

Ateroskleriaren fisiopatologia: disfuntzio endotelialetik plakaren hausturara

*Pathophysiology of atherosclerosis: from endothelial dysfunction
to plaque rupture*

Shifa Jebari-Benslaiman^{1,2}, Asier Benito-Vicente¹, Asier Larrea Sebal², Unai Galicia-García¹,
Kepa B.Urbe¹, Ane San José Urteaga¹ eta Cesar Martín^{1,2}.

¹Biokimika eta Biologia Molekularra Saila, EHU, Leioa, Bizkaia

²Biofisika Institutua (CSIC-EHU), Leioa, Bizkaia

shifa.jebari@ehu.eus

Laburpena

Aterosklerosia gaixotasun kardiobaskularren arrisku-faktore nagusia da eta endotelioaren aktibazioarekin hasten da. Jarraian zenbait prozesu gertatzen dira, hala nola lipido eta zuntzeko elementuen metaketa eta kaltifikazioa, zeinek ateroma-plakaren eraketa eta hantura-bidezidorren aktibazioa eragingo duten. Prozesu horiek odol-hodiaren estutzearekin batera, konplikazio klinikoak eragin ditzakete. Berrikuspen honetan ateroskleriaren garapenaren atal desberdinak laburtzen dira, endotelioaren disfuntziotik hasita, plakaren apurketaraino. Horrez gain, gaixotasunaren gaur egungo tratamenduak ere azaltzen dira.

Gako-hitzak: aterosklerosia, ateroma-plaka, infartua, gaixotasun kardiobaskularrak

Abstract

Atherosclerosis, the main risk factor for cardiovascular disease, is initiated by endothelium activation and followed by a cascade of events such as accumulation of lipids, fibrous elements and calcification. These processes trigger atheroma plaque formation and activation of inflammatory pathways. These processes along with the resulting vessel narrowing could promote cardiovascular clinical complications. This review summarizes the different stages of atherosclerosis development, ranging from endothelial dysfunction to plaque rupture, along with current treatment of the disease.

Keywords: atherosclerosis, atheroma plaque, stroke, cardiovascular disease

Bidalia: 23/09/27

Onartua: 23/12/27

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2024.575>

1. Sarrera

Osasunaren Mundu Erakundearen arabera, gaixotasun kardiobaskularrak dira munduko heriotza-kausa nagusia (1). Europa mailan adibidez, sistema kardiobaskularren gaixotasunek heriotza totalen % 32,7 eragin zuten 2020an (Eurostat).

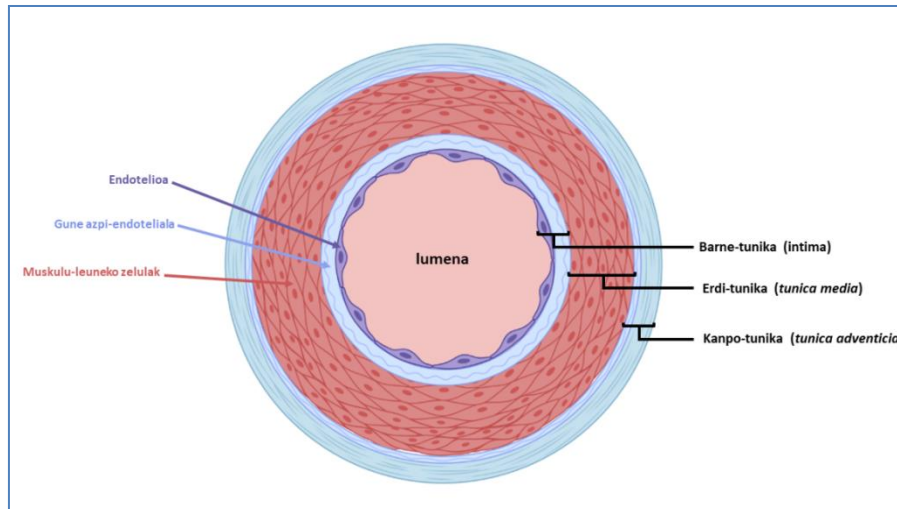
Gaixotasun kardiobaskularrek hainbat eragile dituzte, besteak beste, hipertentsioa, tabako eta alkoholen kontsumoa edota kolesterola. Elementu horiek arterien paretan zurruntasuna eragin dezakete eta, ondorioz, organo eta ehunetara iritsi beharko lukeen odol-fluxua oztopatu, zeinak bihotzeko infartua edo infartu zerebrobaskularra eragin dezakeen.

Zehazki, kolesterolak ateroskleriaren garapena eragin dezake. Odoleko kolesterol-maila handiegia denean, arterien pareta zeharkatzeko eta bertan metatzeko gai da. Horren ondorioz, hanturazko erantzuna martxan jarri eta ateroma-plakaren garapena has daiteke. Berrikuspen honetan endotelioaren disfuntzioarekin hasten den ateroskleriaren garapenaren fase nagusiak azaltzen dira. Horrez gain, aterosklerosiak konplikazio kliniko kardiobaskularrak nola eragin ditzakeen ere azaltzen da.

2. Endotelioa

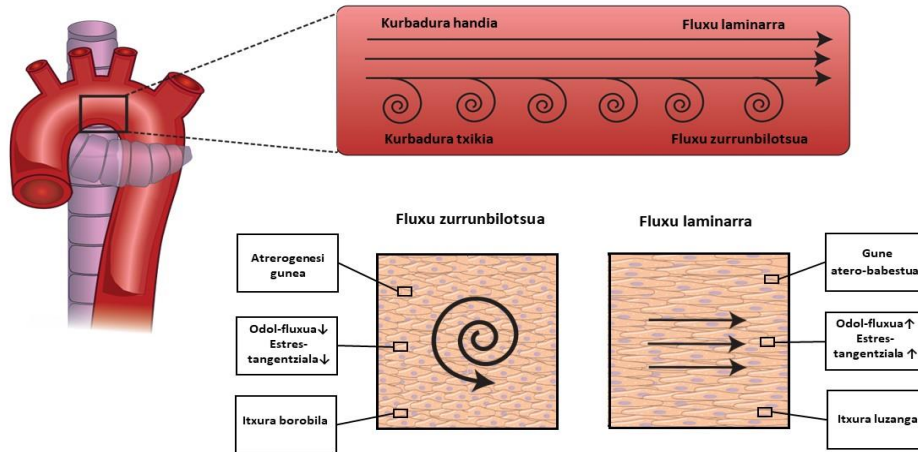
Egoera osasuntsu batean, pareta baskularra zelula endotelialez osatutako endotelio izeneko geruzaz estalita dago. Geruza horrek, kolagenoarekin eta zuntz elastikoekin batera, odol-hodien barne-geruza edo intima osatzen du (1. irudia). Intimako zelula endotelialak kontaktuan daude erdiko geruza edo erdi-tunika esaten zaion hurrengo geruzarekin. Tunika media muskulu leuneko (ML) zelulez eta kolageno-ehunez zein ehun elastikoz osatuta dago. Azkenik, geruza horren inguruan kanpo-tunika dago, kanpo-geruza alegia, ehun konektiboko matrize trinko batez osatua. Endotelioa estrategikoki kokatzen da odolaren eta ehunen artean, eta seinaleen sentsore eta transduktore gisa jarduten du, biologikoki aktiboak diren substantziak ekoiztuz. Besteak beste, endotelioaren azpian dagoen muskulu leunaren tonua modulatzeko, gainazal luminal ez-itsaskorra mantentzeko, eta pareta baskularren hemostasiaren, zelulen hazkuntzaren eta hantura-erantzunaren bitartekaria da (2). Izan ere, endotelioa gai da bai agonistak bai antagonistak diren molekulak produzitzeko eta jariatzeko, bi norabideetan efektua orekatzeko. Adibidez, molekula koagulatzaileak zein antikoagulatzaileak, hodi-uzkurtzaileak zein hodi-zabaltzaileak, eta proinflamatorioak zein antiinflamatorioak sor ditzake (2). Beraz, egoera fisiologikoan endotelioak eginkizun garrantzitsua du. Baina, egoera fisiologikoa arriskuan jarriz gero, zenbait gaixotasun kardiobaskularren fisiopatologian lagundu dezake (3).

1. irudia. Odol-hodi baten zehar-ebaketa. Odol-hodiaren lumenetik hasita, endotelioa aurkitzen da, zelula endotelialez eratutako geruza. Horrek, kolagenoarekin eta zuntz elastikoekin batera, odol-hodien barne-tunika edo intima osatzen du, hau da, barne-geruza. Intimako zelula endotelialak erdiko geruza edo erdi-tunika esaten zaion hurrengo geruzarekin kontaktuan daude. Erdiko tunika muskulu leuneko zelulez eta kolageno-ehunez zein ehun elastikoz osatuta dago. Azkenik, geruza horren inguruan kanpo-tunika dago, kanpo-geruza alegia, ehun konektiboko matrize trinko batez osatua (BioRender.com bidez sortua).



Endotelioak arteriak estaltzen dituzenez, odol-fluxuaren indar hidrodinamikoek zuzenean eragiten diote, haren aktibitatea modulatu (4). Adibidez, odolak eragiten duen estres tangenziala (ingelesetik, shear stress) zelula endotelialen zitoeskeletoa berrantolatzeke gai dela ikusi da (2. irudia). Arterietako eskualde tubularretan edo zuzenetan, non odol-fluxua eta, beraz, estres tangenziala handitu egiten den, zelula endotelialek forma laua eta lerrokatze luzanga erakusten dute, odol-fluxuaren norabidean. Gainera, zelula endotelialek estres tangenzial horri erantzuten diote, nukleoa odol-hodiaren lumenera orientatuz (5). Baina, odol-fluxua eta, beraz, estresa gutxitzen denean, zelula endotelialen bolumena handitu egiten da eta itxura biribilagoa erakusten dute (6). Horrez gain, indar hemodinamikoek aterogenesi-guneak zehaztuko dituzte, hau da, plaka aterosklerotikoen sorrera-guneak. Izan ere, ez da ausazko prozesu bat, animalietan zein gizakietan ikusi den bezala (7). Hala, odol-fluxu laminarra (mugimendu lineala eta uniforme) duten guneak aterogenesitik babestuta daudela esaten da, batez ere, gaixotasunaren lehen faseetan. Baina, odol-hodien adarkaduretan, fluxu zuzen hori fluxu zurrunbilotsu bilakatzen da bihotz-zikloan zehar (2. irudia). Birzirkulazio-eskualde horietan, non estres tangenziala txikiagoa den, ateroma-plaken eraketa errazten da. Hortaz, diagnostikoa egiteko unean arteria-adarkadurek garrantzi nabarmena izango dute (8).

2. irudia. Odol-fluxuaren eragina ateroklerosiaren garapenean. Arterien adarkaduretan fluxu zurrunbilotsua gertatzen da, non arteria-kurbadura handiagoa den. Fluxu horrek estres tangenziala murrizten du, eta gune horietan endotelioaren disfuntzioa eta LDL infiltrazioa sustatzen da, ateroma-plaka eratzeko lehen urratsak. Aitzitik, sistema baskularreko kurbadura txikiko eremuek estres tangenzial handiagoa dute eta, beraz, atero-babestuta daudela esaten da.



3. Ateroklerosiaren hasiera eta ildo gantzatsuaren eraketa

Ateroklerosia endotelioaren disfuntzioarekin eta dentsitate txikiko lipoproteinen (ingelesez, Low Density Lipoprotein, LDL) atxikipen eta aldaketarekin hasten da. Ondoren, LDL aldatuek, beste faktore aterogeniko batzuekin batera, zelula endotelialen aktibazioa bultzatzen dute, eta horrek monozitoen migrazioa intimara eragingo du. Makrofagoetara bereizitako monozitoek eta ML zelulek LDL aldatuak barneratuko dituzte, zelula apartsuen sorrera sustatzen delarik. Gainera, zenbait hantura-bidezidor aktibatzen dira, azkenik ildo gantzatsuaren eraketa sustatuko dutenak. Ildo gantzatsua ateroklerosiaren lehen seinalea da, begi hutsez detekta daitekeena. Eta lipido-pilaketa handiagatik bereizten da, bai zelula barnean (makrofago eta ML zeluletan) zein zelulaz kanpoko ingurunean (9).

3.1. Endotelioaren disfuntzioa ateroklerosiaren garapenean

Lehen esan bezala, endotelioa odol-homeostasia mantentzen lan egiten duen geruza da. Endotelioaren disfuntzioa, beraz, odol-homeostiaren erregulazioan parte hartzen duten mekanismoen alterazioa da (10). Ondorioz, odol-hodien basokonstriktzioa, lipido-infiltrazioa, leukozito-atxikitzea, plaketen aktibazioa eta oxidazio-estresa, besteak beste, gertatzeko probabilitatea emendatzen da. Guztira, ildo gantzatsuaren eraketa ahalbidetuko dute. Hori dela eta, endotelioaren disfuntzioa aterogenesiaren adierazletzat hartzen da.

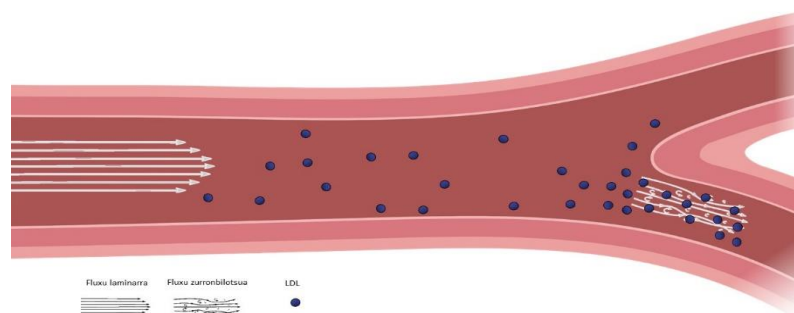
3.2. LDLen infiltrazioa

LDL lipoproteinak ehunak kolesterolez hornitzen duten partikula naturalak dira. Izenak adierazten duenez, lipidoz eta proteinaz osatuta daude. Kolesterolaz gain, bestelako lipidoak ere badituzte, fosfolipidoak eta triglizeridoak adibidez. Bestalde, LDLak osatzen dituzten apoproteina nagusiak ApoB100 dira (ingelesez, apolipoprotein B-100). Nahiz eta gorputzaren funtzionamendu egokirako ezinbestekoak diren, odoleko LDLen kontzentrazioa altuegia denean (genetika edota kolesterol altuko dietaren ondorioz, adibidez), ateroma-plaketen garapena eragin dezakete. Izan ere, LDLak endotelioa zeharkatzeko eta endoteliopean metatzeko gai dira.

Lehen esan bezala, ateroskleriaren sorrera-guneak birzirkulazio-guneetan gertatzen dira, non estres tangenziala txikiagoa den. Gune horietan LDLen infiltrazioa errazagoa da (3. irudia). Izan ere, fluxu zurrunbilotsuak, batetik, LDLak denbora luzeagoan gune horietan mantentzea eragiten du, eta, bestetik, endotelioaren egituraren disrupzioa.

LDLen migrazioa transzitosi izeneko prozesuaren bidez gertatzen dela deskribatu da duela gutxi. Prozesu horren arabera, LDLek eta zelula endotelialetan dauden hartzailleek elkarri eragiten diote (SRB-1 eta ALK1 hartzailleak) (11,12), zeluletan barneratu eta lipoproteinak alde basalera jariatzen dira.

3. irudia. Fluxu zurrunbilotsuek LDLen infiltrazioa intimara errazten dute. Arterien adarkaduretan odolaren birzirkulazio-guneak daude eta horietan sortzen den fluxuak LDLak denbora luzeagoan mantentzea eragiten du. Eta beraz, LDLak arteria-pareta zeharkatzeko probabilitatea emendatzen da. Horrez gain, fluxu zurrunbilotsuak endotelioaren osotasuna kaltetu dezake LDLen infiltrazioa erraztuz (BioRender.com bidez sortua).



3.3. LDLen aldaketa intiman

Behin gune azpiendotelialean, harrapatutako LDL partikulak oxidatuak izango dira, plasman agertu ohi diren agente antioxidatzaileen gabezia dela eta. LDL oxidatuek hanturazko agente moduan jarduten dute, lipido oxidatuak eta horien degradaziotik deribatutako bitartekariak dituztelako, azkenean, ateroma-plakaren garapenean laguntzen dutenak.

LDLen oxidazioa nola hasten den azaltzeko hainbat teoria daude, baina oxidazio-prozesua berdina da kasu guztietan. Hasiara batean, LDL partikulen alde lipidikoa oxidatzen da. Ondoren, apoB100 proteina aldaketak jasango ditu, sortu den oxidazio-ingurunearen ondorioz (13). Hala, inguruneko oxidazio-maila txikia denean, LDLak LDLR hartzaille bidez (ingelesetik, LDL receptor) barneratzen dira. Baina, oxidazioak aurrera egin ahala, proteinan gertatu diren aldaketen ondorioz, LDLRak ez ditu partikula gehiago ezagutuko. Aldiz, hartzaille sarraskijaleen bitartez barneratuko dira (ingelesetik, *scavenger receptors*). Izan ere, apoB-ren oxidazioak LDLRrekiko afinitatea murriztea eragiten du eta *scavenger* hartzailleekiko afinitatea, berriz, emendatu, proteinan epitopo berriak agertzen direlako (14). Behin LDL oxidatuak barneratu direla, horietatik eratorritako lipido bioaktiboek hanturazko molekulen adierazpena bultzatuko dute makrofagoetan.

Esan beharra dago, LDLen oxidazioa jasan dezaketen aldaketa arruntena dela. Baina, bestelako aldaketak ere jasan ditzakete, hala nola glikosilazioa, azetilazioa eta agregazioa. Horiek ere, ateroskleriaren garapena laguntzen duten aldaketak dira (15).

3.4. Endotelioaren aktibazioa

Shifa Jebari, Asier Benito, Asier Larrea, Unai Galicia, Kepa B. Uribe, Ane San José eta Cesar Martín Endotelioaren aktibazioa endotelioak hantura-agenteen aurrean jasaten dituen aldaketak dira. Hasiera batean, aldaketa horiek ez dute proteinen *de novo* sintesirik edota geneen gainadierazpenik bultzatuko (I. motako aktibazioa) (16). Baina, bestelako agente proinflamatorioen aurrean (IL-1, TNF- α , endotoxinak edota LDL aldatuak), endotelioak aldaketa fenotipiko iraunkorrago bat jasan dezake (II. motako aktibazioa) (16,17). Azken horrek hantura-erantzun konplexuago bat eragiten du, NF-kB molekularen produkzioarekin hasten dena. Hala, NF-kB-ak leukozitoen atxikipena ahalbidetzen duten molekulen adierazpena induzituko du (VCAM-1 eta ICAM-1 hartzailleak bezalakoak). Eta baita zitokinen (MCP-1 eta IL-8) (18) eta molekula protronbotikoen adierazpena ere.

3.5. Monozitoen errekrutatzea eta zelula apartsuen sorrera

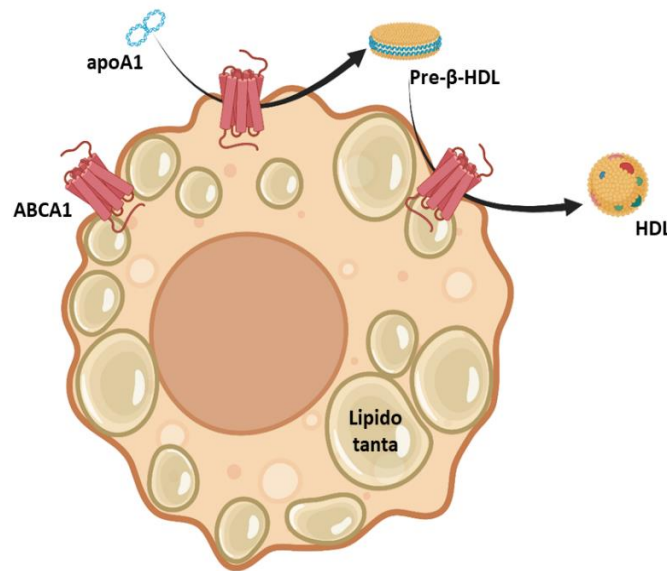
Aktibatutako endotelioak monozitoak erakarriko ditu intimara adierazitako molekulen ondorioz. Errekrutatze hori *in vitro* ikusarazi da eta fase hauetan bereizi daiteke: monozitoen biratzea (ingelesez, rolling), atxikidura, aktibazioa eta transmigrazioa.

Hitz bitan, hasieran monozitoak endotelioari atxiki eta biratzen hasten dira, P-selektina hartzaillearen bidez batez ere (19). Gero, monozitoen biratzea murriztu eta endoteliora sendo atxikitzen dira. Horretarako, monozitoen integrinak endotelioaren VCAM-I eta ICAM-I hartzaillei lotzen zaizkie (19). Azkenik, monozitoek gune azpiendotelialera migratzen dute. Migrazio-prozesuaren norabidea intiman aurretik jariatutako zitokinek zehazten dute; izan ere, monozitoek zitokina-kontzentrazio altuagoak daudden guneetara migratu eta hantura-fokura iristen dira.

Monozitoen migrazioan parte hartzen duen zitokina ohikoena MCP-1 da (CCL2 moduan ere ezaguna dena). Zitokina hori intimako zelula endotelialek, muskulu leuneko zelulek eta monozitoek eta makrofagoek ekoizten dute (20).

Behin intiman, monozitoak makrofagoetara bereizten dira eta M1 (proinflamatorioa) edo M2 (antiinflamatorioa) fenotipoetan polariza daitezke. Hala ere, makrofagoak hantura-ingurunearekiko sentikorak dira eta seinale berrien aurrean euren fenotipoa aldatzeko gai dira. Makrofagoen plastikotasun hori nahitaezkoa izango da erantzun arrakastatsu baterako. Orokorrean, M1 makrofagoak gaitzaren fase aurreratuetan nagusi dira eta M2 makrofagoak gaitzaren erregresioan (21). M1 makrofagoek hantura-zitokinak eta ROS espezieak jariatuko dituzte, eta horrek monozito gehiagoren erakarpena bultzatuko du. Bestalde, hartzaille ugari adieraziko dituzte, LDLak zein LDL aldatuak barneratzeko. Aurretik esan bezala, intiman pilatutako LDLek aldaketak jasan ditzakete, eta horien artean oxidazioak dira ezagunenak. LDL oxidatuak (LDLox) *scavenger* hartzailleen bidez barneratuko dira, alegia, CD36, SR-AI eta LOX-I hartzailleen bidez (22). Horiek ez dute alderantzizko erregulaziorik eta, ondorioz, LDLox barneratzen jarraituko dute, kontrolik gabe, nahiz eta zelula barnean kolesterol nahikoa izan. Eta hala, hantura-egoeran, non LDLox ugari dagoen, zelulek LDLox-en kantitate oso handiak barneratuko dituzte. Zelula barnean, LDLox-ak lisosometan degradatzen dira eta lipoproteinatik eratorritako kolesterola ACAT entzimak (ingelesez, acyl CoA:cholesterol acyltransferase) esterifikatzen du erretikulu endoplasmatikoa. Kolesterol-esterrak lipido-tanta gisa biltzen dira, zitoplasman edo erretikuluari lotuta (23). Pilatutako kolesterol-esterra kolesteril hidrolasa entzimarekin hidroliza daiteke, eta kolesterol askea sortu. Kolesterola, orduan, makrofagoetatik apoA1 proteinara edo HDLetara (ingelesez, High Density Lipoprotein) transferituko da (4. irudia). Prozesu hori pauso garrantzitsua da gehiegizko kolesterolaren erauzketa ahalbidetzeko, eta ABCA1, ABCG1 eta SRB-I kolesterol-garraiatazailleen bitartez gertatzen da (24). Zelula apartsuen sorrera saihesteko modu bat da prozesu hori. Baina, ateromaren ingurumen proinflamatorioak ABCA1en kolesterolaren fluxu-sistema hondatzen du eta, ondorioz, zelula apartsuen metaketa sustatzen du (25).

4. irudia. Kolesterola kanporatzeko prozesua zelula apartsu batetik. LDL oxidatuetatik eratorritako kolesterola lipido-tanta deritzen egituretan metatzen da. Metaketa hori gehiegizkoa bada, makrofagoek tanta horietatik eratorritako kolesterola apoA1 proteinari edo HDLei pasako diete. Izan ere, hasiera batean apoA1 proteina askeak ABCA1 kolesterol-garraiatzailearekin interakzionatu eta lipido-tantatik eratorritako kolesterola jasoko dute, HDL bihurtuz. Hasieran pre- β -HDL esaten zaie. pre- β -HDL-ek, ABCA1 hartzailearen bitartez, kolesterol gehiago eta fosfolipidoak hartu ditzakete eta HDL partikula handiago eta esferiko bilakatu (BioRender.com bidez sortua).



Gainera, gehiegizko lipido-barneratzeak hantura-erantzuna luzatzen du. Hau da, LDLox-ek hainbat seinaleztapen-bidezidor indusituko dituzte, NF- κ B-ren ituak aktibatzen dituztenak. Eta ondorioz, zelula endotelialen aktibazioa, monozitoen erakarpeta eta zelula apartsuen sorrera denboran mantenduko dira (26). Berez, makrofagoek LDLox-ak barneratzea mekanismo babesle moduan uler daiteke, azken finean, elementu zitotoxikoak intimatik jasotzen dituztelako. Baina, hantura-egoeran zelula apartsuen sorrera hain da handia, ezen ateroma-plakaren eraketa indusituko den, eta, azkenean, mekanismo babeslea kaltegarri bihurtzen da (23).

Bestalde, kolesterolaren gehiegizko metaketak kolesterol-kristalen eraketa eragingo du, bai zelula barnean zein kanpoan. Nahiz eta kolesterol-kristalak lesio ateroklerotiko aurreratuen ezaugarria izan, plaka goiztiarretan ere deskribatu izan dira, eta ateroklerosiaren garapenearen markatzaile goiztiar moduan erabil daitezkeela ondorioztatu da (27).

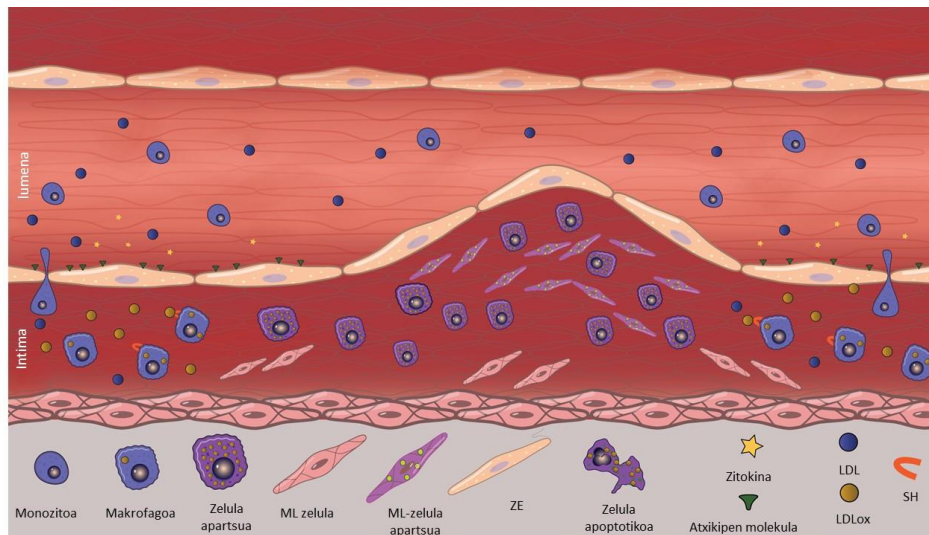
3.6. Muskulu leuneko zelulen ekarpena zelula apartsuen populazioan

Intiman dauden muskulu leuneko zelulak ere LDLox-ak barneratzeko gai dira, *scavenger* hartzaile batzuen bitartez, SR-A, CD36 eta LOX-1. Zehazki, intiman dauden zelula apartsuen erdiak ML zeluletatik eratorritakoak zirela ikusi zen ikerketa batean (28). Gainera, ML zelulek ABCA1 hartzaile gutxiago adierazten dute behin intiman daudela, eta, beraz, kolesterolaren fluxua barrura faboratua egongo da. Beraz, kolesterolaren pilaketa eta zelula apartsuen sorrera faboratua egongo da ML zeluletan (28). Aurkikuntza horrek ML zelulen garrantzia azpimarratzen du ateroklerosiaren garapenean.

Hitz gutxitan, endotelioaren disfuntzioak zera bultzatzen du: intiman LDLen erretentzioa eta aldaketa-ekin batera zelula endotelialen aktibazioa, zeinak monozitoak erakartzea indusituko duen. Monozitoak eta ML zelulak LDL modifikatuen *scavenger* hartzaileen bidez barneratu eta zelula apartsu bihur-

Shifa Jebari, Asier Benito, Asier Larrea, Unai Galicia, Kepa B. Uribe, Ane San José eta Cesar Martín tuko dira. Horrek guztiak, hantura-bidezidorren aktibazioarekin batera, ildo gantzatsuaren eraketa eragingo du.

5. irudia. Ildo gantzatsuaren eraketa. LDLak endotelioa zeharkatu eta intiman pilatzean, oxidatu egingo dira. Oxidatutako LDLak (LDLox), molekula proinflamatorioekin batera, zelula endotelialen aktibazioa bultzatuko dute, eta, ondorioz, monozitoak intimara erakarriko dira. Intiman, makrofagoetara diferentziatu eta LDL oxidatuak barneratuko dituzte *scavenger* hartzaileen bidez, kolesterola lipido-tantetan pilatuko dute eta zelula apartsuak bihurtuko dira. Bestalde, muskulu leuneko zelulak intimara migratu eta LDLox-ak barneratzen hasten dira, ondorioz zelula apartsuen fenotipoa garatzen dute. Kontrolik gabeko kolesterol-barneratzearen ondorioz, kolesterola zeluletan eta medio estrazelularrean metatuko da.



4. Zuntzeko plakaren garapena

Ildo gantzatsua zuntzeko plaka batean garatuko da. Fase honen ezaugarri nabarmenak nukleo nekrotikoa eta hura inguratzen duen zuntzeko geruza dira. Nukleo nekrotikoa zelula gabeko baina lipidotan aberatsa den intimako gunea da. Eta gunea hori plasmara jariatu ez dadin, ML zelulez eta matrice estrazelularrez eratutako geruza batez estaliko da, zuntzeko geruza izenez ezagutzen dena (ingelesez, *fibrous cap*) (29). Orokorrean, fase honetan ateroma-plakaren erregresioa nekez gerta daitekeela esaten da.

4.1. Zuntzeko geruza

Zuntzeko geruza odol-hodiaren lumenaren eta nukleo nekrotikoaren arteko barrera fisikoa da. Batez ere, gunea azpiendotelialera migratzen duten ML zelulez eta horiek jariatutako matrice estrazelularrez (MEZ) osatuta dago (30). Zuntzeko geruzaren eginkizuna euskarri estrukturala izatea da, gunea nekrotikoaren edukiera protonbotikoaren jariatzea ekiditeko (30).

Egoera fisiologiko batean, erdiko tunikan dauden diferentziatutako ML zelulek uzkuertze-fenotipoa erakusten dute, zeina beharrezkoa den odol-hodiaren diametroa eta odol-fluxua erregulatzeke. Baina, lesio baten aurrean, ML zelulek euren fenotipoa aldatzen dute, fenotipo sintetikorara, non migrazioa eta proliferazioa bereizgarri diren (31). Horretarako, alboko zelulek sendatze-prozesua aktibatzen dute, zenbait hazkuntza-faktore produzituz, hala nola hazkuntza-faktore epidermikoa (ingelesez, EGF, epidermal growth factor), fibroblastoen hazkuntza-faktorea (ingelesez, FGF, fibroblast growth factor), intsulinarekin antzeko hazkuntza-faktorea (ingelesez, insulin like growth factor), plaketetatik eratorritako hazkuntza-faktorea (ingelesez, PDGF platelet-derived growth factor), β hazkuntza-faktore eral-

datzailea (ingelesetik, TGF- β , transforming growth factor- β) eta hazkuntza-faktore endotelial baskularra (ingelesetik, VEGF, vascular endothelial growth factor) (31). Aterosklerosian zelula endotelialek edo zelula apartsuek produzitutako hazkuntza-faktoreen aurrean, Erdiko tunikaren ML zelulak intimara migratu eta bertan zatituko dira (31).

Horrez gain, fenotipo sintetikoan ML zelulek MEZen osagaien produkzioa emendatuko dute, besteak beste, kolageno interstiziala, elastina eta proteoglikanoak. ML zelulek, sortzen dituzten MEZekin batera, zuntzeko geruza osatuko dute, zeinak garatzen ari den plaka ateriosklerotikoa inguratu eta apurketatik babestuko duen. Gainera, hazkuntza-faktoreen produkzioa gelditzen ez bada, hanturak jarraitzen duelako, ML zelulak ez dira uzurtze-fenotipora bueltatuko eta, beraz, ateroma-plakaren garapena bermatuko da. Garatzen ari den plakaren egonkortasuna zenbait faktoreren mendekoa izango da, hala nola lodieraren, zelula- eta matrize-konposizioaren eta kolageno-edukieraren mendekoa (32).

4.2. Nukleo nekrotikoa

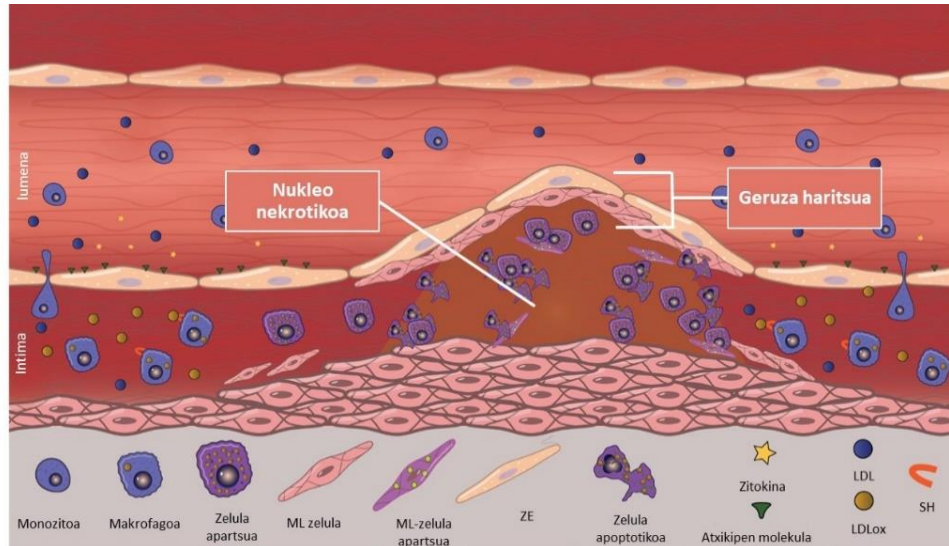
Nukleo nekrotikoa ateriosklerosi-plakaren nukleoa da. Zuntzeko geruzak inguratuta, nukleo hau lipidoz kargatutako eta kolageno eta zelula gutxiko gune bat da (33).

Aterosklerosiaren fase goiztiarretan, makrofagoen apoptosia kaspasen sistemaren bitartez programatzen da, zelulen heriotza eraginez. Horren ondoren, zelula apoptotikoak fagozitoen bitartez deuseztatzen dira, eferozitosi izeneko prozesuaren bidez (34). Plakaren makrofagoek zelula apoptotikoen eferozitosia burutu dezakete, horien hondarrak fagozitatuz. Egoera fisiologikoan edota ateriosklerosiaren fase goiztiarretan, eferozitosiak plakaren garapena inhibitzen du; izan ere, makrofago osasuntsuen presentzia apoptotikoena gainditzen du oraindik (34).

Baina, ateriosklerosia garatzen denean, makrofagoen eta ML zelulen heriotza emendatzen da, estres oxidatiboa, heriotza-hartzaileen aktibazioa, biziraupen-bidezidorren inhibizioa eta mantenugaien ga-bezia dela eta, zelula apoptotikoak pilatzen dira (35). Fase honetan, makrofagoen aktibitate fagozitikoa ez da gai izango pilatu diren zelula apoptotiko guztiei aurre egiteko. Gainera, zelula apoptotiko horiek heriotza nekrotiko sekundario bat hasten dute, zelulen osagai oxidatiboak eta hanturazkoak jariatuz. Eta azken horrek alboko zelulen heriotza induzitu eta hanturaren sakabanatzea eragingo du (35). Horrez gain, ateriosklerosiaren fase aurreratuan eferozitosia bera ere hondatzen da, adibidez, eferozitosi-hartzaileak kaltetzen direlako (MerTK, LRP1, CD36 eta SR-BI). Plaka aurreratuetan eferozitosiaren hondatzeak zelula apoptotikoetatik eratorritako kolesterol-kristalen metaketa errazten du. Egoera fisiologikoan, kolesterol-kristal txikiak azkar fagozitatzen dira, baina, lesioak aurrera egin ahala, fagozitoak ez dira gai hainbeste kolesterol garbitzeko, eta azkenean, kristalen tamaina handitu eta gune azpiendotelialean metatzen dira (36). Prozesu horrek konplementuaren sistema aktibatzen du eta plakaren hantura emendatzen du. Gainera, aktibitate fagozitikoaren kaltetzea dela eta, zelula horien lisosoma-edukiera ere jariatuko da, hantura-erantzun sendoagoa bultzatzen delarik (36). Gertaera horiek guztiek zelula hilen pilaketa eta nukleo nekrotikoaren handitzea eragingo dute. Horrez gain, heriotza osteko metaloproteinaren jariatzea dela eta, matrize estrazelularra deskonposatzen hasiko da. Ondorioz, zuntzeko geruza gero eta ahulagoa izango da (37). Azkenik, zelula apoptotikoek eta nekrotikoek faktore tisuularra (FT) askatzen dute eta lipido oxidatuekin batera, nukleo nekrotikoaren joera tronbotikoa emendatzen dute (37).

Shifa Jebari, Asier Benito, Asier Larrea, Unai Galicia, Kepa B. Uribe, Ane San José eta Cesar Martín

6. irudia. Zuntzeko plaka garapena. Hantura-ingurumena mantenduz gero, ateroma-plaka, ildo gantzatsua izatetik, zuntzeko plaka bat izatera pasako da. Intima zelula eta kolageno gutxi duen eremua bilakatzen da, makrofagoen heriotza eta kaltetutako eferozitosiaren ondorioz. Eredu hori nukleo nekrotikoa da eta barrera estruktural batez inguratuta dago: zuntzeko geruza esaten zaio. Zuntzeko geruza matrize estrazelularrez eta arteria-paretatik migratutako muskulu leuneko zelulez osatuta dago. Nukleo nekrotikoa babestu eta plakaren apurketa saihesten du. Aldi berean, intima tamainaz handitu eta odol-hodiaren lumena txikitzen hasten da. ZE: zelula endoteliala. ML: muskulu lehuneko zelula. LDLox: LDL oxidatua. SH: scavenger hartzailea.



4.3. Plakaren kaltzifikazioa

Ateroma-plakaren kaltzifikazioa ateroklerosi aurreratuaren beste ezaugarri bat da. Plakan hezur antzeko formazioak eratzen dira, hantura-guneetan, non kolageno-zuntz gutxiago dauden (38). Kaltzioaren kristalizazio nukleazio guneak mintz-besikulek ahalbidetzen dutela ikusi da. Ateroma-plaketan adibidez, makrofago eta ML zelula sintetikoaren heriotzaren ondorioz askatutako besikulek hasten dute kaltzifikazio-prozesua. Nukleazio-gune horiek kaltzio ortofosfatao pilatzen dute, gero, kaltzio fosfato amorfoa bilakatzen dena eta, azkenik, estruktura kristalinoak (38). Gainera, beste faktore batzuek zenbait zelula desberdintzea eragiten dute. Zehazki, perizitoak eta ML zelulak osteoblasto antzeko fenotipoetara desberdintzen dira ateroklerosiaren garapenean zehar. Hala, matrize mineralizatua sortzeko gaitasuna lortzen dute, kaltzio-deposituak eratzen direlarik, hezur-ehunean gertatzen den bezala.

Horrek guztiak mikrokaltzifikazioak eratzen ditu, bai intiman zein erdiko tunikan. Mikrokaltzifikazioak, gero, kaltzifikazio handiagoak bilakatzen dira, nukleo nekrotikoaren matrize estrazelularrean zabaltzen direnak (39), eta kaltzifikazio baskularrari hasiera ematen zaio. Nahiz eta plakaren kaltzifikazioa ateroklerosi aurreratuaren ezaugarri bereizgarria izan, ezin da esan kaltzifikazioa eta plakaren ahultasuna korrelazionatuta daudenik. Eta kaltzifikazioak baino, horren lokalizazioak, kaltzifikazio motak eta inguratzeko duen ingurumenak eragin handiagoa dutela ikusi da (38,39).

5. Plakaren egonkortasuna eta apurketa

5.1. Plaka ahula

Aurretik esan bezala, ateroma-plakak normalean adarkaduretan eratzen dira, non estres tangenziala txikiagoa den. Estres tangenzial txikiak, plakaren eraketaz gain, haren garapena ere errazten du. Hasi-era batean, plakan gertatzen diren prozesuek hodiaren lumenaren estutzeak saihesten dituzte. Baina, plaka handitzen denean, lumena estutu eta indar hemodinamikoak berrantolatzen dira. Zehazki, estres tangenziala handitu egiten da eta, beraz, plaka apurtzeko probabilitatea emendatzen da (40).

Ateroma-plaka batek nukleo nekrotiko handia, zuntzeko geruza mehea eta hantura-erantzun handia duenean, plaka ahula dela kontsideratzen da (41).

Zuntzeko geruzak nukleo nekrotiko tronbogenikoa babesten du odoleko koagulazio-faktoreetatik, eta, beraz, beraren lodiera plakaren ahultasunarekin korrelazionatzen da (42). Baina, ML zelulen heriotzaren ondorioz, matrize estrazelularraren produkzioa murriztu eta metaloproteasak jariatuko dira. Ondorioz, zuntzeko geruza gero eta ahulagoa izango da.

Lehen esan bezala, hantura-plaka garapenaren fase guztietan agertzen da, bai hasieran zein hausturan. Azken fasean adibidez, zuntzeko geruzaren ezegonkortasuna bultzatzen du (43). Zenbait zitokina proinflamatorik, IFN- γ adibidez, ML zelulen kolageno-produkzioa inhibi dezakete. Gainera, zenbait hanturazko bitartekarik, hala nola IL-1 β , TNF- α eta CD40 ligandoak (CD154), metaloproteasen adierazpena emanda dezakete, *in vitro* ikusi den bezala (44,45). Hortaz, hantura nagusitzen denean, zuntzeko geruzaren sendotasuna murrizten da, eta, ondorioz, indar hemodinamikoaren aurrean apurtzeko joera izango du (43).

5.2. Plakaren apurketa eta tronboaren sorrera

Plaka pitzatu edo apurtzen denean, gune azpiendotelialaren edukiera odolera askatzen da, eta eratu den zauria estaltzeko, koagulazio-prozesua piztuko da. Hasieran, plaketak kolageno azpiendotelialera atxiki eta aktibatuko dira, eta plaketa gehiago erakarriko dira. Aldi berean, nukleo nekrotikoaren osagai protronbotikoak askatu eta plasmaren faktore koagulatzaileekin kontaktuan jartzen dira. Zehazki, nukleoaren faktore tisularrak plasmaren VII faktorearekin erreakzionatzen du eta, horrela, tronbinaren produkzioa ahalbidetzen da, zeina fibrinaren formaziorako bitartekari ezinbestekoa den (46). Fibrina proteina disolbaezina da, sareak osatzen dituena. Plaketekin batera, fibrina-sareek lesioa estaltzen dute estruktura egonkorra eratuz. Estruktura hori tronbo moduan ezagutzen da.

Nahiz eta prozesu horren helburua, zauria sendatzea izan, bidezidor biokimikoen aktibazioak aterosklerosia garatzen jarraitzea bultzatzen du, lumenaren hertsadura eragiten den bitartean. Eta dena batera, konplikazio kliniko bat ekar dezake.

5.3. Konplikazio klinikoak

Tronboaren garapenak zenbait erreakzio martxan jartzen ditu, lesioa zuntzekoagoa eta egonkorragoa egingo dutenak. Horrek plakaren hauskortasuna murrizten du, baina tamainaz handitzen denez, odol-hodia buxatzeko probabilitatea emendatzen da. Hori gertatuz gero, arteria koronarioen odol-fluxua eta, beraz, oxigenoaren hornikuntza murriztuko da, eta kardiopatia iskemikoak gerta daitezke (gutxiegitasun kardiakoa edo angina pectoris bezalakoak) (43). Gainera, buxada osoa edo ia osoa bada, bihotzeko infartua edo infartu zerebrobaskularra eragin dezake (47).

Bestalde, tronboa arteria-paretatik askatu eta sistema kardiobaskularretik zirkula dezake. Tronboa arteria distal batean geratuz gero, odol-fluxua oztopa dezake, eta, ondorioz, iskemia, organo-disfuntzioa edo infartua eragin (48).

6. Ateroskleriaren tratamendua

Gaur egun, ateroskleriaren sorrera edota garapena prebenitzeko, odoleko lipido-kontzentrazioa murrizten duten tratamenduak erabiltzen dira, beste batzuen artean. Tratamendua bizi-ohitura berriekin konbinatzea gomendatzen da, kirolarekin eta dieta osasungarriarekin

Zehazki, odoleko LDLaren kontzentrazioa murrizteko erabiltzen den farmako nagusia estatinak dira (49). Estatinekin kolesterolen sintesi endogenoan parte hartzen duen HMG-CoA erreduktasa entzima inhibitzen dute (ingelesez, hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase). LDLaren eraketa murrizten denez, odoleko kontzentrazioa jaitsi eta ateroskleriaren sorrera saihestu edo horren garapena kontrola daiteke.

Horrez gain, nahiz eta estatinen helburu nagusia ez izan, ateroma-plakak murrizten dituztela behatu da. Kasu horietan, plaka egonkor bat eratu daiteke, nahikoa lumenarekin, zeinak odol-zirkulazio egokia ahalbidetzen duen.

Shifa Jebari, Asier Benito, Asier Larrea, Unai Galicia, Kepa B. Uribe, Ane San José eta Cesar Martín Baina, ateroma-plaka garatuetan, non odol-hodiaren buxadura ia osoa den, estatinek ezin dute plaka horien erregresioa eragin. Kasu horietan, aldiz, kirurgia kardiakoa praktikatu beharko zaio pazienteari, ateroma-plaka kendu edo plaka duten arteriak zabaltzeko. (50).

7. Eskerrak eta oharrak

Lan hau "Pathophysiology of atherosclerosis" artikulu zientifikoaren atal baten adaptazioa da (International Journal of Molecular Sciences, 2022 Martxoak 20; 23(6):3346). Jatorrizko egileak lan honen egile berak dira.

8. Erreferentzia bibliografikoak

1. <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>.
2. Biswas I, A. Khan G. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. In: Fatima Shad K, Soheil Saeedi Saravi S, Luqman Bilgrami N, editors. Basic and Clinical Understanding of Microcirculation [Internet]. IntechOpen; 2020 [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/basic-and-clinical-understanding-of-microcirculation/endothelial-dysfunction-in-cardiovascular-diseases>
3. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Ann Vasc Surg*. 2018 Jan;46:380-93.
4. Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2013 Feb;22(1):9-15.
5. Aird WC. Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium: I. Structure, Function, and Mechanisms. *Circ Res*. 2007 Feb 2;100(2):158-73.
6. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;18.
7. Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2013 Feb;22(1):9-15.
8. Gimbrone MA, García-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. 2013 Feb;22(1):9-15.
9. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1992 Jan;85(1):391-405.
10. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1-28.
11. Zhang X, Sessa WC, Fernández-Hernando C. Endothelial Transcytosis of Lipoproteins in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2018 Sep 25;5:130.
12. Jang E, Robert J, Rohrer L, von Eckardstein A, Lee WL. Transendothelial transport of lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2020 Dec;315:111-25.
13. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1997 Oct;8(5):268-74.
14. Steinbrecher UP, Zhang HF, Loughheed M. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 1990;9(2):155-68.
15. Pentikäinen MO, Oörni K, Ala-Korpela M, Kovanen PT. Modified LDL - trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J Intern Med*. 2000 Mar;247(3):359-70.
16. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007 Oct;7(10):803-15.

17. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest.* 2013 Feb;123(2):540-1.
18. Yu XH, Zheng XL, Tang CK. Nuclear Factor- κ B Activation as a Pathological Mechanism of Lipid Metabolism and Atherosclerosis. In: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2022 Jan 25]. p. 1-30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242315000220>
19. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* 2007 Sep;7(9):678-89.
20. Lin J, Kakkar V, Lu X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2014;20(28):4580-8.
21. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018 Sep;233(9):6425-40.
22. Moore KJ, Freeman MW. *Scavenger* receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Aug;26(8):1702-11.
23. Bobryshev YV. Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis. *Micron Oxf Engl* 1993. 2006;37(3):208-22.
24. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *J Cell Mol Med.* 2016 Jan;20(1):17-28.
25. Maitra U, Parks JS, Li L. An innate immunity signaling process suppresses macrophage ABCA1 expression through IRAK-1-mediated downregulation of retinoic acid receptor alpha and NFATc2. *Mol Cell Biol.* 2009 Nov;29(22):5989-97.
26. Peled M, Fisher EA. Dynamic Aspects of Macrophage Polarization during Atherosclerosis Progression and Regression. *Front Immunol.* 2014;5:579.
27. Nasiri M, Janoudi A, Vanderberg A, Frame M, Flegler C, Flegler S, et al. Role of cholesterol crystals in atherosclerosis is unmasked by altering tissue preparation methods: Ethanol Dissolves Cholesterol Crystals in Plaques. *Microsc Res Tech.* 2015 Nov;78(11):969-74.
28. Choi HY, Rahmani M, Wong BW, Allahverdian S, McManus BM, Pickering JG, et al. ATP-binding cassette transporter A1 expression and apolipoprotein A-I binding are impaired in intima-type arterial smooth muscle cells. *Circulation.* 2009 Jun 30;119(25):3223-31.
29. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000 Sep;407(6801):233-41.
30. Chamié D, Wang Z, Bezerra H, Rollins AM, Costa MA. Optical Coherence Tomography and Fibrous Cap Characterization. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2011 Aug;4(4):276-83.
31. Louis SF, Zahradka P. Vascular smooth muscle cell motility: From migration to invasion. *Exp Clin Cardiol.* 2010;15(4):e75-85.
32. Anlamlert W, Lenbury Y, Bell J. Modeling fibrous cap formation in atherosclerotic plaque development: stability and oscillatory behavior. *Adv Differ Equ.* 2017 Dec;2017(1):195.
33. Visscher M, Moerman AM, Burgers PC, Van Beusekom HMM, Luidert TM, Verhagen HJM, et al. Data Processing Pipeline for Lipid Profiling of Carotid Atherosclerotic Plaque with Mass Spectrometry Imaging. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2019 Sep 1;30(9):1790-800.
34. Cabrera JTO, Makino A. Efferocytosis of vascular cells in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther.* 2021 Jun;107919.
35. Coornaert I, Hofmans S, Devisscher L, Augustyns K, Van Der Veken P, De Meyer GRY, et al. Novel drug discovery strategies for atherosclerosis that target necrosis and necroptosis. *Expert Opin Drug Discov.* 2018 Jun 3;13(6):477-88.

Shifa Jebari, Asier Benito, Asier Larrea, Unai Galicia, Kepa B. Uribe, Ane San José eta Cesar Martín

36. Nidorf SM, Fiolet A, Abela GS. Viewing atherosclerosis through a crystal lens: How the evolving structure of cholesterol crystals in atherosclerotic plaque alters its stability. *J Clin Lipidol.* 2020 Sep;14(5):619-30.
37. Martinet W, Schrijvers DM, De Meyer GRY. Necrotic cell death in atherosclerosis. *Basic Res Cardiol.* 2011 Sep;106(5):749-60.
38. Shi X, Gao J, Lv Q, Cai H, Wang F, Ye R, et al. Calcification in Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Friend or Foe? *Front Physiol.* 2020 Feb 5;11:56.
39. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 May;10(5):582-93.
40. Slager C, Wentzel J, Gijzen F, Schuurbijs J, van der Wal A, van der Steen A, et al. The role of shear stress in the generation of rupture-prone vulnerable plaques. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005 Aug;2(8):401-7.
41. Stefanadis C, Antoniou C, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J Am Heart Assoc [Internet].* 2017 Mar 15 [cited 2022 Jan 26];6(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.005543>
42. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012 Apr;1(1):60-74.
43. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002 Dec 19;420(6917):868-74.
44. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation.* 1995 Sep 1;92(5):1084-8.
45. Sarén P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF-alpha and IL-1beta selectively induce expression of 92-kDa gelatinase by human macrophages. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1996 Nov 1;157(9):4159-65.
46. Osaki T, Ichinose A. [Current views of activating and regulatory mechanisms of blood coagulation]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med.* 2014 Jul;72(7):1206-11.
47. Thanvi B, Robinson T. Complete occlusion of extracranial internal carotid artery: clinical features, pathophysiology, diagnosis and management. *Postgrad Med J.* 2007 Feb 1;83(976):95-9.
48. Lyaker MR, Tulman DB, Dimitrova GT, Pin RH, Papadimos TJ. Arterial embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013 Jan;3(1):77-87.
49. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* 2001;5(4):378-87.
50. DaCosta M, Tadi P, Surowiec SM. Carotid Endarterectomy. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470582/>*