

Το κάπνισμα και όχι η ομοκυστεΐνη επηρεάζει τη φλεγμονή του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής

Β. Αράπογλου¹, Α. Κόνδη-Παφίτη², Θ. Κώτσος¹, Χ. Καλκανδής², Δ. Δαφνής¹, Κ. Κατσένης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η φλεγμονή είναι ένα σημαντικό εύρημα στις βιοψίες των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ) σε ανθρώπους. Όμως, η επίδραση των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου στο βαθμό της φλεγμονής του ΑΚΑ δεν έχει διευκρινιστεί. Στην εργασία αυτή, μελετήσαμε την επίδραση της ολικής ομοκυστεΐνης του πλάσματος (οΟκ) και των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης, οι οποίοι σχετίζονται με το ΑΚΑ, στο βαθμό της φλεγμονής ιστολογικών παρασκευασμάτων ΑΚΑ.

Μέθοδοι: Ιστολογικά παρασκευάσματα ΑΚΑ, τα οποία παραλήφθηκαν κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης αποκατάστασης ασυμπτωματικού, μη ραγέντος ΑΚΑ (μέσης διαμέτρου 5,5 εκ.) από 89 άρρενες ασθενείς, ηλικίας 52-83 ετών, βαθμολογήθηκαν ως προς τη σοβαρότητα της φλεγμονής. Χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο πολυπαραγοντικής ανάλυσης για τον καθορισμό της σχέσης της οΟκ και των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης με το βαθμό της φλεγμονής.

Αποτελέσματα: Το ενεργό κάπνισμα (OR), 95% CI 4,3 (1,3-14,2) και όχι η συγκέντρωση της οΟκ σχετίζεται με υψηλό βαθμό φλεγμονής του ιστολογικού παρασκευάσματος ΑΚΑ.

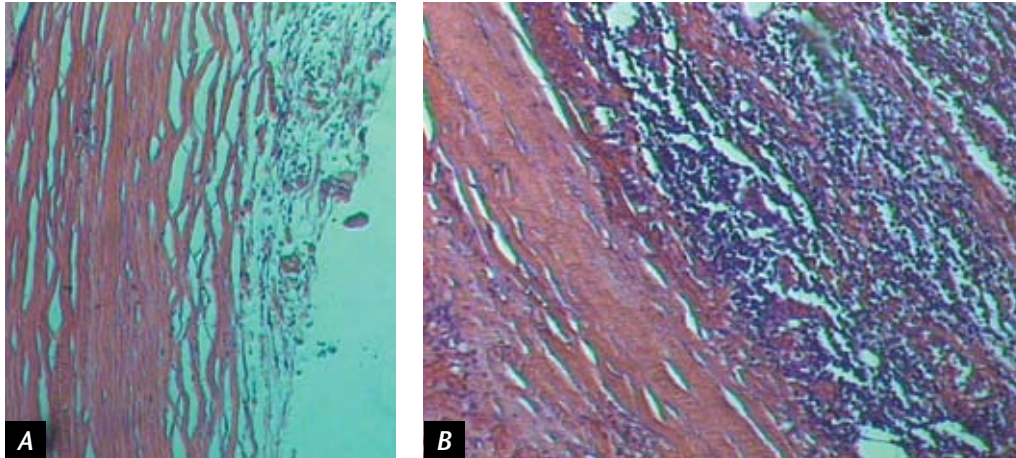
Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματά μας παρέχουν ενδείξεις ότι τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης δεν έχουν σημαντική επίδραση στη φλεγμονή του ΑΚΑ. Το ενεργό κάπνισμα είναι σημαντικός παράγοντας, ο οποίος συσχετίζεται με την αύξηση της φλεγμονής στο ιστολογικό παρασκεύασμα ΑΚΑ σε άρρενες ασθενείς με ασυμπτωματικό, μη ραγέν ΑΚΑ.

Όροι ευρετηρίου: Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, φλεγμονή, αθηρωματικοί παράγοντες κινδύνου, ομοκυστεΐνη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στα σημαντικά ιστολογικά χαρακτηριστικά του ΑΚΑ περιλαμβάνεται η χρόνια

¹Αγγειοχειρουργική Μονάδα, Β' Χειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
²Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο



Εικόνα 1. Ιστολογικό παρασκεύασμα ανευρύσματος κοιλιακής αορτής με (α) Χαμηλού και (β) Υψηλού-βαθμού φλεγμονή του έξω και μέσου χιτώνα. (Hematoxylin-Eosin x 250)

διήθηση του έξω και μέσου χιτώνα από φλεγμονώδη κύτταρα, η κατάτμηση και ελάττωση της λειτουργικής δραστηριότητας της ελαστίνης, η αποδόμηση του κολλαγόνου και η ελάττωση της αντοχής του τοιχώματος^{1,2}. Στα ΑΚΑ η επικρατούσα φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση αποτελείται από Τ-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και πλασματοκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά, καθώς και άλλοι τύποι κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των Β-λεμφοκυττάρων, των μαστικών, των ΝΚ και των ενδοθηλιακών κυττάρων, είναι οι κύριες πηγές μεταλλοπρωτεϊνών, οι οποίες αποδομούν την ελαστίνη και το κολλαγόνο, με αποτέλεσμα την εξασθένιση του τοιχώματος του ανευρύσματος. Επιπρόσθετα, αυτά τα φλεγμονώδη κύτταρα εκκρίνουν διάφορους φλεγμονώδεις παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν στην παθογένεση του ΑΚΑ^{1,3}. Η αποδόμηση της ελαστίνης προκαλεί την εμφάνιση νεοαντιγόνων, αυτοανοσολογική αντίδραση και επιτείνει τη φλεγμονώδη διήθηση του έξω χιτώνα του αορτικού τοιχώματος⁴. Η ανευρυσματική και η αποφρακτική αρτηριακή νόσος μοιράζονται συνήθεις αθηρωματικούς παράγοντες κινδύνου² και την υπερομοκυστεϊναιμία^{5,6,7,8,9}.

Η αθηρωματική βλάβη, με την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο και με την υπόθεση της οξειδωσης των λιπιδίων ή με την ενεργοποίηση του έξω χιτώνα, γνωστή ως η «από τα έξω προς τα έσω υπόθεση», μπορεί να ενεργοποιήσει μία φλεγμονώδη διεργασία, η οποία συμμετέχει στη συλλογή φλεγμονωδών κυττάρων στον έξω και στο μέσο χιτώνα^{1,10}. Η βλάβη του αρτηριακού ενδοθηλίου έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας διαλυτών ουσιών και ενδιάμεσως παραγομένων ουσιών από τον αυλό προς τον έξω χιτώνα⁴. Η ομοκυστεϊνη είναι αμινοξύ το οποίο προέρχεται από το απαραίτητο αμινοξύ με-

θειονίνη. Η συνήθης μετάλλαξη (C677T) στο γονίδιο της methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), η οποία μεταβολίζει την ομοκυστεϊνη σε μεθειονίνη, καθώς και πολλοί άλλοι παράγοντες προκαλούν αύξηση των επιπέδων της οΟκ¹¹.

Παλαιότερες εργασίες δείχνουν ότι η ομοκυστεϊνη συσχετίζεται με μερικά σημαντικά στοιχεία της αθηρογένεσης^{12,13,14}. Υπάρχουν ακόμη κάποιες ενδείξεις οι οποίες υποδηλώνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα της οΟκ μπορεί να έχουν ρόλο στην παθογένεση του ΑΚΑ¹¹. Οι περισσότερες εργασίες, που αφορούν στην οΟκ και την αγγειακή νόσο, έχουν εστιάσει στη βλάβη του ενδοθηλίου και την αθηρωμάτωση παρά στην ανευρυσματική νόσο¹¹. Στην εργασία αυτή, διερευνήσαμε την επίδραση της οΟκ και των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης, οι οποίοι σχετίζονται με το ΑΚΑ, στο βαθμό της φλεγμονής του ιστολογικού παρασκευάσματος ΑΚΑ.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Στρατηγική έρευνας

Από τον Ιούνιο του 2002 μέχρι το Δεκέμβριο του 2007, εκατόν είκοσι έξι (126) Έλληνες άρρενες ασθενείς υποβλήθηκαν σε ανοικτή αποκατάσταση ασυμπτωματικού, μη ραγέντος ΑΚΑ, στην Αγγειοχειρουργική Μονάδα της Β' Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Η μέση διάμετρος των ΑΚΑ ήταν 5,5εκ. Η μέτρηση της διαμέτρου έγινε με Υπολογιστική Τομογραφία κοιλίας. Από 89 ασθενείς, λήφθηκαν τεμάχια ολικού πάχους από το εγγύς προσθιοπλάγιο τοίχωμα των ανευρυσμάτων για ιστολογική εξέταση, κατά τη διάρκεια

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά αρρένων ασθενών με χαμηλού και υψηλού-βαθμού φλεγμονή του τοιχώματος Ανευρύσματος Κοιλιακής Αορτής

	Φλεγμονή του τοιχώματος Ανευρύσματος Κοιλιακής Αορτής		
	Χαμηλού-βαθμού n=39	Υψηλού- βαθμού n=50	P
Ηλικία (έτη)	71 (6.8)	69.9 (6.7)	0.4
Διάμετρος ανευρ. (cm)	5.4 (1.3)	5.5 (1.1)	0.7
Αθηρωμάτωση, n(%)	15 (38.4)	19 (38)	0.9
Ομοκυστεΐνη μmol/L	18.2 (9.7)	16 (6.1)	0.2
Υπερομοκυστεΐναιμία, n(%)	16 (43.2)	25 (50)	0.5
Ιστορικό Καπνίσματος, n(%)			
Ενεργοί καπνιστές	13 (33.3)	37 (74)	0.0001
Πρώην καπνιστές	17 (43.5)	6 (12)	0.0007
Μη καπνιστές	9 (23)	7 (14)	0.2
Πακ.-έτη καπνίσματος	46.8 (39.5)	44.2 (30)	0.7
Συστολική αρτ. πίεση (mmHg)	134.7 (12.5)	133.3 (13.6)	0.6
Διαστολική αρτ. πίεση (mmHg)	80.9 (5.8)	80 (7.2)	0.5
Αντιυπερτασική αγωγή, n(%)	30 (76.9)	38 (76)	0.9
Χοληστερόλη ορού (mg/dl)	218.2 (43.3)	217.1 (46.4)	0.9
Αντιλιπιδαιμική αγωγή, n(%)	24 (61.5)	25 (50)	0.2
Σακχαρώδης διαβήτης, n(%)	9 (23)	12 (24)	0.9
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	1.13 (0.3)	1.14 (0.4)	0.9

Μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) για ποσοτικές μετρήσεις, αριθμός ατόμων (εκατοστιαία αναλογία) για ποιοτικές μετρήσεις

της επέμβασης. Σε 27 ασθενείς δε λήφθηκαν ιστολογικά παρασκευάσματα επειδή δεν υπήρχε η συγκατάθεση του χειρουργού.

Τα ιστολογικά παρασκευάσματα των ΑΚΑ επεξεργάσθηκαν με αιματοξυλίνη και πωσίνη και βαθμολογήθηκαν ως προς το βαθμό της διήθησής τους από φλεγμονώδη κύτταρα από έναν παθολογοανατόμο, ο οποίος δε γνώριζε τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Η παρουσία και η σοβαρότητα της φλεγμονής του έσω, μέσου και έξω χιτώνα του αορτικού τοιχώματος, χαρακτηρίστηκε ως χαμηλού και υψηλού βαθμού φλεγμονή, όπως έχει περιγραφεί¹⁰. Η χαμηλού-βαθμού φλεγμονή, περιελάμβανε τα ιστολογικά παρασκευάσματα χωρίς διήθηση ή με αραιή μόνο διήθηση του έξω χιτώνα από φλεγμονώδη κύτταρα, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα ή πλασματοκύτταρα. Η υψηλού-βαθμού φλεγμονή περιελάμβανε τα ιστολογικά παρασκευάσματα με πυκνή συνάθροιση φλεγμονωδών κυττάρων ή την παρουσία λεμφοζιδίων στον έξω χιτώνα (Εικόνα 1).

Οι κλινικές πληροφορίες λήφθηκαν από το ιστορικό των 89 ασθενών και περιελάμβαναν την ηλικία, το ιστορικό

παραδοσιακών αθηρωματικών παραγόντων κινδύνου και την κλινικά εμφανή αθηρωμάτωση: στεφανιαία νόσο (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη, επεμβάσεις επαναιμάτωσης στεφανιαίων), εγκεφαλική ισχαιμία (ισχαιμική μη καρδιογενής εγκεφαλική αποπληξία ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επεμβάσεις επαναιμάτωσης έσω καρωτίδας), περιφερική αποφρακτική αγγειακή νόσο (σταδίου II ή επεμβάσεις επαναιμάτωσης σε περιφερικές αρτηρίες) και σφυροβραχίονιο δείκτη<0,9 καθώς και τη συγκέντρωση της οΟκ και της κρεατινίνης του ορού, τη διάμετρο του ανευρύσματος και το ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής.

Παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης

Υπέρταση ορίστηκε η συστολική αρτηριακή πίεση>140 mmHg ή η διαστολική αρτηριακή πίεση>90 mmHg ή η χρήση οποιασδήποτε αντιυπερτασικής αγωγής.

Υπερχοληστεριναιμία ορίστηκε η συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης του ορού>200 mg/dL ή η χρήση αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης, συσχέτισης κλινικών παραγόντων κινδύνου με υψηλού-βαθμού φλεγμονή του τοιχώματος κοιλιακής αορτής (n=89)

Κλινικός παράγων	διαγώνιο πηλίκο (95% διάστημα αξιοπιστίας)	P
Ηλικία	0.9 (0.9-1.03)	0.4
Διάμετρος ανευρ.	1.0 (0.7-1.5)	0.7
Αθηρωμάτωση	1.0 (0.4-2.4)	0.9
Ομοκυστεΐνη	0.9 (0.9-1.02)	0.2
Υπερομοκυστεΐναιμία	0.7 (0.3-1.7)	0.5
Ιστορικό Καπνίσματος		
Ενεργοί καπνιστές	3.6 (1.1-11.8)	0.03
Πρώην καπνιστές	0.4 (0.1-1.7)	0.2
Πακ.-έτη καπνίσματος	0.9 (0.9-1.01)	0.7
Συστολική αρτ. πίεση	0.9 (0.9-1.02)	0.6
Διαστολική αρτ. πίεση	0.9 (0.9-1.04)	0.5
Αντιυπερτασική αγωγή	1.0 (0.3-2.8)	0.9
Χοληστερόλη ορού	0.9 (0.9-1.0)	0.9
Αντιλιπιδαιμική αγωγή	1.6 (0.6-3.7)	0.2
Σακχαρώδης διαβήτης	0.9 (0.3-2.5)	0.9
Κρεατινίνη ορού	1.04 (0.3-2.8)	0.9

Σακχαρώδης διαβήτης ορίστηκαν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος >110 mg/dL ή η χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Το ιστορικό καπνίσματος κατηγοριοποιήθηκε βασισμένο σε προσωπική αναφορά. Καπνιστές διακρίθηκαν σε ενεργούς, πρώην και μη καπνιστές. Η διάρκεια του καπνίσματος εκτιμήθηκε από τον υπολογισμό πακέτων τσιγάρων επί τα χρόνια καπνίσματος.

Υπερομοκυστεΐναιμία ορίστηκε η συγκέντρωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης πλάσματος >15 μmol/L όπως συνήθως.

Βιοχημική ανάλυση

Μετά από ολονύκτια νηστεία, λήφθηκαν δείγματα φλεβικού αίματος το πρωί της επόμενης ημέρας μεταξύ 08:30 π.μ. και 09:30 π.μ. Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης και κρεατινίνης ορού με τη χρησιμοποίηση αυτόματου αναλυτή RA 500 (Technicon Instrument Corporation, Tarry Town, N.Y.W USA) σύμφωνα με τις τεχνικές προδιαγραφές του κατασκευαστή. Οι συγκεντρώσεις της ολικής ομοκυστεΐνης πλάσματος (οΟκ), (ομοκυστεΐνη, διφωσφορική ομοκυστεΐνη και μικτή διφωσφορική ομοκυστεΐνη-κυστεΐνη, όλες στην ελεύθερη και στη συνδεδεμένη με πρωτεΐνη μορφή

τους) μετρήθηκαν από κατεψυγμένο (-70ο C) EDTA πλάσμα με αναλυτή Abbott IMX.

Στατιστική ανάλυση

Με μονοπαραγοντική ανάλυση, καθορίστηκε η σχέση των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με την παρουσία υψηλού-βαθμού φλεγμονής των ιστολογικών παρασκευασμάτων ΑΚΑ. Οι παράγοντες κινδύνου, που προσδιορίστηκαν από τη μονοπαραγοντική ανάλυση, εκτιμήθηκαν με ένα μοντέλο πολυπαραγοντικής ανάλυσης και αναφέρθηκαν με τα διαγώνια πηλίκα (OR) και με 95% διαστήματα αξιοπιστίας, (CI) 95%.

Η Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Αρεταίου Νοσοκομείου αποδέχθηκε το πρωτόκολλο μελέτης. Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 89 ασθενείς, στους οποίους έγινε η ιστολογική βαθμολόγηση της φλεγμονής του ΑΚΑ, βρέθηκαν 39 με χαμηλού-βαθμού και 50 με υψηλού-βαθμού φλεγμονή. Κλινικά εμφανής αθηρωμάτωση αναγνωρίστηκε στο 38,2% των ασθενών. Δε διαπιστώθηκε σημαντική

Πίνακας 3. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, συσχέτισης κλινικών παραγόντων κινδύνου με υψηλού-βαθμού φλεγμονή του τοιχώματος κοιλιακής αορτής (n=89)

Κλινικός παράγων	διαγώνιο πηλίκο (95% διάστημα αξιοπιστίας)	P
Ιστορικό Καπνίσματος		
Ενεργοί καπνιστές	4.3 (1.3-14.2)	0.01
Πρώην καπνιστές	0.4 (0.1-1.8)	0.2

διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, ως προς την ηλικία, τη συχνότητα της αθηρωμάτωσης, τη διάμετρο του ανευρύσματος, τα επίπεδα της οΟκ, τα επίπεδα της κρεατινίνης, την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη, την υπερχοληστεριναιμία, τον αριθμό των μη καπνιστών και τη διάρκεια καπνίσματος. Οι ενεργοί καπνιστές ήταν σημαντικά περισσότεροι στην ομάδα υψηλού-βαθμού φλεγμονής ($p=0.0001$) ενώ οι πρώην καπνιστές ήταν σημαντικά περισσότεροι στην ομάδα χαμηλού-βαθμού φλεγμονής ($p=0.0007$). Τα επίπεδα της οΟκ ήταν $16,0 \pm 6,1$ και $18,2 \pm 9,7 \mu\text{mol/L}$ ($p=0,2$) στην ομάδα υψηλού-βαθμού και χαμηλού-βαθμού φλεγμονής αντίστοιχα. Η συχνότητα της υπερομοκυστεϊναιμίας στους ασθενείς και των δύο ομάδων ήταν 47,1%, χωρίς να διαπιστωθεί σημαντική διαφορά στον αριθμό των ασθενών με υπερομοκυστεϊναιμία μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,5$) (Πίνακας 1).

Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι το ενεργό κάπνισμα συνδέεται με την υψηλού-βαθμού φλεγμονή του ιστολογικού παρασκευάσματος ΑΚΑ. OR 3,6 (1,1-11,8). Κανένας άλλος κλινικός παράγοντας δε βρέθηκε να συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της ιστικής φλεγμονής του ΑΚΑ (Πίνακας 2). Στο μοντέλο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης, το ενεργό κάπνισμα βρέθηκε πάλι να είναι παράγοντας κινδύνου ανεξάρτητα συνδεδεμένος με την υψηλού-βαθμού φλεγμονή του ιστολογικού παρασκευάσματος ΑΚΑ. OR 4,3 (1,3-14,2) (Πίνακας 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με την εργασία αυτή, παρέχονται ενδείξεις ότι σε άρρενες ασθενείς με ασυμπτωματικό, μη ραγέν ΑΚΑ, τα επίπεδα της οΟκ δεν έχουν σημαντική επίδραση στη φλεγμονή του ανευρύσματος και επιβεβαιώνεται ότι το ενεργό κάπνισμα συνδέεται ανεξάρτητα με τη σοβαρό-

τητα της φλεγμονής του ανευρύσματος¹⁵.

Τα περισσότερα ΑΚΑ συνυπάρχουν με αθηρωμάτωση². 38,2% των ασθενών μας είχαν κλινικά εμφανή αθηρωματική νόσο. Η ανευρυσματική και η αποφρακτική νόσος είναι γνωστό ότι μοιράζονται συνήθεις παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης² (όπως κάπνισμα, υπέρταση, υπερχοληστεριναιμία) και την υπερομοκυστεϊναιμία⁵. Η συχνότητα της υπερομοκυστεϊναιμίας στους ασθενείς μας ήταν 47,1%. Τα αποτελέσματά μας είναι σε συμφωνία με άλλους συγγραφείς, οι οποίοι έδειξαν ότι η συχνότητα της υπερομοκυστεϊναιμίας σε ασθενείς με ΑΚΑ είναι 48-68%^{6,7,8,9}. Εκτός από την επιδημιολογική συσχέτιση της υπερομοκυστεϊναιμίας με ΑΚΑ, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επίπεδα της οΟκ συνδέονται με τις διαστάσεις της κοιλιακής αορτής ακόμη και σε άτομα χωρίς αορτική διάταση¹⁶. Μερικές μελέτες έχουν συσχετίσει το γονότυπο της MTHFR με το ΑΚΑ^{6,17,18,19}. Όλες οι εργασίες έδειξαν μία τάση μεγαλύτερης συχνότητας της ΤΤ μετάλλαξης σε ασθενείς με ΑΚΑ, υπαινικσόμενες ότι η μετάλλαξη του γονιδίου της MTHFR παίζει κάποιο ρόλο στη παθογένεια του ΑΚΑ¹¹.

Παρά την εντυπωσιακή συλλογή φλεγμονωδών κυττάρων στον έξω και μέσο χιτώνα ΑΚΑ, δεν έχει διευκρινιστεί αν η συνάθροιση αυτή των φλεγμονωδών κυττάρων είναι αποτέλεσμα μίας ειδικής ανοσολογικής ανταπόκρισης ή αν απλά αποτελεί την αντίδραση σε κάποια άλλη βλάβη¹. Η αθηρωματική βλάβη, από μόνη της, πιθανώς δεν είναι η άμεση αιτία του ΑΚΑ, όμως μπορεί να δώσει τα πρώτα φλεγμονώδη ερεθίσματα για τη συλλογή φλεγμονωδών κυττάρων και για την παραγωγή από αυτά ενδιαμέσων φλεγμονωδών παραγόντων, (όπως κυτοκίνες, χυμοκίνες, λευκοτριένες, ανοσοσφαιρίνες και δραστικές ενώσεις οξυγόνου)¹, οι οποίοι οδηγούν στην περαιτέρω συνάθροιση και ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων.

Η μη-συσχέτιση των επιπέδων της οΟκ με τη σοβα-

ρότητα της ιστικής φλεγμονής του ανευρύσματος που διαπιστώσαμε υποθέτουμε ότι θα μπορούσε να οφείλεται στο ότι η ήπια υπερομοκυστεϊναιμία, ίσως επιφανόμενο της αθηρωμάτωσης²⁰, δεν έχει σχέση, όπως αναφέρεται σε πρόσφατες μελέτες, με τον κίνδυνο της αθηρωματικής βλάβης μέσω άμεσης επίδρασης στην αγγειακή φλεγμονή, στην ενεργοποίηση του συστήματος ηκτικότητας και στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων^{20, 21, 22} και επομένως ίσως να μην αποτελεί ερέθισμα και για τη συλλογή φλεγμονωδών κυττάρων στο τοίχωμα του ανευρύσματος.

Εκτός από την επίδραση της ομοκυστεϊνης στη λειτουργία του ενδοθηλίου, υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η ομοκυστεϊνη μπορεί να αυξήσει την πρωτεόλυση σε πειραματόζωα²³. Όμως σε νεκροτομική μελέτη σε ανθρώπους, βρέθηκε ότι η επίδραση του πολυμορφισμού της MTHFR στο μεταβολισμό της ομοκυστεϊνης είχε διαφορετικό αποτέλεσμα στην κατάτμηση του έσω ελαστικού χιτώνα. Άτομα, τα οποία ήταν ομοζυγώτες ή ετεροζυγώτες προς τη μετάλλαξη T και επομένως είχαν υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεϊνης, είχαν μικρότερη κατάτμηση του έσω ελαστικού χιτώνα, σε σύγκριση με άτομα τα οποία δεν είχαν τη μετάλλαξη²⁴. Έχει επίσης αναφερθεί, ότι διαφορετικά κύτταρα ανθρώπινου ιστού αντιδρούν με διαφορετικό τρόπο στις μεταβολές της ομοκυστεϊνης²⁵. Με αυτό τον τρόπο, τα κύτταρα στην περιοχή του έσω ελαστικού χιτώνα μπορεί να ανταποκρίνονται διαφορετικά στην ενδοκυτταρική και την εξωκυτταρική αύξηση της ομοκυστεϊνης. Έτσι, η μετάλλαξη της MTHFR μπορεί να προκαλεί υποομοκυστεϊναιμικό περιβάλλον, παρά τα αυξημένα επίπεδα της οΟκ του πλάσματος²⁴. Σε ανταπόκριση αυτής της πρωτεολυτικής βλάβης από την επίδραση της ομοκυστεϊνης, και οι ενδιάμεσες ουσίες, που παράγονται στον έσω χιτώνα και μεταφέρονται στον έξω χιτώνα⁴, είναι πιθανό να μην παίζουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική διήθηση του έξω χιτώνα από φλεγμονώδη κύτταρα. Έτσι, η σοβαρότητα της φλεγμονής του ανευρύσματος ίσως να μη συνδέεται με τα επίπεδα της οΟκ, όπως παρατηρήθηκε στην εργασία αυτή.

Με βάση κλινικές παρατηρήσεις, το κάπνισμα είναι πιθανώς ο μόνος σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη και την εξέλιξη του αορτικού ανευρύσματος². Η έκθεση πειραματόζωων σε καπνό τσιγάρου, μετά από σχετικά μικρή βλάβη της αορτής με ελασάση, βρέθηκε ότι προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερη ιστική φλεγμονή και αποδόμηση της ελαστίνης, δείχνοντας ότι το κάπνισμα είναι συνεργός παράγοντας για την ανάπτυξη ΑΚΑ²⁶. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας επιβεβαιώνουν πληροφορίες ότι το

ενεργό κάπνισμα σχετίζεται με μεγαλύτερη φλεγμονή του τοιχώματος ΑΚΑ και ότι ούτε το ιστορικό πρώην καπνίσματος, ούτε η διάρκεια του καπνίσματος επιδρά στο βαθμό της φλεγμονής, υποδηλώνοντας ότι το κάπνισμα έχει οξύ και όχι αθροιστικό αποτέλεσμα.

Το ιστορικό υπερτάσεως και υπερχοληστεριναιμίας στην εργασία μας δε διαπιστώθηκε να συσχετίζεται με μεγαλύτερη ιστική φλεγμονή του ανευρύσματος. Σημειώνεται ότι στην ομάδα με τη χαμηλού και υψηλού-βαθμού φλεγμονή αντίστοιχα, 76,9% και 76% των ασθενών έπαιρναν αντιυπερτασικά φάρμακα και 61,5% και 50% των ασθενών βρίσκονταν υπό αντιλιπιδαιμική αγωγή. Επειδή η φαρμακευτική αγωγή για την υπέρταση και την υπερχοληστεριναιμία μπορεί, από μόνη της, να επηρεάζει την ανάπτυξη του ΑΚΑ, η συσχέτιση αυτών των παραγόντων κινδύνου με την παρουσία του ανευρύσματος είναι δύσκολο να εκτιμηθεί²⁷. Όμως, είναι γνωστό ότι η μηχανική πίεση στο ΑΚΑ μπορεί να επιτείνει τη φλεγμονή του τοιχώματός του³. Επίσης, είναι γνωστό ότι η υπερχοληστεριναιμία σε πειραματόζωα συμβάλλει στην κυτταρική διήθηση του έξω χιτώνα, κυρίως με αφρώδη μακροφάγα, και στη δημιουργία ΑΚΑ^{3, 28}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Αν και η ομοκυστεϊνη έχει συσχετιστεί με ΑΚΑ, η συγκέντρωση της ομοκυστεϊνης του πλάσματος δεν επηρεάζει το βαθμό της φλεγμονής του τοιχώματος του ανευρύσματος. Το ενεργό κάπνισμα συνδέεται με την αύξηση της φλεγμονής του ανευρύσματος, υποδηλώνοντας οξεία και όχι αθροιστική επίδραση.

ABSTRACT

Smoking, and not homocysteine, influences the inflammation of abdominal aortic aneurysm

Arapoglou B.¹, Kondi-Pafiti A.², Kotsis T.¹, Kalkandis X.¹, Dafnis D.¹, Katsenis K.¹

¹Vascular Surgery Unit of the 2nd Surgical Department of University of Athens, Aretaieio Hospital.

²Laboratory of Pathologic Anatomy of the University of Athens, Aretaieio Hospital.

Purpose: The inflammation is an important finding in the biopsies of abdominal aortic aneurysms (AAA) in humans. However, the effect of genetic and environ-

mental risk factors in the extent of the inflammation of AAA has not been clarified. In this report, we have studied the effect of total plasma homocysteine and of the traditional risk factors for atheromatosis, which are related to AAA, on the degree of the inflammation of histological sections of AAA.

Methods: Histological sections of AAA, that were taken during surgical repair of asymptomatic, unruptured AAA (mean diameter of 5,5 cm) from 89 male patients, aged 52-83 years old, were evaluated by the severity of the inflammation. A model of multifactorial study was used in order to specify the relation between the total plasma homocysteine and the traditional risk factors for atheromatosis to the degree of inflammation.

Results: Active smoking (OR), 95% CI 4,3 (1,3-14,2), and not the concentration of total plasma homocysteine, is related to high degree of inflammation of the histological section of AAA.

Conclusion: Our results have given signs that the levels of homocysteine do not have a significant impact on the inflammation of AAA. Active smoking is an important factor, which is related to the increase of inflammation on the histological section of AAA in male patients with asymptomatic, unruptured AAA.

Key words: Abdominal aortic aneurysm, inflammation, risk factors for atheromatosis, homocysteine.

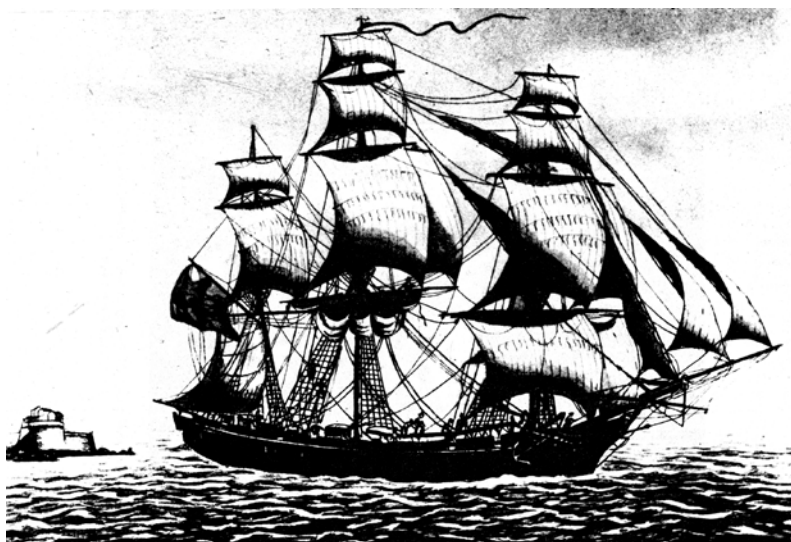
Διεύθυνση Αλληλογραφίας

Βασίλειος Αράπογλου
Αγγειοχειρουργικό Τμήμα, Β' Χειρουργικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο
Λεωφ. Βασ. Σοφίας 76, 12158 Αθήνα
Τηλ: 210 7286152-6976798535
e-mail: arapoglu@aretaieio.uoa.gr

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006; 26: 987-994.
- Sakalihasan N, Limet R, Defawe O. Abdominal aortic aneurysm. Lancet 2005; 365: 1577-89.
- McCormick ML, Gavrila D, Weintraub NL. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysms, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2007; 27: 461-469.
- Michel JB, Thauinat O, Houard X, Meilhac O, Caligiuri G, Nicoletti A. Topological Determinants and Consequences of Adventitial Responses to Arterial Wall Injury. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007; 27: 1259-1268.
- Boers GH. Mild hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of arterial vascular disease. Semin Thromb Hemost. 2000; 26: 291-295.
- Brunelli T, Prisco D, Fedi S, Rogolino A, Farsi A, Pepe G. High prevalence of mild hyperhomocysteinemia in patients with abdominal aortic aneurysm. J. Vasc. Surg. 2000; 32: 531-6.
- Caldwell S, Sykes T, Mosquera D. Regarding "High prevalence of mild hyperhomocysteinemia in patients with abdominal aortic aneurysm". J Vasc Surg. 2002; 35: 408.
- Spark J, Laws P, Fitridge R. The incidence of hyperhomocysteinaemia in vascular patients. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2003; 26: 558-61.
- Warsi A, Davies B, Morris-Stiff G, Hullin D, Lewis M. Abdominal aortic aneurysm and its correlation to plasma homocysteine, and vitamins. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2004; 27: 75-9.
- Maiellaro K, Taylor WR. The role of the adventitia in vascular inflammation. Cardiovascular Research. 2007; 75: 640-648.
- Moroz P, Le MTQ, Norman PE. Homocysteine and abdominal aortic aneurysms. ANZ Journal of Surgery. 2007; 77: 329-332.
- Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, Wrigley J, Refsum H, Kooner JS. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: an effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. Circulation 2000; 102: 2479-83.
- Riba R, Nicolaou A, Troxler M, Homer-Vaniasinkam S, Naseem K. Altered platelet reactivity in peripheral vascular disease complicated with elevated plasma homocysteine levels. Atherosclerosis 2004; 175: 69-75.
- Schroecksadel K, Frick B, Winkler C, Leblhuber F, Wirleitner B, Fuchs D. Hyperhomocysteinemia and immune activation. Clin Chem Lab Med 2003; 41: 1438-43
- Rasmussen TE, Hallett JW, Tazelaar HD, et al. Human leukocyte antigen class II immune response genes, female gender, and cigarette smoking as risk and modulating factors in abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 2002; 35: 988-93.
- Rohde LEP, LH. Arroyo LH, N Rifai N, Creager MA, P Libby, Ridker PM, Lee RT. Plasma Concentrations of Interleukin-6 and Abdominal Aortic Diameter Among Subjects Without Aortic Dilatation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1999; 19: 1695-1699.
- Sofi F, Marcucci R, Giusti B et al. High levels of homocysteine, lipoprotein(a) and plasminogen activator inhibitor-1 are present in patients with abdominal aortic aneurysm. Thromb. Haemost. 2005; 94: 1094-8.
- Strauss E, Waliszewski K, Garbriel M, Zapalski S, Pawlak A. Increased risk of the abdominal aortic aneurysm in carriers of the MTHFR 677T allele. J. Appl. Genet. 2003; 44: 85-93.
- Jones G, Harris E, Phillips L, van Rij A. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism does not associate with susceptibility to abdominal aortic aneurysm. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2005; 30: 137-42.
- Scherthaner GH, Plank C, Minar E, Bieglmayer C,

- Koppensteiner R, Schernthaner G. No effect of homocysteine-lowering therapy on vascular inflammation and haemostasis in peripheral arterial occlusive disease Eur J Clin Invest. 2006; 36: 333-9.
21. Peeters AC, van Aken BE, Blom HJ, Reitsma PH, den Heijer M. The effect of homocysteine reduction by B-vitamin supplementation on inflammatory markers. Clin Chem Lab Med. 2007; 45: 54-8.
 22. Bleie , Semb AG, Grundt H, Nordrehaug JE, Vollset SE, Ueland PM, et al. Homocysteine-lowering therapy does not affect inflammatory markers of atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease. J Intern Med. 2007; 262: 244-53.
 23. Charpiot P, Bescond A, Augier T, Chareyre C, Fraternali M, Rolland PH, Garon D. Hyperhomocysteinemia induces elastolysis in minipig arteries: structural consequences, arterial site specificity and effect of captopril-hydrochlorothiazide. Matrix Biol. 1998; 17: 559-74.
 24. Hamelahti P, Jarvinen O, Sisto T, Wirta V, Ilveskoski E, Koivula T, Lehtimaki T. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T mutation is related to the defects in the internal elastic lamina of the artery wall. Eur. J. Clin. Invest. 2002; 32: 869-73.
 25. Hultberg B, Andersson A, Isaksson A. Higher export rate of homocysteine in a human endothelial cell line than in other human cell lines. BBA 1998; 1448: 61-9.
 26. Michel P, Bergoeing, Batool Arif, Amy E, Hackmann, et al. Cigarette smoking increases aortic dilatation without affecting matrix metalloproteinase-9 and -12 expression in a modified mouse model of aneurysm formation. J Vasc Surg. 2007; 45: 1217-1227.e2.
 27. Colledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal Aortic Aneurysm Pathogenesis and Implications for Management. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006; 26: 2605-2613.
 28. Freestone T, Turner RJ, Higman DJ, Lever MJ, Powell JT. Influence of hypercholesterolemia and adventitial inflammation on the development of aortic aneurysm in rabbits. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17: 10-7.



Κογεβίνας Λυκ.
(1887-1940) «Bonna
Sperantza», 1938,
22x16 εκ.,
Έγχρωμη χαλκογραφία