν, οι μετρήσεις των αγγειοδραστικών αποκρίσεων θα πρέπει να θεωρούνται σημαντικά ερευνητικά εργαλεία⁵⁴.

Οξειδωμένες LDL και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Πιστεύεται ότι η αρχή των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων γίνεται λόγω δομικών και λειτουργικών αλλαγών του ενδοθηλιακού φραγμού. Οι αλλαγές αυτές επιτρέπουν την αθρόα εισροή λιπιδίων από το πλάσμα στον υποενδοθηλιακό χώρο. Τα κύτταρα που αποκτούν συνάθροιση λιπιδίων εμφανίζουν αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να είναι η συνέπεια αυτής της αυξημένης ενδοκυτταρικής δραστηριότητας των κυττάρων που εκτίθενται σε υψηλά επίπεδα LDL⁵⁶.

Ο τραυματισμός του ενδοθηλίου συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών λόγω του οξειδωτικού stress, από αυξημένη σύνθεση προσταγλαδινών κι αυξημένη ενεργοποίηση-συγκόλληση αιμοπεταλίων. Αυτές οι διεργασίες συνδέονται με απελευθέρωση αλδεϋδων, οι οποίες προκαλούν την οξειδωτική τροποποίηση της LDL, τη μετατροπή της δηλαδή σε μαλονδιαλδεϋδη (MDA)⁷⁸. Η οξειδωμένη LDL με τη σειρά της συμβάλλει στην εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών διεργασιών προκαλώντας ενδοθηλιακό τραυματισμό μέσω αναγέννησης των αφρωδών κυττάρων και πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων⁴⁷.

❖ Μηχανισμοί πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

1) Η οξειδωμένη LDL και η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη (LPC), έχειδειχθεί ότι εμποδίζουν την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη χάλαση των αγγείων, εμποδίζοντας την παραγωγή NO και την έκκριση EDHF. Η οξειδωμένη LDL φαίνεται πως αναστέλλει την προστατευτική εναντία στη συνάθροιση κυττάρων, δράση του ενδοθηλίου, αλληλεπιδρώντας με το NO παρά μπλοκάροντας τη σύνθεσή του⁵⁶.

Μετά την είσοδο των LDL στον υπενδοθηλιακό χώρο, αυτές οξειδώνονται και με αυτή τη μορφή ασκούν την τοξική τους δράση μειώνοντας τη σύνθεση του NO και ταυτόχρονα ενεργοποιώντας τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης από το ενδοθήλιο η οποία ευθύνεται για τη χημειοταξία των μονοκυττάρων (**MCP-1**) κι ενός παράγοντα που ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα στις καλλιέργειες τους (**MCSF**)^{2,76}. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα υπάρχει ο **πυρηνικός παράγοντας (NFκB)** που αποτελείται από δύο υποομάδες και στο υγιές ενδοθήλιο η μεταγραφική αυτή πρωτεΐνη βρίσκεται ανενεργή, στο κυτταρόπλασμα, αφού είναι ενωμένη με μια ανασταλτική της πρωτεΐνη (IkBα)^{2,45}. Σε υπερχοληστερολαιμικούς, διαβητικούς, υπερτασικούς ασθενείς, η δράση του NO είναι μειωμένη και αυξημένη ανευρίσκεται η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η διαταραγμένη αυτή λειτουργία οδηγεί σε οξειδωτικό stress το οποίο προκαλεί διάσπαση της ανασταλτικής πρωτεΐνης του πυρηνικού παράγοντα, οπότε αυτός εισέρχεται στον πυρήνα όπου και εκφράζεται, ενεργοποιώντας την **παραγωγή μορίων προσκόλλησης (VCAM-1)**, πρωτεΐνης που ευθύνεται για τη χημειοταξία των μονοκυττάρων (MCP-1) και παράγοντα που ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα στις καλλιέργειες τους (MCSF)^{47,75}. Η επιβλαβής δράση των οξειδωμένων LDL, των κυτταροκινών

και των λιποπολυσακχαριδών έγκειται στην ενεργοποίηση του παραπάνω μηχανισμού και στην ταυτόχρονη απενεργοποίηση της δράσης του NO^{2,76}.

Υπο φυσιολογικές συνθήκες το NO αναστέλλει την έκφραση του πυρηνικού παράγοντα, αναστέλλει την παραγωγή υπεροξειδωτικών ανιόντων και τη δράση οξειδωτικών ενζύμων καθώς ενώνεται με το Fe²⁺ της αίμης ή με τις σουλφυδριλικές ομάδες των ενζύμων αυτών. Όπως προαναφέρθηκε η αυξημένη διατμητική τάση, κάνει το ενδοθήλιο ανθεκτικό στις οξειδωμένες LDL, μειώνει τη σύνθεση ενδοθηλίνης, αυξάνει τη σύνθεση NO, PGI₂, και υπεροξειδάσης της δισμουτάσης (SOD)^{2,68}.

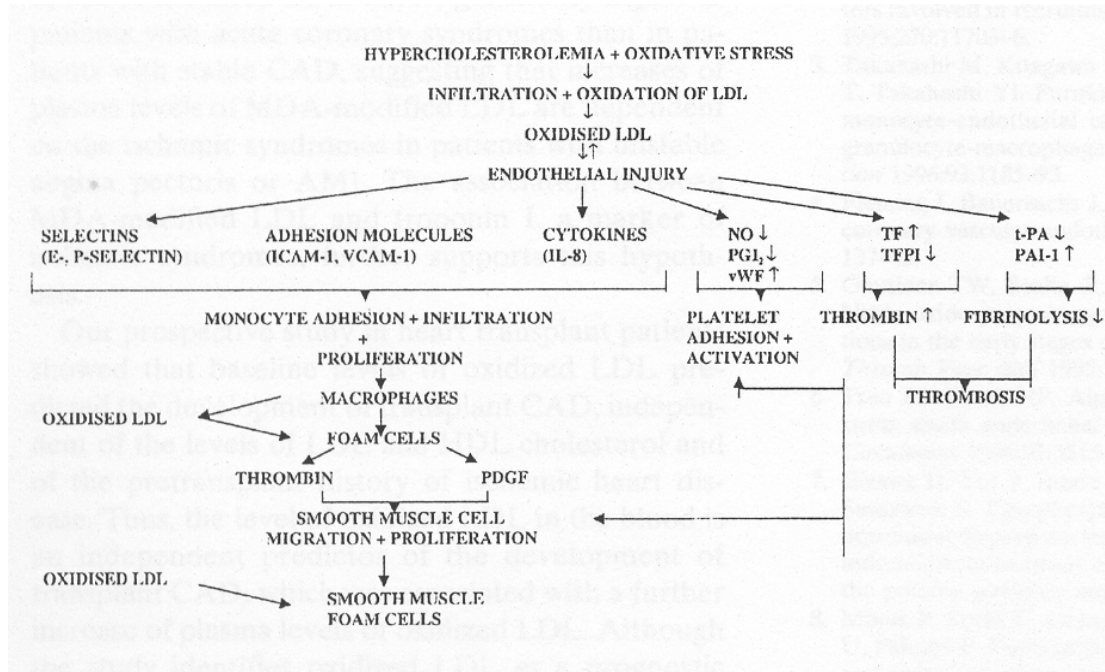
2) Ένας επιπλέον μηχανισμός με τον οποίο οι οξειδωμένες LDL ασκούν την επιβλαβή τους δράση είναι η αύξηση της παραγωγής **PAI-1 και ET-1**⁴⁷.

3) Ενδοθηλιακή βλάβη προκαλείται ακόμα και μέσω ενός άλλου μηχανισμού πολύ σημαντικού και ευρύτερου της έννοιας της LDL. Η **λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL)**, αποτελεί το σημαντικότερο λιπολυτικό ένζυμο για τον ενδαγγειακό μεταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Η δράση της έγκειται στο ότι συμβάλλει στην απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και άλλων τμημάτων λιποπρωτεϊνών από τα χυλομικρά τις LDL και VLDL. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τα πλούσια σε τριγλυκερίδια χυλομικρά, βλάπτουν άμεσα την ενδοθηλιακή λειτουργία, αφού απελευθερώνονται στο εσωτερικό του αγγειακού αυλού προσβάλλοντας την ενδοθηλιακή επιφάνεια^{45,79}.

Η LPL στο αγγειακό τοίχωμα ενώ παράγεται στον υπενδοθηλιακό χώρο, δεν παραμένει σε αυτόν όπως κάνει σε άλλους ιστούς, αλλά μεταναστεύει στην ενδοθηλιακή επιφάνεια. Εκεί συγροτεί την LDL στα σημεία της αθηρογένεσης όπου συμβάλλει στην οξειδωτική της τροποποίηση με βιολογικά ενεργά λιπίδια (οξειδωμένα φωσφολιπίδια, ελεύθερα λιπαρά οξέα, οξυστερόλες και κεραμίδια). Τα ενεργά αυτά λιπίδια έχουν δυσμενείς επιδράσεις πάνω στα ενδοθηλιακά και τα άλλα κυτταρα του αγγειακού τοιχώματος, προκαλώντας φλεγμονώδεις απαντήσεις ή ακόμη και κυτταροτοξικότητα. Στη συνέχεια προωθεί την απορρόφηση τους από το αρτηριακό τοίχωμα. Βγαίνει λοιπόν το συμπέρασμα ότι η αρτηριακή ενδοθηλιακή LPL ασκεί προθρομβωτική δράση στο αγγειακό τοίχωμα⁷⁹.

Ολοι οι προαναφερθέντες παράγοντες ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μακροφάγων και προάγουν την έκφραση υποδοχέων της επιφάνειας τους, οδηγώντας σε αυξημένη πρόσληψη οξειδωμένης LDL, λιπιδίων γενικότερα από το αγγειακό τοίχωμα και αυξημένη παραγωγή αφρωδών κυττάρων⁵⁶.

Η οξειδωμένη LDL ευνοεί τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων μέσω του PDGF και τον πολλαπλασιασμό τους μέσω του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (Fibroblast Growth Factor, FGF) που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο FGF επιπλέον προκαλεί την έκφραση επιφανειακών υποδοχέων στα λεία μυϊκά κύτταρα, οδηγώντας σε ενδοκυττάρωση οξειδωμένης LDL και επακόλουθη μετατροπή των λείων μυϊκών κυττάρων σε αφρώδη κύτταρα. Η συσσώρευση αφρωδών κυττάρων και ο ανώμαλος πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων προκαλούν πάχυνση του εσωτερικού χιτώνα των αγγείων, μειώνοντας τη διάμετρο του αγγειακού αυλού. Αυτό έχει ως συνέπεια σημαντική μείωση της διαστολικής ικανότητας του αρτηριακού τοιχώματος. Φαίνεται πραγματικά, πως η οξειδωμένη LDL προκαλεί αγγειοσύσπαση μέσω αναστολής της σύνθεσης NO^{56,70,71,75,76} (Εικόνα 11).



Εικόνα 11⁵⁶.

Η οξειδωμένη LDL συμβάλλει στον ενδοθηλιακό τραυματισμό, ή μπορεί να προκύψει από ενδοθηλιακό τραυματισμό λόγω αυξημένης συσσώρευσης μακροφάγων. Τα διηθούμενα μακροφάγα με την είσοδο της οξειδωμένης LDL τρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, τα οποία συμβάλλουν στην περεταίρω οξείδωση της LDL, στη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και στην απελευθέρωση μεταλλοπρωτεϊνών που αποσταθεροποιούν την αθηρωματική πλάκα. Η βλάβη της ενδοθηλιακής λειτουργίας που προκύπτει από την οξειδωμένη LDL συνδέεται με αυξημένη προσκόλληση και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων που συμβάλλει και αυτή στην περεταίρω οξειδωτική τροποποίηση της LDL.

TFPI:

Hypercholesterolemia:

Oxidative stress:

Infiltration + Oxidation of LDL:

Oxidised LDL:

Selectines:

Adhesion molecules:

Cytokines:

Monocyte adhesion + infiltration:

Platelet adhesion and activation:

Thrombin:

Fibrinolysis:

Macrophages:

Foam cells:

Smooth muscle cell migration + proliferation:

Smooth muscle foam cells:

Αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα

Υπερχοληστερολαιμία

Οξειδωτικό στρες

Διήθηση + οξείδωση των LDL

Οξειδωμένη LDL

Σελεκτίνες

Μόρια προσκόλλησης

Κυταροκίνες

Προσκόλληση + διήθηση μονοκυττάρων

Συγκόλληση και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Θρομβίνη

Ινοδάλυση

Μακροφάγα

Αφρώδη κύτταρα

Μετανάστευση + πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών κυττάρων

Λεία μυϊκά αφρώδη κύτταρα

Μειωμένα επίπεδα HDL και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η HDL αποτελεί σημαντικό αντιοξειδωτικό και μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα NO συντηρώντας την αντιοξειδωτική κατάσταση των ενδοθηλιακών κυττάρων και μειώνοντας το σχηματισμό υπεροξειδωτικού ανιόντος⁴⁷.

Η HDL δρα προστατεύοντας από τη μεταφορά της λιποπολυσακχαριδάσης (Lipopolysaccharidase, LPC) από την οξειδωμένη LDL στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ως γνωστόν η LPC ευθύνεται για πολλές από τις αθηρογενετικές επιδράσεις της LDL, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής⁶⁸.

Επιπλέον η συνύπαρξη HDL και ενδοθηλιακών κυττάρων αυξάνει τη σύνθεση PGI₂. Συν τοις άλλοις η HDL αυξάνει το χρόνο ημίσειας ζωής της PGI₂ στο αίμα. Ταυτόχρονα αυξάνεται η συγκέντρωση ενδοκυτταρικού ασβεστίου. Ο πιθανός μηχανισμός αύξησης της σύνθεσης PGI₂ είναι ο εξής: Η HDL εφοδιάζει τα ενδοθηλιακά κύτταρα με το ένζυμο σύνθεσης του αραχιδονικού οξέος. Η παροχή αυτή είναι σημαντική γιατί τα ενδοθηλιακά κύτταρα από μόνα τους δεν το διαθέτουν. Ο μηχανισμός αυτός βέβαια αμφισβητείται από κάποιους⁴⁷.

Ακόμα η θρομβοξανή A₂ (TXA₂) είναι μια ακόμα προσταγλαδίνη η οποία παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σε αντίθεση όμως με την PGI₂, αποτελεί ουσία αγγειοσυσπαστική που ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια. Ο λόγος PGI₂/ TXA₂ πιστεύεται πως αποτελεί σημαντική ένδειξη της καρδιαγγειακής υγείας. Η HDL αποτελεί ρυθμιστή αυτής της ισορροπίας⁶⁸.

Ο παράγοντας PAF αποτελεί ενεργοποιητή αιμοπεταλίων. Η HDL φυσιολογικά αναστέλλει τη σύνθεση του. Σε διάφορες μελέτες στον άνθρωπο, τα επίπεδα HDL σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου. Μια ακόμα απόδειξη αυτού αποτελούν τα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand τα οποία σχετίζονται επίσης αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα HDL. Ως γνωστόν ο παράγοντας αυτός είναι ουσία που εκφράζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, απαραίτητη για την ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων σε απάντηση αγγειακού τραυματισμού⁴⁷.

Η HDL σχετίζεται επιπλέον με αυξημένη παραγωγή μεταλοπρωτεϊνών, οι οποίες εμφανίζουν αντιπηκτική δράση ενεργοποιώντας την αντιθρομβίνη III. Είναι ακόμα υπεύθυνη για την επαναφορά της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής PAI και TPA, όχι όμως με άμεσο τρόπο σε μελέτες που έχουν γίνει στον άνθρωπο⁷⁷.

Η HDL επιπλέον ρυθμίζει το pH του ενδοθηλίου, κάτι που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την ικανότητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων του. Αυτό πραγματοποιείται μέσω επίδρασης στην αντλία Na⁺/H⁺ και στις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις ασβεστίου. Γενικότερα η HDL ελεγχχει την ενδοκυτταρική συγκέντρωση ασβεστίου είτε αυξάνοντας την, είτε αποτρέποντας την υπερβολική αύξηση της. Με αυτόν τον τρόπο ρυθμίζει πολλές από τις προαναφερθείσες λειτουργίες του ενδοθηλίου⁴⁷.

Η HDL εμποδίζει τέλος την παραγωγή μορίων προσκόλλησης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και της έκφρασης του NF-κB⁴⁵.

Παρά την έκθεση σε υψηλά επίπεδα χοληστερόλης τα ενδοθηλιακά κύτταρα δε συσσωρεύουν χοληστερόλη με την ίδια ταχύτητα που συμβαίνει στα

αθηρωματικά λεία μυϊκά κύτταρα και στα μακροφάγα. Η HDL φαίνεται να ρυθμίζει τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου για την LDL⁶⁸. Είναι επομένως προφανές ότι τα μειωμένα επίπεδα HDL που εμφανίζονται σε άτομα που πάσχουν από καρδιαγγειακές νόσους σχετίζονται άμεσα με την πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας^{45,47}.

Οξειδωτικό stress και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Έρευνες σε πειραματικό επίπεδο έχουν δείξει ότι ο φυσικός τραυματισμός του ενδοθηλίου οδηγεί στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Για παράδειγμα, η υπέρταση, ο διαβήτης, η αυξημένη LDL χοληστερόλη, η μειωμένη HDL χοληστερόλη, το ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, συνοδεύονται από ανώμαλη ενδοθηλιακή φυσιολογία ακόμα και σε νεαρά ασυμπτωματικά άτομα ως προς την αθηροσκλήρωση⁴¹. Οι ποικίλοι μηχανισμοί που συνδέουν τους παραπάνω παράγοντες με την ενδοθηλιακή βλάβη είναι στην πλειοψηφία τους άγνωστοι. Ωστόσο, κοινό φαινόμενο που συναντάται σε όλες τις παραπάνω καταστάσεις, είναι το αυξημένο οξειδωτικό stress, το οποίο γι' αυτό το λόγο πιθανολογείται πως είναι σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁴⁵.

Οι μέχρι τώρα αποδείξεις υποστηρίζουν την άποψη ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου μπορούν και απορυθμίζουν την ευαισθησία στη λιποπολυσακχαριδάση, υποβαθμίζοντας έτσι τη σημασία της προφλεγμονώδους ενεργοποίησης των κυτταροκινών⁶².

❖ Πηγές ελεύθερων ριζών οξυγόνου

Εκτός από την **NOS** υπάρχουν πολλές άλλες πηγές ελεύθερων ριζών οξυγόνου στο αγγειακό τόιχωμα. Πιστεύεται ότι η οξειδωτική τροποποίηση της LDL παίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η **οξειδωμένη LDL** παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην διαταραγμένη ενδοθηλιακή αγγειοδιαστολή⁵⁴. Τα επιβλαβή αποτελέσματα της οξειδωμένης LDL στην ενδοθηλιακή λειτουργία ρυθμίζονται διαμέσου:

- της λυσοφωσφατιδυλοχολίνης
- της πρωτεϊνικής κινάσης C και
- των G-πρωτεϊνών⁵¹.

Ο TNFα είναι δυνατό να προκαλέσει από μόνος του ταχύτατη αύξηση των διακυτταρικών, ενδιάμεσων των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, αντιδρώντων⁶².

Τα αγγειακά κυτταρα, συμπεριλαμβανομένων των λείων μυϊκών κυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μακροφάγων, είναι δυνατό να παράγουν **υπεροξειδωτικό ανιόν** από ποικίλλες ενζυμικές πηγές, όπως είναι:

- η ξανθίνη/ξανθινική οξειδάση
- η NADH/NADPH οξειδάση

- η λιποξυγενάση
- η κυκλοοξυγενάση και
- η NOS⁸⁰.

Έχει φανεί ωστόσο ότι η βασική παραγωγή υπεροξειδωτικού ανιόντος ρυθμίζεται κυρίως από το οξειδωτικό σύστημα NADH/NADPH οξειδάση, ενώ η λιποξυγενάση προωθεί την παραγωγή υπεροξειδωτικού ανιόντος μέσω του ίδιο ενζυμικού συστήματος⁶⁶.

Η NADH/NADPH οξειδάση

Εδώ και λίγα χρόνια, έχει αποδειχτεί ότι τόσο το ενδοθήλιο όσο και τα λεία μυϊκά κύτταρα περιέχουν μεμβρανο-δεσμευτικές οξειδάσες οι οποίες επεξεργάζονται το NADH και το NADPH και αποτελούν υποστρώματα για τη μεταφορά ηλεκτρονίων με τελικό αποδέκτη το μοριακό οξυγόνο. Αυτές οι οξειδάσες παρουσιάζουν ομοιότητες με την οξειδάση του NADPH στα ουδετερόφυλλα⁸⁰.

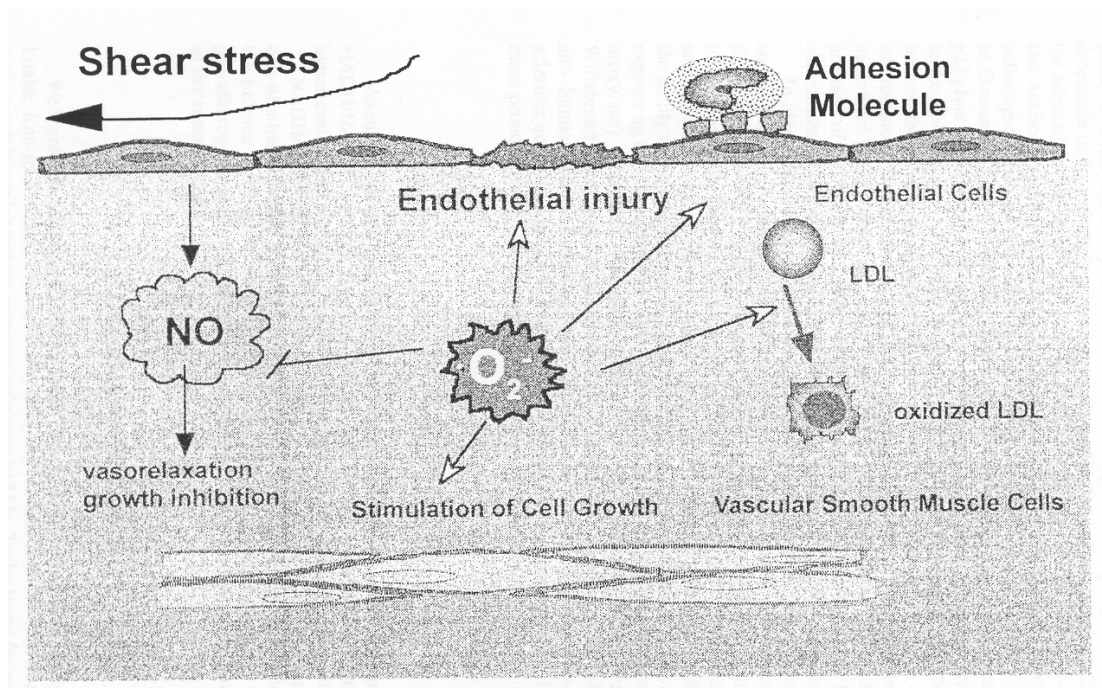
❖ Μηχανισμοί πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

1) Το οξειδωτικό stress οδηγεί σε οξείδωση της LDL, η οποία αναστέλλει την απελευθέρωση NO περισσότερο από τη γηγενή ή την μη οξειδωμένη LDL. Επιπρόσθετα, η LDL που έχει οξειδωθεί, προσλαμβάνεται ευκολότερα από υποδοχείς στα μακροφάγα, από ό,τι η γηγενής LDL. Οι κύριες πηγές οξειδωτικών ουσιών στο αθηροσκληρωτικό αγγείο είναι τα μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα⁷⁰. Πραγματικά, η υπερχοληστερολαιμία διεγείρει την δημιουργία υπεροξειδωτικών ανιόντων από τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, τα οποία προκαλούν περεταίρω οξείδωση της LDL. Ακόμη, τα υπεροξειδωτικά ανιόντα μπορούν να προκαλέσουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αναστέλλοντας τη δράση του NO³⁶.

2) Ακόμη, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου βλάπτουν την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω της άμεσης απενεργοποίησης του NO⁵⁴. Η ανισορροπία μεταξύ του NO και των ελεύθερων ριζών οξυγόνου είναι αποφασιστικής σημασίας για την έναρξη όσο και για την πρόοδο της αθηροσκληρωτικής διεργασίας⁸⁰ (Εικόνα 12).

3) Ένας ακόμη μηχανισμός με τον οποίο, το οξειδωτικό stress μπορεί να συμβάλλει στην αθηροσκληρωτική διεργασία, είναι μέσω της παραγωγής προ-φλεγμονωδών ρυθμιστών. Για παράδειγμα, η ενεργοποίηση προ-φλεγμονωδών μεταγραφικών παραγόντων, όπως είναι ο NF-κΒ, η ενεργοποιητική πρωτεΐνη (activator protein, AP-1) και ο παράγοντας απόκρισης στην πρόωρη αύξηση (early growth response factor, erg-1) γίνεται μέσω μηχανισμών ευαίσθητων στην οξείδωση στους οποίους εμπλέκεται το υπεροξειδίο του υδρογόνου³⁶. Επειδή τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης όπως το VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1, οι κυτταροκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες όπως ο CSF περιέχουν λειτουργικές αλληλουχίες DNA για τους προφλεγμονώδεις παράγοντες, κι έτσι η έκφραση τους προκαλείται μέσω της ενεργοποίησης αυτών των μεταγραφικών παραγόντων. Πράγματι ενεργοποίηση του NF-κΒ ανευρίσκεται στα τοιχωματικά λεία μυϊκά κύτταρα των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων⁶⁹.

4) Ο ενδοθηλιακός τραυματισμός που συνοδεύεται από οξειδωτικό stress και παραγωγή ελεύθερων ριζών, δεν ενεργοποιεί μόνο την όδο της κυκλοοξυγενάσης για τη σύνθεση προσταγλαδίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά και την ανεξάρτητη από αυτή την οδό, οδό σύνθεσης F₂-ισοπροστανοειδών, τα οποία είναι δυνητικά αγγειοσυσπαστικά και προκαλούν συνάθροιση αιμοπεταλίων. Το NO έχει φανεί ότι εμποδίζει την παραγωγή των F₂-ισοπροστανοειδών⁵⁶.



Εικόνα 12⁸⁰.

Δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου

Shear stress:	Διατμητική τάση
Adhesion molecule:	Μόριο προσκόλλησης
Endothelial injury:	Ενδοθηλιακός τραυματισμός
Endothelial cells:	Ενδοθηλιακά κύτταρα
Vasorelaxation:	Αγγειοδιαστολή
Growth inhibition:	Αναστολή της αύξησης
Stimulation of cell growth:	Διέγερση της κυτταρικής αύξησης
Oxidized LDL:	Οξειδωμένη LDL
Vascular smooth muscle cells:	Αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα

Διατμητική τάση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Το αρτηριακό τοίχωμα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα υπόκεινται σε μηχανικές και υδροστατικές πιέσεις, οι οποίες προέρχονται:

- α) από το αίμα που ρέει στο εσωτερικό των αγγείων
- β) από περιαγγειακές πιέσεις λόγω της κινητικότητας που παρατηρείται στο εσωτερικό του αγγείου κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου και
- γ) από τη διατμητική τάση που προκύπτει λόγω της αιματικής ροής του αγγείου⁵⁵.

Η βιολογική συμβολή των μηχανικών αυτών πιέσεων, φαίνεται ξεκάθαρα από την εκλεκτικό εντοπισμό των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων σε

συγκεκριμένα τμήματα στο εσωτερικό του αρτηριακού δένδρου παρά την επικράτηση των ίδιων συστηματικών, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων σε όλο το εύρος του⁵⁵.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αντιτίθενται στις δυνάμεις που ασκεί το αίμα στο αγγειακό τοίχωμα. Οι δυνάμεις αυτές εκφράζονται ως πίεση στην επιφάνεια του ενδοθηλίου ή ως διατμητική τάση η οποία επίσης δρά στην κυτταρική επιφάνεια⁶⁴.

Η διατμητική τάση, φαίνεται να έχει τη μεγαλύτερη αρνητική επίδραση στα συμβάντα που λαμβάνουν χώρα στην επιφάνεια επαφής μεταξύ αίματος και αγγειακού τοιχώματος⁵⁵.

Είναι αποδεδειγμένο, ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα ανταποκρίνονται περισσότερο σε αλλαγές της διατμητικής τάσης απ'ό,τι σε αλλαγές της πίεσης. Επιπλέον, είναι πλέον αποδεκτό από όλους ότι αθηροκλήρωση αναπτύσσεται συχνότερα σε περιοχές χαμηλής διατμητικής τάσης και όχι υψηλής όπως θεωρούσαν παλαιότερα. Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα σε ανακυκλούμενες ζώνες όπου διατηρείται μια σταθερή ροή αίματος^{64,81}.

Η διατμητική τάση ευνοεί την απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών, και μεταβάλλει τις κυτταρικές διεργασίες όπως την έκφραση γονιδίων, τον κυτταρικό μεταβολισμό και τη μορφολογία του κυττάρου⁵⁵.

❖ Μηχανισμοί πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Η φύση της αιματικής ροής, που έχει να κάνει με το αν η διατμητική και η στροβιλιώδης τάση είναι υψηλή ή χαμηλή, φαίνεται πως είναι αποφασιστικής σημασίας για το αν θα αναπτυχθούν αλλοιώσεις στα συγκεκριμένα αγγειακά τμήματα⁷³.

Όταν στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων ασκείται διατμητική τάση πολύ χαμηλής πίεσης, σε πειραματικό επίπεδο, μεταβάλλονται ταχύτατα:

α) το δυναμικό της μεμβράνης,

β) τα επίπεδα ενδοκυτταρικού ασβεστίου και

γ) ενεργοποιούνται ουσίες όπως ένα μόριο που ονομάζεται IP3⁵⁵.

Οι αλλαγές της αιματικής ροής μεταβάλλουν την εκφραστικότητα των γονιδίων που αφορούν σε στοιχεία τα οποία ανταποκρίνονται στη διατμητική τάση.

1) Για παράδειγμα το ICAM-1, PDGF και ο ιστικός παράγοντας των ενδοθηλιακών κυττάρων, διαθέτουν αυτά τα στοιχεία και η έκφραση τους αυξάνεται από μειώσεις της διατμητικής τάσης^{73,74}.

Τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την έκφραση του **ιστικού παράγοντα**, ο οποίος είναι ένας από τους ισχυρότερους διεγέρτες της παραγωγής θρομβίνης μέσω ενεργοποίησης του καταρρακτη των γεγονότων της πήξης, απορρυθμίζονται σε καταστάσεις χαμηλής διατμητικής τάσης. Με αυτόν τον τρόπο προωθείται η δημιουργία προθρομβωτικής ενδοθηλιακής επιφάνειας. Επομένως, σε καταστάσεις χαμηλής διατμητικής τάσης, οι αντιπηκτικοί μηχανισμοί παρεμποδίζονται ενώ αντίθετα ενεργοποιούνται προπηκτικές οδοί⁵⁵.

Γι'αυτό το λόγο, αλλαγές στην αιματική ροή, φαίνεται πως είναι κριτικής σημασίας για τον καθορισμό των αρτηριακών τμημάτων που είναι επιρρεπή σε αλλοιώσεις. Στα τμήματα αυτά λαμβάνει χώρα **ροή και προσκόλληση μονοκυττάρων και κυττάρων-T**, ως αποτέλεσμα της απορρύθμισης των

μορίων προσκόλλησης τόσο στα ενδοθηλιακά κύτταρα όσο και στα λευκοκύτταρα^{73,74}.

2) Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η διατμητική τάση διεγείρει σημαντικά την έκκριση **PGI₂** και **NO**, τα οποία αναστέλλουν τη συνάθροιση αιμοπεταλίων. Επιπρόσθετα έχει φανεί ότι η διατμητική τάση ρυθμίζει την παραγωγή της **θρομβομοδουλίνης** η οποία (μέσω της αλληλεπίδρασης με τις C και S πρωτεΐνες) απενεργοποιεί συγκεκριμένους πηκτικούς παράγοντες, διεγείρει την έκφραση του **TPA** και μειώνει την απελευθέρωση του **PAI-1**, προωθώντας κατ'αυτόν τον τρόπο και την ινοδύλωση⁵⁵.

3) Επιπρόσθετα, μια μείωση της διατμητικής τάσης των αγγείων προκαλεί αύξηση στη σύνθεση της **ET-1** και **μορίων προσκόλλησης** ταυτόχρονα με τη μείωση της σύνθεσης **NO**. Βλέπουμε έτσι, με ποιούς τρόπους η διατμητική τάση ευνοεί την ανάπτυξη των βλαβών της αθηρωμάτωσης^{2,81}.

Απελευθέρωση μορίων προσκόλλησης από το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο – P σελεκτίνη

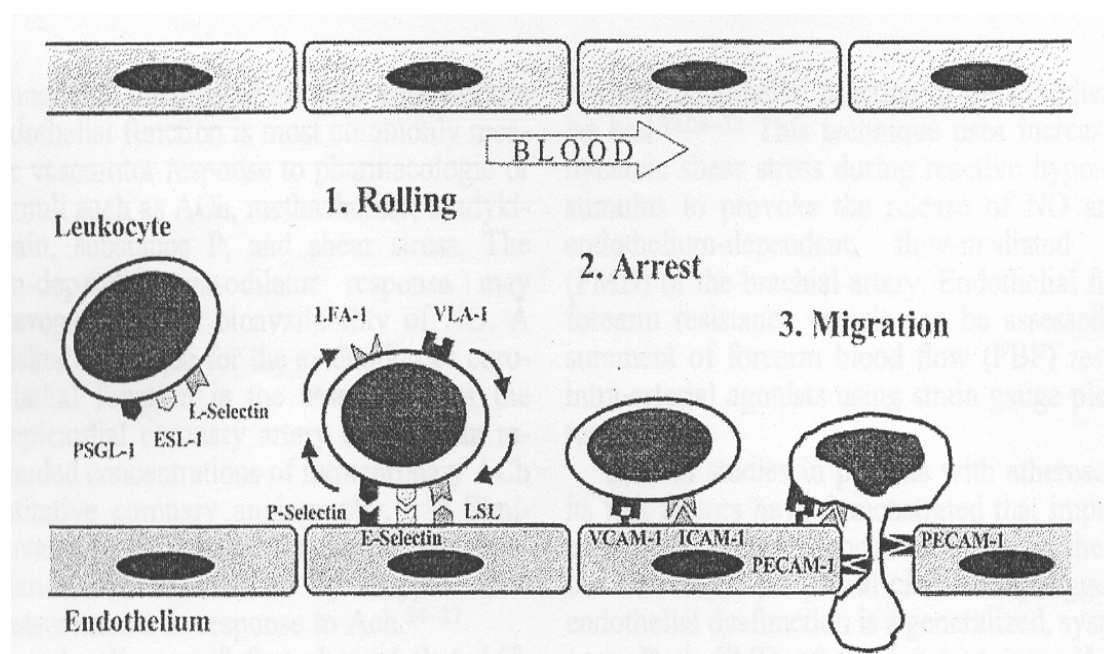
Ο ενδοθηλιακός κυτταρικός τραυματισμός, που σχετίζεται με αλλαγές στη διατμητική τάση και καθορίζεται από συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου, φαίνεται πως αποτελεί σημαντικό αρχικό γεγονός κατά την αθηρογένεση. Η επιφάνεια του δυσλειτουργικού ενδοθηλίου, λειτουργεί ως σημείο εισόδου για τα κυκλοφορούμενα φλεγμονώδη κύτταρα, όπως είναι τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα⁷³. Η μετανάστευση των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων διαμέσου του δυσλειτουργικού ενδοθηλίου, είναι σποτέλεσμα ταυτόχρονης επίδρασης κυκλοφορούντων και εκκρινόμενων ουσιών καθώς και διαφόρων κυτταρικών συστατικών του αγγειακού τοιχώματος⁴⁴ (Εικόνα 13).

Τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης αποτελούν παράγοντες απαραίτητους κατά την αθηροσκλήρωση και την επαναστένωση. Συγκεκριμένα η P-σελεκτίνη, έχει καθιερωθεί ως ένα σημαντικότατο σήμα τόσο των χρόνιων όσο και των οξέων αθηροσκληρωτικών περιπτώσεων⁷⁷. Η P-σελεκτίνη ανευρίσκεται τόσο στα ανενεργά αιμοπετάλια όσο και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Φτάνει γρήγορα στην επιφάνεια αυτών των κυττάρων, απαντώντας στην ενεργοποίηση από διάφορους αγωνιστές όπως είναι η θρομβίνη. Αυξημένη απελευθέρωση P-σελεκτίνης και ICAM-1 έχει φανεί στο ενδοθήλιο που επικαλύπτει την αθηρωματική πλάκα και όχι στο φυσιολογικό αγγειακό ενδοθήλιο ή στο ενδοθήλιο που επικαλύπτει ανενεργές ινώδεις πλάκες στεφανιαίων αρτηριών κατά τη νεκροψία ή μετά από αγγειακή επέμβαση⁷⁵. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει επιπλέον ότι το αντίσωμα ενάντια στην P-σελεκτίνη μπλοκάρει την πρόσδεση των μονοκυττάρων πάνω στο ενδοθήλιο αλλά όχι και στο αθηροσκληρωτικό αγγειακό τοίχωμα, δείχνοντας ότι η P-σελεκτίνη αποτελεί σημαντικό μόριο προσκόλλησης των μονοκυττάρων πάνω στην ενδοθηλιακή επιφάνεια⁴⁴.

Υψηλά επίπεδα P-σελεκτίνης συνδέονται με αυξημένη αγγειακή δραστηριότητα τόσο σε οξέα όσο και σε χρόνια περιστατικά αθηρωματικής νόσου. Για το λόγο αυτό αποτελούν αξιόπιστο δείκτη της χρόνιας αθηροσκλήρωσης⁷³. Σε πειράματα που έχουν γίνει, τα επίπεδα P-σελεκτίνης έχουν συσχετιστεί με τα επίπεδα β-θρομβογλοβουλίνης, που αποτελούν δείκτη ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, αλλά δεν υπήρξε συσχετισμός με τα

επίπεδα του παράγοντα von Willebrand και της διαλυτής θρομβομοδουλίνης που αποτελούν και τα δύο δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Επιπλέον η P-σελεκτίνη φαίνεται να ευνοεί και την προσκόλληση και αποκατάσταση των λεμφοκυττάρων πάνω στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο^{44,63}.

Συνοπτικά λοιπόν μπορούμε να πούμε ότι η P-σελεκτίνη φαίνεται να είναι σημαντική για την πρόσδεση μονοκυττάρων στο δυσλειτουργικό ενδοθήλιο και για την προκώληση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων στα μονοκύτταρα και στο ενδοθήλιο. Αυτά τα δύο γεγονότα, είναι κριτικής σημασίας για την έναρξη της αθηρογένεσης⁷¹. Παρόλες τις παραπάνω πολύτιμες πληροφορίες πολλές από τις οποίες έχουν αντληθεί από τα διαγονιδιακά ποντίκια, το πειραματόζωο αυτό δεν είναι ιδιαίτερα δημοφιλές για την επιτυχημένη μελέτη του αγγειακού τραυματισμού και της επαναστένωσης εξαιτίας των τεχνικών δυσκολιών που προκύπτουν για την πρόκληση ενδοθηλιακού τραυματισμού σε αυτά τα τόσο μικρά ζώα⁴⁴.



Εικόνα 13⁽⁵⁾.

Μοντέλο της προσκόλλησης και μετανάστευσης λευκοκυττάρων διαμέσου του ενδοθηλίου. Η αρχική αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και η κύληση των λευκοκυττάρων πάνω στην ενδοθηλιακή επιφάνεια, ρυθμίζεται κατά κύριο λόγο από μόρια της οικογένειας των σελεκτίνων. Ακολουθεί ισχυρή προσκόλληση καθώς τα λευκοκύτταρα ακολουθούν χημειοελκτικά σήματα που προέρχονται από το ενδοθήλιο, η οποία ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση διαφόρων ιντεγκρινών (LFA-1, VLA-1) με ενδοθηλιακά μόρια κυτταρικής προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1). Η μετανάστευση στο υποαυλικό τμήμα εξαρτάται από χημειοτακτικούς παράγοντες και απαιτεί την αλληλεπίδραση του (PECAM-1) που εκφράζεται στην ενδοθηλιακή επιφάνεια με το αντιστοιχο αντιγόνο του στα λευκοκύτταρα και με τη συμμετοχή ιντεγκρινών.

ESL-1= συνδέτης E-σελεκτίνης
LSL= συνδέτης L-σελεκτίνης
PSGL-1= συνδέτης της γλυκοπρωτεΐνης της P-σελεκτίνης

Blood: Αίμα

Leukocyte: Λευκοκύτταρο

Rolling: Περιστροφή

Arrest: Πρόσδεση

Migration: Μτανάστευση

Endothelium: Ενδοθήλιο

Ανάπτυξη αυξητικών μηχανισμών από το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο

Όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα δυσλειτουργούν, εμφανίζουν ιδιότητες αγγειοσυσπαστικές, ευνοώντας ταυτόχρονα αυξητικές διαδικασίες, γεγονότα που αντιτίθενται στη φυσιολογική του δράση που είναι, ως γνωστόν, αγγειοδιασταλτική και ανασταλτική της αύξησης. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν μεγάλο αριθμό αυξητικών παραγόντων όπως τον PDGF και τον FGF⁴⁴.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες το ενδοθήλιο δεν αναγεννάται, παρά μόνο κατόπιν τραυματισμού. Σε αυτήν την περίπτωση η αναγέννηση του ενδοθηλίου συνδυάζεται με ταυτόχρονη διαταραγμένη παραγωγή αυξητικών παραγόντων. Συμπερασματικά λοιπόν φαίνεται ότι το αναγεννημένο ενδοθήλιο και γενικότερα το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο εκτρέπεται από το φυσιολογικό ανασταλτικό του ρόλο σε ρόλο ενεργοποιητή της αύξησης και μετανάστευσης λείων μυϊκών κυττάρων. Αποτέλεσμα αυτού είναι η αθηρωματική πλάκα⁶⁷.

Ο μηχανισμός απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων σε σχέση με τη στεφανιαία νόσο

Έχουν πιστοποιηθεί δύο τύποι κυτταρικού θανάτου, ανάλογα με τους μηχανισμούς με τους οποίους πραγματοποιούνται, τη σειρά των γεγονότων που ακολουθείται, τη βιοχημική και μορφολογική διαφοροποίηση. Οι δύο αυτοί τύποι είναι η νέκρωση και η απόπτωση. Η απόπτωση αποτελεί έναν προγραμματισμένο, ενεργητικό τύπο κυτταρικού θανάτου που πραγματοποιείται με υψηλή εξειδίκευση, πολύπλοκους μηχανισμούς και γι' αυτό το λόγο διαφέρει από τη νέκρωση που χαρακτηρίζεται ως ενζυμική πέψη του κυττάρου. Με το μηχανισμό της απόπτωσης καθίσταται δυνατή η απομάκρυνση κυττάρων που είναι εξαιρετικά τραυματισμένα. Ενεργοποιείται με αφορμή διάφορους τύπους διεγέρσεων όπως είναι, βλάβη στο DNA, διακυτταρικός τραυματισμός, τοξίνες και εξωκυτταρικά σήματα⁸².

Τα τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι η απόπτωση ενδέχεται να παίζει κάποιο ρόλο στην παθοφυσιολογία της στεφανιαίας αθηροσκληρωτικής νόσου και στη μοσχευματική αγγειοπάθεια. Αυτό φάνηκε από την αυξημένη έκφραση μορίων που εμπλέκονται στην απόπτωση σε αθηροσκληρωτικούς ιστούς. Αγγειοδραστικοί παράγοντες όπως το **NO**, η **ET-1** και η **αγγειοτασίνη II**, το **C-νατριουρητικό πεπτίδιο**, οι οποίοι μεταβάλλονται κατά την αθηροσκλήρωση, ρυθμίζουν την απόπτωση των ενδοθηλιακών και αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων⁸².

Οι παράγοντες αυτοί, που αποτελούν ρυθμιστές των μηχανισμών της απόπτωσης λειτουργούν ως εξής.

- Το **NO**, που είναι σημαντικός ρυθμιστής της αγγειοδιαστολής, αναστέλλει τη συνάθροιση αιμοπεταλίων και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, απορυθμίζει έναν υποδοχέα που ονομάζεται Fas προκαλώντας απόπτωση στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα.

- Το **C-νατριουρητικό πεπτίδιο**, προκαλεί επίσης το φαινόμενο της απόπτωσης στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα.
- Η **αγγειοτασίνη-II**, που είναι μιτογόνο και αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο, ανταγωνίζεται την προκαλούμενη από το NO απόπτωση.
- Η **ET-1**, επίσης αντισταθμίζει τους ενεργοποιητές της απόπτωσης και ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της συνδέεται με αυξημένη συχνότητα απόπτωσης⁷⁵.

Γενικά μπορούμε να πούμε ότι οι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες φαίνεται να προκαλούν το φαινόμενο της απόπτωσης, ενώ αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες την αναστέλλουν. Γι' αυτό το λόγο, μια αναστολή για παράδειγμα της ET-1 από ανταγωνιστές των υποδοχέων της, αυξάνει τη συχνότητα του φαινομένου της απόπτωσης⁸¹. Γενικά θεωρείται ότι η ισορροπία μεταξύ αγγειοδιασταλτικών ουσιών, που είναι αναστολείς των αυξητικών διαδικασιών και των αγγειοσυσπαστικών ουσιών, που προωθούν την αύξηση, μπορεί να αφορά και την αποπτωτική διαδικασία⁷¹.

Στο μηχανισμό της απόπτωσης φαίνεται πως παίζει κάποιο ρόλο και η οξειδωμένη LDL. Η οξειδωμένη LDL προάγει το μηχανισμό της απόπτωσης αυξάνοντας σημαντικά τα επίπεδα ενδοκυτταρικού ασβεστίου. Στην αύξηση αυτή αντιτίθεται η HDL μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης με τα ενδοθηλιακά κύτταρα⁴⁷.

Ο ακριβής ρόλος της απόπτωσης στην παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου είναι ακόμα άγνωστος, αλλά ο στενός συσχετισμός της με παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο όπως είναι η υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία, δείχνει ότι εμπλέκεται ενεργά στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης. Επιπρόσθετα, η απόπτωση φαίνεται πως εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία συνδρόμων που αναπτύσσονται από τη στεφανιαία αθηροσκλήρωση συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της καρδιακής ανεπάρκειας⁸².

Δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί εάν η απόπτωση αποτελεί σύμπτωμα του τελευταίου σταδίου της αθηρωματικής νόσου ή σχετίζεται με τα πρώτα στάδια της αθηρογένεσης. Τα τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι η απόπτωση κατά την αθηροσκλήρωση συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση των αγγείων και ενδέχεται να παίζει προστατευτικό ρόλο ενάντια στον ανώμαλο κυτταρικό πολλαπλασιασμό⁷⁰.

Η επαναστένωση είναι μια ακόμα διεργασία, ταχέως κυτταρικού πολλαπλασιασμού στα αθηροσκληρωτικά αγγεία. Ένα σημαντικό μιτογόνο, ο **FGF**, εκφράζεται με μεγάλη συχνότητα κατά το φαινόμενο της επαναστένωσης κατά την πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος μετά από καταστροφή του ενδοθηλίου και στις ασταθείς αθηρωματικές πλάκες. Αναστολή της βασικής έκκρισης FGF, προκαλεί το φαινόμενο της απόπτωσης⁷⁵.

Η **χοληστερόλη** παρόλο που στην κανονική της μορφή δεν εμφανίζει άμεσα αγγειοτοξική δράση, παράγει διάφορα οξείδια τα οποία εμφανίζουν πολλαπλές τοξικές δράσεις στα αγγειακά τοιχώματα. Αυτά τα οξείδια της χοληστερόλης αναστέλλουν την ικανότητα προσκόλλησης και προάγουν το φαινόμενο της απόπτωσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα⁶⁸.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως και τα λεία μυϊκά κύτταρα, μπορεί να υποβληθούν στο φαινόμενο της απόπτωσης ως απάντηση στη δράση φλεγμονωδών ρυθμιστών. Η απώλεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, ευνοεί την ανάπτυξη θρομβογενετικής υπενδοθηλιακής επιφάνειας⁶⁸.

Οι ιϊκές μολύνσεις σε σχέση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη στεφανιαία νόσο

Οι ερπητοιοί, έχει φανεί ότι προκαλούν πιθανότατα την έναρξη του αρτηριακού τραυματισμού⁸³. Η θεωρία αυτή βασίστηκε σε έρευνες που είχαν πραγματοποιηθεί στα τέλη του 1970, όταν δείχθηκε ότι ένα συγκεκριμένο είδος ερπητοϊού μπορούσε να προκαλέσει αθηροσκλήρωση σε πειραματόζωα. Ακολούθησαν και άλλες έρευνες σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση καρδιάς ή αγγειοπλαστική, όπου εμφάνιζαν προχωρημένη αθηροσκλήρωση και επιβεβαιώθηκε ο ίδιος συσχετισμός και στον άνθρωπο. Το ίδιο έγινε και σε άλλες έρευνες όπου ανευρέθηκαν αντιγόνα και νουκλεϊκά οξέα του ιού, στα αγγεία που έφεραν αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις⁸⁴⁻⁸⁷.

1) Ο μηχανισμός με τον οποίο οι ερπητοιοί, και ειδικότερα ο κυτταρομεγαλός που συναντάται συχνότερα, προσβάλλουν τα αγγειακά κύτταρα και προκαλούν προχωρημένη αθηροσκλήρωση ιδίως σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, παραμένει αδιευκρίνιστος. Πιστεύεται από κάποιους ερευνητές ότι η προχωρημένη αθηροσκλήρωση που προκαλούν είναι αποτέλεσμα μιας χρόνιας ανοσολογικής απόκρισης. Η έναρξη της μπορεί να έχει γίνει, μέσω της **προβληματικής απελευθέρωσης των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας**. Η δράση αυτών αντικαθίσταται από το σχηματισμό κυτταροκινών που παράγονται από τα αγγειακά κύτταρα και από τα διηθούμενα λευκοκύτταρα. Την υπόθεση γύρω από αυτό το μηχανισμό στηρίζει το γεγονός ότι το στεφανιαίο ενδοθήλιο μπορεί να εκφράσει τα συγκεκριμένα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, προκαλώντας έτσι μια κυτταρική ανοσολογική απόκριση⁸⁵. Προκαλείται στη συνέχεια συνάθροιση μακροφάγων και Τ λεμφοκυττάρων, όπως είναι αναμενόμενο σε κάθε ανοσολογική φλεγμονώδη απάντηση. Είναι πιθανό, ο κυτταρομεγαλός μολύνοντας τα ενδοθηλιακά κύτταρα να απορρυθμίζει τη βασική έκφραση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας και να προωθεί κατ'αυτόν τον τρόπο τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και την πάχυνση του εσωτερικού χιτώνα του αγγείου, όπως φαίνεται από πειράματα. Επιπρόσθετα η μόλυνση των ενδοθηλιακών κυττάρων από τον κυτταρομεγαλοϊό φαίνεται να οδηγεί στην ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων⁸³.

2) Έχειδειχθεί ακόμα στον άνθρωπο, ότι ο κυτταρομεγαλός **αναστέλλει τον μηχανισμό της απόπτωσης** των ενδοθηλιακών κυττάρων.

3) Ο τραυματισμός των ενδοθηλιακών κυττάρων αποτελεί σύνηθες χαρακτηριστικό που συνοδεύει μια ιϊκή μόλυνση⁸³. Πληροφορίες από πειραματικά δεδομένα, δείχνουν ότι η μόλυνση των ενδοθηλιακών κυττάρων από ερπητοιο, σε πειραματικό επίπεδο, μπορεί και **αναστέλλει τις αντιπηκτικές τους λειτουργίες και προκαλεί προθρομβωτικές εκδηλώσεις**. Φαίνεται λοιπόν πως οι ερπητοιοί μπορούν να μεταβάλλουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, μέσω ενεργοποίησης ανοσολογικών και φλεγμονωδών οδών. Η μόλυνση των ενδοθηλιακών κυττάρων, μπορεί να αντιπροσωπεύει τον πιο κοινό τρόπο με τον οποίο, οι ιοί είναι δυνατό να μεταβάλλουν την ομοιόσταση⁸⁴.

Η μόλυνση από ερπητοιο μεταβάλλει τη φυσιολογική αντιθρομβωτική επιφάνεια του υγιούς ενδοθηλίου μέσω τριών μηχανισμών:

- α)** Αναστολή των αντιπηκτικών/αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων
- β)** πρόκληση προπηκτικών/προθρομβωτικών χαρακτηριστικών

γ) έμμεσα, αυξάνοντας τις δεσμευτικές θέσεις για τα φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια μπορούν να αλλάξουν τη θρομβοανθεκτική ενδοθηλιακή επιφάνεια, μέσω της έκκρισης κυτταροκινών³⁶.

Παρόλο που τα δεδομένα αυτά έχουν προκύψει κάτω από πειραματικές συνθήκες, υπάρχουν και ιστολογικές αποδείξεις που επιβεβαιώνουν αυτά τα φαινόμενα και σε πραγματικές συνθήκες⁸³.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα υπο φυσιολογικές συνθήκες συνθέτουν την **ηπαρινική θειϊκή πρωτεογλυκάνη**, την οποία και εκκρίνουν στην επιφάνεια τους. Η ηπαρινική θειϊκή πρωτεογλυκάνη αποτελεί αποφασιστικό στοιχείο για τη δέσμευση της αντιθρομβίνης III, η οποία είναι υπεύθυνη για την απενεργοποίηση διαφόρων πηκτικών πρωτεασών (θρομβίνη και ενεργοποιημένους πηκτικούς παράγοντες)⁸⁶. Η μόλυνση από ερπητοϊό, μειώνει σημαντικά την έκφραση της ηπαρινικής θειϊκής πρωτεογλυκάνης και της έκφρασης της από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Μειώνεται επίσης η έκφραση της **θρομβομοδουλίνης** στην ενδοθηλιακή επιφάνεια. Η μείωση της θρομβομοδουλίνης συσχετίζεται με μείωση της, εξαρτώμενης από τη θρομβίνη, ενεργοποίησης των **C πρωτεϊνών**. Το γεγονός αυτό επακόλουθα οδηγεί σε έναν μηχανισμό πρόκλησης του σχηματισμού θρομβίνης, μειώνοντας την ικανότητα των C πρωτεϊνών να απενεργοποιούν τους διάφορους πηκτικούς παράγοντες⁸⁷.

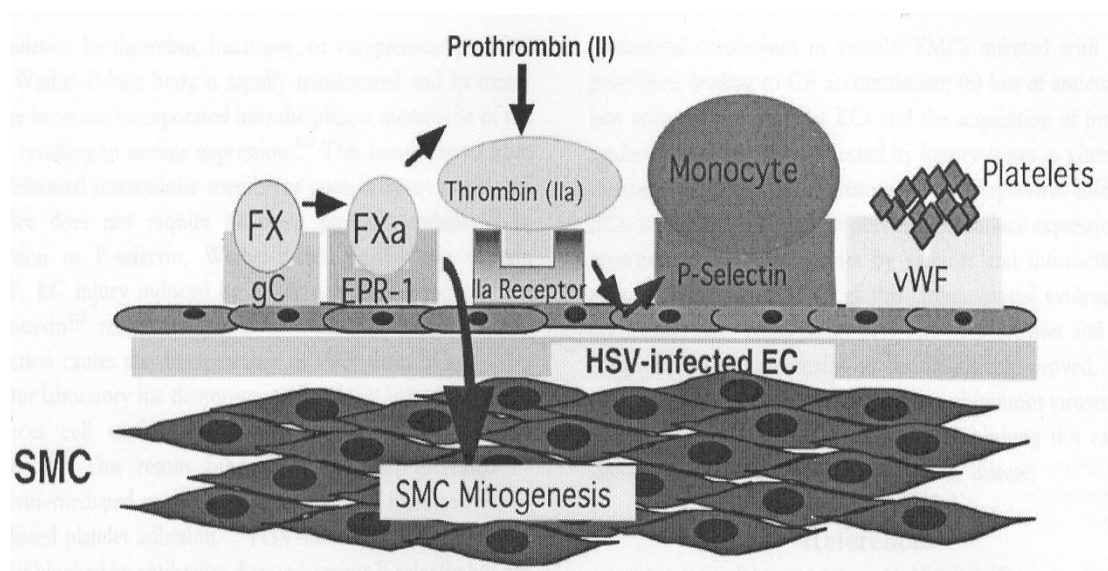
Όταν ο ερπητοϊός μολύνει τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αυτά οδηγούν στο σχηματισμό διπλής ή και τριπλής ποσότητας θρομβίνης από όση παράγουν τα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Η αυξημένη παραγωγή θρομβίνης οδηγεί σε μεγαλύτερη πρόσδεση αιμοπεταλίων πάνω στο μολυσμένο ενδοθήλιο. Η προκαλούμενη από τη θρομβίνη, παραγωγή **PGI₂**, αντίθετα είναι ιδιαίτερα μειωμένη. Έτσι, αναστέλλεται ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους το ενδοθήλιο παρεμποδίζει τη συγκόλληση αιμοπεταλίων⁸⁷. Ο ερπητοϊός προκαλεί επίσης έκφραση του **ιστικού παράγοντα** πάνω στην ενδοθηλιακή επιφάνεια. Ο ιστικός παράγοντας δεν εκκρίνεται φυσιολογικά από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά η απελευθέρωση του προκαλείται από ενδοτοξίνες ή κυτταροκίνες. Και ο κυτταρομεγαλοϊός επιπλέον, προκαλεί προθρομβωτική δραστηριότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων στον άνθρωπο, όπως προκύπτει από τη μείωση του χρόνου πήξης⁸³.

Ένας ακόμα μηχανισμός με τον οποίο ο ερπητοϊός συμβάλλει στην εμφάνιση προθρομβωτικού ενδοθλίου, είναι μέσω της αύξησης των δεσμευτικών θέσεων για τα φλεγμονώδη κύτταρα και τα αιμοπετάλια, πάνω στο ενδοθήλιο. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε υποκείμενη απελευθέρωση κυτταροκινών από τα προσκολλημένα φλεγμονώδη κύτταρα και επομένως σε προθρομβωτική ενδοθηλιακή επιφάνεια⁸³.

4) Επιρόσθετα, ο τραυματισμός του ενδοθλίου που μπορεί να προκληθεί από μόλυνση με ρικέτσια ή από ενδοτοξίνη, οδηγεί σε απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand. Ο ερπητοϊός, εκτός από την απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand (σε πενταπλάσια ποσότητα από ό,τι στα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα), οδηγεί και σε απελευθέρωση P-σελεκτίνης. Αποτέλεσμα αυτού είναι η αυξημένη προσκόλληση μονοκυττάρων που εξαρτάται από την P-σελεκτίνη και η αυξημένη συγκόλληση αιμοπεταλίων, η οποία ρυθίζεται από τον παράγοντα von Willebrand^{84,85}. Η προσκόλληση μονοκυττάρων που προκαλείται από τον ερπητοϊό, μπορεί να αποκλειστεί από αντισώματα για την P-σελεκτίνη, αλλά όχι από αντισώματα κατά του ELAM, ή άλλων μορίων προσκόλλησης λευκοκυττάρων. Το γεγονός

αυτό δείχνει, ότι η P-σελεκτίνη αποτελεί σημαντικό υποδοχέα μονοκυττάρων στο μολυσμένο από τον ερπητοϊό ενδοθήλιο^{36,87}.

Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 14) περιγράφεται ένας μοριακός μηχανισμός με τον οποίο ένας ιός μπορεί να ενεργοποιήσει τον καταρράκτη της πήξης. Ο ιός, ενεργεί ως δεσμευτικό μόριο για καποιον παράγοντα πήξης (παράγοντας X). Ο ταυτόχρονος σχηματισμός του ιστικού παράγοντα, μετετρέπει τον παράγοντα X σε παράγοντα Xα, ο οποίος δεσμεύεται σε έναν υποδοχέα των ενδοθηλιακών κυττάρων (ERP-1). Η δέσμευση αυτή απελευθερώνει ένα μιτογόνο σήμα προς τα λεία μυϊκά κύτταρα, διεγείρει την παραγωγή PDGF και σχηματίζει ένα ενεργό σύμπλεγμα προθρομβινάσης το οποίο και παράγει θρομβίνη. Η θρομβίνη, αφού προσδεθεί στον υποδοχέα της, επάγει την έκφραση P-σελεκτίνης (υποδοχέα μονοκυττάρων) και παράγοντα von Willebrand (υποδοχέα αιμοπεταλίων). Η προσκόλληση των φλεγμονωδών κυττάρων στο μολυσμένο από τον ιό ενδοθήλιο προωθεί, τον προθρομβωτικό φαινότυπο μέσω της απελευθέρωσης κυτταροκινών⁸³.



Εικόνα 14⁸⁷.

Πρόκληση προθρομβωτικής ενδοθηλιακής δραστηριότητας από ερπητοϊό

Το μοντέλο αυτό αναπαριστά κυτταρικούς μηχανισμούς με τους οποίους η μόλυνση του αγγειακού ενδοθηλίου από ερπητοϊό μπορεί να προκαλέσει έναν προθρομβωτικό και φλεγμονώδη φαινότυπο. Η μόλυνση από τον ιό, προκαλεί την παραγωγή Gp C (gC) από το ενδοθήλιο το οποίο λειτουργεί ως σημείο πρόσδεσης για τον πηκτικό παράγοντα (F) X. Ο παράγοντας X είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εμφανίζεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων στην ενεργή της μορφή, ως παράγοντας Xα, ο οποίος δεσμεύεται στον επιφανειακό κυτταρικό υποδοχέα του ERP-1. Με αυτόν τον τρόπο προκαλεί κυτταρική μιτογονική απόκριση και τη μετατροπή της προθρομβίνης (παράγοντας II) σε θρομβίνη (παράγοντας IIα). Η θρομβίνη, μετά από σύνδεση με τον υποδοχέα της, μπορεί να ξεκινήσει έναν καταρράκτη σημάτων που προκαλούν την έκφραση της P-σελεκτίνης στην κυτταρική επιφάνεια, έναν υποδοχέα μονοκυττάρων και ουδετεροφύλλων, τον παράγοντα von Willebrand, ο οποίος λειτουργεί ως υποδοχέας αιμοπεταλίων. Πιστεύεται ότι η δέσμευση διαφόρων φλεγμονωδών κυττάρων, αιμοπεταλίων και η υποκείμενη απελευθέρωση κυτταροκινών και φλεγμονωδών ρυθμιστών ενισχύει περισσότερο των καταρράκτη σημάτων.

EC:	Ενδοθηλιακά κύτταρα
vWf:	Παράγοντας von Willebrand
Prothrombin II:	Προθρομβίνη II
Thrombin:	Θρομβίνη II
Monocyte:	Μονοκύτταρο
Platelets:	Αιμοπετάλια
P-selectin:	Π-σελεκτίνη
HSV-infected EC:	Ενδοθηλιακό κύτταρο μολυσμένο από ερπητοϊό
SMS mitogenesis:	Μιτογένεση λείων μυϊκών κυττάρων

Τα αυτοάνοσα νοσήματα σε σχέση με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη στεφανιαία νόσο

Πιστεύεται ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί ισχυρή απόκριση στην εκτεταμένη αγγειακή φλεγμονή. Για το λόγο αυτό, έχει παρατηρηθεί ότι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, επιτυγχάνουν πολύ σημαντική βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁹⁵.

Το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο αποτελεί φαινόμενο των πρώτων σταδίων της αυτοάνοσης ρευματοειδούς νόσου καθώς και άλλων αυτοάνοσων νόσων όπως είναι το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο κλπ. Μπορεί επίσης να έχει κάποιο ρόλο και στα τελευταία στάδια αυτών των νόσων. Αυτό μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση αθηροσκλήρωσης και στη μετέπειτα εμφάνιση στεφανιαίας νόσου⁹⁵.

Επιπρόσθετα όμως, η ρευματοειδής αρθρίτιδα συνδέεται με παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο όσο και ο υπόλοιπος πληθυσμός ή και σε μεγαλύτερο βαθμό ορισμένες φορές εξαιτίας του τρόπου ζωής αυτών των ατόμων. Τέτοιοι παράγοντες κινδύνου είναι, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, η παχυσαρκία, η θεραπεία με στεροειδή, το κάπνισμα. Τέλος η νεφρική ανεπάρκεια που παρατηρείται στα τελευταία στάδια συνδέεται με την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁹⁶.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί συχνό εύρημα στα περιστατικά αγγειίτιδας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται κατά την αγγειίτιδα που προκύπτει από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι σε πολλά σημεία όμοια με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που εμπλέκεται στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου⁹⁶.

Ένας παράγοντας που πιστεύεται ότι προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κατά τις αυτοάνοσες φλεγμονώδεις νόσους είναι ο TNFα. Αποτελεί μια κυτταροκίνη που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα τόσο σε χρόνιες όσο και σε οξείες φλεγμονώδεις νόσους. Επιπλέον η CRP, η πιο συχνά μετρούμενη πρωτεΐνη οξείας φάσης, όχι μόνο αποτελεί προβλεπτικό μέσο μελλοντικών στεφανιαίων επεισοδίων, αλλά φαίνεται να σχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επίσης η απελευθέρωση σφιγκολιπιδίων αποτελεί σημαντικό γεγονός για την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη φλεγμονώδη κυτταρική προσκόλληση. Αυτό φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με την πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε καταστάσεις εκτεταμένης φλεγμονής⁹⁶.

Η εξέταση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στα αυτοάνοσα νοσήματα σε σχέση με φυσιολογικά άτομα, μπορεί να βοηθήσει στην αντίληψη των μηχανισμών ανάπτυξης του αθηρώματος. Αυτό αποτελεί ένα ταχέως εξελισσόμενο πεδίο έρευνας με πολλά ακόμα αναπάντητα ερωτήματα^{95,96}.

Μηχανισμοί πρόκλησης μυοκαρδιακής ισχαιμίας από το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο

1) Η φυσική δραστηριότητα και η πνευματική προσπάθεια συνοδεύονται από απελευθέρωση νορεπινεφρίνης. Υπο φυσιολογικές συνθήκες το ενδοθήλιο απελευθερώνει NO ως απάντηση στην έκκριση νορεπινεφρίνης, εξισορροπώντας έτσι την αγγειοσυσπαστική της δράση στα υποκείμενα λεία

μυϊκά κύτταρα. Σε περίπτωση όμως ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, το αγγείο καθίσταται περισσότερο ευαίσθητο στη συσπαστική δράση της νορεπινεφρίνης. Επιπλέον η άσκηση καθώς και η **έκθεση στο κρύο**, ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και αυξάνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών. Το γεγονός αυτό φυσιολογικά προκαλεί αγγειοδιαστολή, σε περίπτωση όμως δυσλειτουργικού ενδοθηλίου ασθενών με αθηροσκληρωτικές στεφανιαίες αρτηρίες παρατηρείται απρόσμενη αγγειοσύσπαση⁹. Η δυσλειτουργία στους μηχανισμούς αγγειοδιαστολής του ενδοθηλίου, μπορεί να παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε ασθενείς με στένωση των στεφανιαίων αγγείων. Έτσι η ενδοθηλιακή αγγειοδιασταλτική δυσλειτουργία αποτελεί πιθανότατα συνδετικό κρίκο μεταξύ της στένωσης των αγγείων και της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και εξηγεί επεισόδια στηθάγχης που σχετίζονται με καθημερινές δραστηριότητες⁷⁵.

Το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών προκαλεί αγγειοσύσπαση ως απάντηση σε ουσίες (π.χ σεροτονίνη) που εκκρίνονται κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Με αυτόν τον τρόπο συμβάλλουν στην ανάπτυξη μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Επιπλέον, αυτό επιτυγχάνεται από το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο και μέσω της διαταραχής που προκαλείται στη ρύθμιση της στεφανιαίας αιματικής ροής σε όλο το εύρος του στεφανιαίου αγγειακού δένδρου⁶⁷.

Η συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ του εύρους της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της αδυναμίας αύξησης της αιματικής ροής κατά την έκθεση στο κρύο, ή λόγω κάποιου άλλου ερεθίσματος, σε αθηροσκληρωτικούς ασθενείς είναι ιδιαίτερα στενή. Το γεγονός αυτό αποτελεί ισχυρή απόδειξη ότι η ενδοθηλιακή λειτουργία στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία αποτελεί σημαντικό παράγοντα ρύθμισης της στεφανιαίας κυκλοφορίας κυρίως σε καταστάσεις αυξημένων μεταβολικών αναγκών. Η διαταραχή του τόνου των αγγείων αντίστασης λόγω μεταβολικών παραγόντων είναι πιθανό να αποτελεί σημαντικό μηχανισμό μέσω του οποίου η διαταραχές της ενδοθηλιακής λειτουργίας κατά την αθηροσκλήρωση οδηγούν στην ανάπτυξη μυοκαρδιακής ισχαιμίας⁶⁹.

Επιπλέον η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προωθεί την αιμοπεταλιακή σύνάθροιση στις μικρές αρτηρίες, καθώς εξασθενεί η ιδιότητα του NO να αναστέλλει την αιμοπεταλιακή συγκόλληση⁷⁰.

Μια ανώμαλη αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής κατά τη διάρκεια άσκησης οδηγεί στην εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας και στηθάγχης προσπάθειας, που είναι τα κυριότερα συμπτώματα της στεφανιαίας καρδιακής νόσου. Το NO αλληλεπιδρά με την αδενosίνη, διαύλους ATP/K και προστανοϊδή, συμβάλλοντας στην αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριών. Το ερώτημα είναι κατά πόσον η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όσον αφορά τους παραπάνω μηχανισμούς, συμβάλλει στην εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας και δεύτερον, κατά πόσον αυτό το γεγονός έχει την ίδια επίδραση στη στεφανιαία μακρο- και μικρο-κυκλοφορία⁶.

❖ Στεφανιαία μακροαγγειοπάθεια

Στην στεφανιαία αθηροσκλήρωση η βασική έκκριση NO ανευρίσκεται μειωμένη. Ωστόσο το εύρος αυτής της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας δε συνδέεται ευθέως ανάλογα με το πάχος της αθηρωματικής πλάκας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί πιθανότατα πολύ πρώιμο γεγονός κατά την ανάπτυξη στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης, αφού είναι εμφανής σε άτομα που φέρουν παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αλλά φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες κατά την αγγειογραφία⁶. Όλα τα μέχρι τώρα διαθέσιμα στοιχεία συνηγορούν στην άποψη ότι η εξαρτώμενη από το NO ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμφανίζεται από πολύ νωρίς κατά την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου και στην περίπτωση σημαντικού βαθμού στένωσης των αρτηριών αυτή μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας⁶⁷. Εκτός από την στένωση ένα ακόμη ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της στεφανιαίας μακροαγγειοπάθειας αποτελεί ο σπασμός των στεφανιαίων αγγείων. Παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστο το κατά πόσον η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO επηρεάζει την εμφάνιση σπασμού των στεφανιαίων αγγείων⁷⁵.

❖ Στεφανιαία μικροαγγειοπάθεια

Στους ασθενείς με στεφανιαία μικροαγγειοπάθεια έχει επισημανθεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην περιοχή των στεφανιαίων αγγείων αντίστασης. Το ερώτημα εδώ είναι κατά πόσον η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε μυοκαρδιακή ισχαιμία αυτούς τους ασθενείς, απουσία στένωσης των στεφανιαίων αγγείων και να εξηγηθεί έτσι η εμφάνιση στηθάγχης προσπάθειας⁹.

Σε κάποιες έρευνες στηθάγχη προσπάθειας παρουσιάστηκε τόσο σε ασθενείς με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου όσο και σε ασθενείς με υγιές ενδοθήλιο. Επομένως σύμφωνα με αυτές, δεν υπάρχει αποδεδειγμένη συσχέτιση μεταξύ ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, και στηθάγχης σύμφωνα με τις έρευνες αυτές. Ωστόσο κάποιες άλλες δείχνουν να υπάρχει μια τέτοια συσχέτιση. Μάλιστα η πλειοψηφία των μέχρι τώρα δεδομένων υποστηρίζει την ταυτόχρονη συνύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και στηθάγχης. Αυτό που ακόμα δεν έχει ξεκάθαρα αποδειχτεί είναι το κατά πόσον η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα παθογένεσης υπεύθυνο για την εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας και στηθάγχης σε αυτούς τους ασθενείς^{9,38}.

Επειδή η αγγειοσύσπαση των μεγάλων επικαρδιακών αγγείων και των μικρών στεφανιαίων αρτηριών αντίστασης είναι συνέπεια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ως απόκριση σε φυσιολογική διέγερση, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των στεφανιαίων αρτηριών φαίνεται να συμβάλλει στην ανάπτυξη στηθάγχης προσπάθειας. Επιπλέον, η προβληματική ενδοθηλιακή λειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, οδηγεί σε μειωμένη αύξηση της παροχής αίματος στο μυοκάρδιο, σε καταστάσεις αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων. Γι'αυτό το λόγο, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, μπορεί να προκαλέσει από μόνη της μυοκαρδιακή ισχαιμία, ακόμα και απουσία στένωσης των μεγάλων επικαρδιακών αγγείων που να εμποδίζει την αύξηση της ροής. Πράγματι, η ενδοθηλιακή

δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, είναι έκδηλη σε ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη. Από την άλλη πλευρά όμως υπάρχει διαφωνία γύρω από το ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην παθογένεση των σπασμών των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς με αγγειοσπαστική στηθάγχη⁶³.

Εκτός από τη συμβολή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην εξέλιξη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, ενδέχεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και σε οξέα στεφανιαία σύνδρομα, όπως είναι η ασταθής στηθάγχη και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα σύνδρομα αυτά χαρακτηρίζονται από διάρρηξη της αθηρωματικής πλάκας και διαβρώσεις προκαλούμενες από τη συνάθροιση αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου. Το ενδοθήλιο έχει ιδιαίτερη σημασία στο να ρυθμίζει αυτά τα γεγονότα, αφού η ύπαρξη δυσλειτουργίας σε αυτό προκαλεί αγγειοσύσπασση ως απάντηση στα αιμοπεταλιακά προϊόντα, που μπορεί να οδηγήσει σε διάρρηξη της αθηρωματικής πλάκας. Έτσι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό πράγοντα για την εξέλιξη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και η εξάλειψη της συνιστά έναν από τους πρωτεύοντες θεραπευτικούς στόχους για την μακροπρόθεσμη μείωση της συχνότητας αυτών των κλινικών επεισοδίων³⁸.

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ενδιαφέρων είναι ο ρόλος του ενδοθηλίου στην πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος κατά τη φάση της ανάρρωσης μετά από αγγειακή επέμβαση. Έρευνες σε ζώα σχετικά με το φαινόμενο της επαναστένωσης του αυλού των αγγείων μετά από αγγειοπλαστική, έδειξαν ότι σε περιοχές όπου το ενδοθήλιο έχει αναγεννηθεί ταχύτατα έχει παρατηρηθεί μικρότερη στένωση του αυλού από ότι σε περιοχές που η αναγέννηση του ενδοθηλίου καθυστέρησε να γίνει ή δεν ολοκληρώθηκε. Αυτή η ιδιότητα του ενδοθηλίου το καθιστά πολύ σημαντικό για την πρόληψη της στένωσης του αγγειακού αυλού, αφού ρυθμίζει τη διαδικασία ανάρρωσης μετά από κάθε επέμβαση^{67,81}. Παρόλα αυτά ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συχνά εμφανίζεται σε περιοχές αναγεννημένων ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτή η βλάβη της ενδοθηλιακής λειτουργίας μπορεί να θεωρηθεί ως ένας από τους σημαντικότερους ρυθμιστές της διαδικασίας επαναστένωσης του αγγείου⁶⁷.

Σε ορισμένα πειραματόζωα, μετά από αγγειοπλαστική, έχει παρατηρηθεί **συγκόλληση αιμοπεταλίων και ουδετεροφίλων**. Το ίδιο έχει φανεί και στις στεφανιαίες αρτηρίες ασθενών με σταθερή στηθάγχη, που υποβάλλονται σε θεραπεία. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των ουδετεροφίλων στο μπλοκάρισμα και τη σύσπασση των αγγείων, δημιουργώντας ισχαιμικά επεισόδια⁵⁴.

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία της στεφανιαίας κυκλοφορίας εμφανίζεται και μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Είναι άγνωστο μέχρι στιγμής το κατά πόσον αυτή η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συγκεκριμένης αρτηρίας μπορεί να επηρεάσει τη μυοκαρδιακή λειτουργία της περιοχής την οποία η αρτηρία αυτή τροφοδοτεί. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αναπτύσσεται κυρίως στην στεφανιαία μικροκυκλοφορία, στο στεφανιαίο φλεβικό ενδοθήλιο. Εκεί παρατηρείται **συγκόλληση λευκοκυττάρων** και σύγχρονη **απελευθέρωση**

ελεύθερων ριζών οξυγόνου⁶. Τα γεγονότα αυτά παίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο, καθώς οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου απενεργοποιούν το NO. Επιπρόσθετα της ήδη **μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του NO** στην περιοχή αυτή, το γεγονός αυτό αυξάνει την ευαισθησία των στεφανιαίων αρτηριών σε αγγειοσυσπαστική διέγερση. Επιπλέον εμποδίζεται η προστατευτική δράση του NO απέναντι στη συγκόλληση ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο⁶⁶.

Διάφοροι μηχανισμοί μπορούν να εξηγήσουν τον ενδοθηλιακό τραυματισμό που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες. Τα ανιόντα υπεροξειδίου μπορούν αμέσως μετά την παραγωγή τους να απενεργοποιήσουν απευθείας το NO. Η μειωμένη παραγωγή του NO οδηγεί σε εξέλιξη οξείας φλεγμονώδους απάντησης. Επιπρόσθετα, οι ελεύθερες ρίζες προωθούν άμεσα την ταχύτατη προσκόλληση ουδετεροφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μέσω ενεργοποίησης της έκκρισης μορίων προσκόλλησης, όπως είναι οι σελεκτίνες ή το ICAM-1. Η συνδυασμένη δράση του NO και της αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών ενισχύουν την προσκόλληση ουδετεροφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα θέτοντας τις βάσεις του ενδοθηλιακού τραυματισμού⁸⁸.

Τα γεγονότα αυτά αναδεικνύουν την ιδιαίτερη παθογενετική σημασία της εξαρτώμενης από το NO ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μετά από ισχαιμία. Ακόμη κατά τη μυοκαρδιακή ισχαιμία, η **πτώση του pH** στη νεκρωμένη περιοχή δημιουργεί ένα όξινο περιβάλλον το οποίο οδηγεί σε σχηματισμό NO χωρίς τη μεσολάβηση eNOS. Το γεγονός αυτό εξηγεί την μικρή αύξηση στην παραγωγή μεταβολιτών του NO αμέσως μετά την αποκατάσταση του μυοκαρδίου, ενώ από την άλλη πλευρά, η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη ρύθμιση του στεφανιαίου αγγειακού τόνου δεν έχει αποκατασταθεί αρκετές μέρες μετά⁶.

Η δυσλειτουργία αυτή είναι πιθανό να οφείλεται αφενός στον αναστρέψιμο ισχαιμικό τραυματισμό του στεφανιαίου ενδοθηλίου και αφετέρου στη μείωση των αγγειοδιασταλτικών αποθεμάτων της αποφραγμένης περιοχής. Μάλιστα αυτή η εξασθένηση των αγγειοδιασταλτικών ιδιοτήτων εντοπίζεται όχι μόνο στην αποφραγμένη περιοχή, αλλά και στις γειτονικές περιοχές του μυοκαρδίου που δε φέρουν αρτηρίες με στένωση. Έχουν πραγματοποιηθεί λίγες σχετικά έρευνες γύρω από τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στα οξέα στεφανιαία επεισόδια. Στη στηθάγχη προσπάθειας έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα ανακυκλούμενων φλεγμονωδών παραγόντων, όπως είναι η **C-αντιδρώσα πρωτεΐνη**. Δεν είναι ακόμα σαφές κατά πόσον αυτό το φαινόμενο αποτελεί παράλληλο γεγονός στα οξέα στεφανιαία επεισόδια, ή αιτιολογικό παράγοντα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη στεφανιαία κυκλοφορία⁸⁸.

Όλα παντως τα μέχρι τώρα δεδομένα συνηγορούν στην άποψη ότι η στεφανιαία ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμβάλλει στην επιδείνωση τη μυοκαρδιακής ισχαιμίας κατά τα οξέα στεφανιαία επεισόδια⁶.

Ακόμη, η αυξημένη σύνθεση ET-1, η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων της, πέρα από τη μειωμένη σύνθεση NO, ευθύνονται για την παρατεταμένη ισχαιμία και τις βλάβες κατά την επαναιμάτωση που προκύπτουν μετά από αυτήν².

Μετά από αγγειοπλαστική, ανευρίσκονται ιδιαίτερα αυξημένες οι συγκεντρώσεις ADMA παράλληλα με την εμφάνιση προβληματικής ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής. Μάλιστα τα επίπεδα της ADMA σχετίζονται ανάλογα με το επίπεδο εξασθένησης των αγγειοδιασταλτικών μηχανισμών⁴².

Μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανευρίσκεται τέλος αυξημένη και η απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand³⁸.

Μια ώρα μετά την επαναιμάτωση οι ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παραμένει διαταραγμένη σε πολύ υψηλό ποσοστό λόγω των διαταραχών που έχουν προκύψει στην επανοξυγόνωση και στην αθρόα απελευθέρωση ελεύθερων ριζών. Τρεις μήνες μετά η ενδοθηλιακή λειτουργία παραμένει διαταραγμένη κυρίως ως προς την αγγειοσύσπαση και τη συνάθροιση αιμοπεταλίων. Επίσης παρατηρείται αυξημένη τάση προσκόλλησης αιμοπεταλίων, λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων και κατα συνέπεια απελευθέρωση αγγειοσυσπαστικών και αυξητικών παραγόντων. Η σοβαρότητα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας εξαρτάται από το ποσοστό επαναφοράς της αιμάτωσης και τον τρόπο που αυτή πραγματοποιείται^{2,38}.

Συνήθως, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μετά την επανέκχυση δεν αποτελεί παροδικό φαινόμενο αφού παραμένει για τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες σε πειραματικά μοντέλα. Ωστόσο, ενώ η οξεία δυσλειτουργία είναι συνέπεια δομικού τραυματισμού των ενδοθηλιακών κυττάρων, οι χρόνιες αλλαγές είναι μάλλον απόρροια δυσλειτουργίας του αναγεννημένου ενδοθηλίου⁸⁸.

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κατά την μοσχευματική αθηροσκλήρωση

Μια από της κυριότερες μακροπρόθεσμες επιπλοκές μετά από μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί η ταχεία στεφανιαία αθηροσκλήρωση. Μόλις δύο μήνες μετά τη μεταμόσχευση διαγιγνώσκεται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των επικαρδιακών αγγείων. Από την άλλη πλευρά οι στεφανιαίες αρτηρίες αντίστασης φαίνεται να έχουν φυσιολογική απόκριση στην ακετυλοχολίνη μέχρι και ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των επικαρδιακών αρτηριών συνοδεύεται από ανάπτυξη στένωσης των στεφανιαίων αγγείων⁶. Τα τμήματα αυτά των στεφανιαίων αρτηριών που εμφανίζουν αυτή την πάχυνση του εσωτερικού τους χιτώνα μέσα σε ένα χρόνο από τη μεταμόσχευση, εμφανίζουν και παθολογική αγγειοσύσπαση μετά από χορήγηση ακετυλοχολίνης. Δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο το κατά πόσον αυτό αποτελεί ένα ανοσολογικό φαινόμενο που συνοδεύεται από βλάβη του ενδοθηλιακής οδού L-αργινίνης-NO ή αποτελεί συνέπεια της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας που ακολουθείται μετά από μεταμόσχευση³⁸. Επιπλέον από έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί, φαίνεται η αυξημένη παραγωγή ET-1 και η επακόλουθη αγγειοσυσπαστική της δράση να διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην επιδείνωση της μεταμοσχευματικής αθηροσκλήρωσης⁴⁵.

Στη μεταμοσχευματική στεφανιαία αγγειοπάθεια σχεδόν το 100% των ενδοθηλιακών κυττάρων και το 1/3 των T λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων εκφράζουν τον υποδοχέα Fas. Αντίθετα δεν παρουσιάζεται καθόλου έκφραση αυτού του υποδοχέα στη τυπική αθηρωματική νόσο καθώς και στα φυσιολογικά άτομα. Παρόλο που η έκφραση του Fas στα λεία μυϊκά κύτταρα και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συνδέεται με ενεργοποίηση των μηχανισμών της απόπτωσης, ο Fas μπορεί να μην οδηγεί σε απόπτωση στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Γι'αυτό το λόγο η σημασία της ύπαρξης του Fas στα

ενδοθηλιακά κύτταρα κατά την μεταμοσχευματική αγγειοπάθεια παραμένει αδιευκρίνιστη. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι η απόπτωση όπως και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός είναι συχνά φαινόμενα της μεταμοσχευματικής αγγειοπάθειας, γεγονός που στηρίζει την υπόθεση ότι η απόπτωση εμπλέκεται από τα πρώτα κίολας στάδια σε αυτόν τον τύπο στεφανιαίας αγγειακής νόσου⁸².

Κεφάλαιο 7^ο: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

A) Προγνωστική αξία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Δεν έχουν ακόμα μέχρι σήμερα πραγματοποιηθεί μεγάλες ελεγχόμενες έρευνες γύρω από την προγνωστική αξία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε σοβαρές καρδιακές νόσους (π.χ ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακός θάνατος)⁶. Παρόλα αυτά έχουν πραγματοποιηθεί μικρότερες έρευνες οι οποίες παρέχουν αποδείξεις ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να φανεί χρήσιμη προγνωστικά για την εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου και των συνεπειών της. Οι έρευνες αυτές έχουν δείξει ότι κυρίως στη στεφανιαία μακροκυκλοφορία παρατηρείται διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ ουσιών που παράγονται από το ενδοθηλιο και ουσιών που παράγονται από τα λεία μυϊκά κύτταρα. Η διαταραχή αυτή έχει φανεί ότι συνοδεύεται από αγγειόσπασμο. Τα γεγονότα αυτά οδηγούν σε ταχεία εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου^{89,90,91}.

Αποτελέσματα από δύο μεγάλες έρευνες, δείχνουν ξεκάθαρα ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των επικαρδιακών αρτηριών μπορεί να έχει προγνωστική αξία^{90,92}. Στις έρευνες αυτές, η ενδοθηλιακή λειτουργία ελεγχόταν με κριτήριο την απόκριση στη χορήγηση ακετυλοχολίνης. Ανώμαλη απάντηση στην ακετυλοχολίνη σε αθηροσκληρωτικούς ασθενείς συσχετίστηκε με επακόλουθα μελλοντικά καρδιακά επεισόδια^{90,92}. Είναι πολύ πιθανό, αν και όχι αποδεδειγμένο ακόμη, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, να συνοδεύεται από δυσλειτουργία των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων ή ακόμα και να την προκαλεί. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να φανεί κατά πόσον αυτά τα γεγονότα αποτελούν δύο ανεξάρτητες διαδικασίες⁶.

Δεδομένου του προστατευτικού ρόλου του ενδοθηλίου και της απώλειας του κατά τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, είναι προφανής η αξία του ως προγνωστικό μέσο. Η προγνωστική σημασία συγκεκριμένα της εξαρτώμενης από το NO διαταραγμένης αγγειοδιαστολής μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι το NO ρυθμίζει πολλές από τις προστατευτικές δράσεις που εκπορεύονται από το υγιές ενδοθήλιο. Η αγγειοδραστική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αποτελεί ένδειξη μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας NO. Αυτό μπορεί να αποτελεί αιτία σημαντικών κυτταρικών βλαβών και ταχείας εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής νόσου⁵.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας αγγειακής νόσου εξαρτώνται από πολλαπλές αλληλοεπηρεαζόμενες παθοφυσιολογικές διεργασίες, μία εκ των οποίων είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η φλεγμονή και οι μεταβολές της αγγειοδραστικότητας είναι στοιχεία κλειδιά στη διαδικασία που οδηγεί σε αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας και σε ασταθή στεφανιαία σύνδρομο. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ των παρόντων δεικτών της ακαιρεότητας του ενδοθηλίου και της κατάστασης της αθηρωματικής πλάκας παραμένει ακόμα υποθετική και αναπόδεικτη. Αναμφισβήτητα οι διαταραχές στους αγγειοδραστικούς μηχανισμούς συμβάλλουν στην πρόκληση σταθερής στηθάγχης και αγγειόσπασμου και πιθανότατα παίζουν ρόλο στα συμπτώματα των ασθενών αυτών. Ωστόσο παραμένει ένα αναπάντητο

ερώτημα: Ποιά είναι η κλινική σημασία των δεικτών της ενδοθηλιακής ακαιρεότητας⁵⁴;

B) Τρόποι μέτρησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Επειδή, όπως φάνηκε από τα προηγούμενα, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει κάποιο ρόλο ως μέσο πρόγνωσης στα καρδιαγγειακά νοσήματα, αποκτά ιδιαίτερη σημασία κάθε μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ποσοτική ή έστω ποιοτική εκτίμηση της. Η μέτρηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μπορεί να μετρηθεί:

- 1) παρεμβατικά και
- 2) μη παρεμβατικά.

Παρεμβατικές μέθοδοι

Μια ευρέως χρησιμοποιούμενη παρεμβατική μέθοδος αποτελεί η **ποσοτική στεφανιαία αγγειογραφία**. Με τη μέθοδο αυτή μετράται η διάμετρος της στεφανιαίας αρτηρίας πριν και μετά από ενδοστεφανιαία χορήγηση ολοένα και αυξανόμενων δόσεων ακετυλοχολίνης⁴⁵. Πιστεύεται πως η χορήγηση ακετυλοχολίνης αποτελεί έναν από τους πιο ευαίσθητους δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁶. Γι'αυτό το σκοπό μπορεί ακόμα να χρησιμοποιηθεί η χορήγηση αργινίνης και άλλων ενδοθηλιο-εξαρτώμενων παραγόντων όπως είναι η αδενοσίνη, η παπαβερίνη, οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και παραγώγων του NO. Οι ουσίες αυτές αποτελούν εναλλακτικές παρεμβάσεις όπως είναι το test φυσικής δραστηριότητας, το test έκθεσης στο κρύο, το test πνευματικής πίεσης και η διέγερση με βηματοδότη⁶. Μια ακόμα παρεμβατική τεχνική, είναι η μέτρηση της αιματικής ροής του πήχyu, ύστερα από ενδοαγγειακή έγχυση κάποιου χολινεργικού διεγέρτη, όπως για παράδειγμα μεταχολίνης βραδυκινίνης ή ουσίας P⁴⁵. Η μέθοδος αυτή ονομάζεται **πληθυσμογραφία**⁴⁵.

Μια ακόμη μέθοδος είναι το **ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα** (Doppler). Αυτό μετρά αλλαγές στην αγγειακή διάμετρο μετά από ενδοστεφανιαία χορήγηση ενεργών ενδοθηλιακών παραγόντων. Η μέθοδος αυτή μπορεί να παρέχει άμεσα μετρήσεις της αγγειακής αιματικής ροής⁴¹.

Μη παρεμβατικές μέθοδοι

Μια πρώτη μη παρεμβατική μέθοδος είναι το **υπερηχογράφημα υψηλής έντασης**. Η ενδοθηλιακή λειτουργία εδώ μπορεί να εκτιμηθεί μέσω σύγκρισης της απόκρισης στην ακετυλοχολίνη (ή σε οποιαδήποτε άλλη από τις προαναφερθείσες δοκιμασίες) με την απόκριση στη νιτρογλυκερίνη, η οποία αποτελεί μια ακόμα πηγή NO που προάγει την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή⁷². Επειδή οι παρεμβατικές μέθοδοι δεν είναι κατάλληλες για ασυμπτωματικούς ασθενείς και παιδιά, έχει αναπτυχθεί αυτή η μη παρεμβατική τεχνική. Περιλαμβάνει τη μέτρηση των αλλαγών της διαμέτρου της μηριαίας ή της βραχιόνιας αρτηρίας ως απάντηση σε αύξηση της διατμητικής τάσης, η οποία υπο φυσιολογικές συνθήκες προκαλεί ενδοθηλιο-

εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή^{41,93}. Αυτή η εξαρτώμενη από τη ροή αγγειακή χάλαση, συγκρίνεται στη συνέχεια με την απόκριση στην υπογλώσσια χορήγηση νιτρογλυκερίνης, με στόχο τη διάκριση τυχόν ανωμαλιών της ενδοθηλιακής αγγειοδιαστολής⁴⁵. Η αγγειοδιασταλτική απάντηση στη διατηρητική τάση, οφείλεται στην απελευθέρωση NO από το ενδοθήλιο και τα αποτελέσματα από αυτή τη μέτρηση είναι συμβατά σε ικανοποιητικό βαθμό με τα αποτελέσματα των παρεμβατικών μετρήσεων της στεφανιαίας ενδοθηλιακής λειτουργίας⁴⁶.

Επιπροσθέτως, καθώς η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να εξαπλωθεί στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία είναι δυνατό να προκαλέσει μυοκαρδιακή ισχαιμία ακόμα και απουσία στένωσης που να περιορίζει την αιματική ροή. Για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί επιπλέον μη παρεμβατικές τεχνικές⁶. Μια είναι η **τομογραφία με ακτινοβολία πρωτονίων**, που μετρά την αιματική ροή κατά την ανάπαυση και μετά από δράση διπυριδαμόλης ή αδενοσίνης. Μια δεύτερη τεχνική είναι η **τομογραφία με ακτινοβολία φωτονίου**. Συγκρίνει αθηροσκληρωτικές περιοχές με φυσιολογικές περιοχές αναφοράς, με σκοπό την εκτίμηση του βαθμού ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας⁴¹. Χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με στεφανιαία αρτηριακή νόσο (όπως σε περιπτώσεις υπερχοληστερολαιμίας, χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, συστηματικής υπέρτασης)³⁸. Ωστόσο οι μέθοδοι αυτοί αδυνατούν να διαφοροποιήσουν τα αποτελέσματα μεταξύ της στεφανιαίας μακρο- και μικρο- κυκλοφορίας⁶.

Ακόμα προγνωστικό δείκτη αποτελεί η **μέτρηση των παραγόντων του οξειδωτικού stress**, όπως του υπεροξειδίου, υδροξυλίου, και του υπεροξειδίου του υδρογόνου. Αυτό αποτελεί μια έμμεση εκτίμηση της αγγειακής αντιοξειδωτικής κατάστασης. Παρόλα αυτά τα διαγνωστικά αυτά μέσα δε θεωρούνται ιδιαίτερα αξιόπιστα. Το ίδιο ισχύει και για διάφορες μετρήσεις που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της δραστηριότητας της eNOS μέσω χρήσης διαφόρων προϊόντων του μεταβολισμού των αμινοξέων⁶. Παρόλα αυτά η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να μετρηθεί άμεσα μέσω διερεύνησης της ποσοτικής απελευθέρωσης NO εάν ξεπεραστεί το πρόβλημα του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής του NO που αποτελεί περιορισμό στην επιτυχία αυτής της μεθόδου³⁸.

Παραμένει αδιευκρίνιστη η προγνωστική αξία βιοχημικών δεικτών της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας όπως είναι τα κυκλοφορούμενα επίπεδα παράγοντα von Willebrand, θρομβομοδουλίνης, TPA, PAI, E-σελεκτίνης, VCAM, ET-1⁶.

Γ) Μελλοντικές προοπτικές

Πρόσφατα δεδομένα της αγγειακής βιολογίας που αφορούν στα αναπτυξιακά στάδια της αθηροσκλήρωσης, έχουν ρίξει φώς στη σημαντικότητα του ενδοθηλίου ως ρυθμιστή της αρτηριακής ικανότητας απόκρισης, της αθηρογένεσης και της σταθερότητας της αθηρωματικής πλάκας. Επειδή η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, είναι ένα δείγμα αθηροσκλήρωσης που εντοπίζεται από πολύ νωρίς, και καθορίζεται από αθηρογενετικούς παράγοντες κινδύνου, οι στρατηγικές που σχεδιάζονται για την πρόληψη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων θα έπρεπε να επικεντρώνονται στην

πρόληψη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μέσω της ρύθμισης των παραγόντων κινδύνου⁹⁴.

Η ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί πλέον να μετρηθεί αποτελεσματικά και αποτελεί ένα σημαντικότατο ερευνητικό εργαλείο για την εκτίμηση των επιδράσεων των διαφόρων παραγόντων κινδύνου στην αγγειακή λειτουργία και της θεραπείας τους. Μια ολοένα αυξανόμενη λίστα θεραπευτικών παρεμβάσεων έχει φανεί να ρυθμίζει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επακόλουθα τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων⁵⁴.

Ιδιαίτερα η μείωση της συγκέντρωσης ολικής χοληστερόλης ορού (φαρμακευτικά) φαίνεται να έχει επιπρόσθετα ωφέλη στην αύξηση της σταθερότητας της πλάκας μειώνοντας τη σκληρότητα του λιπιδικού στρώματος, χωρίς να μεταβάλλει τη στένωση του αυλού. Επιπρόσθετα, μελλοντικές στρατηγικές που θα αντιμετωπίζουν τα οξέα στεφανιαία επεισόδια θα πρέπει να στοχεύουν στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και στην ενδυνάμωση του ινώδους περιβλήματος των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων μέσω ελέγχου όλων των δυσλειτουργικών παραμέτρων που εμφανίζονται στο τραυματισμένο ενδοθήλιο³⁶.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. David S. Celermajer. Endothelial Dysfunction: Does it matter? Is It Reversible? *Am Coll Cardiol* 30:325-33, 1997
2. ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ. Νικόλαος Λευκός. University Studio Press. Θεσσαλονίκη 2000
3. Vane JR, et al. Regulatory functions of the vascular endothelium, *N Engl J Med* 323:27-36, 1990
4. Rubin K et al. Induction of B-type receptors for platelet-derived growth factoring vascular inflammation: Possible implication for development of vascular proliferative lesions. *Lanc*, I:1353-1356, 1988
5. Dominic Behrendt, Peter Ganz. Endothelial Function: From Vascular Biology to Clinical Implications. *Am J Cardiol*, 90:40-48, 2002
6. Malte Kelm, Julius Rath. Endothelial dysfunction in human coronary circulation: Relevance of the L-arginine-NO pathway. *Basic Res Cardiol*, 96:107-127, 2001
7. Chowienczyk PJ, et al: Sex differences in endothelial function in normal and hypercholesterolaemic subjects. *Lanc*. 344:305-306, 1994
8. Weiner CP, et al: Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91:5212-5216, 1994
9. Helmut Drexler. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications. *Prog. Cardiovasc Dis*, XXXIX:287-324, 1997
10. Heikki Vapaatalo, Eero Mervaala. Clinically important factors influencing endothelial function. *Med Sci Monit*, 7(5):1075-1085, 2001
11. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium. *J Physiol* 364: 45-6, 1985
12. Hickey KA, et al. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured vascular endothelial cells. *Am J Physiol*, 248:550-6, 1985
13. Wegner OF, et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem*, 267:16066-8, 1992
14. Loffer BM, et al. Partial characterization and subcellular distribution patterns of endothelin-1, -2, -3 binding sites in human liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 181:840-845, 1991 (abstract)
15. Gray G, Webb D. The therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*, 72:109-148, 1996
16. Haynes WG, Webb DJ. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lanc*, 344:852-4, 1994
17. Boulanger CM, Vanhoutte PM. The endothelium: A pivotal role in health and cardiovascular disease. *Serv Int Fran*, 1994 (abstract)
18. Osterud B. A global view on the role of monocytes and platelets in atherogenesis. *Thromb Res*, 85 (1):1-22, 1997

19. Calver A, et al. Nitric oxide and cardiovascular control. *Exp Physiol*, 78:303-326, 1993
20. Arnold WP, et al. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine3:5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci*, 1977.74:3203-7
21. Griffith TM, et al. The nature of endothelium-derived relaxant factor. *Nat*, 1984.308:645-7
22. Nathan C, Xie QW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem*, 269:13725-13728, 1994
23. Mohan P, et al. Myocardial contractile response to nitric oxide and cGMP. *Circ*, 93:1223-1229, 1996
24. Graier WF, et al. Cytochrome P450 mono-oxygenase regulates endothelial Ca^{2+} entry and formation of endothelium-derived relaxing factors. In "Endothelium-derived hyperpolarizing factor" PM Vanhouette (ed): Harw Acad Publ Aust etc pp 119-126, 1996 (abstract)
25. Feletou M, Vanhouette PM. Endothelium-dependent Hyperpolarization of canine smooth muscle. *Br J Pharmacol*, 93:515-524, 1988
26. Ajdusec C, et al. Activation of coagulation releases endothelial cell mitogens. *J Cell Biol*, 103:419-428, 1986
27. Δανιηλίδης Μ 1998. Μόρια προσκόλλησης. Στην "Εσωτερική Παθολογία-Τόμος πρώτος" University Studio Press. Thessaloniki-Greece. p 38-39
28. Ross R. The smooth muscle cell II. Growth of smooth muscle and formation of elastic fibres. *J Cell Biol*, 50:172-186
29. Brutsaert DL, et al. Effects of damaging the endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle. *Circ Res*, 62:358-366, 1988
30. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ. Cecil. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα 2000
31. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ. Stephen McPhee, Χαράλαμπος Μουτσόπουλος. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα 2000
32. KRAUSE'S FOOD NUTRITION AND DIET THERAPY. L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump. W.B Saunders Company. U.S.A 2000
33. Ludmer PL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by achetylocholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med*, 315:1046-51, 1986
34. Caramori P, Zago AI. Endothelial dysfunction and coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*, 75, (nº 2), 2000
35. Celermager DS, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lanc*, 340:1111-5, 1992
36. Liao J. Endothelium and acute coronary syndromes. *Clin chem*, 44:8(b) 1799-1808, 1998
37. Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circ*, 98:2652-2655, 1998
38. Amoroso G. Pathophysiology of vascular endothelium and circulating platelets: implications for coronary revascularization and treatment. *Int J Cardiol*, 79:267-275, 2001
39. Schmermund Ax, Rainmud Er. Unstable coronary Plaque and its relation to coronary calcium. *Circ*, 104:1682-1687, 2001

40. Taddei S, et al. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Nephrol*, 13:205-210, 2000
41. Kuikka J et al. Imaging of endothelial dysfunction in coronary atherosclerosis. *Eur J Nuc Med*, 28: (No 10), 2001
42. Cooke J. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arter Thromb Vasc Biol*, 20:1262-1275, 2000
43. Mannucci M. Von Willebrand factor: A marker of endothelial damage? *Arter Thromb Vasc Biol*, 18:1359-1362, 1998
44. Fuster V et al. Learning from the transgenic mouse. Endothelium, Adhesive molecules and Neointimal Formation. *Circ*, 97:16-18, 1998
45. Laroia S et al. Endothelium and the lipid metabolism: The current understanding. *Int J Cardiol*, 88:1-9, 2003
46. Assman G et al. Coronary heart disease: Reducing the risk. *Arter Thromb Vasc Biol*, 19:1819-1824, 1999
47. Connell B, Genest J. High Density Lipoproteins and Endothelial Function. *Circ*, 104:1978-1983, 2001
48. Verhaar MC et al. Folates and Cardiovascular Disease. *Arter Thromb Vasc Biol*, 22:6-13, 2002
49. Frohlich ED. Ischaimia and fibrosis: The risk mechanisms of hypertensive heart disease. *Braz J Med Biol Res*, 33:(6), 2000
50. Sobey C. Potassium channel function in Vascular disease. *Arter Thromb Vasc Biol*, 21:28-38, 2001
51. Channon K et al. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury. Insights for experimental gene therapy. *Arter Thromb Vasc Biol*, 20:1875-1881, 2000.
52. Cosentino F et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol*, 32 :S54-S61, 1998
53. Rosen P et al. Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart. Prevention by α -tocopherol. *Mol Cell Biochem*, 188:103-111, 1998.
54. Anderson T. Nitric oxide, Atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *H Fail Rev*, 8:71-86, 2003
55. Stephen G et al. Coronary artery disease: Pathogenesis and acute coronary syndromes. *M Sin J Med* 68:(No 3):167-181, 2001
56. Holvoet P. Endothelial dysfunction, oxidation of low density lipoprotein, and cardiovascular disease. *Thromb Haemostasis* 78(4):287-293, 1999
57. Froese DE et al. Inhibition of endothelium dependent Vascular relaxation by lysophosphatidylcholine: impact of lysophosphatidylcholine on mechanisms involving endothelium derived nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Mol Cell Biochem*, 197:1-6, 1999
58. Gould KL et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamol in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium. *Circ*, 89:1530-1538, 1994
59. Nakamura M et al. Effects of mitral and/or aortic valve replacement or repair on endothelium-dependent peripheral vasorelaxation and its relation to improvement in exercise capacity. *Am J Cardiol*, 77:98-102, 1996

60. Smith CJ et al. Reduced gene expression of vascular endothelial NO synthase and cyclo-oxygenase-1 in heart failure. *Circ Res*, 74:349-353, 1996
61. Trochu JN et al. Role of endothelium derived Nitric Oxide in the Regulation of cardiac oxygen metabolism. Implications in Health and Disease. *Circ Res*, 87:1108-1117, 2000
62. Heahling S et al. Statins and the role of nitric oxide in chronic heart Failure. *H Fail Rev*, 8:99-106, 2003
63. Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circ*, 66:529-533, 2002
64. Medical News and Perspectives. Endothelial dysfunction plays dynamic role in coronary artery disease. *JAMA*, 263:(No6):789-790, 1990
65. Gielen S et al. Exercise training in Coronary Artery Disease and Coronary vasomotion. *Circ*, 103:e1-e6, 2001
66. Bloodsworth AI et al. Nitric oxide regulation of free radical- and enzyme mediated lipid and lipoprotein oxidation. *Arter Thromb Vasc Biol*, 20:1707-1715, 2000
67. Selwyn An. Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 91:311-314, 2003
68. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *The J of Biol Chem*, 272:20963-20966, 1997
69. Virman R. Lessons from sudden coronary death. A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Art Thromb Vasc Biol*, 20:1262-1275, 2000
70. Davies M. Going from immutable to mutable atherosclerotic plaques. . *Am J Cardiol*, 88:2F-9F, 2001
71. Stary HC. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circ*, 92:1355-1374, 1995
72. Kinlay S, Ganz P. Relation between Endothelial dysfunction and the acute coronary syndrome: Implications for therapy. 86:10J-14J, 2000
73. Ross R. Atherosclerosis- An inflammatory disease. *The N Engl J Med*, 340:(No 2), 2003
74. Hanson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arter Thromb Vasc Biol*, 21:1876-1890, 2001
75. Ordfold J et al. The comparative pathobiology of atherosclerosis and restenosis. *Am J Cardiol*, 86:6H-11H, 2000
76. Stulk T, Ceska R. Cholesterol lowering and the vessel wall: New Insights and Future Perspectives. *Physiol Res*, 50:461-461, 2001
77. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circ*, 104:365, 2001
78. Steinberg D. Antioxidant vitamins and Coronary Heart Disease. *The N Engl J Med*, 328:1487-1489, 1993
79. Pentikainen M et al. Lipoprotein lipase in the arterial wall. Linking LDL to the arterial extracellular matrix and much more. *Arter Thromb Vasc Biol*, 22:211-217, 2002
80. Yocohama M et al. Role of the vascular NADH/NADPH Oxidase System in Atherosclerosis. *An NY Acad Sc*, 241-248

81. Tuveri M. Pathophysiological Aspects of Vascular Disease. Role of hemodynamic factors. Biochem Applic Gr, 1999
82. Best P. et al, Apoptosis. Basic concepts and implications and coronary artery disease. Arter Thromb Vasc Biol, 19:14-22, 1999
83. Nicholson AC. Herpeviruses in Atherosclerosis and thrombosis. Etiologic agents or ubiquitous bystanders? Arter Thromb Vasc Biol, 8:339-348, 1998
84. Cunningham M et al. The potential Role of Viruses in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Circ, 77:964-966, 1988
85. Melnick J et al. Cytomegalovirus and atherosclerosis. Bioess, 17:899-903, 1995
86. Hajjar D et al. Viral Pathogenesis of Atherosclerosis. Am J Pathol, 139:1195-1211,1991
87. Visser M Vercellotti G. Herpes simplex virus and atherosclerosis. Eur heart J, 14:39-42, 1993
88. Laude K et al. Coronary endothelial dysfunction after ischemia and reperfusion: a new therapeutic target? Braz J of Med and Biol Res, 34:1-7, 2001
89. Ozaki Y. et al. Progression and regression of coronary stenosis in the long-term follow-up of vasospastic angina. Circ, 92:2446-2456, 1995
90. Suwaidi JA et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circ, 1012:948-954, 2000
91. Schachinger V et al. Impaired epicardial coronary vasoreactivity predicts for adverse cardiovascular events during long-term follow-up. Circ, 100:1-54, 1999
92. Schachinger V et al. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circ, 101:1899-1906, 2000
93. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow mediated dilatation. Clin Pharmacol, 50:397-404, 2000
94. Pagliaro P et al. Involvement of nitric oxide in ischemic preconditioning. Ital Heart J, 2:660-668, 2001
95. Matsuura e, Kobayyashi K, Koike T, Shoenfeld Y. Autoantibody-mediated atherosclerosis. Autoim Rev, 1:348-353, 2002
96. Bacon PA, Stevens DM, Carruthers, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic disease. Autoim Rev, 1:338-347, 2002