

## Odkrivanje zgodnjih aterosklerotičnih sprememb na perifernih arterijah: poskus opredelitve razširjenosti aterosklerotičnega procesa in vpliva dejavnikov tveganja\*

### Detection of early atherosclerotic changes of peripheral arteries: determining the extent of atherosclerotic process and effects of risk factors

Anita Kek\*\*, Renata Verhovec\*\*\*

Deskriptorji  
karotidne arterije – ultrasonografija  
brahialna arterija  
krvni pretok hitrost  
ateroskleroza

Descriptors  
carotid arteries – ultrasonography  
brachial artery  
blood flow velocity  
atherosclerosis

**Izvleček.** Ultrazvočne preiskovalne metode nam omogočajo odkrivanje morfoloških sprememb v arterijski steni, ki napovedujejo razvoj aterosklerotičnega procesa. Le zgodnje odkritje ateroskleroze omogoča učinkovito preprečevanje napredovanja bolezni. V naši raziskavi smo želeli ugotoviti vpliv dejavnikov tveganja za aterosklerozo na zadebelitev intime-medije karotidnih arterij, ki velja za najzgodnejšo morfološko spremembo v aterogenezi. Hkrati smo ugotavljali že funkcijske motnje v arterijski steni. Z neinvazivno ultrazvočno metodo smo odkrivali zgodnje morfološke in funkcijske spremembe arterij štirih skupin preiskovancev: kontrolna skupina, kadilci, sladkorni bolniki, bolniki s periferno arterijsko okluzivno boleznijo. V vsaki skupini je bilo od 13 do 14 preiskovancev, starih od 32 do 56 let. Pri vseh preiskovancih smo določali debelino intime-medije na treh različnih mestih obeh karotidnih arterij. Motnje v relaksaciji smo ugotavljali z merjenjem pretoka krvi v brahialni arteriji v mirovanju in med reaktivno hiperemijo. Povprečna debelina intime-medije karotidnih arterij v kontrolni skupini je znašala 0,65 mm. V skupini kadilcev so bile povprečne vrednosti debeline intime-medije primerljive s kontrolno skupino. Pri sladkornih bolnikih je bila večja debelina intime-medije na vseh treh odsekih, povprečna debelina intime-medije je 0,71 mm, statistično značilno povečanje je bilo na skupni karotidni arteriji. Pri bolnikih s periferno arterijsko okluzivno boleznijo smo našli pomembno povečano debelino intime-medije na vseh treh od-

**Abstract.** Non-invasive ultrasound methods have been increasingly used for detecting morphological and functional changes in the arterial wall, indicating the beginning of atherosclerotic process. Early detection of atherosclerosis is of utmost importance for timely deceleration of its further progression. The aim of this study was to determine the association of risk factors for atherosclerosis and intimal thickening (IMT) of the carotid arteries, which is regarded as the earliest morphological evidence of atherosclerotic disease. In addition, functional disturbances due to endothelial dysfunction were investigated. In 4 groups of subjects, including cigarette smokers, diabetics, patients with peripheral arterial occlusive disease and controls, early morphological and functional changes were studied by ultrasound. Each group comprised 13–14 subjects, aged 32 to 56 years. First, IMT was measured at three different sites of the carotid arteries. Next, relaxation disturbances were determined by measuring blood flow in the brachial artery at rest and during reactive hyperemia. In the control group, the mean IMT was 0,65 mm. The group of smokers had similar IMT values as control group. Diabetics showed increased IMT at all three sites (mean IMT = 0,71 mm), the value for the common carotid artery being statistically significant. Patients with peripheral arterial occlusive disease showed increased IMT in all three segments (mean IMT = 0,77 mm). The number of atherosclerotic plaques was seen to increase with the

\*Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študente v letu 1994.

\*\*Anita Kek, štud. med., Interna klinika Trnovo, Riharjeva 24, 61000 Ljubljana.

\*\*\*Renata Verhovec, štud. med., Interna klinika Trnovo, Riharjeva 24, 61000 Ljubljana.

sekih (povprečna debelina intime-medije = 0,77 mm). V povezavi z večanjem debeline intime-medije je naraščalo tudi število aterosklerotičnih plakov. Ugotovili smo statistično pomembne povezave debeline intime-medije z indeksom telesne teže in koncentracijo fibrinogena. Izrazita je bila povezanost med debelino intime-medije in številom aterosklerotičnih plakov. Med hiperemijo smo pri vseh skupinah ugotovili značilno povečanje pretoka za 260 %. Pomembno manjše pa je bilo to povečanje pretoka pri bolnikih s periferno arterijsko okluzivno boleznijo. Raziskava je pokazala, da je merjenje debeline intime-medije enostavna, zanesljiva in dobro ponovljiva metoda, ki omogoča odkrivanje zgodnjih morfoloških sprememb arterijske stene v procesu aterogeneze. Merjenje sprememb pretoka je manj občutljivo in nenormalen odziv lahko pričakujemo šele pri klinično izraženi obliki ateroskleroze.

increasing IMT. Statistically significant correlations were found between IMT, the body mass index and fibrinogen levels, and especially between IMT and the number of plaques. All groups demonstrated a significant increase in blood flow (by 260 %) during hyperemia. The group with peripheral arterial occlusive disease showed a significantly smaller increase in blood flow during reactive hyperemia. IMT measurement has proved to be a simple, accurate and reproducible method for detecting initial morphological changes of the arterial wall. The determination of flow alterations seems to be a less sensitive method, giving positive results only in clinically advanced forms of atherosclerosis.

## Uvod

Ateroskleroza je počasi napredujoča bolezen velikih in srednje velikih mišičnih in elastičnih arterij. Bolezenski proces lahko zajame vsako arterijo, najpogosteje pa so prizadete aorta ter srčne in možganske arterije. Zapleti aterosklerotičnega procesa, lahko pripeljejo do nepopravljivih okvar določenih organskih sistemov. Najbolj nevarni posledici boleznici sta srčni in možganski infarkt (1). Aterosklerotične spremembe so lahko vzrok še za druga bolezenska stanja, kot so napredujoča ledvična odpoved, ishemična bolezen srca, gangrena udov, zapora mezenteričnih arterij in napredujoča ishemična encefalopatija (1).

Bolezen poteka dolgo časa klinično nemo, ko pa se klinično izrazi, je navadno že prepozno za učinkovito preprečevanje in zdravljenje. Pomembno je zgodnje odkrivanje aterosklerotičnih sprememb, ki omogoča pravočasno preprečevanje napredovanja ateroskleroze. Pogosteje se pojavi pri ljudeh z določenimi bolezenskimi stanji in dejavniki, ki povečajo verjetnost pojava ateroskleroze in jih zato imenujemo dejavniki tveganja. Zdravljenje bolnikov, ki so ogroženi ali imajo že razvito aterosklerozo je usmerjeno v odstranjevanje teh dejavnikov, saj zdravila za to bolezen še nimamo.

Dejavnike tveganja delimo po načinu delovanja in možnosti vplivanja nanje v tri skupine (2):

- dejavniki tveganja, ki so posledica načina življenja in družbenih vplivov: kajenje, hrana z veliko nasičenih maščob in holesterola ter telesna neaktivnost in jih je mogoče odpraviti s spremembo življenjskih navad,
- bolezenska stanja: zvišana serumska koncentracija holesterola in trigliceridov, zvišan krvni tlak, sladkorna bolezen, ki jih lahko popravimo le do določene mere,
- dejavniki tveganja pogojeni z dednostjo in drugimi biološkimi zakonitostmi: spol, starost, telesni ustroj, dedna nagnjenost k zgodnji aterosklerozi, na katere ne moremo vplivati.

Razvoj ateroskleroze je zelo počasen in zapleten biološki proces. Na osnovi značilnih funkcijskih in morfoloških sprememb v žilni steni lahko aterosklerotičen proces razdelimo na več stopenj. Ključni dogodek v razvoju ateroskleroze je poškodba arterijskega endotelija. Poškodbi endotelija sledi mobilizacija monocitov iz krvnega obtoka, prehod skozi endotelij in pretvorba monocitov v makrofage. Makrofagi se kopičijo v intimi in fagocitirajo maščobe. Zaradi sproščanja mitogenih dejavnikov pride do razraščanja gladkih mišičnih celic in sinteze izvencelične vsebine. Maščobe se znotrajcelično kopičijo v makrofagih in gladkih mišičnih celicah (te celice zato imenujemo penaste celice), zunajcelično pa v obliki holesterolovih kristalov.

Kritičen dogodek v razvoju in napredovanju aterosklerotičnega procesa, pa tudi, ko se bolezen klinično izrazi, je že omenjena poškodba žile. Za boljše razumevanje patogeneze aterosklerotičnih sprememb v žilni steni je predlagana patofiziološka razvrstitev poškodb žilne stene v tri tipe (3).

**Tip I.** Pojavijo se funkcijske spremembe endotelija brez vidnih morfoloških sprememb in brez povečane agregacije trombocitov. Zaradi funkcijske spremembe endotelija pride do povečane prepustnosti za monocite, plazemske lipoproteine (LDL) in beljakovine plazme (fibrinogen, albumini). Pomembna posledica endotelijske disfunkcije je zmanjšanje sproščanja endotelijskega relaksacijskega dejavnika (EDRF – endothelium derived relaxing factor) (4). Zato ne pride do vazodilatacijskega odgovora na različne farmakološke in fiziološke dražljaje (5–7). Spremenijo se pogoji za interakcijo med krvnimi elementi in žilno steno, pride do povečanega vstopa monocitov in plazemskih maščob v arterijsko steno. Poškodbe endotelija povzročajo neposredno delovanje hemodinamskih dejavnikov (turbulenten tok). Dejavniki, ki potencirajo poškodbo endotelija, pa so: povišan krvni tlak, povišana koncentracija holesterola v krvi, kajenje, cirkulirajoči vazoaktivni amini, imunski kompleksi, dražeče kemične substance.

**Tip II.** V ospredju je površinska poškodba intimae, kopičenje trombocitov s tvorbo krvnega strdka ali brez nje. Ta poškodba se lahko pojavi kot rezultat toksičnih produktov iz makrofagov, ki se kopičijo v intimi v zgodnjih razvojnih stopnjah aterogeneze. Iz poškodovanih endotelijskih celic, makrofagov in trombocitov se sproščajo rastni dejavniki, ki pospešijo delitev celic in razrast veziva.

**Tip III.** Za ta tip je značilna globoka poškodba intimae in medije. Sestavini medije, kolagen in tkivni faktor, sta tako izpostavljeni neposrednemu stiku s krvjo, zato pride do pospešene agregacije trombocitov in nastanka krvnega strdka na površini.

Za prikaz aterosklerotičnih sprememb na arterijah imamo na voljo več metod (8, 9). Angiografija je invazivna metoda, ki jo uporabljajo že dalj časa za prikaz žilnih zapor in zožitev. Ta metoda ima številne omejitve. Ker je invazivna, jo uporabljamo le takrat, ko je pri bolnikih, ki imajo že napredovano bolezen srca in ožilja, predviden revaskularizacijski operativni proces. Poleg tega nam angiografija ne daje podatkov o morfologiji žilne stene. Zato se v zadnjem času uveljavljajo in vse pogosteje uporabljajo neinvazivne ultrazvočne metode, ki so nenevarne in jih lahko poljubno ponavljamo. Prikažejo nam morfologijo arterij (debelina intimae-medije, izgled aterosklerotičnih plakov), poleg tega pa lahko z doplenskimi signalom ugotavljamo tudi hemodinamske posledice žilnih sprememb.

Z vsemi metodami, ki smo jih imeli na voljo do sedaj, smo lahko odkrivali razmeroma pozne posledice aterosklerotičnega procesa. Takrat učinkovito preprečevanje bolezni in popolna odstranitev posledic nista bila več možna. Zato je bil v zadnjih letih eden od ciljev pri raziskovanju ateroskleroze najti metodo, s katero bi lahko odkrili najzgodnejše spremembe v arterijski steni, ki še niso odraz hujših degenerativnih procesov in so še popravljive. Ultrazvočni prikaz na način B natančno prikaže presek arterije z dvodimenzionalno sliko. Na ta način lahko merimo debelino intime in medije (IMT – intima-media thickness) in tako odkrivamo zgodnje spremembe žilne stene, ki napovedujejo kasnejši razvoj ateroskleroze, kar z drugimi metodami ni mogoče (10). Merjenje IMT nam omogoča vrednotenje sprememb v arterijski steni, na področjih, kjer še ne najdemo aterosklerotičnih sprememb v obliki plakov. Študije kažejo, da je merjenje IMT z ultrazvokom pokazatelj aterosklerotičnega procesa (11), čeprav do sedaj še ni bilo mogoče ugotoviti, katere začetne spremembe v žilni steni se bodo kasneje razvile v plake (12).

Normalno je debelina intime premajhna za razpoznavo z ultrazvočno tehniko na način B, zato merimo skupaj debelino intime in medije. Na ta način lahko preiskujemo le periferne arterije, ki ležijo dovolj blizu površini telesa, da so dostopne ultrazvočni preiskavi (a. carotis communis, a. carotis interna). Prednost merjenja IMT na karotidni arteriji je tudi v tem, da so v predelu vratnih arterij, ki so dostopne ultrazvočni preiskavi, predilekcijska mesta za nastanek aterosklerotičnega procesa. Zadebelitev najpogosteje opazimo na razcepišču karotidne arterije, kjer je tudi najpogostejše mesto aterosklerotičnih lezij (12).

Drugi izmed pokazateljev zgodnjih aterosklerotičnih sprememb na arterijah je nezadostna razširitev preiskovane arterije po provokaciji. Pri arterijah z zdravim endotelijem povečan pretok po provokaciji povzroči razširitev žile zaradi sproščanja EDRF (5), pri žilah z endotelijsko poškodbo pa je ta dilatacijski odgovor zmanjšan ali pa ga sploh ni. Vazodilatacijo lahko moti tudi zadebelitev žilne stene, ki tako postane bolj toga. Na ta način lahko pokažemo funkcijske nenormalnosti endotelija v zgodnji fazi, pred nastankom morfoloških sprememb in seveda pred kliničnim izražanjem bolezni. Tudi to spremembo merimo na perifernih arterijah (a. brachialis) (4, 13).

Povečan pretok, ki je stimulus za vazodilatacijo, lahko povzročimo z nekajminutnim zažemom nadlahti. Pasivna hiperemija, ki sledi sprostitvi zažema, je posledica ishemije distalno od zažema. Drugi način povečanja pretoka je funkcionalna hiperemija po izometrični kontrakciji (14). Spremembe pretoka med in po izometrični kontrakciji nam pokažejo ravnotežje med presnovno povzročeno vazodilatacijo, kompresijo žil s krčenjem mišic in povišanim perfuzijskim tlakom, ki je prisoten pri krčenju (14). Raziskave so pokazale, da izometrična kontrakcija nad določeno jakostjo zmanjša pretok krvi skozi mišice (15). Hiperemija, ki sledi izometričnim kontrakcijam, je verjetno rezultat lokalnih kemičnih sprememb in kopičenja presnovnih produktov, natančni fiziološki mehanizmi, ki so za to odgovorni, pa še niso popolnoma pojasnjeni (16). Povečanje pretoka po sprostitvi mišice je odvisno od jakosti krčenja. Ugotovili so, da je največji relaksacijski pretok dosežen že pri 25 % največjega hotenega krčenja (15). Vazodilatacijo merimo z ultrazvočno metodo, tako da spremljamo spremembo hitrosti pretoka krvi in premera žile.

## Namen in cilji raziskave

V raziskavi smo želeli proučiti vpliv dejavnikov tveganja za aterosklerozo na morfološke in funkcijske spremembe perifernih arterij, ki so zgodnje znaniške aterosklerotičnega procesa. Merili smo IMT karotidnih arterij, ki velja za eno od prvih morfoloških sprememb žilne stene v procesu ateroskleroze. Želeli smo ugotoviti spremembe v sposobnosti razširitve perifernih arterij in posledične hemodinamske spremembe, ki naj bi bile prav tako kot debelina intime-medije značilne za zgodnjo fazo aterogeneze.

Eden neposrednih ciljev je bil ugotoviti, ali se IMT posameznikov, ki imajo določene dejavnike tveganja (sladkorna bolezen, kajenje) in še nimajo kliničnih znakov ateroskleroze, že značilno razlikuje od zdravih preiskovancev, ki teh dejavnikov nimajo.

Z navedenimi preiskavami smo želeli tudi ugotoviti, ali gre v primeru klinično izražene ateroskleroze na določenem organskem sistemu pri mladih bolnikih že za generaliziran proces, kot je to pravilo pri starejših osebah, ali pa aterosklerotični proces na samem začetku zajame le določen organski sistem. Tako smo pri mladih bolnikih s klinično izraženo aterosklerozo arterij spodnjih udov poskušali ugotoviti morebitne spremembe v debelini intime in medije karotidnih arterij in spremembe v relaksacijskih sposobnostih perifernih arterij.

## Preiskovanci

V raziskavo smo vključili 54 preiskovancev, starih od 32 do 56 let, ki smo jih razvrstili v štiri skupine. V prvi skupini so bili zdravi prostovoljci, v drugo skupino smo vključili kadiilce, v tretjo sladkorne bolnike in v četrto bolnike s periferno arterijsko okluzivno boleznijo (PAOB). Skupine so bile primerljive v starosti, zastopanosti po spolih in prehranbenem stanju (tabela 1). Za oceno stanja prehranjenosti smo uporabili indeks telesne mase (BMI – body mass index), ki predstavlja razmerje med telesno težo v gramih in višino v kvadratnih centimetrih.

Kontrolna skupina je vključevala 5 žensk in 8 moških s povprečno starostjo 48 let. Vsi prostovoljci so bili brez kliničnih znakov bolezni srca in ožilja in brez pomembnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo.

V skupini kadilcev je bilo 5 žensk in 8 moških, povprečne starosti 42 let. Vanjo smo vključili kadiilce, ki kadijo dlje kot 5 let (10 ali več cigaret na dan).

Tabela 1. Starost, spol, stanje prehranjenosti in krvni tlak preiskovancev po skupinah. Podane so srednje vrednosti in standardni odkloni. BMI – body mass index.

	Kontrolna skupina	Kadiilci	Sladkorni bolniki	Žilni bolniki
<b>Starost (leta)</b>	<b>48 ± 4</b>	<b>43 ± 6</b>	<b>42 ± 4</b>	<b>42 ± 3</b>
<b>Moški / Ženske</b>	<b>8/5</b>	<b>8/5</b>	<b>8/5</b>	<b>8/6</b>
<b>BMI (g/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>2,72 ± 0,37</b>	<b>2,48 ± 0,37</b>	<b>2,53 ± 0,31</b>	<b>2,47 ± 0,36</b>
<b>Sistolični pritisk (mm Hg)</b>	<b>126,92 ± 9,02</b>	<b>118,84 ± 7,11</b>	<b>123,57 ± 13,7</b>	<b>139,64 ± 12,3</b>
<b>Diastolični pritisk (mm Hg)</b>	<b>84,61 ± 5,57</b>	<b>79,23 ± 7,86</b>	<b>81,85 ± 10,8</b>	<b>88,57 ± 6,9</b>

V skupini sladkornih bolnikov je bilo 14 preiskovancev, od tega 5 žensk in 9 moških. Povprečna starost bolnikov je bila 42 let. Vsi so imeli sladkorno bolezen tipa I. Skupino smo izbrali glede na čas trajanja sladkorne bolezni in vključili le bolnike, ki imajo sladkorno bolezen od 5 do 15 let in še nimajo razvitih klinično izraženih znakov ateroskleroze. Vsi bolniki so bili zdravljeni s insulinom, en preiskovanec je jemal tudi hipolipemična zdravila.

V skupino bolnikov s PAOB smo vključili 14 bolnikov (6 žensk in 8 moških) z motnjami arterijske prekrvitve spodnjih udov. Z ozirom na siceršnje pojavljanje klinično izražene ateroskleroze so bili to mladi ljudje, stari od 37 do 45 let, pri vseh se je bolezen pojavila pred 40. letom starosti. Vsi so imeli izraženo bolezen, ki se je kazala v obliki intermitentne klavdikacije od 50 do 500 m. Bolezen smo potrdili z merjenjem perfuzijskih pritiskov z doplerjevim ultrazvočnim detektorjem in pri nekaterih tudi z arteriografijo. Večina je jemala antihipertenzivna zdravila, več kot polovica pa tudi hipolipemike in acetilsalicilno kislino.

Vsi preiskovanci so v raziskavi sodelovali prostovoljno po natančni predhodni informaciji o diagnostičnem postopku in namenu raziskave. Pri tem smo upoštevali načela Helsinško-Tokijske deklaracije.

## Preiskovalne metode

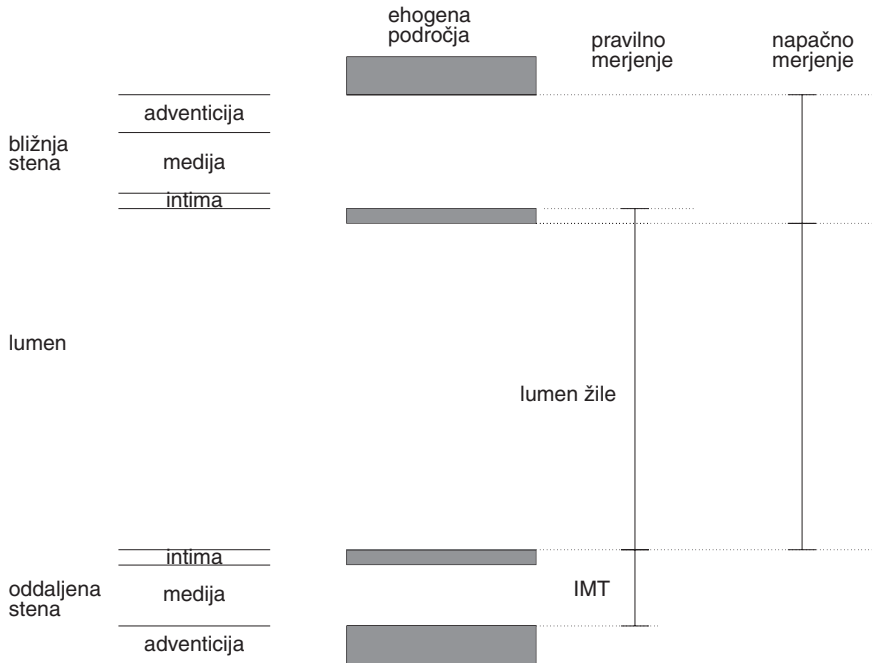
### Merjenje debeline intime-medije z ultrazvokom

Z ultrazvočnim aparatom Dasonics in z linearno sondo (10 MHz) smo opravili ultrazvočni pregled na način B leve in desne karotidne arterije na vratu. Značilen slikovni prikaz arterijske stene v preseku ima dve ehogeni (svetli) črti, ločeni s hipoehogenim ali neehogenim (temnim) prostorom. Ta vzorec je definiran kot slika z dvojnimi obrisi (double line pattern) (7). Pri identifikaciji struktur, ki tvorijo ta slikovni vzorec, so ugotovili, da notranja (luminarna) linija predstavlja odboj ultrazvočnih valov od intimalne površine, zunanja linija pa odboj od adventicije na meji media-adventicija. Razdalja med tema dvema linijama predstavlja debelino intime in medije (IMT – intima-media thickness) (slika 1).

Med preiskavo smo preiskovanca namestili v ležeči položaj brez dvignjenega vzglavja, vrat je bil v lahni dorzalni fleksiji, glava pa obrnjena v stran od preiskovane strani. Ker je potek karotidnih arterij spremenljiv, smo jih najprej preiskovali v prečnem preseku, da smo dobili vtis o višini razcepišča ter o medsebojnem odnosu zunanje in notranje karotidne arterije. Nato smo si ogledali arterijo v vzdolžnem preseku iz anterolateralne, lateralne in posterolateralne smeri, in to v celotnem poteku, ki je dostopen ultrazvočni preiskavi. IMT smo merili na naslednjih odsekih:

- razcepišče karotidnih arterij
- skupna karotidna arterija (do 1 cm pod razcepiščem)
- notranja karotidna arterija (do 1 cm nad razcepiščem).

V vsakem predelu smo poiskali projekcijo, ki najbolje prikazuje odboje oddaljene arterijske stene. Na tej steni nastaneta odboja na meji med lumnom in intimo ter na meji



Slika 1. Shematski prikaz ultrazvočne slike na način B karotidnih arterij. Prikazani sta pravilna in napačna meritev debeline intime-medije in žilnega premera.

med medijo in adventicijo. S pomočjo ultrazvočnih kurzorjev smo na zamrznjeni sliki piskali razdaljo med prikazanima robovoma teh odbojev, kar predstavlja IMT. Če smo pri pregledu naleteli na plake, smo zabeležili odsek, kjer so se plaki pojavili, njihove hemodinamske pomembnosti in stopnje zožitve na mestu plaka pa nismo ugotavljali. Meritve IMT smo na vsakem preiskovanem odseku večkrat ponovili in v tabelo vpisali tri izmerjene vrednosti.

### Merjenje pretoka v brahialni arteriji

Pri vseh preiskovancih smo izmerili tudi pretoke v desni brahialni arteriji. Z linearno sondo (10 MHz) smo opravili slikovno predstavitev brahialne arterije (duplex scan). Prikaz dupleks je sočasni dvodimenzionalni morfološki prikaz arterije in hitrosti toka krvi z doplerjevim detektorjem. Hitrost toka krvi lahko prikažemo s krivuljo frekvenčnega spektra (pulzni dopler) ali v obliki barvno kodiranega doplerjevega signala (barvni dopler). Pri dupleks preiskavi se sočasno z zapisom hitrosti predstavi črno-bela dvodimenzionalna slika preiskovane žile.

Pred začetkom merjenja je vsak preiskovanec mirno ležal najmanj 10 minut. Tudi med merjenjem so bili preiskovanci v ležečem položaju z iztegnjeno desno roko v kolcolcu.

Brahialno arterijo smo najprej prikazali prečno in nato vzdolžno od 2 do 15 cm nad komolcem. Na zamrznjeni sliki smo izmerili premer arterije. Nato smo s pulznim doplerjem pri kotu 68° izmerili povprečno hitrost (TAV – time average velocity) in izračunali pretok krvi v časovni enoti. Meritev pretoka v mirovanju smo trikrat ponovili in izračunali povprečni pretok v mirovanju. Povečanje pretoka smo povzročili z izometrično kontrakcijo oziroma s testom stiskanja pesti (handgrip test). Pomagali smo si z zvito manšeto sfingomanometra, ki smo jo napolnili z zrakom do 50 mm Hg. Preiskovanec je nato stisnil manšeto do približno 150 mm Hg za 30 sekund. Hiperemični pretok smo izmerili 15 sekund po relaksaciji mišic. Iz razmerja pretokov med hiperemijo in v mirovanju smo izračunali odstotek povečanja pretoka med reaktivno hiperemijo. Meritve pretoka smo nato spet ponovili 7 do 10 minut po koncu izometrične kontrakcije.

### **Krvne preiskave**

Pri vseh preiskovancih smo opravili tudi krvne preiskave z namenom, da pri zdravih prostovoljnih izključimo prisotnost dejavnikov tveganja in poskušamo najti povezave med IMT in nekaterimi manj znanimi dejavniki tveganja. Določali smo:

- koncentracijo celotnega holesterola, LDL-holesterola, HDL-holesterola,
- koncentracijo trigliceridov,
- koncentracijo krvnega sladkorja,
- hematokrit,
- koncentracijo hemoglobina,
- število levkocitov in število eritrocitov,
- koncentracijo železa in koncentracijo transferina (TIBC) in
- koncentracijo fibrinogena v krvi.

### **Statistične metode**

Za prikaz srednje vrednosti posameznih spremenljivk po skupinah smo uporabili aritmetično sredino, za prikaz variabilnosti pa standardni odklon. Razlike med skupinami smo testirali z dvosmernim Studentovim t-testom (17). Za statistično analizo povezanosti dveh spremenljivk smo uporabili metodo korelacije in izračunali koeficient korelacije ( $r$ ) po Pearsonu. Statistično značilnost korelacije smo ocenili s testom  $t$ . Vse teste smo opravili s statističnim paketom Statistica (Stat Soft Inc. 1993, ZDA).

## **Rezultati**

### **Morfološke meritve**

Povprečne vrednosti IMT na posameznih odsekih karotidnih arterij so prikazane v tabeli 2. Slika 2 prikazuje povprečne vrednosti IMT na vseh odsekih, slika 3 pa povprečne vrednosti IMT na odseku skupne karotidne arterije.

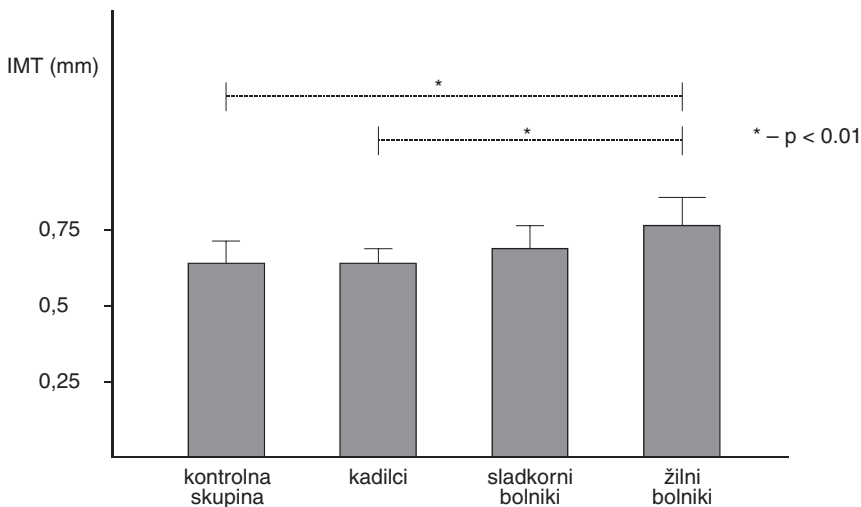
Pri zdravih preiskovancih so bile vrednosti IMT med 0,51 in 0,77 mm. Pri vseh preiskovancih smo dobili najvišje vrednosti na razcepišču karotidne arterije.

Med kadilci in zdravimi preiskovanci ni bilo statistično značilnih razlik v povprečnih vrednostih IMT vseh odsekov kakor tudi ne med posameznimi preiskovanimi odseki.



Tabela 2. Prikaz morfoloških spremenljivk (debelina intime-medijske – IMT, število plakov). Povprečje IMT karotidne arterije na vseh odsekih (IMT povpr.), na posameznih odsekih (CCA – skupna karotidna arterija, BULBUS – razcepišče, ICA – notranja karotidna arterija) in število preiskovancev z ugotovljenimi plaki s skupnim številom vseh prisotnih plakov v skupini.

	Kontrolna skupina	Kadilci	Sladkorni bolniki	Žilni bolniki
IMT povpr. (mm)	0,65 ± 0,08	0,65 ± 0,07	0,71 ± 0,08	0,77 ± 0,10
IMT levo (mm)	0,65 ± 0,08	0,64 ± 0,08	0,71 ± 0,08	0,76 ± 0,08
IMT desno (mm)	0,65 ± 0,08	0,66 ± 0,08	0,71 ± 0,08	0,78 ± 0,14
IMT CCA (mm)	0,62 ± 0,08	0,61 ± 0,08	0,72 ± 0,11	0,73 ± 0,12
IMT BULBUS (mm)	0,71 ± 0,09	0,74 ± 0,09	0,75 ± 0,08	0,83 ± 0,11
IMT ICA (mm)	0,63 ± 0,09	0,60 ± 0,08	0,67 ± 0,08	0,72 ± 0,14
Št. oseb / Št. plakov	1/1	2/2	8/16	10/19

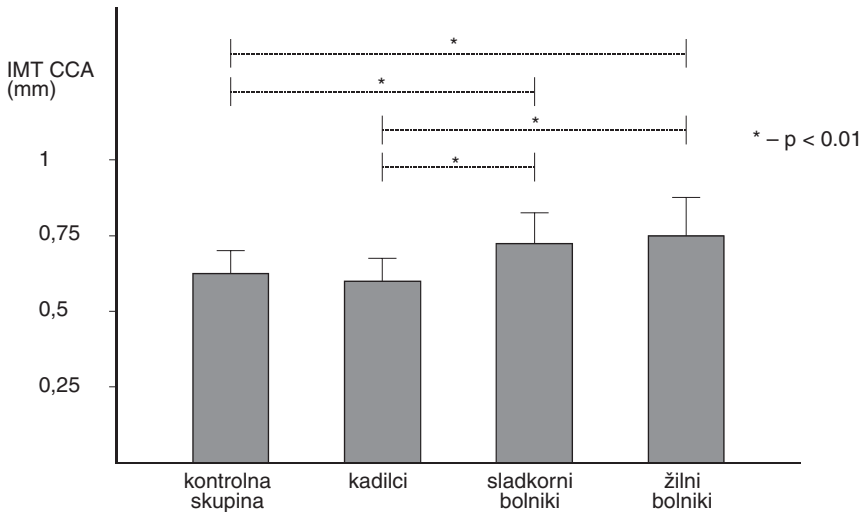


Slika 2. Prikaz povprečnih vrednosti in standardnih odklonov debeline intime-medijske (IMT) pri vseh štirih preiskovanih skupinah.

Pri sladkornih bolnikih smo ugotovili statistično značilno zadebelitev IMT na področju skupne karotidne arterije. Tudi na ostalih odsekih so sladkorni bolniki imeli višje vrednosti IMT kot kontrolna skupina, vendar razlika ni bila statistično značilna.

Pri bolnikih z motnjami arterijske prekrvitve spodnjih udov smo ugotovili statistično značilno zadebelitev IMT na vseh merjenih odsekih karotidne arterije. Največja je bila IMT na razcepišču.

Pri vseh skupinah ni bilo statistično značilnih razlik med levo in desno karotidno arterijo, čeprav se kažejo večje vrednosti na desni karotidni arteriji pri kadilcih in bolnikih s periferno aterosklerozo.



Slika 3. Prikaz povprečnih vrednosti in standardnih odklonov debeline intime-medije (IMT) na skupni karotidni arteriji (CCA) pri vseh štirih preiskovanih skupinah.

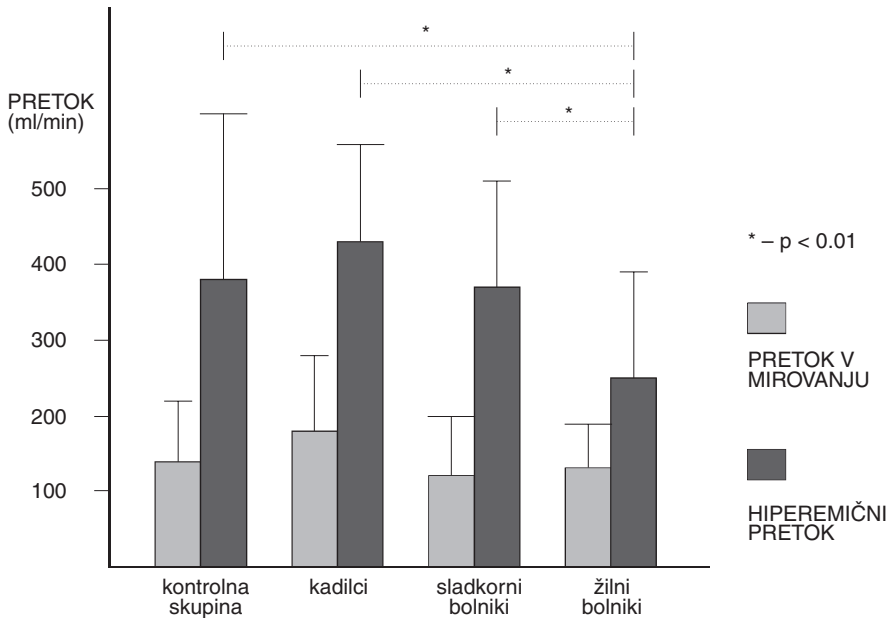
Že razvite aterosklerotične plake smo odkrili skupno pri 22 preiskovancih. V kontrolni skupini smo ugotovili aterosklerotični plak pri enem preiskovancu, v skupini kadilcev pa pri dveh. Pri sladkornih bolnikih je bilo več aterosklerotičnih sprememb. Plake smo odkrili pri osmih preiskovancih, predvsem so bili ti plaki na skupni karotidni arteriji in razcepišču leve strani (13 plakov levo in 3 plaki desno). Največ razvitih aterosklerotičnih lezij je bilo pri bolnikih z motnjami arterijske prekrvitve spodnjih udov, kjer smo plake našli pri desetih bolnikih. Tu smo večino plakov odkrili na bulbusu in na notranji karotidni arteriji, leva in desna stran pa se v številu plakov nista bistveno razlikovali (11 plakov levo in 8 desno).

### Hemodinamske meritve

Rezultati merjenja pretoka brahialne arterije so navedeni v tabeli 3.

Tabela 3. Povprečne vrednosti pretoka in standardni odkloni v mirovanju (pretok 1) in med reaktivno hipermijo (pretok 2). Razmerje pretok 2 / pretok 1  $\times$  100 % pomeni odstotek povečanja pretoka. \* -  $p = 0,01$

	Kontrolna skupina	Kadilci	Sladkorni bolniki	Žilni bolniki
Pretok 1 (ml/min)	139,94 $\pm$ 78,97	177,99 $\pm$ 97,69	125,24 $\pm$ 72,57	133,20 $\pm$ 64,15
Pretok 2 (ml/min)	384,34 $\pm$ 202,69	430,64 $\pm$ 143,85	367,60 $\pm$ 143,85	265,25 $\pm$ 122,28
% povečanja pretoka	274,83 $\pm$ 60,05	255,01 $\pm$ 107,91	288,84 $\pm$ 86,65	211,59 $\pm$ 60,91*



Slika 4. Prikaz pretoka krvi v brahialni arteriji v mirovanju in med reaktivno hiperemijo.

Vrednosti povprečnega pretoka v mirovanju so bile primerljive med skupinami. Pri kadilcih in sladkornih bolnikih nismo našli pomembnih razlik v povečanju pretoka med hiperemijo v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Pri bolnikih z motnjami arterijske prekrvitve spodnjih udov smo ugotovili pomembno manjši porast pretoka med reaktivno hiperemijo v primerjavi z ostalimi skupinami (slika 4).

### Krvne preiskave

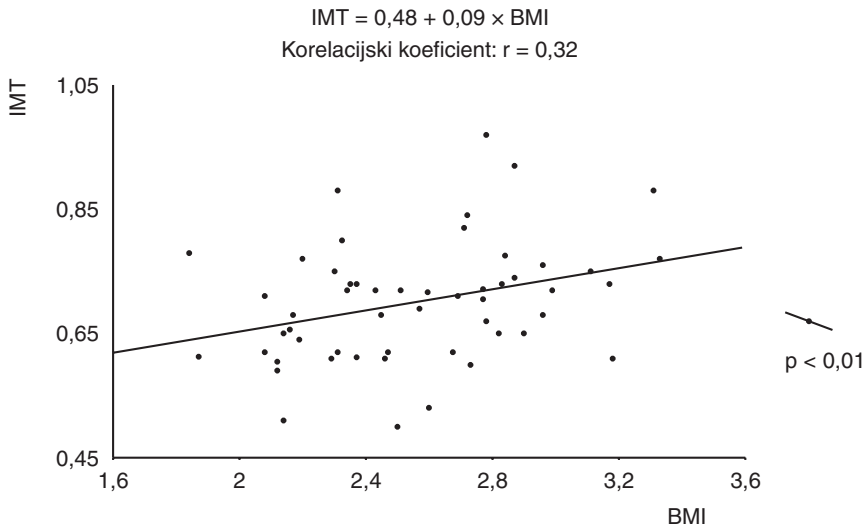
Rezultati krvnih preiskav so prikazani v tabeli 4.

Med skupinami ni bilo statistično pomembnih razlik v vrednostih hemoglobina, hematokrita in števila eritrocitov. Našli pa smo statistično pomembno povišanje števila levkocitov pri kadilcih in žilnih bolnikih v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Tudi v koncentraciji holesterola, HDL, LDL in trigliceridov se skupine niso razlikovale. Ugotovili smo pomembno manjšo skupno vezavno kapaciteto za železo (TIBC) pri sladkornih in žilnih bolnikih. Skupini sladkornih in žilnih bolnikov sta se pomembno razlikovali od zdravih preiskovancev tudi v koncentraciji fibrinogena. V obeh skupinah je bila koncentracija v povprečju višja od 15 do 20 %. Pri kadilcih pa koncentracije fibrinogena niso pomembno odstopale od kontrole.

Tabela 4. Povprečne vrednosti in standardni odkloni vrednosti krvnih preiskav v posameznih skupinah. Statistično značilne razlike v primerjavi s kontrolno skupino: \*\* $p < 0,01$ , \* $p < 0,05$ .

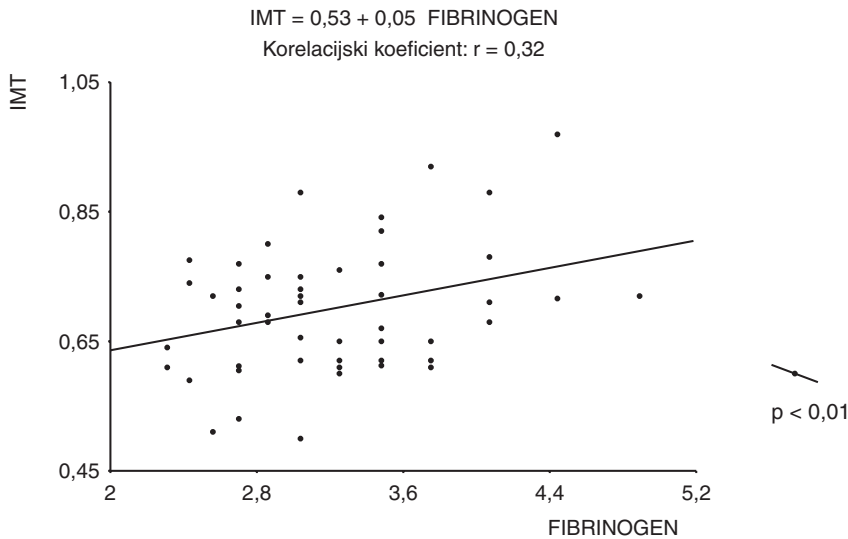
	Kontrolna skupina	Kadilci	Sladkorni bolniki	Žilni bolniki
Glukoza (mmol/l)	5,44 ± 0,62	5,84 ± 0,57	11,7 ± 5,37**	5,59 ± 0,37
Holesterol (mmol/l)	6,24 ± 1,75	6,06 ± 0,98	5,49 ± 0,81	6,44 ± 0,96
LDL (mmol/l)	3,98 ± 1,34	4,02 ± 0,84	3,09 ± 0,72	4,09 ± 1,21
HDL (mmol/l)	1,3 ± 0,27	1,3 ± 0,32	1,75 ± 0,62	1,43 ± 0,31
Trigliceridi (mmol/l)	2,26 ± 2,19	1,64 ± 1	1,5 ± 1,2	1,96 ± 2,15
Hematokrit (%)	39,63 ± 3,42	42,94 ± 5,17	41,06 ± 3,4	39,01 ± 2,94
Hemoglobin (g/dl)	13,85 ± 1,27	14,85 ± 1,51	13,97 ± 1,37	13,40 ± 1,03
Št. levkocitov ( $\times 10^9/l$ )	5,74 ± 1,44	7,89 ± 3,31*	6,03 ± 1,79	8,35 ± 3,19*
Št. eritrocitov ( $\times 10^{12}/l$ )	4,72 ± 0,42	4,90 ± 0,56	4,8 ± 0,36	4,69 ± 0,48
Železo ( $\mu\text{mol}/l$ )	16,51 ± 5,22	18,57 ± 5,97	18,72 ± 7,8	19,02 ± 6,71
TIBC ( $\mu\text{mol}/l$ )	66,64 ± 10,24	64,66 ± 9,83	52,24 ± 6,9**	55,87 ± 11,92*
Fibrinogen (g/l)	2,865 ± 0,43	3,013 ± 0,45	3,276 ± 0,47*	3,629 ± 0,66**

Pri iskanju povezav med IMT in nekaterimi kliničnimi ter laboratorijskimi spremenljivkami smo ugotovili, da je IMT povezana z indeksom telesne mase oziroma s telesno težo. To povezanost prikazuje slika 5. Ni pa bilo povezav med vrednostimi IMT in starostjo, spolom, krvnim tlakom ter telesno višino.



Slika 5. Odvisnost IMT od indeksa telesne mase (BMI – body mass index).

Od laboratorijskih spremenljivk smo našli povezavo IMT s koncentracijo fibrinogena (slika 6). Nakazovala se je tudi povezava med IMT in koncentracijo holesterola, trigliceridov in TIBC, vendar pri slednjih parametrih povezave niso bile statistično značilne.



Slika 6. Prikaz soodvisnosti med IMT in koncentracijo fibrinogena.

Poleg tega smo ugotovili jasno povezavo med IMT in pojavom aterosklerotičnih plakov. Korelacijski koeficient je 0,6 ( $p < 0,001$ ).

## Razprava

Povprečne vrednosti IMT so bile pri zdravih preiskovancih naše raziskave primerljive z izsledki drugih študij (10, 18). Opazili smo razlike v IMT med posameznimi odseki karotidne arterije. Debelina intime-medije je bila največja na razcepišču karotidne arterije (bulbus). Tudi v literaturi je navedeno, da je IMT na razcepišču večja, kar imenujejo ekscentrična zadebelitev intime (12, 19). Opazna je že pri otrocih in normalno predstavlja fiziološko prilagoditev na mehanske sile, ki nastanejo zaradi lokalnih sprememb v toku krvi (turbulence) ali pritiska na notranjo plast žilne stene (19). Znano je tudi, da je razcepišče karotidne arterije tisto mesto, kjer se aterosklerotične spremembe v večini primerov najprej pojavijo in od tu napredujejo na končni del skupne karotidne arterije in na začetni del notranje karotidne arterije (12). Preiskovanci kontrolne skupine niso imeli drugih sprememb žilne stene, ki bi govorile za aterosklerozo. V skupini smo našli le en aterosklerotični plak na bulbusu.

Več raziskav, v katerih so primerjali ultrazvočne ugotovitve s histološkimi najdbami, potrjuje predpostavko, da je IMT zanesljiv pokazatelj kasnejšega razvoja aterosklerotičnega procesa (12, 20). Ugotovili so tudi povezanost IMT z znanimi dejavniki tveganja za aterosklerozo, kot so starost, spol, krvni tlak, serumska koncentracija holesterola (18). Raziskave poročajo o znatno bolj izraženih aterosklerotičnih spremembah na karotidnih arterijah preiskovancev z dejavniki tveganja kot pri njihovih vrstnikih, ki teh dejavni-

kov niso imeli (21). V našo raziskavo smo uvrstili dve skupini preiskovancev z dejavni-ki tveganja (kadilci, sladkorni bolniki) in primerjali povprečno IMT teh oseb z zdravimi preiskovanci.

Kajenje velja za enega pomembnejših dejavnikov tveganja za aterosklerozo, čeprav še vedno ni dokončno znano, katera sestavina cigaretne dima poškoduje žilno steno in kakšen je mehanizem delovanja. Obstaja domneva, po kateri nikotin in ogljikov monoksid neposredno poškodujeta endotelijske celice in okvarjata njihovo delovanje (22). Okvara endotelijskega delovanja velja za zgodnji dogodek v aterogenezi (4, 16, 13). Menijo, da je vpliv kajenja na žilno steno odvisen od trajanja kajenja in količine pokajenih cigaret (6).

V naši raziskavi nismo ugotovili pomembnih razlik v vrednostih IMT med skupino kadilcev in kontrolno skupino. To je lahko posledica majhnega števila preiskovancev v skupini kadilcev. Morda je pri kajenju pomemben tudi časovni dejavnik in se IMT poveča šele po več letih kajenja. Preiskovali smo kadilce, ki so bili razmeroma mladi, nekateri so kadili le nekaj let, tudi povprečno število pokajenih cigaret na dan ni bilo veliko. Obstaja tudi možnost, da kajenje ob odsotnosti drugih dejavnikov tveganja za aterosklerozo ne povzroči značilnih morfoloških sprememb na karotidnih arterijah. Za odsotnost izrazitejšega aterosklerotičnega procesa v tej skupini govori tudi majhno število najdenih aterosklerotičnih plakov.

Pri sladkornih bolnikih smo dobili večje vrednosti IMT kot pri kontrolni skupini. Pri teh preiskovancih so bile na vseh odsekih karotidnih arterij izmerjene večje vrednosti IMT, statistično pomembno je bilo to povečanje na skupni karotidni arteriji. Sladkorna bolezen je namreč znana po tem, da pospeši razvoj ateroskleroze, zato se že pri mladih sladkornih bolnikih pogosto srečujemo s kliničnimi znaki te bolezni. Poleg zadebelitve intime-medije smo pri sladkornih bolnikih odkrili tudi številne aterosklerotične plake na vseh odsekih karotidnih arterij. Opazili smo, da so se ti plaki pojavljali predvsem na levi strani. O podobnih opažanjih, da se aterosklerotični proces na karotidnih arterijah začne najprej v levi karotidni arteriji, je poročala skupina švedskih raziskovalcev (23). Poleg tega so ugotovili jasno povezavo med zadebelitvijo IMT na skupni karotidni arteriji in pojavom plakov na karotidni in femoralni arteriji, zato menijo, da je zadebelitev IMT na odseku skupne karotidne arterije pokazatelj razširjenega aterosklerotičnega procesa (20). Če te ugotovitve povežemo z izsledki naše študije, lahko sklepamo, da je aterosklerotični proces pri sladkornih bolnikih že napredovan, čeprav se klinični znaki bolezni še niso pojavili.

Mehanizmi, po katerih sladkorna bolezen vodi do bolezenskih sprememb, še niso dokončno znani (24, 25). Eden možnih vzrokov za pospešeno aterosklerozo je neencimska glikacija lipoproteinov, ki spremeni razmerje HDL / LDL v korist LDL. Ker v naši raziskavi pri sladkornih bolnikih nismo ugotovili povečanja serumskega LDL-holesterola, moramo vzroke za bolezenski proces na arterijah iskati drugje. Znano je, da se pri sladkornih bolnikih spremeni tudi viskoznost krvi in poveča agregacija trombocitov, in to verjetno zaradi manjšega sproščanja prostaciklina in povečanega sproščanja tromboksana A<sub>2</sub> (25). Poleg tega smo pri sladkornih bolnikih ugotovili značilno večjo koncentraci-

jo fibrinogena, ki pomembno poveča viskoznost krvi. Našli pa smo tudi manjšo koncentracijo TIBC, ki naj bi predstavljala neodvisni dejavnik tveganja za aterosklerozo (26).

V skupini mladih bolnikov z zgodnjim pojavom PAOB smo na vseh odsekih karotidnih arterij ugotovili pomembno večjo IMT. Opisane spremembe govorijo v prid generaliziranega poteka aterosklerotičnega procesa. To pomeni, da so ti bolniki močno ogroženi in da je zgodnje pojavljanje klinično izraženih oblik ateroskleroze tudi v drugih organskih sistemih prej pravilo kot izjema. Pri bolnikih s PAOB smo odkrili tudi številne aterosklerotične plake na vseh odsekih karotidnih arterij. Razporeditev plakov je bila pri žilnih bolnikih za razliko od sladkornih bolnikov simetrična. Največ jih je bilo na odsekih, ki tudi sicer predstavljajo predilekcijsko mesto za aterosklerozo.

Napredovana aterosklerozna je vodilni vzrok PAOB. Običajno se pojavi med 60. in 70. letom starosti, le redko pa jo odkrijemo pred 40. letom starosti. Bolezen se pogosteje razvije pri osebah s povišanim krvnim tlakom, povišano koncentracijo holesterola in pri kadičih. Pri naših žilnih bolnikih smo podobno kot v drugih študijah poleg prisotnosti vseh prej opisanih klasičnih dejavnikov tveganja ugotovili tudi izrazito družinsko obremenjenost. Morda je bila prav slednja vzrok za zgodnje klinično izražanje te bolezni. Nekatera poročila kažejo tudi na druge vzroke prezgodnje arterijske okluzivne bolezni. Ta se lahko pojavi pri osebah, ki imajo prirojeno homocistinurijo, pomanjkanje antitrombina III, zmanjšano sposobnost fibrinolitičnega in povečano aktivnost koagulacijskega sistema (27).

Rezultati naše raziskave podpirajo domnevo, da je zadebelitev IMT predstopnja aterosklerotičnega procesa ali morda že ena od faz ateroskleroze. Na to kaže pomembna povezanost med IMT in pogostostjo pojavljanja aterosklerotičnih plakov. Največ plakov smo namreč zasledili pri sladkornih bolnikih in bolnikih s PAOB, ki so imeli že značilno večjo IMT.

Poleg merjenja IMT karotidnih arterij se uveljavlja še drug način neinvazivnega zgodnjega odkrivanja aterosklerotičnih sprememb žilne stene. To je ugotavljanje hemodinamskih sprememb, ki nastanejo kot posledica zadebelitve žilne stene in njene neodzivnosti na različne dražljaje, lahko pa tudi zaradi povečanja togosti zadebeljene žilne stene. Krvne žile reagirajo na različne dražljaje z vazokonstrikcijo in vazodilatacijo. Po hipoksiji ali po obdobju povečanega mišičnega dela pride (zaradi kopičenja razgradnih snovi celične presnove) do vazodilatacije in posledične hiperemije z značilno povečanim pretokom krvi.

V naši raziskavi smo med reaktivno hiperemijo pri vseh preiskovancih opazili povečanje pretoka v brahialni arteriji. Med obema skupinama z dejavniki tveganja in kontrolno skupino nismo opazili razlik, pomembno manjše povečanje pretoka med reaktivno hiperemijo pa smo ugotovili pri žilnih bolnikih. Naše ugotovitve so v skladu z drugimi raziskavami, ki razlik v povečanju pretoka med preiskovanci z dejavniki tveganja in onimi brez njih niso ugotovile (4, 6, 13). V teh raziskavah so poleg spremembe pretoka spremljali tudi spremembo premera, ki nastane po hiperemiji zaradi povečanja hitrosti toka in povečanega pretoka krvi. Verjetno so spremembe premera periferne arterije in posledične hemodinamske spremembe tisti občutljivi parameter, ki pokaže zgodnje funkcijske okvare endotelija. Normalno endotelijske celice ob povečanem pretoku sprošča-

jo EDRF, ki povzroča vazodilatacijo. Ta vazodilatacijski odgovor je pri poškodbah endotelija zaradi pomankanja EDRF zmanjšan ali odsoten (4, 5). Navedeno endotelijsko disfunkcijo so ugotovili pri otrocih in odraslih z dejavniki tveganja za aterosklerozo, kot so kajenje (6), hiperholesterolemija (27) ter homozigotna homocistinurija (28). Spremembe pretoka zamujajo za vazodilatacijo in nam teh zgodnjih bolezenskih sprememb v žilni steni ne pokažejo. Vendar tudi ti raziskovalci kljub navedenim spremembam premera niso našli sprememb pretoka. Podobno tudi rezultati naše študije kažejo, da spremembe pretoka verjetno kasnijo za vazodilatacijo. Pri zgodnjih bolezenskih spremembah v žilni steni, ko se razlike v razširitvi že pojavijo, do spremembe pretoka še ne pride. Spremembe v obsegu povečanja pretoka po provokaciji verjetno opazimo šele takrat, ko aterosklerotični proces napreduje do te mere, da postane žilna stena zadebeljena in rigidna. Pomembno manjši porast pretoka med reaktivno hiperemijo, ki smo ga ugotovili pri bolnikih z motnjami prekrvitve spodnjih udov dodatno potrjuje domnevo, da gre pri teh bolnikih za generalizirano aterosklerozo in napredovane morfološke spremembe na arterijah, katerih posledica je tudi značilno spremenjena hemodinamika.

Poleg merjenja vazodilatacije brahialne arterije smo poskušali oceniti uporabnost testa s stiskanjem pesti kot provokacijske metode za izziv hiperemije. V drugih raziskavah so povečanje pretoka povzročali z nekajminutnim zažemom in po sprostitvi zažema opazovali porast pretoka, ki je sledil ishemiji.

V naši raziskavi smo povečanje pretoka povzročili z izometrično kontrakcijo. Verjetno je poleg lokalnih biokemičnih sprememb tkiv, ki so nastale zaradi povečanega dela mišic in hipoksije na povečanje pretoka v času hiperemije vplivalo tudi zvečanje minutnega volumna srca (15, 16). Da bi ugotovili vpliv slednjega dejavnika, smo naredili poskus, v katerem smo ugotavljali povečanje pretoka in povečanje frekvenca srca pri različnih stopnjah izometrične kontrakcije. Preiskovanec je manšeto najprej stisnil do 80 mm Hg, v vsakem naslednjem poskusu pa za 20 mm Hg več, vse do 200 mm Hg. Maksimalni pretok, ki je sledil relaksaciji mišic smo dosegli že pri stisku manšete sfingomanometra do pritiska 100 mm Hg. Pri večjih intenzitetah kontrakcije se pretok ni več povečeval. Tudi druge študije (15) poročajo, da je maksimalna kapaciteta pretoka dosežena že pri 25 % maksimalne hotene kontrakcije in da pretok pri večjih jakostih ne narašča, kljub temu da so potrebe po pretoku občutno večje. Spremljali smo povišanje frekvenca srca po 30 sekundni izometrični kontrakciji. Med izvajanjem testa nismo opazili bistvenega povečanja frekvenca srca, zato sklepamo, da je bilo med izvajanjem handgrip testa povečanje pretoka zaradi povečanja minutnega volumna srca zanemarljivo majhno v primerjavi z drugimi dejavniki. Ta metoda se zato zdi uporabna kot provokacijski test, saj lahko spremljamo pretok krvi tudi med samim testom – to je med kontrakcijo. Poleg tega postopek ni neprijeten in ga lažje večkrat ponovimo.

Pri iskanju povezav med IMT in drugimi dejavniki tveganja smo našli odvisnost IMT od BMI, telesne teže in koncentracije fibrinogena v krvi.

Fibrinogen ima kot beljakovina krvne plazme fiziološko vlogo pri strjevanju krvi. Predpostavljajo, da fibrinogen vpliva na arterijsko trombozo in tudi na zgodnjo aterogenezo (18, 30, 31). Povišana koncentracija fibrinogena poveča viskoznost krvi in zmanjša



dotok krvi v tkiva. Fibrinogen učinkuje tudi posredno na povišanje viskoznosti krvi preko povečane agregabilnosti eritrocitov. To je eden možnih mehanizmov delovanja povečane koncentracije fibrinogena kot dejavnika tveganja za aterosklerozo (32).

V naši raziskavi smo v skupinah preiskovancev z dejavniki tveganja (kajenje, sladkorna bolezen) ugotovili povišano koncentracijo fibrinogena. Še višje vrednosti smo našli pri bolnikih s PAOB. To je v soglasju s poročili številnih študij, ki poročajo o višjih koncentracijah, ne le fibrinogena, ampak tudi drugih prokoagulacijskih dejavnikov pri bolnikih z aterosklerozo (30). Povišanje koncentracije fibrinogena je lahko zgolj posledica prisotnosti nekaterih drugih dejavnikov tveganja (kajenje, sladkorna bolezen), drugi pa menijo, da gre za povsem neodvisen dejavnik tveganja za aterosklerozo.

Ugotovili smo povezavo IMT z BMI in telesno težo. Epidemiološke študije kažejo neposredno povezavo med debelostjo in tveganjem za aterosklerozo (33). Debelost običajno ne pomeni neodvisnega dejavnika tveganja, pač pa se pogosto povezuje z drugimi dejavniki: povišan krvni pritisk, sladkorna bolezen in znižan HDL-holesterol. Ravno tako deluje tudi redna telesna vadba zaviralno na razvoj aterogeneze. Ugotavljajo, da telesna vadba ugodno vpliva na druge dejavnike tveganja: zvišuje HDL holesterol, znižuje trigliceride in telesno težo, ter normalizira mejno zvišan krvni tlak.

Pri iskanju manj znanih dejavnikov tveganja smo poskušali ugotoviti tudi, če se morda skupine preiskovancev, ki smo jih vključili v študijo, razlikujejo po skupni vezavni kapaciteti za železo (TIBC) in koncentraciji železa v krvi. TIBC je bil značilno nižji pri sladkornih in žilnih bolnikih, medtem ko v koncentraciji železa ni bilo pomembnih razlik med skupinami. Tudi pri iskanju povezav ni bilo najti statistično značilne soodvisnosti med TIBC in IMT. Nakazovale pa so se nižje vrednosti TIBC pri tistih preiskovancih, ki so imeli zadebeljeno IMT, kar nakazuje morebitno vpletenost presnove železa v aterogenezo. Nekateri železu celo pripisujejo vlogo dejavnika tveganja za aterosklerozo (34).

Prosto železo deluje v krvi kot oksidant in je pomemben katalizator v reakciji nastanka prostih kisikovih radikalov. Prosti kisikovi radikali povzročajo maščobno peroksidacijo in neposredno okvaro endotelija arterij (34, 35). Soodvisnost med obsegom maščobne peroksidacije in aterosklerotičnim procesom je že dolgo znana (35). Po krvi se železo prenaša vezano na protein transferin. Normalno je na transferinu zasedena le desetina vezavnih mest, pri prevelikem vnosu železa pa pride do prenasičenosti. Proste vezavne kapacitete transferina predstavljajo antioksidantni potencial, ker omejujejo aktivnost železovih ionov. Če je transferin preobremenjen, deluje kot oksidant (36). Pomembno je torej razmerje med železom in transferinom. Pri sladkornih in žilnih bolnikih je bilo to razmerje v primerjavi s kontrolno skupino povečano.

## Zaključki

Zdravi ljudje, stari od 37 do 56 let in brez dejavnikov tveganja, nimajo morfoloških sprememb na karotidnih arterijah, ki bi govorile za prisotnost aterosklerotičnega procesa (zadebelitev intime-medije, aterosklerotični plaki).

IMT ima pri kadilcih slabo napovedno vrednost za kasnejši razvoj ateroskleroze, saj je pri kadilcih tudi po večletnem kajenju enaka kot pri nekadilcih.

Sladkorni bolniki z boleznijo tipa I imajo po 5 do 10 letih izražene bolezni že morfološke spremembe, ki so značilne za aterosklerozo (zadebelitev intime-medije, aterosklerotični plaki). Spremembe so najbolj izrazite v področju skupne karotidne arterije.

Bolniki s periferno arterijsko okluzivno boleznijo, pri katerih se je bolezen klinično izrazila že pred 40. letom starosti, imajo tudi morfološke spremembe na vseh odsekih karotidnih arterij: pomembno povečan IMT, številni aterosklerotični plaki, ki so razmeščeni pretežno na predilekcijskih mestih za aterosklerozo. To govori v prid domnevi, da je tudi pri mladih bolnikih, ki imajo določene klinične znake ateroskleroze, proces že difuzen.

Debelina IMT karotidne arterije je povezana z BMI, telesno težo, koncentracijo fibrinogena in številom aterosklerotičnih plakov.

Poleg morfoloških sprememb v arterijski steni razvoj ateroskleroze napovedujejo tudi funkcijske motnje, ki se kažejo v zmanjšani sposobnosti vazodilatacije perifernih arterij in v zmanjšanem obsegu povečanja pretoka v fazi reaktivne hiperemije. Te spremembe so najbolj opazne pri bolnikih z že razvito aterosklerozo.

## Zahvala

Mentorju prof. dr. Pavlu Poredošu se lepo zahvaljujema za strokovno pomoč, koristne nasvete in spodbudo na vseh stopnjah raziskovalnega dela.

Asist. dr. Igor Bardorferju se iskreno zahvaljujema za potrpežljivo učenje ultrazvočne metode.

Dr. Matiji Kozaku in asist. mag. Marku Medveščku se zahvaljujema za vse strokovne nasvete in pomoč pri sestavljanju skupin preiskovancev.

Najlepša hvala dr. Alenki Mavri in Mirču Petrovcu za pomoč pri upoornabi računalniških programov.

Zahvaljujema se višji medicinski sestri Brigiti Valenčič za vso pomoč, posebno pri odvzemu krvi, pa tudi vsemu osebju koagulacijskega, hematološkega in biokemičnega laboratorija za vse opravljene krvne preiskave.

Lektoricama Darki Tepina in Maji Dolanc najlepša hvala za natančno lektoriranje besedila.

Najlepša hvala vsem preiskovancem, ki so s svojim sodelovanjem omogočili nastanek te naloge.

---

## Literatura

1. Kumar V, Cotran RS, Robins SL. *Basic Patology*. Philadelphia: Saunders, 1992: 278–85.
2. Poredoš P. Ateroskleroza. In: Kocjančič A, Mrevlje F, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1993: 144–6.
3. Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badimon. Coronary atherosclerosis: A multifactorial disease. *Circulation* 1993; 87: Suppl 2: 3–9.
4. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.

5. Pohl U, Holtz J, Busse R, et al. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 1986; 8: 37–44.
6. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149–55.
7. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228–34.
8. Rubba P, Faccenda F. Noninvasive ultrasound techniques versus angiography for monitoring drug-induced changes of arterial walls. *FASEB* 1993; 7: 1491–8.
9. Sharrett AR. Invasive versus noninvasive studies of risk factors and atherosclerosis. *Circulation* 1993; 87: Suppl 2: 48–53.
10. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Padetti R. Intimal plus medial thickness of arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399–406.
11. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: A population based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33–40.
12. Jukka T, Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87: Suppl 2: 56–65.
13. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, et al. Flow – dependent vasodilatation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol* 1990; 258: 1004–11.
14. Jensen BR, Fallentin N, Bystrom S, Sjogaard G. Plasma potassium concentration and doppler blood flow during and following submaximal handgrip contractions. *Acta Physiol Scand* 1993; 147: 203–11.
15. Bystrom SE, Kilbom A. Physiological response in the forearm during and after isometric intermittent handgrip. *Eur J Appl Physiol* 1990; 60: 457–66.
16. Gaffney FA, Sjogaard G, Saltin B. Cardiovascular and metabolic responses to static contraction in man. *Acta Physiol Scand* 1990; 138: 249–58.
17. Adamič Š. *Temelji biostatistike*. Ljubljana: Partizanska knjiga, 1980.
18. Sosef MN, Bosch JG, van Oostayen J, et al. Relation of plasma coagulation factor VII and fibrinogen to carotid artery intima-media thickness. *Thromb and Haemost* 1994; 72: 250–4.
19. Sary HC. Changes of components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol* 1994; 89: Suppl 1: 17–32.
20. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arteriosclerosis* 1993; 13: 1404.
21. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250–6.
22. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, et al. Effects of tobacco and non – tobacco smoking on endothelium and platelets. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 529–33.
23. Jogestrand T, Leume C, Faire V. Carotid IMT and plaque in borderline hypertensive patients and normotensive controls. *Int Angiol* 1994; 13: Suppl 1: 25.
24. Grubič Z. Patofiziologija sladkorne bolezni. *Med razgl* 1993; 32: 87–111.
25. Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson DJ, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. *Principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1991: 1753–6.
26. Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldson H, et al. Low iron-binding capacity as risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 102–8.
27. Aronson DC, Ruys T, Briet E, et al. A prospective survey of risk factors in young adults with arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Surg* 1989; 3: 227–32.
28. Tanner FC, Boulanger CM, Luscher TF. Endothelium-derived nitric oxide, endothelin, and platelet vessel wall interaction: alterations in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 167.

29. Celermajer DS, Sonersen K, Ryalls M, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 854–8.
30. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1006–10.
31. Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen – a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract* 1985; 35: 565–9.
32. Poredoš P, Videčnik V. Bolezni perifernih arterij. In: Kocjančič A, Mrevlje F, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1993: 226–8.
33. Bierman EL. Atherosclerosis. In: Wilson DJ, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. *Principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1991: 992–1001.
34. Salonen JT. The role of iron as a cardiovascular risk factor. *Curr Opin Lipid* 1993; 4: 277–82.
35. Štalcer B, Ploj T. Pomen kisikovih prostih radikalov pri nekaterih fizioloških in patoloških procesih. *Med Razgl* 1993; 32: 579–601.
36. Štalcer B, Ploj T. Kisikovi prosti radikali – nastanek, reakcije in pomen v organizmu. *Med Razgl* 1993; 32: 403–27.

Prispelo 5.5.1995