

Pregledni prispevek/Review article

POMEN ODKRIVANJA PREDKLINIČNIH OBLIK ATEROSKLEROZE

THE SIGNIFICANCE OF DETECTION OF PRECLINICAL ATHEROSCLEROSIS

Pavel Poredoš, Peter Poredoš, Aleksandra Visnovič-Poredoš

Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2006-03-09, sprejeto 2006-07-17; ZDRAV VESTN 2006; 75: 475-81

Ključne besede *debelina intime in medije; endotelna disfunkcija; gleženjski indeks; arterijske kalcinacije*

Izvleček

Izhodišča

Ateroskleroza je kronična bolezen, ki več let ali desetletij poteka brez klinično zaznavnih sprememb. Ob pojavu kliničnih znakov je bolezen običajno že močno napredovala. Zaenkrat še ne poznamo učinkovitega zdravljenja ateroskleroze. Bolezen lahko le preprečujemo. Zato je pomembno, da jo odkrijemo v najzgodnejšem obdobju, ko so preventivni ukrepi najučinkovitejši. Danes lahko s pomočjo neinvazivnih preiskavnih metod, zlasti ultrazvočnih, odkrivamo spremembe v sestavi in delovanju arterijske stene, ki so značilne za zgodnje obdobje ateroskleroze, ali pa napovedujejo njen razvoj. Med takšne spremembe sodijo: zmanjšana sposobnost razširitve arterije med povečanjem krvnega obtoka (endotelna disfunkcija), zadebelitev intime in medije, arterijske stene, kalcinacije arterij in zmanjšanje gleženjskega indeksa.

Zaključki

Raziskave so pokazale, da so navedeni kazalci predklinične ateroskleroze tesno povezani s prisotnostjo dejavnikov tveganja, z njihovim številom in s trajanjem ter da obstaja tesna povezava med celokupno kardiovaskularno ogroženostjo in izraženostjo predkliničnih funkcijskih in morfoloških sprememb arterijske stene. Predklinične aterosklerotične spremembe so zelo pomembni in od klasičnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo neodvisni napovedovalci kardiovaskularnih dogodkov. Za razliko od dosedanjih načinov za ocenjevanje ogroženosti (razpredelnice), ki omogočajo ocenjevanje statistične vrednosti za ogroženost populacije na osnovi prisotnih dejavnikov tveganja, ugotavljanje predkliničnih oblik ateroskleroze omogoča prepoznati tiste posameznike, ki so najbolj ogroženi oz. pri katerih se je aterosklerotični proces že začel, zaradi česar potrebujejo intenzivno odstranjevanje dejavnikov tveganja. Tako lahko najdba motnje v delovanju žilne stene (endotelna disfunkcija) in v njeni sestavi (zadebelitev intime in medije) pomaga pri izbiri preventivnih ukrepov oz. nam pri osebah, katerih celokupna ogroženost je glede na prisotnost klasičnih dejavnikov tveganja majhna ali srednje velika, narekuje uporabo intenzivnih preventivnih ukrepov, vključno z uporabo zdravil za zdravljenje prisotnih dejavnikov tveganja, četudi gre za mejno ali zmerno zvečanje njihovih vrednosti.

Key words

thickness of intima-media; endothelial dysfunction; ankle-brachial index; arterial calcinations

Abstract

Background

Atherosclerosis is a chronic disease, which can go on for many decades with no clinically noticeable changes. When clinical symptoms appear, the disease has usually already significantly progressed. There is currently no effective treatment for atherosclerosis. The disease can only be prevented. This is why it is important to detect it in its early stages, when

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Pavel Poredoš, Klinični center, Klinični oddelek za žilne bolezni, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.
Tel.: 01 / 522 80 32, Fax: 01 / 522 80 70, E-mail: Pavel.Poredos@kclj.si

preventive measures are the most effective. Today, with a help of non-invasive investigation methods, mostly ultrasound based, we can detect changes in the structure and function of artery wall, which are typical for the early stages of atherosclerosis or predict the disease course.

Conclusions

Such changes are: lower capability of artery expansion during an increased blood flow (endothelial dysfunction), intima-media thickening, artery walls, artery calcination and ankle-brachial index decrease.

The research showed that these symptoms of preclinical atherosclerosis are tightly connected to authenticity of the risk factors, their number and duration, and that there is a tight connection between the general cardiovascular danger and the manifestation of preclinical and morphological changes of an artery wall.

Preclinical atherosclerotic changes are very important signals of cardiovascular changes and are independent of classical atherosclerotic risk factors. Contrary to the current means of evaluating risks (see tables) that enable us to evaluate statistical values concerning risks for the population based on present risk factors, assessing the preclinical forms of atherosclerosis enables us to recognize those individuals who are at greatest risk, i.e. those where a process of atherosclerosis has already begun and who need immediate elimination of the risk factors. In this way, the finding of a disturbance in the vein wall (endothelial dysfunction) or its structure (intima-media thickening) can help choose the right preventive measure, meaning that in patients, where the general risk is, according to classical risk factors, which were established to be low or medium, suggesting the usage of intensive preventive measures, including the usage of drugs, used for treating current risk factors, even though there is a borderline or a minor increase of their values.

Uvod

Ateroskleroza je bolezen arterijske stene, ki se neredko začne že v mladostnem obdobju. Lahko je več desetletij prikrita in šele v srednjem ali v poznem življenjskem obdobju pripelje do klinično prepoznavnih oblik, kot so: koronarna srčna bolezen, možgansko-žilna ali periferna arterijska bolezen. Danes še ne poznamo učinkovitega zdravljenja napredovale aterosklerotične bolezni, lahko le preprečujemo napredovanje in zaplete bolezni. Preventivni ukrepi so najuspešnejši v najzgodnejšem obdobju bolezni. Zato je pomembno, da prepoznamo tiste posameznike, ki še nimajo kliničnih znakov aterosklerotične bolezni, imajo pa prepoznavne predklinične spremembe v delovanju in sestavi arterijske stene, ki napovedujejo pojav aterosklerotične bolezni.

Do nedavnega ni bilo možno sistemsko odkrivati predkliničnih oblik ateroskleroze. Za odkrivanje najzgodnejših aterosklerotičnih sprememb nismo imeli primernih preiskavnih metod, kajti vse so bile invazivne. Tudi arteriografije, ki sicer velja za zlati standard pri odkrivanju bolezenskih sprememb na arterijah, zaradi njene invazivnosti ne moremo uporabiti kot presejalne metode za odkrivanje aterosklerotičnih sprememb pri asimptomatskih posameznikih. Arteriografija prav tako ne omogoča vpogleda v sestavo žilne stene. Z njo lahko odkrivamo le spremembe v svetlini preiskovane arterije, ki se praviloma pojavijo pri že močno napredovalem aterosklerotičnem procesu. Spremembe v sestavi arterijske stene, ki ne zožujejo žilne svetline, pa se pojavijo že v najzgodnejših obdobjih aterogeneze (1). Kompenzacijska razširitev aterosklerotično spremenjenega odseka žilne stene lahko tudi pri napredovalih oblikah ateroskleroze kljub zadebelitvi žilne stene vzdržuje prvotno žilno

svetlino, zato z endoluminalnimi kontrastnimi preiskavami, kot je npr. angiografija, take spremembe ne odkrijemo. To je možno le z intravaskularno ultrazvočno preiskavo. V zadnjih letih pa so bile razvite neinvazivne preiskavne metode (zlasti ultrazvočne), s pomočjo katerih lahko prikažemo spremembe v sestavi žilne stene. Poleg tega so novejša raziskava pokazale, da se v procesu aterogeneze pojavijo funkcijske spremembe arterijske stene, ki se praviloma pokažejo, še preden lahko zaznamo kakršne koli morfološke spremembe (2). Tudi slednje je možno odkriti na razmeroma enostaven način in jih slediti *in vivo*.

Za spremljanje predkliničnih oblik ateroskleroze se kot kazalci najpogosteje uporabljajo: merjenje debeline intime in medije, določanje endotelne funkcije in njene disfunkcije, kalcinacije koronarnih arterij, aorte in srčnih zaklopk ter določanje gleženjskega indeksa (3-5).

Debelina intime in medije (DIM)

Novejša neinvazivne preiskavne metode, zlasti ultrazvočne, so omogočile spremljanje predkliničnih morfoloških sprememb arterijske stene. Do nedavnega je bil aterosklerotični plak najzgodnejša prepoznavna morfološka sprememba arterijske stene v procesu aterogeneze. Toda aterosklerotični plak je glede na sestavo in možnost tromboemboličnih zapletov že močno napredovali degenerativni proces arterijske stene. Že pred skoraj 2 desetletjema so ugotovili, da pride do merljivih morfoloških sprememb arterijske stene veliko prej, še pred pojavom aterosklerotičnih leh. Med takšne spremembe sodi zadebelitev notranje plasti arterije intime, kjer je tudi sedež bolezenskega aterosklerotičnega procesa. Te najzgodnejše spremem-

be je možno prepoznati in slediti s pomočjo ultrazvočnih preiskav. Ločitev intime od medije s pomočjo ultrazvoka ni možna, zato pri meritvah debeline arterijske stene obravnavamo intimo in medijo skupaj; tako je debelina intime in medije (DIM) najzgodnejša merljiva morfološka sprememba arterijske stene v aterogenezi. Na ta način lahko preiskujemo periferne arterije, ki ležijo dovolj blizu površini, da so dostopne ultrazvočni preiskavi: karotidne in femoralne arterije (6). Zlasti karotidne arterije so zelo uporaben model, saj so predilekcijsko mesto za razvoj ateroskleroze. Glede na tesno povezavo med pojavnostjo ateroskleroze na karotidnih arterijah in v drugih odsekih obtočil, zlasti na koronarnih arterijah, so karotidne arterije okno, ki omogoča vpogled v razširjenost ateroskleroze v obtočilih (7).

Dejavniki tveganja in debelina intime in medije

Pri zdravi osebi srednjih let DIM na skupni karotidni arteriji znaša okrog 0,7 mm. S starostjo se povečuje za 0,6% na leto oz. za 0,1 mm na 10 let (8, 9). Pri osebah, ki so ogrožene za aterosklerozo oz. imajo dejavnike tveganja, pa se intima in medija arterijske stene zadebelita, in to lahko že v najzgodnejšem obdobju človekovega življenja – več desetletij, preden pride do pojava klinično prepoznavne aterosklerotične bolezni. Raziskave so pokazale, da je DIM povečana pri osebah z zvečanim krvnim tlakom (10), s holesterolom (11) ter s sladkorno boleznijo tipa I in II (12). Prav tako je DIM povezana s kajenjem (13). Večja je pri osebah z metaboličnim sindromom in pri telesno nedejavnih posameznikih (14). Novejše raziskave so pokazale, da na DIM vplivajo tudi nekateri manj znani dejavniki tveganja, kot je koncentracija homocisteina (15), lipoproteina(a), fibrinogena, psihosocialni in genetski dejavniki, povezana pa je tudi s sistemskimi vnetnimi označevalci (15). DIM je torej odvisna od dejavnikov tveganja za aterosklerozo, njihovega števila, trajanja in intenzivnosti posameznega dejavnika tveganja oz. je kazalec celotne kardiovaskularne ogroženosti.

Povezavo med DIM in dejavniki tveganja potrjujejo tudi intervencijske raziskave. Potrdile so, da se z zdravljenjem ali odstranjevanjem dejavnikov tveganja DIM zmanjša oz. se upočasni njeno napredovanje. Več raziskav je potrdilo, da se med zdravljenjem hiperholesterolemije s statini zadebeljeni intima in medija (IM) stanjšata oz. se prepreči napredovanje njune debeline (16). Podobno je bilo ugotovljeno za zdravljenje zvečanega krvnega tlaka. Ena od največjih raziskav – ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), v kateri so spremljali DIM pri bolnikih z zvečanim krvnim tlakom, je pokazala, da lahko z antihipertenzivnimi zdravili preprečimo napredovanje zadebeljevanja IM in da se antihipertenzivna zdravila razlikujejo po zaščitnem učinku na arterijsko steno kljub zmanjšanju krvnega tlaka v enakem obsegu (17). Napredovanje DIM lahko upočasni tudi telesna dejavnost. V eni od naših raziskav smo dokazali, da lahko pri osebah s pomanjkanjem ravnega hormona, ki so nagnjene k zgodnji aterosklerozi, z nadomeščanjem hormona v

razmeroma kratkem času dosežemo stanjšanje zadebeljene IM na normalno vrednost (18).

Debelina intime in medije – napovedovalec srčno-žilnih zapletov

V zadnjih letih smo dobili neizpodbitne dokaze, da je zadebeljena IM neodvisni dejavnik tveganja za srčno-žilne zaplete in da je njuna debelina bolj pomembna kot vsi doslej poznani klasični dejavniki tveganja. V finski raziskavi, v kateri je sodelovalo 1257 moških, so ugotovili, da se z zvečanjem DIM za 0,1 mm tveganje za miokardni infarkt zveča za 11% (19). V raziskavi ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) so ugotovili, da je zvečana DIM povezana z 2- do 4-krat zvečanim tveganjem za koronarne srčne dogodke (20). V raziskavi CHS (Cardiovascular Health Study), v kateri je sodelovalo 4776 moških in žensk, je bilo prav tako ugotovljeno, da je DIM povezana s tveganjem za akutni miokardni infarkt in možgansko kap in da imajo osebe z največjo debelino IM (5. kvintil) 4-krat večje tveganje za omenjene kardiovaskularne dogodke kot tiste z normalnimi vrednostmi IM (21). Obstajajo tudi dokazi, da je DIM povezana z okvaro tarčnih organov oz. s prizadetostjo posameznih organskih sistemov pri osebah, ki imajo določene dejavnike tveganja: s hipertrofijo levega prekata, s kalcinacijami koronarnih arterij, z mikroalbuminurijo in z znižanim gleženjskim indeksom (22).

DIM je torej pomemben kazalec stanja ogroženosti in neodvisno od drugih dejavnikov tveganja napoveduje srčno-žilne zaplete. Za razliko od drugih dejavnikov tveganja, ki so statistično povezani z možnostjo pojava aterosklerotične bolezni in kardiovaskularnih dogodkov pri ogroženi skupini oseb, zadebelitev IM napoveduje takšne dogodke pri konkretni posamezni osebi (23). Zato merjenje DIM lahko koristi pri izbiri preventivnih ukrepov, zlasti v okviru primarne preventive, in pomaga pri odločitvi za zdravljenje prisotnih dejavnikov tveganja z zdravili (24).

Endotelna disfunkcija

Žilni endotel je eden od najbolj presnovno dejavnih organskih sistemov. Endotelne celice tvorijo številne snovi, ki so odgovorne za vzdrževanje homeostaze krvnega obtoka. Med najpomembnejše dejavnike, ki jih izločajo endotelne celice, sodijo snovi, ki uravnavajo žilni upor in s tem pretok krvi. V fizioloških pogojih je sproščanje snovi, ki zvečujejo žilni upor, uravnoteženo z delovanjem snovi, ki skrbijo za širitev žil. Ena od najbolj znanih spojin z vazodilatacijskim delovanjem je dušikov oksid (NO), ki ima tudi številne zaščitne učinke na žilno steno: deluje protivnetno, zmanjšuje oksidativni stres in preprečuje proliferacijo gladkih mišičnih celic. Pri osebah, ki so glede na prisotne dejavnike tveganja ogrožene za aterosklerozo ali že imajo aterosklerotično bolezen, pride do motenj v delovanju endotelnih celic, ki se kaže z zmanjšanim sproščanjem dušikovega oksida. Zaradi zvečanega oksidativnega stresa se poveča tudi poraba NO (25). Zato je bioaktivnost dušikovega oksida zmanjšana, posledično izosta-

nejo zaščitni učinki na žilno steno, poruši se ravnovesje med vazodilatacijskim in vazokonstriksijskim delovanjem ter prevlada zvečan žilni upor. Kot posledica zvečane dejavnosti endotelne celice in okvare njihove funkcije pride do povečane tvorbe in sproščanja določenih snovi v krvni obtok, po katerih lahko prepoznamo okvaro endotela (24).

Motnja v delovanju endotela (endotelna disfunkcija) je najzgodnejša merljiva motnja v delovanju obtočil, ki jo je možno meriti in spremljati *in vivo*, in napoveduje razvoj ateroskleroze. Za odkrivanje endotelne disfunkcije imamo na voljo dve skupini preiskav: merjenje hemodinamskih sprememb s pomočjo ultrazvoka in določanje krvnih sestavin, ki kažejo na okvaro endotelne celice (26).

Ugotavljanje endotelne disfunkcije

V prisotnosti dejavnikov tveganja, ki zvečujejo oksidativni stres v organizmu, zlasti pa v arterijski steni, pride do povečanega sproščanja določenih snovi iz endotelne celice, kot so: von Willebrandov faktor, endotelin, adhezijske molekule in inhibitorji fibrinolize (inhibitor aktivatorja plazminogena) (27–29). Zato lahko z določanjem koncentracij omenjenih snovi in sledenjem njihovih koncentracij sklepamo na funkcijsko okvaro endotela. Raziskave so tudi pokazale, da je sproščanje omenjenih spojin tesno povezano s sistemskimi kazalci vnetja (30).

Za proučevanje endotelne funkcije *in vivo* se v pretežni meri uporabljajo hemodinamske meritve in ocenjevanje funkcijskih lastnosti žilne stene. S pomočjo ultrazvoka lahko natančno izmerimo premer perifernih arterij in njeno razširitev med reaktivno hiperemijo, ki jo izzovemo z zažemom. Arterijo (običajno brahialno) prikažemo v vzdolžnem preseku in izmerimo njen premer; najprej v mirovanju, nato v obdobju reaktivne hiperemije po sprostitvi zažema. Pri zdravi osebi pride zaradi povečanega pretoka med reaktivno hiperemijo do zvečanja sproščanja dušikovega oksida iz endotelne celice. Zato se preiskovana arterija razširi, njen premer pa se poveča do 15 % (31). Pri osebkih, ki imajo dejavnike tveganja ali že razvito aterosklerotično bolezen, se zaradi zvečanega oksidativnega stresa sproščanje dušikovega oksida zmanjša, zato je razširitev arterije manjša od pričakovane ali pa lahko od endotela odvisna razširitev preiskovane arterije povsem izostane (32). Tako lahko z merjenjem hemodinamskega odgovora oz. z določanjem od endotela odvisne razširitve perifernih arterij ugotovljamo funkcijske motnje v delovanju obtočil, ki napovedujejo razvoj ateroskleroze, in to zelo zgodaj – lahko tudi več desetletij pred pojavom morfoloških sprememb in nastopom aterosklerotične bolezni.

Metoda določanja endotelne disfunkcije na osnovi merjenja sprememb premera perifernih arterij je razmeroma dobro ponovljiva. Odstopanja v rezultatih meritev med različnimi preiskovanci in ponovljenimi meritvami istega preiskovanca so majhna oz. na sprejemljivi ravni (koeficient variacije za »intraobserver variabilnost« znaša pod 2 %) (33).

Za razliko od sprememb v hitrosti toka in pretoku krvi v perifernih arterijah, ki so podvržene cirkadianim

spremembam, je bilo za dilatacijo perifernih arterij, odvisno od endotela, dokazano, da ni podvržena cirkadianemu ritmu. Ponovljivost preiskave pa je odvisna od izkušenosti preiskovalca in od razpoložljive opreme, ki omogoča ponovitev merjenja sprememb na enakem mestu in pod istimi pogoji, kamor sodijo posebna držala za ultrazvočno sondo in programska oprema, ki omogoča zanesljivejšo ponovljivost rezultatov merjenja. Metoda zaradi zahtevnosti postopka in ne povsem dodelanih standardov glede trajanja zažema, mesta merjenja in drugih tehničnih podrobnosti ni primerna za vsakdanjo klinično uporabo (34).

Dejavniki tveganja in endotelna disfunkcija

Raziskave so pokazale, da najdemo endotelno disfunkcijo pri osebkih, ki imajo različne dejavnike tveganja, kot so: zvečan holesterol, sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, kajenje. Zlasti je izražena pri osebkih, ki imajo že razvito aterosklerotično bolezen (koronarno, periferno) (2, 13). Endotelno disfunkcijo so ugotovili tudi pri osebkih z neklasičnimi dejavniki tveganja: pri hiperhomocisteinemiji (35) in pri osebkih z inzulinsko rezistenco in metabolnim sindromom (32). V naših raziskavah smo potrdili, da endotelna disfunkcija napreduje s trajanjem zvečanega krvnega tlaka, sladkorne bolezni in kajenja ter da obstaja tesna povezava med izraženostjo posameznega dejavnika tveganja ter endotelno funkcijo (13).

Okrnjeno delovanje endotela je možno izboljšati ali povsem odpraviti s postopki, ki jih uporabljamo v preventivi ateroskleroze. Tako odstranjevanje dejavnikov tveganja ugodno vpliva na endotelno funkcijo, obstajajo pa tudi številni dokazi, da lahko z zdravili, ki jih uporabljamo v sekundarni preventivi ateroskleroze (statini, ACE inhibitorji), pomembno izboljšamo ali v celoti odpravimo motnje v delovanju endotela (36). Endotelno funkcijo izboljšujejo tudi snovi, ki imajo zaščitno delovanje na endotel: L-arginin, analogi prostaciklina ter prehrana in telesna dejavnost (37, 38). Motnje v delovanju endotela, ki so povezane s prisotnostjo dejavnikov tveganja za aterosklerozo oz. celotno ogroženostjo za srčno-žilne dogodke, nas opozarjajo na to, da se je pri določenih osebah bolezenski proces, ki lahko pripelje tudi do klinično pojavnih oblik ateroskleroze, že začel. Zato je endotelna disfunkcija pomemben neodvisen dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze in z njo povezanih srčno-žilnih zapletov. Raziskave so pokazale, da je pri ogroženih osebah tveganje za razvoj kardiovaskularnih dogodkov odvisno od stopnje prizadetosti endotelne funkcije in da je tveganje za ponovne zapore koronarnih arterij po uspešni revaskularizaciji pomembno odvisno od funkcije endotela (39).

Kalcinacije aorte, koronarnih arterij in zaklopk

Kalcinacije perifernih arterij in aorte so razmeroma pogosta najdba pri preglednih rentgenskih posnetkih različnih organskih sistemov, s pomočjo računalniške tomografije in ultrazvoka pa jih lahko odkriva-

mo tudi na srčnih zaklopkah, karotidnih in koronarnih arterijah. Kalcinacije, ki so posledica odlaganja kalcija v intimi in mediji arterijske stene, so kazalci degenerativnih sprememb arterijske stene in so praviloma spremljevalke napredovalga aterosklerotičnega procesa. Nekateri mislijo, da kalcinacije v mediji arterije povzročajo drugačni patogenetski mehanizmi kot kalcinacije v intimi, ki so povezane z aterosklerotičnimi lehami (40).

Več raziskav je pokazalo tesno povezavo med dejavniki tveganja za aterosklerozo in kalcinacijami koronarnih arterij ter aortnega loka (41). Poleg tega je bilo ugotovljeno, da so kalcinacije pomemben napovedni dejavnik za kardiovaskularne dogodke. Tako je ena od raziskav pokazala, da so kalcinacije aortnega loka neodvisen dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen, možgansko kap in periferno arterijsko okluzivno bolezen (42). Za kalcinacije abdominalne aorte je bilo ugotovljeno, da so le-te povezane s tveganjem za nastanek koronarne srčne in periferne arterijske okluzivne bolezni (43). Nadalje študije dokazujejo, da so kalcinacije na aorti in mitralni zaklopki pomemben napovedni dejavnik za koronarno aterosklerozo (44, 45). Dokazana je bila povezanost med obsegom kalcinacij na mitralni zaklopki in napredovalostjo koronarne ateroskleroze (46). Prav tako je bilo ugotovljeno, da so kalcinacije perifernih arterij zanesljiv kazalec obstruktivne koronarne ateroskleroze (47).

Tudi kalcinacije koronarnih arterij, ki jih lahko odkrijemo s pomočjo ultrazvoka, so dejavnik tveganja za koronarni dogodek. Raziskava, v kateri so 3 leta sledili 3635 odraslih asimptomatskih oseb z majhnimi ali srednje velikim tveganjem za kardiovaskularne dogodke, je pokazala, da so kalcinacije koronarnih arterij, zlasti če so obsežne, od klasičnih dejavnikov tveganja neodvisen napovednik koronarnih dogodkov (48).

Kalcinacije niso zgolj napovedni dejavnik za razvoj ateroskleroze, ampak so tudi pomemben napovedovalec kardiovaskularne in celotne umrljivosti. V raziskavi, ki jo je opravila skupina francoskih raziskovalcev, so ugotovili, da so kalcinacije karotidnih arterij tesno povezane z umrljivostjo, umrljivost pa z obsegom kalcinacij narašča (49). Kalcinacije na mitralni zaklopki naj bi bile povezane s pogostostjo pojavljanja možganske kapi in z umrljivostjo zaradi možganskih embolizmov (50). Osebe s kalcinirano aortno zaklopko pa naj bi imele tudi več nestabilnih aterosklerotičnih plakov na karotidih, zato naj bi bile ogrožene zaradi pogostejše možganske kapi (51).

Metode, ki se uporabljajo za ugotavljanje kalcinacij, še niso standardizirane. Zlasti pa ni enotnega pristopa za ocenjevanje obsežnosti kalcinacij. Tudi povezanost med obsegom kalcinacij in tveganjem za srčno-žilne dogodke še ni dokončno ovrednotena. Zato bo pred morebitno uvedbo metode v klinično prakso potrebno odgovoriti na še nekaj odprtih vprašanj. Predvsem bo potrebno metodo standardizirati, za kar potrebujemo večje prospektivne klinične raziskave.

Gleženjski indeks

Je enostavna in temeljna presejalna preiskava za odkrivanje predkliničnih in kliničnih oblik aterosklero-

ze spodnjih udov. Gleženjski indeks je razmerje med sistolnim tlakom na gležnju in na nadlahti, ki ju izmerimo z Dopplerjevo ultrazvočno napravo (4). Pri zdravi osebi je v ležečem položaju krvni tlak na spodnjih udih enak ali malo večji kot na zgornjih udih, zato je gleženjski indeks, ki predstavlja razmerje omenjenih tlakov, enak 1 oz. znaša njegova normalna vrednost med 1,0 in 1,4. Če pa pride do bolezenskih sprememb (zožitev) na arterijah spodnjih udov (arterije zgornjih udov so le izjemoma prizadete), se gleženjski indeks zmanjša; čim hujša je obtočna motnja, tem manjši je (52). Tako lahko z gleženjskim indeksom ocenjujemo tudi napredovalost bolezni perifernih arterij. Enako pomembno je, da lahko z določanjem gleženjskega indeksa odkrivamo asimptomatske predklinične oblike periferne arterijske bolezni. Vsako najmanjše zmanjšanje gleženjskega indeksa (od 1,0 na 0,9) že nakazuje aterosklerotično bolezen arterij spodnjih udov, in to praviloma že precej napredovalno obliko aterosklerotične bolezni, čeprav je taka oseba še brez simptomov; hemodinamske spremembe se namreč pojavijo šele pri zožitvah arterij, ki zajamejo več kot 70 % žilne svetline.

Za periferno arterijsko okluzivno bolezen, vključno s predkliničnimi oblikami, je znano, da napoveduje generalizirano aterosklerozo. Zato so žilni bolniki zelo ogroženi za zaplete s strani koronarne srčne in možganske ateroskleroze (53). 5-letna umrljivost bolnikov z intermitentno klavdikacijo tako presega 30 % (54). Bolniki z zelo napredovalimi motnjami arterijske prekrvitve udov v povprečju preživijo manj kot 5 let. Zato je odkrivanje periferne arterijske okluzivne bolezni, zlasti še njenih predkliničnih oblik, zelo pomembno. Tako lahko s preprosto metodo določanja gleženjskega indeksa prepoznamo zelo ogrožene posameznike, ki bodo z veliko verjetnostjo v kratkem doživeli enega od resnih srčno-žilnih zapletov. Več raziskav je potrdilo, da gleženjski indeks, manjši od 0,9, zelo zanesljivo napoveduje kardiovaskularno in celotno umrljivost (55). Z določanjem gleženjskega indeksa pri asimptomatskih osebah, pri katerih vrednosti indeksa znašajo med 0,75 in 0,90, lahko pri precejšnjem delu starejše populacije odkrijemo tiste posameznike, ki že imajo aterosklerotično bolezen in pri katerih je preživetje dolgoročno močno ogroženo.

V raziskavi CHS (Cardiovascular Health Study) so dokazali, da se z zmanjševanjem gleženjskega indeksa tveganje za srčni infarkt, možgansko kap in srčno odpoved povečuje in da je gleženjski indeks eden od najpomembnejših in od drugih dejavnikov tveganja neodvisen napovedovalec srčno-žilnih dogodkov (56). Meta-analiza raziskav z gleženjskim indeksom je tudi pokazala, da je vsako zmanjšanje gleženjskega indeksa za 0,1 povezano z 10 % zvečanjem tveganja za koronarne dogodke in srčno smrt (57). Tudi raziskava HOPE je potrdila, da je zmanjšan gleženjski indeks tudi v odsotnosti kliničnih znakov periferne arterijske bolezni močan napovedovalec srčno-žilnih dogodkov. Tako je pri osebah z normalnim gleženjskim indeksom pogostost dogodkov znašala 8,8 %, pri tistih z gleženjskim indeksom pod 0,6 pa 14,7 % (58).

Z določanjem gleženjskega indeksa lahko torej odkrijemo tiste osebe, ki kljub odsotnosti kliničnih znakov že imajo aterosklerotično bolezen perifernih arterij in so zato zelo ogrožene za najrazličnejše srčno-žilne zaplete, zaradi česar potrebujejo intenzivno obravnavo in odstranjevanje dejavnikov tveganja. Vsi preventivni ukrepi so namreč najbolj učinkoviti pri najbolj ogroženih osebah. Tako so v raziskavi HOPE dokazali, da pri 1000 osebah, ki imajo normalno prekrvitev spodnjih udov, z dajanjem ACE-inhibitorja (ramipril) v 5 letih preprečimo 24 dogodkov, pri tistih, ki imajo zmanjšan gleženjski indeks, pa 50 srčno-žilnih dogodkov (59). Vsa ta spoznanja so prepričala strokovne avtoritete, vključno z Ameriškim združenjem za kardiologijo, da pri vseh ogroženih posameznikih poleg opredelitve dejavnikov tveganja svetujejo še določitev gleženjskega indeksa. Prav tako je tudi Evropsko združenje za kardiologijo priporočilo določanje gleženjskega indeksa kot enega od najpomembnejših napovedalcev kardiovaskularnih dogodkov.

Klinični pomen odkrivanja asimptomatskih oblik ateroskleroze

Pri že razviti in klinično prepoznavni aterosklerotični bolezni je bolezenski proces praviloma že zelo napredoval, zaradi česar so možnosti učinkovitega preprečevanja in s tem vplivanja na preživetje znatno manjše, kot če bolezen odkrijemo v najzgodnejši fazi. Tako lahko s preventivnimi ukrepi preprečimo napredovanje ali morda dosežemo nazadovanje že prisotnih bolezenskih sprememb arterijske stene in s tem pomembno spremenimo napoved izida bolezni. Dolej je bilo možno ocenjevati ogroženost določenih skupin prebivalstva na osnovi ocene, ki temelji na prisotnosti dejavnikov tveganja. V tem primeru gre za opredelitev statistične verjetnosti, da bo določena oseba razvila aterosklerotično bolezen in doživela nek kardiovaskularni dogodek. Novejše preiskave, ki omogočajo odkrivanje predkliničnih sprememb aterosklerotične bolezni, pomagajo odkrivati posameznike, pri katerih so ne glede na prisotnost dejavnikov tveganja spremembe v sestavi in delovanju žilne stene že prisotne. Kažejo na to, da se je pri določeni osebi aterosklerotična bolezen že začela oz. z veliko verjetnostjo napovedujejo njen razvoj. Tako lahko z odkrivanjem predkliničnih oblik ateroskleroze prepoznamo tiste posameznike, ki so najbolj ogroženi in ki potrebujejo najbolj dosledno odstranjevanje dejavnikov tveganja. Po drugi strani pa nam ugotavljanje predkliničnih oblik ateroskleroze omogoča sledenje kvarnih učinkov različnih dejavnikov tveganja na žilno steno in ocenjevanje koristnosti različnih preventivnih ukrepov. Tako lahko *in vivo* izmerimo, ali imajo določeni preventivni ukrepi, zlasti zdravila, neposreden zaščitni učinek na srčno-žilni sistem in ne zgolj na spremenljivke, ki so statistično povezane z možnostjo razvoja ateroskleroze (zvečan holesterol, krvni tlak). Najdba predkliničnih aterosklerotičnih sprememb je lahko tudi v pomoč terapevtu, ko se pri mejnih vrednostih določenih dejavnikov tveganja ali ko gre za osebo z zmerno celotno ogroženostjo, odloča o morebitnem zdravljenju prisotnih dejavnikov z zdravili. Najdba

predkliničnih aterosklerotičnih sprememb, zlasti morfoloških, namreč dokazuje, da ima določeni posameznik že aterosklerozo, zaradi katerih so potrebni intenzivni ukrepi za odstranjevanje dejavnikov tveganja, takšni, kot jih predpišemo v okviru sekundarne preventive.

Literatura

1. Stary HS. Changes of components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Reas Cardiol* 1994; 89 Suppl 1: 17-32.
2. Poredoš P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7: 276-80.
3. Dawson DL, Strandness DE Jr. Arterial wall thickness with high resolution B-mode imaging. In: Bernstein EF, ed. *Vascular diagnosis*. Chapter 46, Mosby, 420-38.
4. Smith Jr SC, Greenland P, Grundy SM. AHA conference proceedings. Prevention conference. V. Beyond secondary prevention: identifying the high risk patient for primary prevention: executive summary. *Circulation* 2000; 101: 111-6.
5. Simon A, Megnien JL, Garipey J, Levenson J. Early atherosclerosis in human hypertension. *Am J Hypertens* 1998 Jul; 11: 882-3.
6. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
7. Poredoš P, Kek A, Verhovc R. Morphological and functional changes of the arterial wall in subjects at risk of atherosclerosis and in patients with peripheral arterial occlusive disease. *VASA* 1997; 26: 271-6.
8. Wikstrand J, Wendelhag I. Methodological consideration of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter. *J Intern Med* 1994; 236: 555-9.
9. Howard G, Burke GL, Evans GW, Crouse JR 3rd, Riley W, Arnett D, et al. Relations of intimal-medial thickness among sites within the carotid artery as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities. *Stroke* 1994; 25 (8): 1581-7.
10. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *J Hypertens* 2001; 19: 79-88.
11. Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolemic men. *J Intern Med* 1994; 236: 561-6.
12. Guvener N, Tutuncu NB, Oto A, Erbas T. Major determinants of the carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients: age and body mass index. *Endocr J* 2000; 47: 525-33.
13. Poredoš P, Orehek M, Tratnik E. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology* 1999; 50: 201-8.
14. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, et al. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the atherosclerosis risk in communities study (ARIC). *J Neuroimaging* 1991; 1: 68-73.
15. Žižek B, Poredoš P. Dependence of morphological changes of the carotid arteries on essential hypertension and accompanying risk factors. *Int Angiol* 2002; 21: 70-7.
16. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin in early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679-87.
17. Tang R, Henning M, Thomasson B, Scherz R, Ravinnetto R, Cattalini R, et al. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2000; 18: 197-201.
18. Pfeifer M, Verhovc R, Žižek B, Preželj J, Poredoš P, Clayton RC. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrin Metabol* 1999; 84: 453-7.

19. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 Suppl 3: II56-65.
20. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
21. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr. SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
22. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 159-69.
23. Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Europ Heart J* 2001; 22: 62-72.
24. Expert Panel (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2486-97.
25. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Sasaki S, et al. Low body mass index is a risk factor for impaired endothelium-dependent vasodilation in humans: role of nitric oxide and oxidative stress. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 256-63.
26. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32: 293-304.
27. Ferri C, Desideri G, Valenti M, Bellini C, Pasin M, Santucci A, et al. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension* 1999; 34 (4 Pt 1): 568-73.
28. Salomaa V, Stinson V, Kark JD, Folsom AR, Davis CE, Wu KK. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC study. *Circulation* 1995; 91: 284-90.
29. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Bumett JCJ. Circulation and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 997-1001.
30. Pasceri V, Willerson J, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-8.
31. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
32. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-10.
33. Belcaro G, Geroulakos G, Laurora G, et al. Inter/intra-observer variability of carotid and femoral bifurcation intima-media thickness measurements. *Panminerva Med* 1993; 35: 75-9.
34. Alam TA, Seifalian AM, Baker D. A review of methods currently used for assessment of in vivo endothelial function. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 269-76.
35. Jiang X, Yang F, Tan H, Liao D, Bryan RM Jr, Randhawa JK, et al. Hyperhomocysteinemia impairs endothelial function and eNOS activity via PKC activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2515-21.
36. Tikiz C, Utuk O, Pirildar T, Bayturan O, Bayindir P, Taneli F, et al. Effects of Angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with long-term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 2095-101.
37. Kabat A, Dhein S. L-Arginine Supplementation Prevents the Development of Endothelial Dysfunction in Hyperglycemia. *Pharmacology* 2006; 76: 185-91.
38. Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R, Scozzafava A, Sinopoli F, Corsonello A, et al. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care* 2003; 26: 1673-8.
39. Kitta Y, Nakamura T, Kodama Y, Takano H, Umetani K, Fujioka D, et al. Endothelial vasomotor dysfunction in the brachial artery is associated with late in-stent coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 648-55.
40. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-40.
41. Kuller LH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K, Edmundowicz D, Bunker CH. Coronary and aortic calcification among women 8 years after menopause and their premenopausal risk factors: the health women study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2189-98.
42. Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner WS. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000; 283: 2810-5.
43. Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, Nimura Y. Relationship between aortic calcification and atherosclerotic disease in patients with abdominal aortic aneurysm. *Int Angiol* 2000; 19: 276-9.
44. Acarturk E, Bozkurt A, Cayli M, Demir M. Mitral annular calcification and aortic valve calcification may help in predicting significant coronary artery disease. *Angiology* 2003; 54: 561-7.
45. Dincer I, Ozdol C, Dandachi R, Akyurek O, Atmaca Y, Kilickap M, et al. Predictive value of mitral annular calcification for the diagnosis of coronary artery disease in patients with dilated cardiomyopathy. *Angiology* 2001; 52: 515-20.
46. Yamamoto H, Shavelle D, Takasu J, Lu B, Mao SS, Fischer H, et al. Valvular and thoracic aortic calcium as a marker of the extent and severity of angiographic coronary artery disease. *Am Heart J* 2003; 146: 153-9.
47. Atar S, Jeon DS, Luo H, Siegel RJ. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart* 2003; 89: 161-4.
48. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, et al. Electron beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-months follow up of 5635 initially asymptomatic low-to-intermediate-risk adults. *Circulation* 2003; 107: 2571-6.
49. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
50. Kamensky G, Lisy L, Polak E, Pikhova E, Plevova N. Mitral annular calcifications and aortic plaques as predictors of increased cardiovascular mortality. *J Cardiol* 2001; 37 Suppl 1: 21-6.
51. Soyulu M, Demir AD, Ozdemir O, Uzun Y, Korkmaz S. Relationship between plaque morphology of carotid artery and aortic valve calcification. *Angiology* 2003; 54: 637-40.
52. TASC document: Investigation of patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2000; 31: 62-74.
53. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1993; 88: 837-45.
54. Dormandy J, Mahir M, Ascady G, Balsano F, De Leeuw P, Blombery P, et al. Fate of the patients with chronic leg ischemia. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30: 50-7.
55. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Ham MN, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 92: 720-6.
56. Newman AB, Shemanski L, Teri AM, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 538-45.
57. Dormandy JA, Creager MA. Ankle: arm blood pressure index as a predictor of atherothrombotic events: evidence from CAPRIE. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 1-128. Abstract 4.
58. Duprez D. HOPE brings hope for the use of the ankle-brachial index as cardiovascular risk marker. *Europ Heart J* 2004; 25: 1-2.
59. Östergren J, Sleight P, Dagenais G, Danis K, Bosch J, Oilong Y, et al, for the HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Europ Heart J* 2004; 25: 17-24.