

Historia badań nad miażdżycą oraz rolą diety w patogenezie zmian miażdżycowych

History of research on atherosclerosis and the role of diet in its pathogenesis

Małgorzata Dobrzyńska¹

Poznań

Streszczenie: Artykuł przedstawia zarys historii wiedzy dotyczącej miażdżycy. Zaprezentowano ewolucję kryteriów rozpoznawania miażdżycy i poglądów na jej etiopatogenezę. Zestawiono najważniejsze obserwacje i doświadczenia lekarzy, zmierzające do wyjaśnienia mechanizmu powstawania miażdżycy, w tym badania epidemiologiczne.

Abstract: This review article presents a brief history of knowledge on arteriosclerosis. An evolution of diagnostic criteria and views on its pathogenesis is described. The most important observations, experiments and epidemiologic studies carried out by doctors to explain mechanism of arteriosclerosis are compiled.

Słowa kluczowe: miażdżycy, teorie miażdżycy

Keywords: arteriosclerosis, theories of arteriosclerosis

W ciągu ostatnich dwustu lat kryteria diagnostyczne miażdżycy i poglądy na jej etiopatogenezę ulegały licznym zmianom. Rozpatrywano różne mechanizmy inicjujące powstawanie zmian miażdżycowych, jak również poszukiwano czynniki, które mogłyby znaleźć zastosowanie w profilaktyce tego schorzenia. Przyjmuje się, że rozważania na temat miażdżycy rozpoczęły się w 1799 roku od odkrycia Caleb'a Hillier'a von Parry (1755-1822), który w czasie przeprowadzania autopsji pacjentów dostrzegł twarde struktury znajdujące się w tętnicach².

Jednym z pierwszych badaczy, którzy użyli słowa „miażdżycy” (ang. *atheromatosis*) był londyński chirurg Joseph Hodgson (1788-1869). Terminem tym określił zaobserwowane przez siebie tłuszczowe zwyrodnienia zapalne zlokalizowane w obrębie wewnętrznej warstwy naczyń tętnicznych. W 1815 roku opublikował monografię dotyczącą tematyki chorób naczyńniowych. Znalazła się tam teoria, w świetle której

¹ Katedra i Zakład Bromatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

² P. Haelst, F. Zijlstra, J. May et al., *Mechanisms and correlates of inflammation in atherosclerosis*, [w:] Haelst P., *Leukocyte activation and inflammation in cardiovascular disease*, Groningen, 2003, passim.

przyczyną występowania dusznicy jest stan zapalny zlokalizowany w obrębie naczyń wieńcowych³.

Kilkanaście lat później, w 1833 roku, niemiecki chirurg, patolog – Jean Lobstein z Strasburga (1777-1835), w swojej pracy pt. „Traktat o anatomii patologicznej” wprowadził nowe określenie miażdżycy – „arterioskleroza” (z ang. *arteriosclerosis*). Zmiany miażdżycowe rozumiał on jako stwardnienie tętnic spowodowane przebudową tkanek w odpowiedzi na starzenie się organizmu, zaburzenia metaboliczne i stres hemodynamiczny⁴.

Z kolei Karol von Rokitansky (1804-1878), znany lekarz i filozof, zwrócił uwagę na rolę zaburzeń krzepnięcia krwi w rozwoju zmian miażdżycowych. W 1841 roku skonstruował tzw. teorię inkrustracji (zakrzepowa teoria miażdżycy). Twierdził, że proces miażdżycowy rozpoczyna się od przyściennego zakrzepu w naczyniach tętniczych, które następnie ulegają inkrustracji lipidami i solami wapnia. Innymi słowy, według Rokitansky'ego blaszka miażdżycowa pierwotnie zbudowana jest z włókniaka i innych elementów morfotycznych krwi, które w momencie inkrustracji do naczyń tętniczych ulegają przemianom aż do wytworzenia blaszki miażdżycowej zawierającej złogi cholesterolu⁵. Trzy lata później, w 1944 roku, opisano pierwszy przypadek zgonu wywołanego oderwaniem się blaszki miażdżycowej od naczynia tętnicy wieńcowej⁶.

Kolejnym przełomem w badaniach nad miażdżycą była teoria lipidowa, której autorem był Rudolf Virchow (1821-1902) – niemiecki patolog i antropolog. W 1856 roku nazwał procesem miażdżycowym uraz śródbłonna, wywołany czynnikami mechanicznymi związanymi między innymi z przepływem krwi przez naczynia tętnicze. Twierdził, że proces ten jest rodzajem zapalnej odpowiedzi wewnętrznej błony naczynia tętniczego na uszkodzenie, a proliferacja komórek stanowi proces naprawczy wynikający z odkładania się lipidów⁷.

W 1904 roku niemiecki lekarz Felix Jacob Marchand (1846-1928) z Lipska stworzył nowy termin „miażdżycy” (ang. *atherosclerosis*), pochodzący od greckich słów: *athero* – kleik i *scleros* – twardy, w celu podkreślenia makroskopowych cech choroby miażdżycowej. Obecnie do określenia zmian miażdżycowych stosuje się terminologię „miażdżycy” (ang. *atherosclerosis*), które pochodzi od greckich od słów: *arteria* – tętnica i *sclerosis* – stwardnienie⁸.

³ J. Cottet, M. Lenoir, *Two thousand years of historical study on the words atheroma, atheromatosis, atherosclerosis, arteriosclerosis*, „Bull. Acad. Natl. Med.” 1992, 176 (9), s. 1385-1390.

⁴ Ch. Mayerl, M. Lukasser, R. Sedivy et al., *Atherosclerosis research from past to present – on the track of two pathologists with opposing views*, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow, „Virchows Arch.” 2006, 449, s. 96-103.

⁵ K. Chiżyński, *Hemostatyczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (cz. I). Zakrzepowa teoria miażdżycy*, „Forum Kardiologów” 2001, 1, s. 17-19; R. Kaźmierski, *Udział czynników zapalnych i zakaźnych w patogenezie miażdżycy tętnic szyjnych*, „Via medica” 2009, 5 (4), s. 166-174.

⁶ K. Berek, R. Bobiński, *Miażdżycy – choroba wieloczynnikowa*, „Via medica” 2009, 17 (3), s. 257-262.

⁷ H. Methe, M. Weis, *Atherogenesis and inflammation-was Virchow right?* „Nephrol. Dial. Transplant.” 2007, 22, s. 1823-1827; J. Wasilewski, J. Kiljański, *Biomechaniczna przyczyna miażdżycy*, Seria: Monografie Politechniki Łódzkiej, 2011, s. 261-269.

⁸ A. Gotto, J. Metzger, *Cholesterol, Inflammation and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Is It All LDL?* „Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.” 2011, 122, s. 256-289.

Wzrost zainteresowania miazdżycą i liczne badania przeprowadzone w ostatnim stuleciu, pozwoliły lepiej zrozumieć mechanizmy przyczyniające się do jej rozwoju, jak również zapoczątkowały badania nad istotną rolą diety w tym schorzeniu. Rozpoczął je rosyjski naukowiec – Alexander Ignatowski, który w 1908 roku przeprowadził doświadczenie na królikach. W swoim eksperymencie udowodnił, że dieta składająca się z żółtek jaj i mleka przyczynia się do rozwoju zmian miazdżycowych⁹.

W latach 1910-1911 N.W. Stuckey przeprowadził kolejne doświadczenie na zwierzętach. Badane króliki karmił pięcioma różnymi dietami, obserwując efekty w każdej z nich. Pierwsza grupa zwierząt otrzymywała: mleko i 100g białka jaja, druga: mleko i 60 g soku z mięsa, trzecia: 75 g żółtka jaja i 50-60 ml mleka, czwarta: 49 g jaja i 25 soku z mięsa rozpuszczonego w mleku, a piąta była grupą kontrolną. Po dokonaniu sekcji zwłok zwierząt w grupie pierwszej i drugiej Stuckey zaobserwował drobne smugi tłuszczowe w obrębie naczyń tętniczych, natomiast w grupie trzeciej i czwartej nasilone zmiany miazdżycowe. Pozwoliło to wyciągnąć wniosek, że dieta bogata w żółtka jaj działa aterogennie¹⁰.

Rok później, w 1912 roku, Stuckey przeprowadził dalsze badania, w których porównał aterogenny wpływ czterech różnych tłuszczów: łożu, oleju z wątroby dorsza, oleju z nasion słonecznika oraz tłuszczu z mózgu wołu. Po czterech miesiącach od wprowadzenia diety zaobserwował, że dieta składająca się z tłuszczu pochodzącego z mózgu wołu doprowadza do powstania blaszki miazdżycowej w aorcie, natomiast w innych grupach badanych zwierząt nie zaobserwował żadnych zmian. Otrzymane badania porównał do wyników z wcześniejszych lat i stwierdził, że dieta bogata w żółtka jaj wywołuje podobne zmiany miazdżycowe do zmian powstających w wyniku stosowania diety bogatej w tłuszcz z mózgu wołu¹¹.

W 1913 roku Nikolai N. Anichokov (1885-1964) zainspirowany badaniami Ignatowskiego, przeprowadził doświadczenia, w którym podawał zwierzętom wyizolowany cholesterol. Stało się ono kluczowe i dzięki niemu odkryto zależność między występowaniem zmian miazdżycowych a spożyciem cholesterolu. Na podstawie swoich badań Anichokov zaproponował teorię, w której nacieczenia cholesterolom ścian naczyń tętniczych przyczyniają się do rozwoju miazdżycy, a nie jak wcześniej sądzono związane są z procesami zapalnymi zlokalizowanymi w obrębie naczyń tętniczych¹².

W 1952 roku doktor Lawrence Kinsell wraz z zespołem badawczym wykazał, że zwierzęta karmione dietą ubogą w produkty roślinne mają wyższy cholesterol we krwi w porównaniu do zwierząt stosujących dietę bogatą w produkty roślinne. Pozwoliło to wykazać, że zwiększone spożycie pokarmów roślinnych i ograniczenie spożycia tłuszczów zwierzęcych obniża poziom cholesterolu we krwi. Kolejne badania

⁹ D. Kritchevsky, *Dietary protein, cholesterol and atherosclerosis: a review of the early history*, "J. Nutr." 1995, 125 (3), s. 589-593.

¹⁰ D. Kritchevsky, dz. cyt.

¹¹ D. Kritchevsky, dz. cyt.

¹² I. Konstantinov, N. Mejevoi, N. Anichkov, Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis, "Tex. Heart Inst. J." 2006, 33 (4), s. 417-423.

przeprowadzone w tym samym roku wykazały że, nasycone kwasy tłuszczowe podnoszą poziom cholesterolu we krwi a nienasycone obniżają¹³.

W kolejnych latach (1957) Keys potwierdził, że nasycone kwasy tłuszczowe podnoszą poziom cholesterolu a nienasycone obniżają¹⁴. Inny badacz – Hegstead stwierdził, że kwas stearynowy i krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe nie wpływają na stężenie cholesterolu we krwi. Zauważył, że stężenie cholesterolu we krwi uzależnione jest od proporcji pomiędzy wielonienasyconymi i nasyconymi kwasami tłuszczowymi¹⁵. Keys podsumowując badania Hegstead'a i własne stwierdził, że nasycone kwasy tłuszczowe, które mają więcej niż 12 atomów węgla w cząsteczce i mniej niż 18 podnoszą stężenie cholesterolu we krwi, natomiast wielonienasycone kwasy tłuszczowe je obniżają¹⁶.

Kilkanaście lat później, w 1973 roku, powstała inna teoria rozwoju miażdżycy, tzw. teoria monoklonalna – Beditt – traktująca proliferację komórek mięśniówki naczyń tętniczych jako nowotworzenie, aczkolwiek teoria ta nie została potwierdzona¹⁷.

W kolejnych latach powstała teoria oksydacyjna, według której miażdżycy powstaje na skutek uszkodzenia ścian tętnic wynikającego z obecności wolnych rodników tlenowych, oraz teoria immunologiczna – stworzona przez Bodjesa i Hanssona, w której upatruje się udziału bakterii *Chlamydia Pneumoniae* i wirusów *Herpes Simplex*¹⁸.

W roku 1996 Gregory D. Sloop zaproponował teorię hemoreologiczno-hemodynamiczną, w której przyjął, że duża lepkość krwi, towarzysząca licznym czynnikom ryzyka, przyczynia się do przedłużenia czasu zalegania cząsteczek aterogennych w tętnicach. Uważał również, że kontakt lipoprotein ze ścianą naczyń tętniczych jest przyczyną powstawania nacieczek tłuszczowych, a osadzenia depozytów płytkowych są przyczyną powstawania zmian wyniosłych. Twierdził, że oba te zjawiska zachodzą równolegle i niezależnie od siebie. W ten sposób Sloop połączył dwie wcześniejsze teorie: teorię zakrzepową i cholesterolową Anichokov'a¹⁹. W 1999 roku Russel Ross (1929-1999) w pracy podsumowującej patogenezę rozwoju miażdżycy pt.: „Mechanism of disease atherosclerosis – an inflammatory disease” stwierdził, że miażdżycy jest odpowiedzią śródbłonna na uszkodzenie wynikające z reakcji zapalno-wytwórczej, aczkolwiek nie zdefiniował charakteru uszkodzenia²⁰.

Na zakończenie warto przypomnieć dwa badania epidemiologiczne, które przyczyniły się do pogłębienia wiedzy na temat rozwoju i prewencji miażdżycy. Pierwsze,

¹³ Tamże.

¹⁴ Penny M., Shaomei Y., *Individual fatty acid effects on plasmalipids and lipoproteins: human studies*, „Am. J. Clin. Nutr.” 1997; 65: 1628.

¹⁵ Tamże.

¹⁶ Tamże.

¹⁷ Ch. Mayerl, M. Lukasser et al., dz.

¹⁸ J. A. Dudziak, *Ocena wartości diagnostycznej nowych markerów biochemicznych (osocowego białka typu A związanego z ciężką, PAPP-A i wysokoczułej sercowej izoformy troponiny T, hs cTnT) u pacjentów z objawami choroby niedokrwiennej serca*, Rozprawa doktorska, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu 2011.

¹⁹ K. Berek, R. Bobiński, dz. cyt.

²⁰ R. Ross, *Mechanisms of disease: atherosclerosis – an inflammatory disease*, „N. Eng. J. Med.” 1999, 340 (2), s. 115-126.

wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w 1985 roku pt: „The Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)”, porównywało występowanie czynników ryzyka miażdżycy z makro i mikroskopowymi zmianami zlokalizowanymi w tętnicach młodych ludzi. Badania wykazały, że takie czynniki, jak otyłość, palenie papierosów i nadciśnienie tętnicze sprzyjają rozwojowi miażdżycy, a zmiany te są bardziej zintensyfikowane u mężczyzn²¹.

Z kolei w drugim badaniu o nazwie JUPITER (Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) z 2008 roku, potwierdzono zapalną koncepcję miażdżycy wynikającą z znacznego spadku występowania zawałów serca, udarów i zgonów u pacjentów, u których podawano leki przeciwzapalne, w porównaniu do osób otrzymujących placebo²².

Tak więc, chociaż literatura przedmiotu jest obszerna, współczesne poglądy na temat miażdżycy zostały ukształtowane w oparciu o badania przeprowadzone w ostatnim ćwierćwieczu.

Piśmiennictwo:

1. Berek K., Bobiński R., *Miażdżycza – choroba wieloczynnikowa*, „Via Medica” 2009,17 (3), s. 257-262.
2. Chiżyński K., *Hemostatyczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (cz. I). Zakrzepowa teoria miażdżycy*, „Forum Kardiologów” 2001, 1, s. 17-19.
3. Cottet J., Lenoir M., *Two thousand years of historical study on the words atheroma, atheromatosis, atherosclerosis, arteriosclerosis*, “Bull. Acad. Natl. Med.” 1992, 176 (9), s. 1385-1390.
4. Dudziak J. A., *Ocena wartości diagnostycznej nowych markerów biochemicznych (osocowego białka typu A związanego z ciężką, PAPP-A i wysokoczułej sercowej izoformy troponiny T, hs cTnT) u pacjentów z objawami choroby niedokrwiennej serca*, Rozprawa doktorska, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu 2011.
5. Haelst P., Zijlstra F., May J. et al., *Mechanisms and correlates of inflammation in atherosclerosis*, [w:] Haelst P. (red.), *Leukocyte activation and inflammation in cardiovascular disease*, Groningen 2003.
6. Gotto A., Metzger J., *Cholesterol, Inflammation and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Is It All LDL?* “Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.” 2011, 122, s. 256-289.
7. Kaźmierski R., *Udział czynników zapalnych i zakaźnych w patogenezie miażdżycy tętnic szyjnych*, „Via Medica”, 2009; 5 (4), s. 166-174.
8. Konstantinov I., Mejevoi N., Anichkov N. et al., *N. Anichkov and his theory of atherosclerosis*, “Tex. Heart Inst. J.” 2006, 33 (4), s. 417-423.
9. Kritchevsky D., *Dietary protein, cholesterol and atherosclerosis: a review of the early history*, “J. Nutr.” 1995, 125 (3), s. 589-593.
10. Mayerl Ch., Lukasser M., Sedivy R. et al., *Atherosclerosis research from past to present – on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow*, “Virchows Arch.” 2006, 449, s. 96-103.
11. Methe H., Weis M., *Atherogenesis and inflammation – was Virchow right?* “Nephrol. Dial. Transplant.” 2007, 22, s. 1823-1827.

²¹ A. Wójtowicz-Bujak, *Znaczenie higieny jamy ustnej w dzieci w procesie powstawania miażdżycy*. Rozprawa doktorska, Lublin 2011.

²² P. Ridker, E. Danielson, JUPITER Study Group. *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*, “N. Engl. J. Med.” 2008, 359 (21), s. 2195-2207.

12. Penny M., Shaomei Y., *Individual fatty acid effectson plasmalipidsand lipoproteins: human studies*, "Am. J. Clin. Nutr." 1997, 65, 1628.
13. Ridker P., Danielson E., Fonseca F., *JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*, "N. Engl. J. Med." 2008, 359 (21), s. 2195-2207.
14. Ross R., *Mechanisms of disease: atherosclerosis – an inflammatory disease*, "N. Eng. J. Med." 1999, 340 (2), s. 115-126.
15. Wasilewski J., Kiljański, *Biomechaniczna przyczyna miażdżycy*, Seria: Monografie Politechniki Łódzkiej, 2011, s. 261-269.
16. Wójtowicz-Bujak A., *Znaczenie higieny jamy ustnej w dzieci w procesie powstawania miażdżycy*, Rozprawa doktorska, Lublin 2011.