

JANUSZ SUPNIEWSKI

BIOSYNTeza CHOLESTEROLU A MIAŻDŻYCA *

Z Zakładu Farmakologii P. A. N. w Krakowie

Kierownik: prof. dr *J. Supniewski*

Miażdżycę wyróżnia się charakterystycznymi zmianami anatomicznymi powstającymi najpierw w błonie wewnętrznej tętnic, przenoszącymi się następnie na ich błonę środkową.

Najpierw w łącznotkankowej warstwie błony wewnętrznej zjawiają się rozproszone nacieki lipoidalne, miejscami silniej zaznaczające się, tworzące nieznaczne uwypuklenia do światła naczyń. Analiza histochemiczna wykazuje, że nacieki te składają się z cholesterolu, jego estrów, fosfatydów i tłuszczów.

W późniejszym okresie wokół silniej zaznaczających się nacieków zjawia się odczyn łącznotkankowy; rozpulchnienie i obrzęk otaczającej tkanki łącznej, gromadzenie się w niej kwaśnych mukoproteidów, zmiany w utkaniu i barwliwości kolagenu, zwiększenie się ilości elementów komórkowych. W wewnętrznej błonie tętnic powstają wtedy większe guzki łącznotkankowe, wewnątrz których znajdują się liczne fibroblasty i komórki piankowe (lipofagi), w protoplazmie których znajdują się liczne krople lipidów. Ognisko nacieku lipoidalnego pokryte jest zewnątrz pulchną przerostłą tkanką łączną.

W miarę postępu choroby guzki ateromatyczne stają się coraz większe; mogą wybitnie zmniejszać światło mniejszych tętnic, utrudniając krążenie i ukrwienie w tkankach i narządach, powodując nieznane ich czynności, zanik w nich komórek mięsnych oraz następczy przerost tkanki bliznowatej. Miażdżycę prowadzi do poważnych zaburzeń czynnościowych ważnych dla życia narządów ciała jakimi są mózg, serce, nerki.

W późniejszych okresach miażdżycy lipofagi są zupełnie wypełnione lipidami, co powoduje ich zamieranie, autolizę. We wnętrzu guzków miażdżycowych gromadzą się kaszkowate masy lipoidalne, z których prąd krwi wypłukuje lepiej rozpuszczalne fosfatydy i tłuszcze tak, że w starych

* Referat przedstawiony na X Zjeździe Polskiego Tow. Fizjol. w Poznaniu.

zmianach miażdżycowych znajduje się prawie wyłącznie wolny cholesterol.

Przy autolizie komórek uwalniają się z nich fosfatazy powodujące odkładanie się w kaszkach miażdżycowych fosforanu i węglanu wapniowego. Stare zmiany miażdżycowe ulegają zwapnieniu.

Zautolizowane guzki miażdżycowe mogą się przerywać do światła naczyń, powstają wówczas w ścianach tętnic owrzodzenia miażdżycowe.

Z uszkodzonej tkanki dyfunduje tkankowa tromboplastyna powodująca tworzenie się na powierzchni owrzodzeń skrzepów włóknikowych zmniejszających światło naczyń, utrudniających krążenie, powodujących zakrzepy naczyniowe, zawały, a po oderwaniu się od ścian, zatory w odległych narządach ciała.

Rozległe zmiany miażdżycowe przenoszą się na błonę środkową tętnic, drażą niejako w ich ściany, powodując dezintegrację jej błony elastycznej wewnętrznej, fragmentację włókien elastycznych, zmiany ateromatyczne w *vasa vasorum*. Oczywiście, powoduje to osłabienie ścian tętnic. W uszkodzonych miejscach często tworzą się tętniaki, które niekiedy pękają, powodując krwawe wylewy dotkankowe na przykład do mózgu.

Wewnątrz większych zmian miażdżycowych znajdujemy wylewy krwawe. Krew dostaje się do zmienionych tkanek do światła naczyń przez naderwania i pęknięcia miażdżycowych tkanek. Wylewy mogą być też pomiażdżycowo trącą swą elastyczność, co oczywiście wywiera ujemny wpływ na hemodynamikę krążeniową.

Miażdżyca jest chorobą przewlekłą ciągnącą się latami. Ma ona swe okresy zaostrzenia, gdy tworzą się nowe guzki i płytki w ścianach tętnic, ma okresy remisji, gdy zmiany te ulegają regresji i leczeniu.

Na miejscu zmian miażdżycowych pozostają płaskie nieelastyczne, niekiedy twarde jak chrząstka łącznotkankowe blizny. Tętnice zmienione miażdżycowo tracą swą elastyczność, co oczywiście wywiera ujemny wpływ na hemodynamikę krążeniową.

Zmiany miażdżycowe tętnic powstają zwykle w miejscach narażonych na ucisk i działanie ssące prądu krwi. Znajdują się często w miejscach odgałęzienia tętnic mniejszych od większych (tętnica krezkowa, aorta brzuszna) w wewnętrznej stronie łuku krętych tętnic (tętnice wieńcowe, łuk aorty, tętnice mózgowie). Rzadko zmiany te zjawiają się w szerokich, prostych tętnicach, gdzie prąd krwi jest wolniejszy (tętnica śledzionowa) lub gdzie panuje niskie ciśnienie krwi (tętnica płucna).

Zmian miażdżycowych nie spotyka się w żyłach.

Czynniki hemodynamiczne wywierają wielki wpływ na rozległość i natężenie zmian miażdżycowych. Współistniejące nadciśnienie krwi pogarsza miażdżycę. Skoki ciśnienia tętniczego wywołane silnymi stanami emo-

cyjonalnymi lub nadmierną pracą fizyczną usposabiają do rozległych zmian miażdżycowych w układzie tętniczym.

Miażdżycą jest prawie wyłącznie schorzeniem ludzi przeważnie w drugiej połowie życia. Zmiany atermatyczne znajdowano tylko sporadycznie w tętnicach niektórych zwierząt domowych i dzikich. Zaznaczają się tu duże różnice gatunkowe, najprawdopodobniej zależne od różnicy w intensywności przebiegu procesów metabolicznych lipidów u różnych zwierząt.

Guzki i płytki atermatyczne zawierają dużo cholesterolu, nasuwa to przypuszczenie, że miażdżycą musi wiązać się z zaburzeniami przemiany sterolowej ustroju zwierzęcego.

Postęp techniki biochemicznej, opracowanie mikrometod określania cholesterolu, jego estrów, fosfatydów i tłuszczów we krwi i jej osoczu oraz w tkankach zwierzęcych pozwolił na głębsze wniknięcie w patogenezę miażdżycy.

Najczęściej miażdżycą przebiega przy objawach hipercholesterynemii; w osoczu krwi podnosi się poziom cholesterolu wolnego i estrów cholesterolowych.

W osoczu znajdują się lipoproteidy — połączenia białek z cholesterolem, jego estrami, fosfatydami i tłuszczami, które służą do transportu tych składników ciała zwierzęcego.

W surowicy i osoczu znajdują się lipoproteidy α o mniejszych cząsteczkach, bogatsze w białka, zawierające nieco mniej cholesterolu i innych ciał lipidalnych. Występują też lipoglobuliny β o większych cząsteczkach, bogatsze w cholesterol, mniej za to zawierające białka, fosfatydów i tłuszczów. Wskutek większej zawartości lekkich składników lipidalnych, cząsteczki tych lipoproteidów są lżejsze od cząsteczek lipoproteidów α . Lipoproteidy osocza i surowicy krwi dają się łatwo określić za pomocą elektroforyzy bibułowej.

W miażdżycy obserwujemy zwykle wzrost wielkocząsteczkowych lipoproteidów β w osoczu krwi, nawet wtedy, gdy poziom cholesterolu w osoczu jest prawidłowy.

Badacze miażdżycy próbowali powiązać atermatyczne zmiany naczyniowe ze zmianami chemicznej struktury krwi.

Powstała więc filtracyjna teoria powstawania zmian miażdżycowych. Według niej miażdżycą jest zaburzeniem lipidoidalnej przemiany materii ustroju, prowadzącym do nadmiernego gromadzenia się cholesterolu w tkankach i we krwi. Cholesterol wchodzący w skład labilnych wielkocząsteczkowych lipoglobulin β może być łatwo przekazywany tkankom, a więc również tkance łącznej błony wewnętrznej naczyń krwionośnych.

Lipoproteidy β przenikają przez pory śródbłonek naczyń i są fagocytowane przez komórki żerne tej tkanki. W fagocytach lipoproteidy są hy-

drolizowane i uwolnione z nich lipoidy odkładają się pod postacią kuleczek w protoplazmie komórkowej.

Nadmierne gromadzenie się lipoidów w komórkach uszkadza je, powoduje ich rozpad i autolizę. Zlewanie się zautolizowanych mas bogatych w lipoidy prowadzi do powstawania ognisk ateromatycznych otoczonych przerostłą, obrzękłą tkanką łączną.

Teoria ta ma wiele luk. Mało prawdopodobnym wydaje się, aby wielkocząsteczkowe lipoglobuliny β mogły łatwo wnikać do wnętrza komórek żernych tkanki łącznej (lipofagów) wewnętrznej błony naczyniowej.

Zwierzęta mięsożerne i wszystkożerne, a więc też i ludzie otrzymują część potrzebnego im cholesterolu w pokarmach zwierzęcych. Większa część cholesterolu ustrojowego jest jednak syntetyzowana w tkankach zwierzęcych z prostych produktów utleniania energetycznych składników pokarmowych, a więc z węglowodanów, białek i tłuszczów. Zwierzęta roślinożerne w swym ciele posiadają tylko cholesterol endogeniczny, zsyntetyzowany w tkankach; bo pokarm roślinny nie zawiera cholesterolu, tylko fitosterole, bardzo źle wchłaniane z jelit, nie zamieniane w cholesterol w ustrojach zwierzęcych.

U młodych rosnących zwierząt wszystkie tkanki posiadają zdolność syntezy cholesterolu; nawet ośrodkowy układ nerwowy, gdzie u zwierząt dojrzałych biosynteza cholesterolu prawie nie odbywa się.

Najintensywniej przebiega biosynteza tego steroidu w komórkach wątrobowych, odgrywając zasadniczą rolę w przemianie cholesterolowej zwierząt dojrzałych.

Cholesterol jest również intensywnie syntetyzowany w fibroblastach tkanek łącznych, a więc też w ścianie naczyń krwionośnych.

Lipoproteidy krwi zawierające cholesterol zdają się głównie tworzyć w wątrobie.

Badania nad biosyntezą cholesterolu w tkankach zwierzęcych przy zastosowaniu prekursorów znakowanych węglem promieniotwórczym C^{14} wykazały, że cholesterol guzków i płytek ateromatycznych głównie, bo w około 85% powstaje drogą biosyntezy w ścianie naczyń; tylko około 15% tego cholesterolu pochodzi z lipoproteidów krwi.

Biosynteza cholesterolu w fibroblastach ścian tętnic bezsprzecznie odgrywa zasadniczą rolę w powstawaniu anatomicznych miażdżycowych uszkodzeń tych naczyń krwionośnych.

W ostatnich dziesiątkach lat w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej przez szkołę Blocha oraz w Wielkiej Brytanii przez szkołę Cornfortha były prowadzone intensywne badania nad biosyntezą cholesterolu w tkankach zwierzęcych. Prześledzenie pojedynczych etapów tej biosyntezy możliwe było dzięki zastosowaniu prekursorów znakowanych węglem i wodorem promieniotwórczymi oraz deuterem.

Biosynteza przebiega nie tylko w ciele nieuszkodzonych zwierząt lecz również w narządach wyosobnionych, przemywanych krwią, w skrawkach z tkanek zwierzęcych, w miazgach z narządów, a nawet w mieszaninach wydzielonych chondriozomów komórkowych z sokami i wyciągami tkankowymi.

Do biosyntezy są potrzebne liczne układy fermentów odwodarniających, utleniających, redukujących, fosforylujących, potrzebne są też liczne kofermenty (w skład których wchodzi witaminy), kwas adenozynotrójfosforowy i wiele innych składników komórkowych.

Cholesterol w opisanych warunkach powstaje nawet z prostych dwuwęglowych związków organicznych, na przykład z kwasu octowego, który jest jednym z ostatnich produktów utleniania węglowodanów, białek i tłuszczów w ciele zwierzęcym.

Kwas octowy przechodzi najpierw w postać czynną chemicznie, dołączając się do grupy sulfohydrylowej kofermentu acetylacejnego.

Dwie cząsteczki czynnego kwasu octowego kondensują się z sobą do kwasu acetylooctowego. Następnie dołącza się trzecia cząsteczka kwasu octowego oraz powstaje kwas β -metylo- β -hydroksyglutarowy. Związek ten jest następnie zredukowany do kwasu mewalonowego, ważnego pośredniego produktu biosyntezy steroidów i kwasów tłuszczowych w istotach żywych.

Układ fosforylujący tkanek tworzy z kwasu mewalonowego i kwasu adenozynotrójfosforowego pirofosforan mewalonowy, który dekarboksylizuje się oraz odczepia cząsteczkę wody tworząc pirofosforan alkoholu 3-metylo-3-butylenowego — tak zwany czynny izopren.

Następnie trzy cząsteczki tego związku kondensują się z sobą z odczepieniem kwasu pirofosforowego oraz powstaje z nich pirofosforan farnesolu.

Kondensacja dwóch cząsteczek tego estru farnesolowego prowadzi do wytworzenia węglowodoru skwalenu.

Skwalen wykryto najpierw w tranie z wątrób rekinów, znaleziono go w niewielkich ilościach w łożku wytwarzanym przez skórne gruczoły łożkowe, zresztą w śladach wykazano jego obecność w frakcjach lipidowych wszystkich narządów zwierzęcych.

Skwalen w tkankach zwierzęcych i roślinnych jest cyklizowany do związków sterydowych. Cyklizacja odbywa się wobec fermentów utleniających i jako pierwszy steroid tworzy się lanosterol wykryty zresztą wraz z pokrewnym mu agnosterolem w łożkach gruczołów skórnych wielu zwierząt. Pierwszy raz wyosobniono go z tłuszczu z wełny.

Fermenty oksydacyjne tkanek utleniają lanosterol do zymosterolu, przy czym zbędne grupy metylowe lanosterolu są utleniane do dwutlenku węgla.

Zymosterol najpierw wykryto w drożdżach.

Zymosterol następnie izomeryzuje się do desmosterolu (wykrytego najpierw w tkankach płodów zwierzęcych).

Desmosterol wreszcie ulega w tkankach zwierzęcych redukcji do cholesterolu.

Biosynteza cholesterolu w ciele zwierzęcym jest regulowana przez różne czynniki hormonalne, witaminowe i jest zależna od ilości cholesterolu wprowadzanego w pokarmach. Intensywne wchłanianie cholesterolu pokarmowego z jelit powoduje hamowanie biosyntezy tego sterydu w wątrobie.

Oczywiste, cholesterol pokarmowy zachowuje się w ustroju jak steroid syntetyzowany w komórkach tkankowych.

Cholesterol w tkankach zwierzęcych jest utleniany i redukowany do wielu związków steroidowych z pośród nich niektóre obdarzone są własnościami hormonalnymi.

Uwodorniony pierścień fenantrenopięciometylenowy cholesterolu nie ulega w tkankach zwierzęcych rozszczepieniu i utlenieniu do związków alifatycznych. Utlenia się tylko alifatyczny łańcuch boczny oraz niekiedy grupy metylowe tego steroidu. Do węgla pierścienia sterydowego może tylko dołączać się tlen, tworząc grupy hydroksylowe i karbonylowe.

W ustroju dojrzałego człowieka, w warunkach normalnych, bilans przemiany cholesterolowej jest wyrównany. Ilości cholesterolu wytworzonego w tkankach i dostarczonego w pokarmach są wyrównywane przez wydalanie z ustroju produktów utleniania cholesterolu, produktów jego redukcji oraz przez wydalanie wolnego niezmienionego cholesterolu w łojku skóry.

Związki sterydowe są wydalane z kałem i moczem.

Najintensywniej utlenianie, redukcja i wydalanie cholesterolu odbywa się w wątrobie. Żółć wypływająca z wątroby zawiera cholesterol pod postacią rozpuszczalnego połączenia z lecytyną oraz produkty jego produkcji i utlenienia — metabolity odpadkowe — kwasy żółciowe.

Cholesterol i kwasy żółciowe wydalane z żółcią do jelit ulegają w nich przemianom chemicznym powodowanym przez bakterie jelitowe. Z kwasu cholowego tworzy się na przykład kwas dezoksycholowy, z cholesterolu koprosterol niewchłaniany z jelit i wydalany z kałem. W kale wydalana jest z ustroju większość metabolitów cholesterolowych.

Mięszak wątrobowy posiada układ fermentów redukujących cholesterol do pochodnej koprostanowej i utleniających trzy końcowe węgle jego łańcucha alifatycznego do grupy karboksylowej. Proces utleniania obejmuje też węgle pierścienia sterydowego, tworząc w nim nowe grupy hydroksylowe. W ten sposób w komórkach wątrobowych powstają kwasy żółciowe: cholowy, kenodezoksycholowy i litocholowy, które po dołączeniu do gli-

kokolu lub tauryny są wydalane z żółcią do jelit. Większa część ich po spełnieniu swych czynności fizjologicznych wchłania się do wątroby. Pozostała część po pewnych zmianach chemicznych spowodowanych przez bakterie jelitowe jest wydalana z kałem. Kwasy żółciowe krążą więc ciągle między wątrobą i jelitami przewodami żółciowymi i żyłą wrotną.

Cholesterol utlenia się dalej nieco w korze nadnerczy, gonadach i łożysku tworząc hormony: kortokosteroidowe, męskie i żeńskie oraz hormony ciała żółtego.

W narządach tych przy utlenianiu cholesterolu tworzy się z niego pregnenolon, a z niego progesteron. W korze nadnerczy biooksydacja progesteronu prowadzi do kortoksonu, 18-hydroksykorteksonu i aldosteronu — głównego mineralosteroidu tego narządu. Z progesteronu przez 11-hydroksyprogesteron powstaje kortyzol, a z niego kortyzon — dwa najważniejsze glikosteroidy nadnerczowe.

W nadnerczach i jądrach dalsze utlenianie progesteronu przez 17- α -hydroksyprogesteron, androstendion prowadzi do biosyntezy męskiego hormonu płciowego testosteronu.

W łożysku i jajnikach przez dalsze utlenianie testosteronu tworzą się żeńskie hormony płciowe. Pierścień A sterydu ulega odwodornieniu — aromatyzacji, a znajdująca się przy nim grupa metylowa utlenia się do dwutlenku węgla. W ten sposób w jajniku tworzy się główny żeński hormon płciowy estradiol a z niego estron; w łożysku estriol.

Hormony sterydowe są odtruwane w wątrobie do związków nieczynnych biologicznie. Z progesteronu i korteksonu powstaje pregnandiol wydalany do moczu pod postacią glikuronidu. Z kortykosteroidów i hormonów męskich powstają glikuronidy 17-ketosteroidów i 11-oksy-17-ketosteroidów wydalane z moczem. Do moczu są wreszcie wydalane glikuronidy estronu i estriolu obok zresztą wielu innych związków sterydowych.

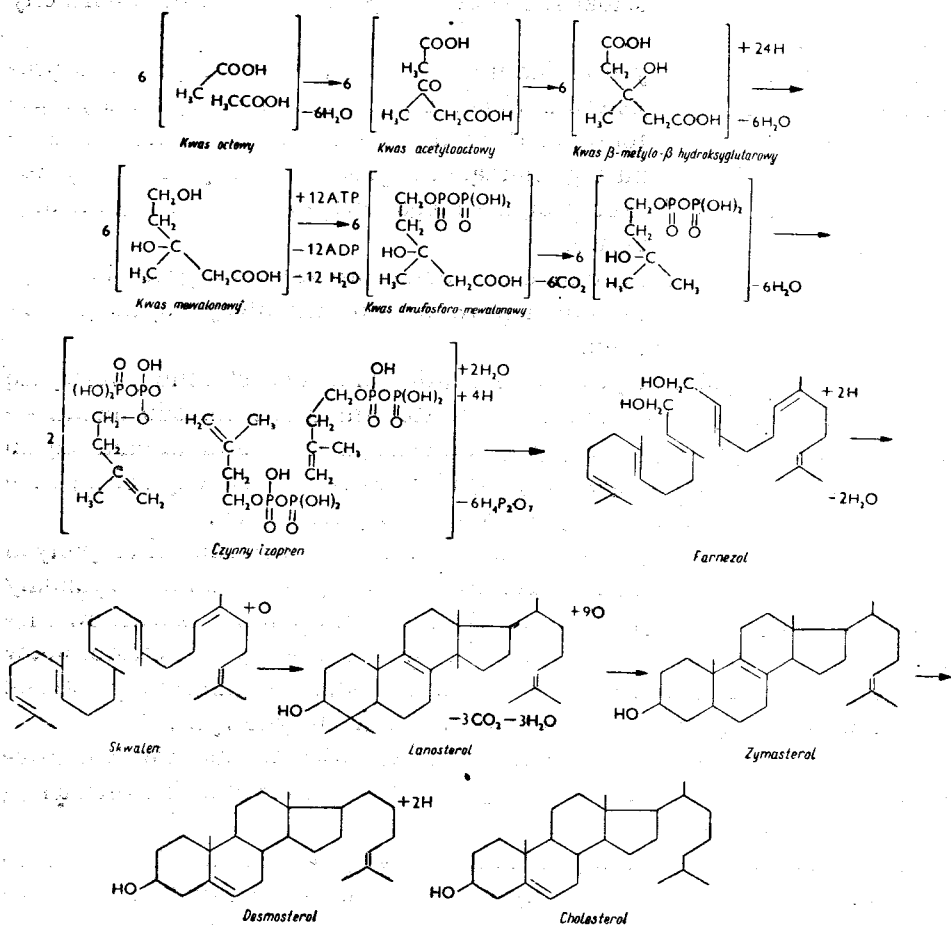
Z moczem wydalają się więc też pokaźne ilości metabolitów cholesterolu. Wreszcie wolny cholesterol i jego estry w niewielkich ilościach są wydalane przez gruczoły łojowe skóry.

Utlenianie cholesterolu w tkankach zwierzęcych zmniejsza się z wiekiem może więc wytworzyć się dysproporcja między biosyntezą cholesterolu a wydalaniem go i utlenianiem w ustroju. Bilans cholesterolowy prze staje być wyrównany związek ten gromadzi się w tkankach, a poziom jego w osoczu krwi podnosi się.

To zwicnięcie równowagi metabolicznej cholesterolu zdaje się być przyczyną miażdżycy. W tym stanie doprowadzenie z zewnątrz w pokarmach nawet małych ilości cholesterolu może zachwiać niestałą równowagę i spowodować gromadzenie się cholesterolu w ścianach tętnic oraz zjawianie się zmian ateromatycznych.

Wiele dowodów przemawia za tą biochemiczną hipotezą patogenezы miażdżycy.

Miażdżycowe zmiany tętnic towarzyszą licznym patologicznym stanom hipercholesterynemicznym na przykład: w cukrzycy, hipotyreozach (obrzęk śluzowy), w niektórych nerczycach, we wrodzonych hipercholesterynemiach.



Ryc. 1.

Śmiertelność wywołana miażdżycą zmalała w Danii i Norwegii podczas wojny, gdy ludność spożywała mało bogatych w cholesterol tłuszczów zwierzęcych, wzrosła po wojnie, gdy zniesiono restrykcje żywnościowe.

Miażdżycy jest rzadka u murzynów Bantu spożywających pokarmy ubogie w cholesterol.

U zwierząt można wywołać typowe zmiany miażdżycowe, żywiąc je po-

karmem bardzo bogatym w cholesterol. Najłatwiej zmiany te powstają u zwierząt roślinożernych, na przykład królików oraz u ptaków, kurcząt i gołębi, u których utlenianie i wydalanie cholesterolu przebiega leniwie.

Zwierzęta mięsożerne — psy i wszystkożerne — szczury, są bardzo odporne na miażdżycę doświadczalną, bowiem szybciej wydalają cholesterol z ustroju pod postacią produktów utleniania — metabolitów. Można u nich wywołać miażdżycę doświadczalną, podając im cholesterol ze środkami hamującymi biosyntezę hormonów w tarczycy. Podobnie działa jod promieniotwórczy uszkadzający tarczycę.

Zmiany miażdżycowe występują silniej, gdy cholesterol podajemy wraz z kwasami żółciowymi ułatwiającymi jego wchłanianie z jelit. Sole żelazowe wytrącające kwasy żółciowe, podawane doustnie, działają przeciwmiażdżycowo.

Doświadczalną miażdżycę udało się wywołać też, stosując dietę bezcholesterolową bogatą w nasycone (utwardzone) tłuszcze.

Doświadczalnie udało się wywołać miażdżycę u małą zbliżoną do miażdżycy ludzkiej.

Doświadczalna miażdżycza zwierząt łączy się zawsze ze wzrostem cholesterolu i β -lipoglobulin w ich osoczu krwi. Stosunek cholesterolu do fosfatydów w osoczu krwi wówczas wzrasta.

Środki wzmagające procesy utleniania w tkankach ustrojowych hormony tarczycy tyroksyna i trójiodotyronina oraz kwasy tyreooctowe wzmagają utlenianie cholesterolu w ciele zwierząt, obniżają jego poziom w osoczu i działają przeciwmiażdżycowo u zwierząt i ludzi.

Żeńskie hormony płciowe hamują miażdżycę naczyń wieńcowych u ludzi i zwierząt. Hormony męskie, przeciwnie, zdają się wzmacniać zmiany miażdżycowe. Miażdżycza jest rzadkością u eunuchów.

Adrenokortykotrofina i glikosteroidy nadnerczy wzmagają zmiany miażdżycowe. Zmiany te często spotykamy w chorobie Cushinga.

Przeciwmiażdżycowo działają środki hamujące biosyntezę cholesterolu w tkankach. Działają tak kwasy: α -fenylopropionowy, α -fenylomasłowy, α -dwufenylomasłowy, wiążąc się z kofermentem acetylacji, utrudniając pierwsze etapy biosyntezy związków sterydowych.

Przeciwmiażdżycowo działa kwas arachidonowy składnik wielu olejów roślinnych, bowiem też hamuje biosyntezę cholesterolu. Podobne działanie wywiera kwas linolowy podawany z pirydoksyną, bo wówczas w ustroju zamienia się w kwas arachidonowy.

Silnie prewencyjnie i leczniczo w doświadczalnej miażdżycy zwierząt działa kwas 3-metylo-3-butenokarboksylowy $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOH}$.

Słabiej działają antymetabolity kwasu mewalonowego β -hydroksy- β -fluoro- δ -walerolakton oraz benzmalacen.

Przeciwmiażdżycowo działa MER-29 $(p-(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{OH})-$

$C_{60}H_{80}(C_{60}H_{40}-CH_3)$) syntetyczny lek o słabym działaniu estrogenicznym, który utrudnia biosyntezę cholesterolu w stadium desmosterolu.

Niedostatek kofermentu acetylowego spowodowany awitaminozą pantotenową działa przeciwmiażdżycowo. Awitaminoza pirydoksynowa powoduje miażdżycę. Kobalamina działa przeciwmiażdżycowo.

Teoria biochemiczna miażdżycy ma obecnie bardzo wielu zwolenników wśród klinicystów. Zastrzeżenia wnoszą tylko niektórzy anatomopatologowie, którzy twierdzą, że w miażdżycy najpierw zjawiają się zmiany łącznotkankowe, a dopiero później nacieki lipoidalne.

Odżyła dawna teoria Rokitanskego w zmienionej formie. *Duguid, Astrup* twierdzą, że zmiany miażdżycowe powodowane są miejscowymi uszkodzeniami błony wewnętrznej tętnic. Z uszkodzonych miejsc uwalniana jest tkankowa tromboplastyna, która przy niedostatku aktywatora plazminogenu powoduje miejscowe skrzepy włóknikowe organizujące się w guzki łącznotkankowe. Guzki te ulegają wtórnemu nacieczeniu lipoidalnemu. Powodują one też niedożywianie ścian tętnic znajdujących się pod nimi ich bliznowacenie, matwice i wapnienie.