

## Από το ψυχοκοινωνικό stress στην αγγειακή αναδιαμόρφωση και την αθηροσκλήρυνση

Γ. Ράμμος,<sup>1</sup>  
Σ. Ζιάκκα<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο  
«Αἰεξάνδρα»

<sup>2</sup>Νεφρολογική Κλινική, Κοργιαλένιο-  
Μπενάκειο Νοσοκομείο «Ερυθρός  
Σταυρός», Αθήνα

Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει τα υπάρχοντα κλινικά και πειραματικά *in vivo* και *in vitro* δεδομένα, τα οποία αφορούν σε μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους ίσως μη υλικοί και απροσδιόριστοι αντικειμενικά παράγοντες, όπως οι έντονες και οι μακροχρόνιες συναισθηματικές μεταβολές, μετατρέπονται σε υλικά και μετρήσιμα γεγονότα, όπως η κυτταρική υπερτροφία και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με πιθανή κατάληξη τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Αναφέρονται οι σηματοδοτικές οδοί των δύο κυριότερων δραστικών μορίων, της κορτιζόλης και της νοραδρεναλίνης, καθώς και ο ρόλος του νευροπεπτιδίου Υ (NPY), που συμμετέχουν στη δομική και λειτουργική αναδιαμόρφωση των κυττάρων που υφίστανται την επίδραση του ψυχικού stress.

From psychosocial stress  
to vascular remodeling  
and atherosclerosis

*Abstract at the end of the article*

Λέξεις ευρετηρίου

Αγγειακή αναδιαμόρφωση  
Αθηροσκλήρυνση  
Ψυχοκοινωνικό stress

Υποβλήθηκε 4.5.2005

Εγκρίθηκε 1.6.2006

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αθηροσκλήρυνση είναι μια πολυπαραγοντική και βραδέως εξελισσόμενη αγγειακή νόσος που αντιπροσωπεύει ένα τεράστιο ιατρικό πρόβλημα, αφού αποτελεί την κύρια αιτία του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, τα οποία ευθύνονται για το 50% της συνολικής θνησιμότητας στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες.<sup>1</sup> Είναι γνωστοί οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση αθηροσκλήρυνσης, όπως για παράδειγμα η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα, οι οποίοι όμως δικαιολογούν μόνο τα 2/3 των περιπτώσεων. Είναι σημαντικό το γεγονός ότι σχετικά μικρή σημασία έχει αποδοθεί στο ψυχοκοινωνικό stress και στον αυξητικό ρόλο των προερχόμενων από το νευρικό σύστημα παραγόντων, παρά το ότι τα αγγεία που αποφράσσονται από αθηροσκληρωτικές πλάκες, όπως τα στεφανιαία, διαθέτουν αφθονία συμπαθητικών νευρικών ινών.

Η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων είναι γενικά αποδεκτή ως το πρωταρχικό βήμα στη διεργασία της αθηροσκλήρυνσης.<sup>1</sup> Το ενδοθήλιο φυσιολογικά λειτουργεί ως αναστολέας της υπερπλα-

σίας των αγγειακών κυττάρων μέσω της αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και της έκκρισης των αυξητικών παραγόντων από το αγγειακό τοίχωμα. Έτσι, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε πάχυνση του έσω χιτώνα του αγγείου, οφειλόμενη σε υπερπλασία και μετανάστευση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και μυοϊνοβλαστών. Πρόσφατα, έχει δοθεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον για το κατά πόσο η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να προέλθει από ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και, ειδικότερα, από την ύπαρξη παρατεταμένου stress.<sup>2</sup> Πράγματι, ένας συνεχώς αυξανόμενος όγκος κλινικών και πειραματικών ενδείξεων υποστηρίζει ότι οξείες και χρόνιες μορφές ψυχοκοινωνικού stress μπορούν να ενεργοποιήσουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ), συμμετέχοντας έτσι στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης.<sup>2-4</sup>

### 2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ STRESS ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ

Ο Selye, το 1936, εισήγαγε για πρώτη φορά τον όρο "stress", τον οποίο καθόρισε ως μη ειδική απόκριση του σώματος έναντι κάποιας πραγματικής ή φανταστικής «απειλής» και αναγνώρισε το παράδοξο ότι τα φυσιο-

λογικά συστήματα του οργανισμού που ενεργοποιούνται στην κατάσταση stress όχι μόνο διορθώνουν και προστατεύουν αυτόν, αλλά διαθέτουν και την ικανότητα να τον βλάπτουν.<sup>5</sup> Ο Selye θεώρησε τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων ως την κύρια εκτελεστική οδό του stress.<sup>6</sup> Ο ίδιος, επίσης, εισήγαγε τον όρο «γενικό σύνδρομο προσαρμογής», με τρία στάδια εμφανιζόμενα κατά σειρά, του συναγερμού, της αντίστασης και, τέλος, της εξάντλησης. Τέλος, ο Selye πρότεινε ότι τα ερεθίσματα που προκαλούν stress οδηγούν σε δύο τύπους απάντησης: (α) μια γενική απάντηση, η οποία είναι κοινή για όλα τα ερεθίσματα όπου συμμετέχει η ΑΧΤΗ και τα επινεφρίδια και (β) εξατομικευμένες απαντήσεις, οι οποίες καθορίζονται από τη γενετική προδιάθεση.<sup>2</sup> Όμως, ο Cannon ήταν αυτός που αναγνώρισε τη σημασία της διάκρισης των ψυχολογικών έναντι των φυσικών απαντήσεων κατά το stress.<sup>7</sup>

Μετά από την πρωτοποριακή εργασία του Selye<sup>8</sup> η χρήση της λέξης stress έγινε ιδιαίτερα δημοφιλής. Εντούτοις, δόθηκαν πολλές διαφορετικές έννοιες στον όρο stress,<sup>9</sup> ώστε αυτός να συνδεθεί με αρνητικά γεγονότα και τις συνέπειες αυτών, δηλαδή να θεωρηθεί συνώνυμος με φυσικές και διανοητικές διαταραχές της υγείας. Δεν υπάρχει όμως κανένα στοιχείο που να δικαιολογεί αυτή την άποψη. Αντίθετα, πολύ συχνά οι λειτουργικές πτυχές και η προκύπτουσα ωφέλεια από το stress έχουν παραμεληθεί. Το παράδοξο του stress βρίσκεται στο διττό της φύσης του, δηλαδή της επωφελούς προσαρμογής αλλά και των πιθανών βλαβερών συνεπειών από μη επιτυχή προσαρμογή των ομοιοστατικών μηχανισμών.<sup>10</sup>

Οι απαντήσεις προς το stress μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευεργετικές, αλλά μπορεί και να δημιουργήσουν ένα κόστος στη σωματική και διανοητική υγεία, ιδιαίτερα όταν οι απαντήσεις προκαλούνται είτε πάρα πολύ συχνά είτε ρυθμίζονται ανεπαρκώς.<sup>11</sup> Πρόσφατα, έχει αναπτυχθεί μια νέα προσέγγιση στην έννοια του stress, η «αλλόσταση» (allostasis),<sup>12,13</sup> η οποία εισάγει νέα ορολογία προς αποφυγή της ασάφειας του όρου stress. Έτσι, η αλλόσταση ορίζεται ως η προσαρμοστική διαδικασία για την ενεργό διατήρηση της σταθερότητας ή ομοιοστασίας του οργανισμού, μέσω της μεταβολής της λειτουργίας διαφόρων οργανικών συστημάτων και της έκφρασης των μεσολαβητικών ουσιών τους.<sup>14</sup> Ο εγκέφαλος διαδραματίζει έναν κεντρικό ρόλο στην αλλόσταση. Με το να ελέγχει ταυτόχρονα όλους τους μηχανισμούς, μπορεί να επιβάλλει μια υψηλή επιστασία και να ενσωματώνει ισχυρούς παράγοντες, όπως η εμπειρία, οι μνήμες, η αναμονή και η επαναξιολόγηση των αναγκών, ώστε να ενορχηστρώνει τις κατάλληλες απαντήσεις.<sup>15</sup> Οι μεσολαβητές της αλλόστασης (π.χ. ορμόνες επινεφριδίων,

νευρομεταβιβαστικές ουσίες και κυτταροκίνες) δρουν επί των υποδοχέων διαφόρων ιστών, ώστε να παράγονται βραχυπρόθεσμα και επωφελή προσαρμοστικά αποτελέσματα. Εάν οι μεσολαβητές της αλλόστασης δεν σταματήσουν τη δραστηριότητά τους ή εάν ρυθμίζονται ανεπαρκώς, τότε παράγεται η «αλλοστατική κατάσταση» (allostatic status), που μπορεί να έχει βλαπτικά επακόλουθα και η οποία αναφέρεται ως η χρονία απόκλιση των ρυθμιστικών συστημάτων από το κανονικό μέσο επίπεδο λειτουργίας τους.<sup>11,13,15</sup>

Η κεντρική ιδέα είναι ότι μπορεί να προκύψει σωματικό ή ψυχικό κόστος εάν η αλλοστατική κατάσταση διατηρηθεί για ικανό διάστημα. Αυτό το κόστος αναφέρεται ως «αλλοστατικό φορτίο» και μπορεί να περιγραφεί ως η συσσωρευτική φθορά του οργανισμού λόγω παρατεταμένης και μη επωφελούς χρήσης. Τελικά, η υγεία ή η εμφάνιση της ασθένειας θα καθοριστεί από το συνυπολογισμό του οφέλους της αλλόστασης με το κόστος του αλλοστατικού φορτίου. Έχουν προσδιοριστεί τέσσερις τύποι αλλοστατικών καταστάσεων που οδηγούν σε αλλοστατικό φορτίο: (α) επαναλαμβανόμενες προκλήσεις, (β) αδυναμία εξοικείωσης με τις επαναλαμβανόμενες προκλήσεις, (γ) αποτυχία διακοπής της απάντησης μετά από την απομάκρυνση του ερεθίσματος και (δ) αποτυχία δημιουργίας μιας επαρκούς απάντησης.<sup>13,16</sup> Όλες οι αλλαγές δεν είναι απαραίτητα μη αντιστρεπτές, αφού ένας αυξανόμενος όγκος δεδομένων υποδηλώνει ότι το σώμα και ο εγκέφαλος έχουν τεράστια ικανότητα προσαρμοστικής πλαστικότητας.

Μέσω της αλλόστασης, το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ), ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ) και τα συστήματα καρδιαγγειακό, ενδοκρινικό και ανοσοποιητικό προστατεύουν το σώμα, με την παραγωγή διαφόρων μεσολαβητικών μορίων, όπως τα κορτικοειδή, οι κατεχολαμίνες, οι κυτταροκίνες και τα πρωτοογκογονίδια (protooncogenes).<sup>11</sup> Τα πρωτοογκογονίδια, όπως τα *c-fos* και *c-jun*, επάγονται ταχέως από ένα μεγάλο αριθμό εξωκυττάρων ερεθισμάτων, καθώς και από το δυναμικό επίπεδο συμπεριφοράς ενός ατόμου. Τα περισσότερα πρωτοογκογονίδια λειτουργούν ως μετεγγραφικοί παράγοντες, με αποτέλεσμα να επέρχεται σημαντική μεταβολή της έκφρασης αυτών κατά τη διάρκεια αλλαγών της συμπεριφοράς, έτσι ώστε να αυξάνεται η έκφραση πολλών μετεγγραφικών «στόχων».<sup>17</sup> Συμπεριφορές που μπορεί να προάγουν τα πρωτοογκογονίδια θεωρούνται η συμπεριφορά τύπου Α, η επιθετικότητα, η κατάθλιψη, το άγχος, οι υψηλές εργοδοτικές απαιτήσεις με χαμηλές αποδοχές και η μειωμένη υποστήριξη από το κοινωνικό περιβάλλον.<sup>18</sup>

Εάν οι απαντήσεις έναντι κάποιου κινδύνου είναι επαρκείς και αποτελεσματικές, τότε οι μηχανισμοί προσαρμογής επιτυγχάνουν το σκοπό τους και ο οργανισμός προστατεύεται από τυχόν βλάβη. Σε καταστάσεις όπου οι προσαρμοστικές απαντήσεις είναι παρατεταμένες, ανεπαρκείς ή τα ερεθίσματα stress είναι πολλαπλά και με συνεχείς ώσεις εμφανίζεται απώλεια της προσαρμογής, με αντίκτυπο τη βλάβη διαφόρων οργάνων, που συνήθως σχετίζεται με υπερδραστηριότητα των δύο θεμελιωδών συστημάτων άμυνας: του άξονα ΥΓΕ και του ΣΝΣ.<sup>6,11,19</sup> Τέλος, μια εναλλακτική θεωρία για το stress, η οποία υποστηρίζεται από τις εξελίξεις της μοριακής βιολογίας, θεωρεί ιδιαίτερα σημαντικό το ρόλο των «πρωτεϊνών θερμικής καταπληξίας» (heat shock proteins) για την κυτταρική προσαρμογή και επιβίωση.<sup>20</sup> Τονίζεται ότι αυτή η θεωρία αποδέχεται ουσιαστικά το δόγμα της μη εξειδικευμένης απάντησης, το οποίο περιέγραψε πρώτος ο Selye, δηλαδή ότι, ανεξάρτητα από το ερέθισμα, η κυτταρική απάντηση ακολουθεί την ίδια οδό.<sup>6</sup>

### 3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ STRESS

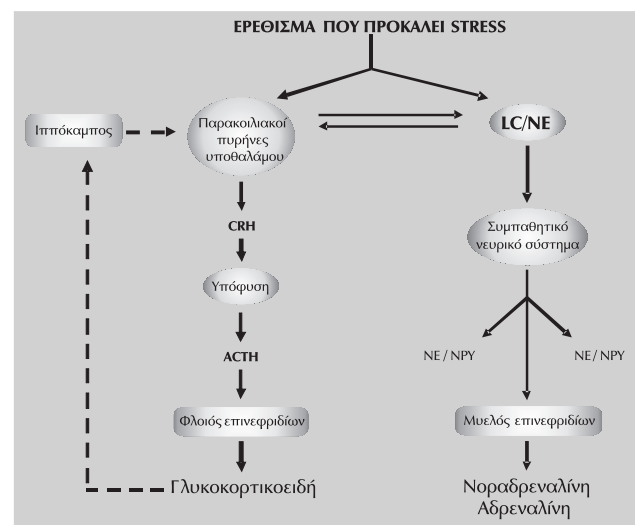
Τα ερεθίσματα που προκαλούν stress διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες: (α) φυσικά, π.χ. κρύο, ζέση, θόρυβος, δόνηση, τα οποία συνήθως έχουν αρνητικό ψυχολογικό αντίκτυπο, (β) ψυχολογικά, τα οποία προκαλούν μεταβολές της συμπεριφοράς, όπως άγχος και φόβο, (γ) κοινωνικά, τα οποία αντανακλούν μια διαταραγμένη σχέση μεταξύ των ατόμων, π.χ. ανεργία, διαζύγιο και (δ) αυτά που μεταβάλλουν την καρδιαγγειακή και μεταβολική ομοιόσταση, όπως άσκηση, ορθοστασία, υπογλυκαιμία και αιμορραγία.<sup>21,22</sup> Από την άποψη της διάρκειας, τα ερεθίσματα του stress διακρίνονται σε οξεία και χρόνια, ενώ, ακόμα, διαφέρουν και ως προς την έντασή τους.<sup>6</sup>

### 4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΜΥΝΑΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ STRESS

Ο οργανισμός, όταν υφίσταται την επίδραση ενός ερεθίσματος που μπορεί να προκαλέσει ψυχικό stress, αμύνεται με την ενεργοποίηση δύο συστημάτων, τα οποία αλληλεπιδρούν και μεταξύ τους: τον άξονα ΥΓΕ και το σύστημα νοραδρεναλίνης-συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΝΣΝΣ). Στο πρώτο σύστημα, το ψυχικό ερέθισμα διεγείρει τους παρακοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου προς έκκριση της κορτικοειδοτρόπου ορμόνης (CRH), η οποία μεταφέρεται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης

για την παραγωγή της επινεφριδιοφλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH). Η τελευταία, με τη δράση της στο φλοιό των επινεφριδίων, προκαλεί την παραγωγή των γλυκοκορτικοειδών, κυρίως της κορτιζόλης. Στο δεύτερο σύστημα, το ερέθισμα, δρώντας στους πυρήνες locus coeruleus (LC) του εγκεφάλου, προκαλεί την έκκριση νοραδρεναλίνης (NE), η οποία, αφού διατρέξει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και προκαλέσει και την παραγωγή του νευροπεπτιδίου Υ (NPY), διεγείρει το μυελό των επινεφριδίων για την παραγωγή NE και αδρεναλίνης<sup>23</sup> (εικ. 1).

Πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ «υγιούς» και παθολογικής απάντησης στο stress. Καθημερινά, ο οργανισμός εκτίθεται σε πολλά ερεθίσματα που προκαλούν stress και τα οποία καλούνται να αντιμετωπίσουν τα συστήματα άμυνας. Έτσι, η ταχεία κινητοποίηση των αξόνων ΥΓΕ και ΝΣΝΣ δίνει απαντήσεις, οι οποίες μέσω αλλαγών της συμπεριφοράς προσαρμόζουν τον οργανισμό έναντι των προκλήσεων. Φυσιολογικά, τα γλυκοκορτικοειδή ασκούν αρνητικό παλίνδρομο αποτέλεσμα –μέσω του ιπποκάμπου– στη σύνθεση και την απελευθέρωση της CRH, με αποτέλεσμα τον τερματισμό της ενεργοποίησης του άξονα ΥΓΕ από το stress (εικ. 1). Όμως, η συνεχής υπερδραστηριότητα των αξόνων ΥΓΕ και ΝΣΝΣ οδηγεί τον οργανισμό σε χρόνια εξάντληση και τον καθιστά ευάλωτο σε ασθένειες.<sup>24</sup> Ασθενείς με χρόνιες διαταραχές σχετιζόμενες με stress φαίνεται ότι εμφανίζουν αδυναμία λειτουργίας του αρνητικού ανατροφοδοτικού μηχανισμού των γλυκοκορτικοειδών, όπως καταγράφεται από την υπερκορτιζολαιμία και τη μη κα-



**Εικόνα 1.** Σχηματική απεικόνιση των δύο συστημάτων άμυνας έναντι ψυχικών ερεθισμάτων που προκαλούν stress. LC: Πυρήνας locus coeruleus, NE: Νοραδρεναλίνη, NPY: Νευροπεπτίδιο Υ.

ταστολή από τη δεξαμεθαζόνη.<sup>25</sup> Φαίνεται ότι τα συστήματα ΥΥΕ και ΝΣΝΣ είναι σχεδιασμένα για καταστάσεις περιορισμένης διάρκειας, που απαιτούν άμεση αντίδραση. Το παρόν εξελικτικό στάδιο του ανθρώπου δεν προβλέπει μια παρατεταμένη αντιμετώπιση ενός χρόνιου γεγονότος που προκαλεί χρόνια stress, όπως διαζύγιο, χηρεία, απώλεια εργασίας κ.λπ.

Για την κατανόηση της διαδικασίας με την οποία το stress οδηγεί σε νόσο, υπενθυμίζεται ότι το αλλοστατικό φορτίο αναφέρεται στη συσσωρευμένη καταπόνηση του οργανισμού από τις συνεχείς αυξομειώσεις των μηχανισμών προσαρμογής έναντι επαναλαμβανόμενων ερεθισμάτων και το οποίο προδιαθέτει τον οργανισμό στην εκδήλωση νόσου.<sup>12</sup> Ο μηχανισμός με τον οποίο το αλλοστατικό φορτίο οδηγεί σε νόσο εμφανίζεται σε τρία στάδια: Στο πρώτο κυριαρχούν οι πρωτογενείς μεσολαβητές κορτιζόλη και νοραδρεναλίνη, στο δεύτερο εμφανίζεται η λειτουργία ενζύμων, υποδοχέων, διαύλων ιόντων ή πρωτεϊνών που προάγουν γονιδιακά ή μέσω φωσφορυλίσεων τη λειτουργία των δεύτερων συστημάτων διαβίβασης, ενώ στο τρίτο στάδιο εκδηλώνονται μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και του μεταβολισμού. Το τελικό αποτέλεσμα της ροής αυτών των γεγονότων είναι η εξέλιξη προς τη νόσο.<sup>26</sup> Ακολουθεί η περιγραφή των μηχανισμών με τους οποίους η κορτιζόλη, η νοραδρεναλίνη και το νευροπεπτίδιο Υ, υπό το βάρος του αλλοστατικού φορτίου, οδηγούν στη νόσο.

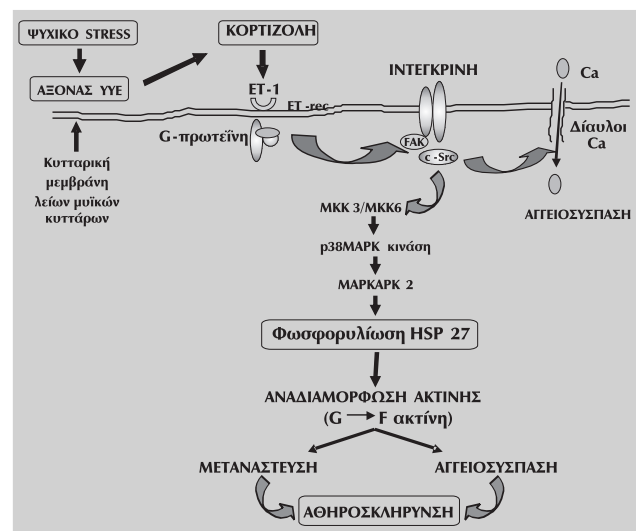
**5. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ-ΥΠΟΦΥΣΗΣ-ΦΛΟΙΟΥ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ**

Τα ευρήματα αρκετών μελετών ενισχύουν την άποψη ότι το ψυχικό stress ασκεί αθηρωματογόνο δράση και συνδέεται με αγγειακά νοσήματα, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η στεφανιαία νόσος.<sup>2,27,28</sup> Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκαλεί το ψυχικό stress το κατατάσσει ισότιμα με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αθηροσκλήρυνσης, όπως η υπέρταση, η υπερκολληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης.<sup>28</sup> Η αγγειοδιαστολή των αρτηριών, που εξαρτάται από τη ροή του αίματος και προκαλείται από το μονοξείδιο του αζώτου (NO), αποτελεί ένα σημαντικό αντιρροπιστικό μηχανισμό έναντι της αγγειοσυσπαστικής δράσης της ενδοθηλίνης-1 (ET-1).<sup>29</sup> Η ισορροπία αυτού του μηχανισμού ανατρέπεται υπέρ της ET-1 κατά το ψυχικό stress.<sup>30</sup> Πράγματι, το ψυχικό stress, με την αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης, προκαλεί παρατεταμέ-

νη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω ενεργοποίησης των ET<sub>A</sub> υποδοχέων της ET-1.<sup>27</sup> Ακολούθως, η ενεργοποίηση των ET-1 ET<sub>A</sub> υποδοχέων των λείων μυϊκών κυττάρων (ΛΜΚ) προκαλεί μια αλληπαλληλη σειρά φωσφορυλίσεων διαφόρων κινασών,<sup>31-33</sup> με κατάληξη τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης HSP27, η οποία συμμετέχει στη σύσπαση των ΛΜΚ (εικ. 2).<sup>34</sup> Η πρωτεΐνη HSP27 ρυθμίζει την αναδιοργάνωση της ακτίνης από τη μορφή G στην F,<sup>26</sup> η οποία είναι αναγκαία για τη σύσπαση και τη μετανάστευση των ΛΜΚ<sup>35-37</sup> (εικ. 2). Είναι γνωστό ότι η αγγειοσύσπαση και η μετανάστευση των ΛΜΚ αποτελούν τα πρωταρχικά βήματα στην παθολογία της αθηροσκλήρυνσης. Επίσης, η φωσφορυλίωση των κινασών της κυτταρικής μεμβράνης FAK και c-Src προκαλεί τη διάνοιξη των μεμβρανικών διαύλων Ca, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca, γεγονός που επιτείνει τη σύσπαση των ΛΜΚ (εικ. 2). Αυτά τα στοιχεία είναι αρκετά πειστικά για την υποστήριξη της μοριακής σύνδεσης μεταξύ του stress και της μεταβολής των απαντήσεων των αγγειακών ΛΜΚ που συμβάλλουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης.<sup>38</sup>

**6. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΤΟ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ Η ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ**

Η συσχέτιση μεταξύ της προκαλούμενης συμπαθητικής διέγερσης από το stress και της ενδοθηλιακής λειτουργίας δείχνει ότι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες πιθα-



Εικόνα 2. Μοριακός μηχανισμός, με τον οποίο το ψυχικό stress οδηγεί στην αθηροσκλήρυνση μέσω της υπερκορτιζολαιμίας. ΥΥΕ: Υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, ET-1: Ενδοθηλίνη-1.

νόν σχετίζονται με την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω οδών του ANΣ.<sup>39</sup> Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες που προκαλούν οργή ή εχθρικήτητα έχουν συνδεθεί με αυξημένη συμπαθητική και μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα, γεγονός ενδεικτικό της διαταραγμένης ισορροπίας του ANΣ.<sup>40</sup> Όμως, οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για τις δράσεις του ψυχικού stress στο ενδοθήλιο μέσω του ΣΝΣ δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Το ενδοθήλιο πιθανόν αντιστέκεται στη δράση του ANΣ στον αγγειακό τόνο. Η έκκριση NO από το ενδοθήλιο μειώνει την ευαισθησία των ΛΜΚ στην αγγειοσυσπαστική δράση του ΣΝΣ και αναστέλλει την κεντρική και την περιφερική δραστηριότητα του ΣΝΣ.<sup>30,41,42</sup> Αντίθετα, το NO μπορεί να αυξήσει την κεντρική και την περιφερική δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού ΝΣ (ΠΝΣ), με παράλληλη αύξηση της ευαισθησίας στις θέσεις όπου δρα το σύστημα αυτό.<sup>42</sup> Τα παραπάνω αποδεικνύουν ότι το παραγόμενο NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση της ισορροπίας μεταξύ ΣΝΣ και ΠΝΣ του ANΣ.

Γενικά, το ενδοθήλιο και το ANΣ δρουν αντίθετα, ώστε να διατηρούν τον κατάλληλο αγγειακό τόνο. Αυτός ο τόνος αντανακλά την αλληλεπίδραση τοπικών και συστηματικών παραγόντων. Το ενδοθήλιο πιθανόν είναι πλέον ευαίσθητο σε τοπικούς παράγοντες, ενώ το ANΣ ευθύνεται για την επεξεργασία και τη σύνθεση συστηματικών παραγόντων.<sup>43</sup> Με αυτόν τον τρόπο, το ενδοθήλιο και το ANΣ συνεργάζονται ώστε να δημιουργούν την κατάλληλη ισορροπία μεταξύ των αναγκών των τοπικών ιστών και αυτών των άλλων συστημάτων. Έτσι, εμφανίζεται μια λειτουργική ισορροπία μεταξύ απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών παραγόντων από το ενδοθήλιο και αγγειοσυσπαστικών από τις νευρικές απολήξεις του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η ισορροπία μεταξύ αυτών των αντίθετων δράσεων επί των ΛΜΚ των αγγείων διατηρεί το κατάλληλο επίπεδο αγγειακού τόνου.<sup>44</sup>

Ενδείξεις για πιθανές συσχετίσεις μεταξύ ANΣ και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας προέρχονται από νοσηρές καταστάσεις που σχετίζονται με διαταραχές και των δύο συστημάτων, όπως στο σακχαρώδη διαβήτη, στην υπέρταση και στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ).<sup>45-50</sup> Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει άμεσα τις συσχετίσεις μεταξύ καρδιαγγειακών μεταβολών έναντι του stress και ενδοθηλιακής λειτουργίας. Έτσι, τα ευρήματα δύο μελετών υποστηρίζουν την πιθανότητα ότι η καρδιαγγειακή αντιδραστικότητα ίσως αποτελεί έναν αδρό δείκτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας.<sup>51,52</sup> Έμμεσα στοιχεία υποστηρίζουν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της

μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability, HRV) και της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Μειωμένη HRV σχετίζεται με μεγαλύτερη αρτηριακή ανελαστικότητα (stiffness) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.<sup>53</sup> Τα επίπεδα ενδοθηλίνης σχετίζονται αρνητικά με μετρήσεις της HRV σε ασθενείς με ΣΚΑ.<sup>54</sup> Σε ασθενείς με διαβήτη, χαμηλότερη HRV συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand (vWF), έναν έμμεσο δείκτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας.<sup>55</sup>

Οι πλέον αξιόπιστες ενδείξεις για τις μεταβολές της ενδοθηλιακής λειτουργίας που οφείλονται σε μηχανισμούς σχετικούς με το ANΣ προέρχονται από πειραματικά δεδομένα. Αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ ίσως βλάπτει την ενδοθηλιακή λειτουργία και αυξάνει την αθηρωματογόνο διεργασία που προκαλείται στο ενδοθήλιο. Η χρόνια διέγερση των περιαγγειακών νεύρων σε πειραματόζωα προκαλεί δομικές μεταβολές των ενδοθηλιακών κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος.<sup>56</sup> Επίσης, οι κατεχολαμίνες ίσως αυξάνουν την πρόσληψη των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoproteins, LDLs) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>57</sup> Μερικές από τις ισχυρότερες ενδείξεις για την αρνητική δράση της δραστηριότητας του ΣΝΣ στην ενδοθηλιακή λειτουργία προέρχονται από μελέτες που εξετάζουν το ψυχοκοινωνικό stress σε πθήκους. Οι πθήκοι, εκτιθέμενοι σε ασταθές κοινωνικό περιβάλλον, εμφανίζουν στεφανιαία αγγειοσύσπαση στην ακετυλοχολίνη, γεγονός που αποδίδεται σε διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας.<sup>58</sup> Μετά από ψυχοκοινωνικό stress, οι πθήκοι στους οποίους χορηγείται διατροφικά κλωριούχο νάτριο εμφανίζουν μεγαλύτερη αναπαραγωγή ενδοθηλιακών κυττάρων απ' ό,τι οι πθήκοι που λαμβάνουν β-αναστολείς.<sup>59</sup> Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ενεργοποίηση του ΣΝΣ μπορεί να προκαλεί διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας, πιθανόν λόγω ενεργοποίησης των β-αδρενεργικών υποδοχέων.

Μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι η αναστολή των β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να προστατεύει τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ. Υπερτασικοί άνδρες θεραπευόμενοι για 22 εβδομάδες με ατενολόλη (β-αναστολέας) ή με ντοξαζοσίνη (αναστολέας α-αδρενεργικών υποδοχέων) είχαν χαμηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντος vWF μετά από τη θεραπεία σε σύγκριση με πριν από αυτήν.<sup>60</sup> Οι λαμβάνοντες ατενολόλη παρουσίασαν, επίσης, μείωση της κυκλοφορούσας ενδοθηλίνης.<sup>60</sup> Η θεραπεία με το β-αναστολέα καρβεδιλόλη για 4 μήνες αύξησε την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (flow-mediated dilatation, FMD) της βραχιόνιας αρτηρίας σε ασθενείς με στεφα-

νιαία νόσο.<sup>61</sup> Επιπροσθέτως, οι α-αδρενεργικοί υποδοχείς μπορεί να αποτελούν ένα σημαντικό δεσμό μεταξύ της δραστηριότητας του ΣΝΣ και της διαταραγμένης ενδοθηλιακής λειτουργίας. Οι Hijmering et al<sup>62</sup> μέτρησαν την FMD σε υγιή άτομα σε ηρεμία και μετά από διέγερση του συμπαθητικού και διαπίστωσαν σημαντική μείωση της FMD, η οποία υποχώρησε όταν χορηγήθηκε αναστολέας των α-αδρενεργικών υποδοχέων πριν από τη διέγερση του ΣΝΣ.

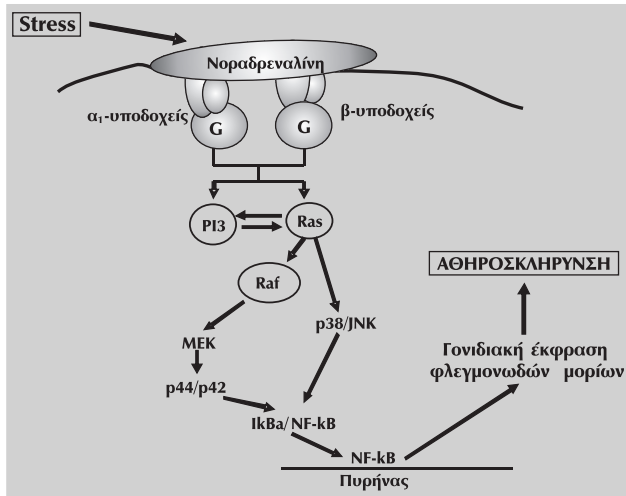
Φαίνεται ότι το ψυχοκοινωνικό stress, με την αυξημένη έκκριση νοραδρεναλίνης, προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη μέσω διέγερσης των β<sup>63</sup> και α<sub>1</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων.<sup>64</sup> Έτσι, το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελεί στόχο του ψυχοκοινωνικού stress, προκαλώντας ισχαιμία του μυοκαρδίου, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας, εμφάνιση αρρυθμιών, αθηροσκλήρυνση και θάνατο.<sup>2</sup> Στοιχεία της προσωπικότητας και της συμπεριφοράς, όπως εκθρικότητα, οργή, κυνισμός, καχυποψία, μη υγιεινός τρόπος ζωής,<sup>2,65,66</sup> έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης,<sup>66</sup> κοινωνική απομόνωση<sup>65</sup> και εργασιακό stress,<sup>67</sup> αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αποκαλύπτοντας έτσι τη σύνδεση μεταξύ χρόνιου stress και της εμφάνισης αθηροσκλήρυνσης.<sup>2</sup> Αυτή η άποψη υποστηρίζεται από μελέτες παρέμβασης, οι οποίες δείχνουν όχι μόνο την ενεργοποίηση αυτών των διεργασιών από το ψυχικό stress, αλλά επίσης τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μετά από τη μείωση του ψυχικού stress μέσω της αναστολής των β-αδρενεργικών υποδοχέων.<sup>63</sup> Πράγματι, η μείωση του stress με β-αδρενεργικούς αναστολείς<sup>63,68</sup> οδηγεί σε μείωση της πάχυνσης του έσω χιτώνα των αγγείων και της συνολικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας.<sup>69,70</sup> Η αντιμετώπιση του stress καταδεικνύεται περισσότερο αποτελεσματική από τη συνήθη ιατρική φαρμακευτική αγωγή σε υπερτασικούς αфро-αμερικανούς<sup>70,71</sup> και σε ασθενείς με μυοκαρδιακή ισχαιμία.<sup>72,73</sup>

Γενικά, η νευροενδοκρινική απάντηση στο stress απαιτεί τη συνεργασία και την αλληλεπίδραση μεταξύ υποθαλάμου, υπόφυσης, μυελού των επινεφριδίων και των συμπαθητικών νευρικών απολήξεων. Στη συνέχεια, περιφερικότερες σηματοδοτικές οδοί μετατρέπουν το ψυχικό stress σε κυτταρική δυσλειτουργία και τελικά σε αγγειακή βλάβη. Μια άποψη γι' αυτά τα τελικά γεγονότα είναι η έναρξη φλεγμονωδών, ταυτόχρονα με τη μείωση των αντιφλεγμονωδών, μηχανισμών που θα οδηγήσουν σε αυξημένη έκκριση κυτταροκινών και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων.<sup>74</sup> Αυτές οι μεταβολές της κατάστασης των μονοκυττάρων είναι συμβατές με τη δραστηριοποίηση του πυρηνικού παράγοντα μεταγρα-

φής NF-κΒ.<sup>75,76</sup> Διάφορα γονίδια, τα οποία επάγονται στην αθηροσκλήρυνση, αλλά και κατά το ψυχοκοινωνικό stress, ελέγχονται από τον πυρηνικό παράγοντα μεταγραφής NF-κΒ. Σε πρόσφατη μελέτη δείχθηκε ότι η χορήγηση νοραδρεναλίνης σε πειραματόζωα δραστηριοποιεί τον NF-κΒ των μονοκυττάρων,<sup>77</sup> γεγονός θεμελιώδες για την έναρξη της αθηροσκλήρυνσης.<sup>75</sup> Η παθολογική ενεργοποίηση του συστήματος του NF-κΒ προκαλεί την αυξημένη έκφραση γονιδίων και την παραγωγή των αντίστοιχων πρωτεϊνών, που συμμετέχουν στη διαδικασία της αθηρογένεσης, όπως τα μόρια προσκόλλησης λευκοκυττάρων VCAM-1, ICAM-1 και E-selectin, καθώς και τις χημειοκίνες MCP-1 και IL-8, οι οποίες συγκεντρώνουν τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα στην υπενδοθηλιακή σιβάδα των αγγείων.<sup>75</sup> Αυτά τα στοιχεία φαίνεται να αποτελούν το συνδετικό κρίκο μεταξύ του ψυχοκοινωνικού stress, της αδρενεργικής οδού, του πυρηνικού παράγοντα μεταγραφής NF-κΒ και των κυτταρικών μεταβολών που επέρχονται στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης.<sup>77</sup> Αναλυτικότερα, μετά από την αλληλεπίδραση της νοραδρεναλίνης με τους α<sub>1</sub> και β-αδρενεργικούς υποδοχείς, οι συνδεδεμένες με αυτούς ετεροτριμερείς G πρωτεΐνες προάγουν την PI3-κινάση<sup>78</sup> και τη σηματοδότηση των «μικρών πρωτεϊνών» Ras/Raf.<sup>79</sup> Ακολούθως, η Raf φωσφορυλιώνει τις MEK1 και MEK2,<sup>80</sup> οι οποίες με τη σειρά τους φωσφορυλιώνουν και ενεργοποιούν τις ERK-1/2 (p44/p42-MAPK).<sup>80</sup> Αυτή η ενεργοποίηση των MAPK προκαλεί και την επακόλουθη δραστηριοποίηση του NF-κΒ<sup>81</sup> (εικ. 3). Η ανωτέρω σειρά των γεγονότων ακολουθείται και στα αγγειακά κύτταρα.<sup>28,82</sup>

## 7. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΕΠΤΙΔΙΟΥ Υ ΣΤΗΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Οι νευρομεταβιβαστικές ουσίες του ΣΝΣ, όπως η νοραδρεναλίνη (NE), το ATP και το NPY, είναι γνωστό ότι διαθέτουν αυξητικές δράσεις επί των ΛΜΚ.<sup>83</sup> Ειδικότερα, οι αυξητικές δράσεις του NPY, το οποίο δρα μέσω των πολλαπλών του υποδοχέων Υ1 έως Υ6 και οι οποίοι ανήκουν στους GPCRs,<sup>84</sup> είναι πολύ ισχυρές και συνεργικές με αυτές της NE και του ATP,<sup>85,86</sup> συμμετέχοντας έτσι στην εμφάνιση αθηροσκληρυντικής βλάβης νευρογενούς προέλευσης. Το NPY, εκτός της αυξητικής δράσης επί των ΛΜΚ και του ενδοθηλίου, διαθέτει και αγγειοσυσπαστική δράση.<sup>87</sup> Το NPY διαπιστώνεται στο κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα και σχετίζεται με τη NE των συμπαθητικών νεύρων· έτσι, εκκρίνεται εντός της κυκλοφορίας κατά τη συμπαθητική ενεργοποίηση μετά από έκθεση σε ψύχος, κόπωση και



Εικόνα 3. Μοριακός μηχανισμός με τον οποίο το ψυχικό stress, μέσω της νοραδρεναλίνης, οδηγεί στην αθηροσκλήρυνση.

κάπνισμα.<sup>3</sup> Σημαντική αύξηση του NPY στο πλάσμα παρατηρείται σε έντονο και παρατεταμένο ψυχικό stress και σε ασθενείς με ισχαιμία μυοκαρδίου ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>88</sup> Παρά το ότι το NPY συντίθεται από τα ενδοθηλιακά,<sup>89</sup> τα ανοσοποιητικά κύτταρα<sup>90</sup> και τα αιμοπετάλια, η ισχυρότερη συσχέτιση εμφανίζεται με τη NE, γεγονός ενδεικτικό της νευρογενούς προέλευσης του NPY.<sup>91</sup>

Σύμφωνη με την αντίληψη ότι οι νευρομεταβιβαστές του ΣΝΣ παίζουν ρόλο στην εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης είναι και η μελέτη των Li et al,<sup>92</sup> όπου παρουσιάστηκαν ιδιαίτερα πειστικά στοιχεία για το μείζονα ρόλο του NPY στο σχηματισμό αποφρακτικής βλάβης, λόγω πάχυνσης του ενδοθηλίου, μετά από πειραματική αγγειοπλαστική με μπαλονάκι. Πρώτον, οι Li et al διαπίστωσαν ότι 14 ημέρες μετά από αγγειοπλαστική της καρωτιδικής αρτηρίας σε πειραματόζωα, το NPY των αιμοπεταλίων αυξήθηκε σε επίπεδα όμοια με εκείνα που επιτυγχάνονται με την ενεργοποίηση του ΣΝΣ μετά από την έκθεσή τους σε stress ψυχρού ύδατος.<sup>92</sup> Δεύτερον, ο σχηματισμός νέου ενδοθηλίου και η πάχυνση της μέσης στιβάδας, τα οποία εμφανίστηκαν 14 ημέρες μετά από την αγγειοπλαστική των καρωτίδων, ανεστάλησαν με ενδοφλέβια χορήγηση ανταγωνιστών των Y1 ή Y5 υποδοχέων του NPY, επιβεβαιώνοντας ότι οι δράσεις του NPY ήταν υπεύθυνες για τις δομικές αλλαγές του τραυματισμένου αγγειακού τοιχώματος.<sup>92</sup>

Από τα υπάρχοντα δεδομένα για τον Ελληνικό πληθυσμό αναφέρεται η μελέτη των Pitsavos et al,<sup>93</sup> οι οποίοι διαπίστωσαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ εκπαιδευτικού επιπέδου και στεφανιαίας νόσου. Σε νεότερη παρόμοια μελέτη επί Ελληνικού γενικού πληθυσμού<sup>94</sup> διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ του εκπαιδευτικού επιπέδου 2.266 υγιών ατόμων και διαφόρων κλινικών, βιοχημικών και φλεγμονωδών δεικτών σχετιζόμενων με καρδιαγγειακά νοσήματα. Διαπιστώθηκε ότι τα τριγλυκερίδια, η αρτηριακή πίεση και οι δείκτες φλεγμονής CRP και αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων παρουσίασαν μια στατιστικά σημαντική και αντίστροφη συσχέτιση με το επίπεδο εκπαίδευσης, ενώ η HDL-χοληστερόλη παρουσίασε θετική συσχέτιση. Είναι γνωστό ότι οι ανωτέρω παράγοντες συμβάλλουν ουσιαστικά στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης και την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυτή η συσχέτιση θα μπορούσε πιθανόν να αποδοθεί σε κοινωνικούς και οικονομικούς παράγοντες που συνδέονται με το χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης και προκαλούν επαγγελματικό stress λόγω ενδεχόμενης ανεργίας ή κατάθλιψη λόγω χαμηλών αποδοχών.<sup>95</sup> Πράγματι, τα δυσμενή και παρατεταμένα εργασιακά βιώματα που προκαλούν stress φαίνεται να συμβάλλουν σημαντικά στην παθογένεια της στεφανιαίας νόσου.<sup>96</sup> Τέλος, σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 24.767 άτομα από 52 χώρες, δείχθηκε ότι η παρουσία ψυχοκοινωνικών παραγόντων που προκαλούν stress συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οξέος μυοκαρδιακού εμφράγματος και ότι τα αποτελέσματα είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες, σε άτομα διαφόρων ηλικιών και σε όλες τις γεωγραφικές περιοχές του κόσμου που μελετήθηκαν.<sup>97</sup> Έτσι, μέσω των προαναφερθέντων μοριακών μηχανισμών, οι οποίοι παρουσιάζουν τη δυνατότητα τροποποίησης των γνωστών κλασικών παραγόντων κινδύνου, μπορεί να ερμηνευτούν τα αποτελέσματα αυτών των μελετών.

Το συμπέρασμα από τα προαναφερθέντα στοιχεία είναι ότι η πληρέστερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών με τους οποίους το παρατεταμένο stress προκαλεί λειτουργική και δομική αναδιαμόρφωση των κυττάρων και, τελικά, οδηγεί σε νόσο των αγγείων και άλλων οργάνων-στόχων, θα συντελέσει στην ορθολογικότερη αντιμετώπιση των προκαλούμενων από το stress καρδιαγγειακών νοσημάτων, με φαρμακευτική ή μη αγωγή, παράλληλα με την ταυτόχρονη αντιμετώπιση των κλασικών παραγόντων κινδύνου.



## ABSTRACT

## From psychosocial stress to vascular remodeling and atherosclerosis

G. RAMMOS,<sup>1</sup> S. ZIAKKAS<sup>2</sup><sup>1</sup>Therapeutic Clinic, "Alexandra" Hospital, <sup>2</sup>Nephrology Clinic, "Red Cross" Korgialeneio-Benakeio Hospital, Athens, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(3):232–242*

It has been shown that emotional stimuli can be translated into structural changes of the cardiovascular system. This myocardial and vascular remodeling is of great importance for the increased cardiovascular morbidity under conditions of continuous stress, as many *in vivo* and *in vitro* studies suggest. This review discusses the intracellular signaling cascades of the main molecules involved in the physiological adaptation to stress, i.e. catecholamines, cortisol and neuropeptide Y (NPY).

**Key words:** Atherosclerosis, Psychosocial stress, Vascular remodeling

## Βιβλιογραφία

- LUSIS AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000, 407:233–241
- ROZANSKI A, BLUMENTHAL JA, KAPLAN J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999, 99:2192–2217
- ESLER M, KAYE D. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000, 35:S1–S7
- JULIUS S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1996, 18:305–321
- SELYE H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936, 138:32–40
- PACAK K, PALKOVITS M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: Implications for stress-related disorders. *Endocr Rev* 2001, 22:502–548
- CANNON WB. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 1929, 9:399–431
- SELYE H. What is stress? *Metabolism* 1956, 5:525–530
- McEWEN B, LASLEY EN. *The end of stress as we know it*. Joseph Henry Press, New York, 2002
- KORTE SM, KOOLHAAS JM, WINGFIELD JC, McEWEN BS. The Darwinian concept of stress: Benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2005, 29:3–38
- McEWEN BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998, 338:171–179
- McEWEN BS, STELLAR E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993, 153:2093–2101
- McEWEN BS, WINGFIELD JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 2003, 43:2–15
- STERLING P, EYER J. Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S, Reason J (eds) *Handbook of life stress, cognition and health*. Wiley, New York, 1988:629–649
- KOOB GF, LeMOAL M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001, 24:97–129
- McEWEN BS. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: Towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism* 2003, 52:10–16
- CIRELLI C. Functional genomics of sleep and circadian rhythm invited review: How sleep deprivation affects gene expression in the brain? A review of recent findings. *J Appl Physiol* 2002, 92:394–400
- HEMINGWAY H, MARMOT M. Evidence based cardiology: Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: Systematic review of prospective cohort studies. *Br Med J* 1999, 318:1460–1467
- SCHULKIN J, McEWEN BS, GOLD PW. Allostasis, amygdala, and anticipatory angst. *Neurosci Biobehav Rev* 1994, 18:385–396
- MINOWADA G, WELCH WJ. Clinical implications of the stress response. *J Clin Invest* 1995, 95:3–12
- PACAK K, PALKOVITS M, YADID G, KVETNANSKY R, KOPIN IJ, GOLDSTEIN DS. Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: A test of Selye's doctrine of nonspecificity. *Am J Physiol* 1998, 275:R1247–R1255
- VAN DER KAR LD, BLAIR ML. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Front Neuroendocrinol* 1999, 20:1–48
- VANLALLIE TB. Stress: A risk factor for serious illness. *Metabolism* 2002, 51(Suppl 1):40–45
- McEWEN BS. The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. *Brain Res* 2000, 886:172–189
- MAKINO S, HASHIMOTO K, GOLD PW. Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 73:147–158



26. SEEMAN TE, McEWEN BS, ROWE JW, SINGER BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:4770–4775
27. SPIEKER LE, HORLIMANN D, RUSCHITZKA F, CORTI R, ENSELEIT F, SHAW S ET AL. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation* 2002, 105:2817
28. OHANIAN J, CUNLIFFE P, CEPPI E, ALDER A, HEERKENS E, OHANIAN V. Activation of p38 mitogen-activated protein kinases by endothelin and noradrenaline in small arteries, regulation by calcium influx and tyrosine kinases, and their role in contraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21:1921–1927
29. GHIADONI L, DONALD AE, CROPLEY M, MULLEN MJ, OAKLEY G, TAYLOR M ET AL. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000, 102:2473–2478
30. L'OSCHER TF, YANG Z, TSCHUDI M, von SEGESSER L, STULZ P, BOULANGER C ET AL. Interaction between endothelin-1 and endothelium-derived relaxing factor in human arteries and veins. *Circ Res* 1990, 66:1088–1094
31. NAGAO M, YAMAUCHI J, KAZIRO Y, ITOH H. Involvement of protein kinase C and Src family tyrosine kinase in Gαq/11-induced activation of c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem* 1998, 273:22892–22898
32. ENSLEN H, RAINGEAUD J, DAVIS RJ. Selective activation of p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase isoforms by the MAP kinase kinases MKK3 and MKK6. *J Biol Chem* 1998, 273:1741–1748
33. LARSEN JK, YAMBOLIEV IA, WEBER LA, GERTHOFFER WT. Phosphorylation of the 27-kDa heat shock protein via p38 MAP kinase and MAPKAP kinase in smooth muscle. *Am J Physiol* 1997, 273:L930–L940
34. BEALL A, EPSTEIN A, WOODRUM D, BROPHY CM. Cyclosporine-induced renal artery smooth muscle contraction is associated with increases in the phosphorylation of specific contractile regulatory proteins. *Biochim Biophys Acta* 1999, 1449:41–49
35. LAVOIE JN, HICKEY E, WEBER LA, LANDRY J. Modulation of actin microfilament dynamics and fluid phase pinocytosis by phosphorylation of heat shock protein 27. *J Biol Chem* 1993, 268:24210–24214
36. ROUSSEAU S, HOULE F, LANDRY J, HUOT J. p38 MAP kinase activation by vascular endothelial growth factor mediates actin reorganization and cell migration in human endothelial cells. *Oncogene* 1997, 15:2169–2177
37. HEDGES JC, DECHERT MA, YAMBOLIEV IA, MARTIN JL, HICKEY E, WEBER LA ET AL. A role for p38(MAPK)/HSP27 pathway in smooth muscle cell migration. *J Biol Chem* 1999, 274:24211–24219
38. FUCHS LC, GIULUMIAN AD, KNOEPP L, PIPKIN W, DICKINSON M, HAYLES C ET AL. Stress causes decrease in vascular relaxation linked with altered phosphorylation of heat shock proteins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000, 279:R492–R498
39. KELLY FH, KAREN AM. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: A model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med* 2004, 66:153–164
40. BURNS JW, FRIEDMAN R, KATKIN ES. Anger expression, hostility, anxiety, and patterns of cardiac reactivity to stress. *Behav Med* 1992, 18:71–78
41. SHEPHERD JT. Interactions of neurotransmitters and endothelial cells in determining vascular tone. *Adv Exp Med Biol* 1995, 381:1–13
42. CHOWDHARY S, TOWNEND JN. Nitric oxide and hypertension: Not just an endothelium derived relaxing factor! *J Hum Hypertens* 2001, 15:219–227
43. BURNSTOCK G. Integration of factors controlling vascular tone: Overview. *Anesthesiology* 1993, 79:1368–1380
44. BURNSTOCK G. Local mechanisms of blood flow control by perivascular nerves and endothelium. *J Hypertens* 1990, (Suppl 8):S95–S106
45. GRASSI G, SERAVALLE G, BERTINIERI G, TURRI C, STELLA ML, SCOPPELLITI F ET AL. Sympathetic and reflex abnormalities in heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Sci* 2001, 101:141–164
46. LIAO D, CAI J, BRANCATI FL, FOLSOM A, BARNES RW, TYROLER HA ET AL. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus—the ARIC Study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995, 30:211–221
47. PIKKUJAMSA SM, HUIKURI HV, AIRAKSINEN KE, RANTALA AO, KAUMA H, LILJA M ET AL. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens* 1998, 11:523–531
48. BALLETSOEFER BM, RITTIG K, ENDERLE MD, VOLK A, MAERKER E, JACOB S ET AL. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000, 101:1780–1784
49. HORNIG B, MAIER V, DREXLER H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996, 93:210–214
50. LI J, ZHAO SP, LI XP, ZHUO QC, GAO M, LU SK. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 1997, 61:165–169
51. SHERWOOD A, JOHNSON K, BLUMENTHAL JA, HINDERLITER AL. Endothelial function and hemodynamic responses during mental stress. *Psychosom Med* 1999, 61:365–370
52. TREIBER F, PAPAVALASSIOU D, GUTIN B, MALPASS D, YI W, ISLAM S ET AL. Determinants of endothelium-dependent femoral artery vasodilation in youth. *Psychosom Med* 1997, 59:376–381
53. JENSEN-URSTAD K, REICHARD P, JENSEN-URSTAD M. Decreased heart rate variability in patients with type 1 diabetes mellitus is related to arterial wall stiffness. *J Intern Med* 1999, 245:57–61
54. ARONSON D, MITTLEMAN MA, BURGER AJ. Role of endothelin in modulation of heart rate variability in patients with decompensated heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001, 24:1607–1615

55. ASO Y, FUJIWARA Y, TAYAMA K, INUKAI T, TAKEMURA Y. Elevation of von Willebrand factor in plasma in diabetic patients with neuropathic foot ulceration. *Diabet Med* 2002, 19:19–26
56. LOESCH A, MAYNARD KI, BURNSTOCK G. Calcitonin gene-related peptide- and neuropeptide Y-like immunoreactivity in endothelial cells after long-term stimulation of perivascular nerves. *Neuroscience* 1992, 48:723–726
57. BORN GV. Recent evidence for the involvement of catecholamines and of macrophages in atherosclerotic processes. *Ann Med* 1991, 23:569–572
58. WILLIAMS JK, VITA JA, MANUCK SB, SELWYN AP, KAPLAN JR. Psychosocial factors impair vascular responses of coronary arteries. *Circulation* 1991, 84:2146–2153
59. STRAWN WB, BONDJERS G, KAPLAN JR, MANUCK SB, SCHWENKE DC, HANSSON GK ET AL. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res* 1991, 68:1270–1279
60. SELJEFLOT I, ARNESEN H, ANDERSEN P, ASPELIN T, KIERULF P. Effects of doxazosin and atenolol on circulating endothelin-1 and von Willebrand factor in hypertensive middle-aged men. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999, 34:584–588
61. MATSUDA Y, AKITA H, TERASHIMA M, SHIGA N, KANAZAWA K, YOKOYAMA M. Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2000, 140:753–759
62. HIJMERING ML, STROES ES, OLIJHOEK J, HUTTEN BA, BLANKESTIJN PJ, RABELINK TJ. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:683–688
63. SKANTZE HB, KAPLAN J, PETTERSON K, MANUCK S, BLOMQUIST M, KYES R ET AL. Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta1-adrenoreceptor activation. *Atherosclerosis* 1998, 136:153–161
64. XIAO L, PIMENTAL DR, AMIN JK, SINGH K, SAWYR DB, COLUCCI WS. MEK1/2-ERK1/2 mediates alpha1-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001, 33:779–787
65. STANSFELD SA, FUHRER R, SHIPLEY MJ, MARMOT MG. Psychological distress as a risk factor for coronary heart disease in the Whitehall II study. *Int J Epidemiol* 2002, 31:248–255
66. BERKMAN LF, LEO-SUMMERS L, HORWITZ RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992, 117:1003–1009
67. BOSMA H, PETER R, SIEGRIST J, MARMOT M. Two alternative job stress models and the risk of coronary heart disease. *Am J Public Health* 1998, 88:68–74
68. KAPLAN JR, MANUCK SB. Antiatherogenic effects of beta-adrenergic blocking agents: Theoretical, experimental, and epidemiologic considerations. *Am Heart J* 1994, 128:1316–1328
69. DENOLLET J, BRUTSAERT DL. Reducing emotional distress improves prognosis in coronary heart disease. *Circulation* 2001, 104:2018–2023
70. CASTILLO-RICHMOND A, SCHNEIDER RH, ALEXANDER CN, COOK R, MYERS H, NIDICH S ET AL. Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans. *Stroke* 2000, 31:568–573
71. SCHNEIDER RH, ALEXANDER CN, STAGGERS F, ORME-JOHNSON D, RAINFORTH M, SALEMO J ET AL. A randomized controlled trial of stress reduction in African Americans treated for hypertension for over one year. *Am J Hypertens* 2005, 18:88–98
72. BLUMENTHAL JA, BABYAK M, WEI J, O'CONNOR C, WAUGH R, EISENSTEIN E ET AL. Usefulness of psychosocial treatment of mental stress-induced myocardial ischemia in men. *Am J Cardiol* 2002, 89:164–168
73. KING MS, CARR T, D'CRUZ C. Transcendental meditation, hypertension and heart disease. *Aust Fam Physician* 2002, 31:164–168
74. STEPTOE A, WILLEMSSEN G, OWEN N, FLOWER L, MOHAMED-ALI V. Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels. *Clin Sci* 2001, 101:185–192
75. COLLINS T, CYBULSKY MI. NF- $\kappa$ B: Pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest* 2001, 107:255–264
76. BREUSS JM, CEJNA M, BERGMEISTER H, KADL A, BAUMGARTL G, STEURER S ET AL. Activation of nuclear factor- $\kappa$ B significantly contributes to lumen loss in a rabbit iliac artery balloon angioplasty model. *Circulation* 2002, 105:633–638
77. BIERHAUS A, WOLF J, ANDRASSY M, ROHLEDER N, HUMPERT PM, RETROV D ET AL. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *PNAS* 2003, 100:1920–1925
78. LOPEZ-ILSACA M, CRESPO P, PELLICI PG, GUTKIND JS, WETZKER R. Linkage of G protein-coupled receptors to the MAPK signaling pathway. *Science* 1997, 275:394–397
79. BAUMANN B, WEBER CK, TROPFMAIER J, WHITESIDE S, ISRAEL A, RAPP UR ET AL. Expression patterns of *hairy*, *even-skipped*, and *runt* in the spider *Cupiennius salei* imply that these genes were segmentation genes in a basal arthropod. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:4515–4620
80. YOSHIZUMI M, TSUCHIYA K, TAMAKI T. Signal transduction of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinases in cardiovascular disease. *J Med Invest* 2001, 48:11–24
81. ROUPPE VAN DER VOORT C, KAVELAARS A, VAN DE POL M, HEIJNEN CJ. Noradrenaline induces phosphorylation of ERK-2 in human peripheral blood mononuclear cells after induction of alpha(1)-adrenergic receptors. *J Neuroimmunol* 2000, 108:82–91
82. WARD DT, ALDER AC, OHANIAN J, OHANIAN V. Noradrenaline-induced paxillin phosphorylation, ERK activation and MEK-regulated contraction in intact rat mesenteric arteries. *J Vasc Res* 2002, 39:1–11
83. SOBEY CG. Neurogenic atherosclerosis mediated by neuropeptide Y. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:1137–1139
84. PONS J, LEE EW, LI L, KITLINSKA J. Neuropeptide Y: Multiple receptors and multiple roles in cardiovascular diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2004, 5:957–962
85. ERLINGE D, YOO H, EDVINSSON L, REIS DJ, WAHLESTEDT C. Mitogenic effects of ATP on vascular smooth muscle cells vs other growth factors and sympathetic cotransmitters. *Am J Physiol* 1993, 265:H1089–H1097

86. PONS J, KITLINSKA J, JI H, LEE EW, ZUKOWSKA Z. Mitogenic actions of neuropeptide Y in vascular smooth muscle cells: Synergetic interactions with the beta-adrenergic system. *Can J Physiol Pharmacol* 2003, 81:177–185
87. ZUKOWSKA-GROJEC Z. Neuropeptide Y: A novel sympathetic stress hormone and more. *Ann N Y Acad Sci* 1995, 771:219–233
88. MORRIS MJ, COX HS, LAMBERT GW, KAYE DM, JENNINGS GL, MERRITH IT ET AL. Region-specific neuropeptide Y overflows at rest and during sympathetic activation in humans. *Hypertension* 1997, 29:137–143
89. ZUKOWSKA-GROJEC Z, KARWATOWSKA-PROKOPCZUK E, ROSE W, RONE J, MOVAFAGH S, JI H ET AL. Neuropeptide Y: A novel angiogenic factor from the sympathetic nerves and endothelium. *Circ Res* 1998, 83:187–195
90. SCHWARZ H, VILLIGER PM, VON KEMPIS J, LOTZ M. Neuropeptide Y is an inducible gene in the human immune system. *J Neuroimmunol* 1994, 51:53–61
91. MORRIS MJ, RUSSELL AE, KAPOOR V, CAIN MD, ELLIOTT JM, WEST MJ ET AL. Increases in plasma neuropeptide Y concentrations during sympathetic activation in man. *J Auton Nerv Syst* 1986, 17:143–149
92. LI L, LEE EW, JI H, ZUKOWSKA Z. Neuropeptide Y-induced acceleration of postangioplasty occlusion of rat carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:1204–1210
93. PITSAVOS C, PANAGIOTAKOS DB, CHRYSOHOOU C, SKOUMAS J, STEFANADIS C, TOUTOUZAS PK. Education and acute coronary syndromes: Results from the CARDIO 2000 epidemiological study. *B World Health Organ* 2002, 80:371–377
94. PANAGIOTAKOS DB, PITSAVOS CE, CHRYSOHOOU CA, SKOUMAS J, TOUTOUZA M, BELEGRINOS D ET AL. The association between educational status and risk factors related to cardiovascular disease in healthy individuals: The ATTICA study. *Ann Epidemiol* 2004, 14:188–194
95. KAPLAN GA, KEIL JE. Socio-economic factors and cardiovascular disease: A review of the literature. *Circulation* 1993, 88:1973–1998
96. KARASEK RA, THEORELL T, SCHWARTZ JE, SCHNALL PL, PIEPER CF, MICHELA JL. Job characteristics in relation to the prevalence of myocardial infarction in the US health examination survey (HES) and health nutrition examination survey (HANES). *Am J Public Health* 1988, 78:910–918
97. ROSENGREN A, HAWKEN S, TUNPUU S, SLIWA K, ZUBAID M, AL-MAHMEED WA ET AL, FOR THE INTERHEART INVESTIGATORS. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11,119 cases and 13,648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* 2004, 364:953–962

*Corresponding author:*

G. Rammos, 6 Semitelou street, GR-115 28 Athens, Greece  
e-mail: regeo48@hotmail.gr

---