

Povečana debelina intime in medije in znižani gleženjski indeks pri bolnikih po prebolelem infarktu miokarda

Increased carotid intima-media thickness and low ankle brachial index in patients after acute myocardial infarction

Blaž Mlačak,¹ Tanja Mišmaš,¹ Matej Kolenc,² Rok Blagus,³ Alenka Simonič⁴

¹ Zdravstveni dom Metlika, Metlika

² Splošna bolnišnica Novo mesto, Novo mesto

³ Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

⁴ Zdravstveni dom Novo mesto, Novo mesto

**Korespondenca/
Correspondence:**
Blaž Mlačak, e: blaz.mlacak@siol.net

Ključne besede:
ateroskleroza; karotidne arterije; periferna arterijska bolezen; debelina intime in medije; dejavniki tveganja

Key words:
atherosclerosis; carotid arteries; peripheral arterial disease; intima media thickness; risk factors

Prispelo: 6. 11. 2017
Sprejeto: 22. 6. 2018

Izvleček

Izhodišče: Zvečana debelina intime in medije (DIM) na karotidnih arterijah in znižani gleženjski indeks (GI) veljata za zgodnja kazalnika ateroskleroze. Cilj raziskave je bil ugotoviti pomen DIM na karotidnih arterijah in GI kot kazalnika ateroskleroze pri bolnikih s prebolelim akutnim miokardnim infarktom (AMI).

Metode: Raziskali smo dve skupini preiskovancev. V testni skupini je bilo 50 bolnikov s prebolelim AMI med 38. in 78. letom starosti, od tega 32 moških in 18 žensk. Kontrolna skupina, ki je imela tudi 50 preiskovancev brez ishemične bolezni srca, je bila primerljiva s testno po starosti, spolu in kraju bivanja. Meritve debeline intime in medije so bile izvedene z B-ultrazvočnim prikazom z visoko resolucijo, in sicer na zadnji steni na treh različnih mestih karotidnega žilja: v področju skupne karotidne arterije 1 cm pod začetkom razcepišča in v področju bulbosa in notranje karotidne arterije 1 cm za razcepiščem. Periferno arterijsko bolezen (PAB) na spodnjih udih, gleženjski indeks je bil 0,9 ali manj, smo ugotavljali z merjenjem sistoličnega krvnega tlaka z ultrazvočnim dopplerskim detektorjem.

Rezultati: V testni skupini je imelo 32 (64 %) preiskovancev maksimalno zadebelitev intime in medije nad 0,9 mm, medtem ko je bila v kontrolni skupini pri 16 (32 %) preiskovancih ugotovljena DIM nad 0,9 (p < 0,05). Povprečna DIM pri preiskovancih s prebolelim AMI (mediana 0,85, interkvartilni razmik (0,72–0,95) je bila v primerjavi s kontrolno skupino 0,74 (0,67–0,86) statistično značilno večja (p < 0,05). Bolniki z AMI in PAB so imeli pomembno večjo DIM 0,93 (0,86–1,03) v primerjavi z bolniki z AMI in brez PAB 0,73 (0,65–0,84), (p < 0,001). Razlika v DIM med bolniki z AMI z dvigom ST-veznice (STEMI), 0,84 (0,70–0,96), in bolnikov z AMI brez dviga ST-veznice (NSTEMI), 0,89 (0,79–0,95), ni bila statistično značilna. PAB smo ugotovili pri 24 (48 %) bolnikih s prebolelim AMI in pri 10 (20 %) preiskovancih kontrolne skupine (p < 0,05).

Zaključek: Bolniki s prebolelim AMI so imeli pomembno večjo debelino intime in medije in večjo prevalenco PAB v primerjavi s kontrolno skupino. Pri preiskovancih testne in kontrolne skupine smo ugotovili zvečano debelino intime in medije ter znižan gleženjski indeks kot kazalnika ateroskleroze.

Abstract

Background: Increased intima-media thickness (IMT) of the carotid arteries and the ankle-brachial pressure index (ABI) are generally considered an early marker of atherosclerosis. The aim of this study was to assess the frequency of subjects with low ABI and an increased IMT as markers of atherosclerosis in a group of patients after myocardial infarction.

Methods: The test group included 50 patients after myocardial infarction (AMI), 32 males and 18 females aged between 38 and 78 years. The control group consisted of 50 subjects without

ischaemic heart disease, who were comparable to the test group by age, gender and place of residence. High-resolution ultrasonography for the non-invasive measurement of IMT on the far wall at three different sites of the carotid arteries (the common carotid artery, carotid bifurcation, and internal carotid artery) has been used. Peripheral arterial disease (PAD) was diagnosed in the lower extremities by means of Doppler ultrasound (ABI \leq 0.9).

Results: The patients after myocardial infarction (IMT = median 0.85, interquartile range 0.72–0.95) compared to the subjects in the control group (IMT = 0.74, IQR 0.67–0.86) had significantly increased IMT ($p < 0.05$). The group of patients with AMI and PAD had significantly higher IMT, 0.93(0.86–1.03) in comparison with the group of patients with AMI and without PAD, 0.73(0.65–0.84) $p < 0.001$. The difference in IMT between patients with ST-elevation AMI (STEMI), 0.84 (0.70–0.96) and patients with non-ST-elevation AMI (NSTEMI), 0.89 (0.79–0.95) was not significant. The peripheral arterial disease was diagnosed in 24 (48 %) of patients after myocardial infarction and in 10 (20 %) of the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: Our study has demonstrated that increased carotid IMT and PAD are frequently present in patients after myocardial infarction. The subjects of the test and control group had an increased IMT and asymptomatic PAD.

Citirajte kot/Cite as: Mlačak B, Mišmaš T, Kolenc M, Blagus R, Simonič A. Povečana debelina intime in medije in znižani gleženjski indeks pri bolnikih po prebolelem infarktu miokarda. Zdrav Vestn. 2018;87(7–8):324–34.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2664

1. Uvod

Ateroskleroza je kronična vnetno-degenerativna bolezen, ki je s svojimi zapletmi na arterijah, kot so miokardni infarkt in ishemična možganska kap, poglavitni vzrok smrti v deželah razvitega sveta (1,2). Tabele koronarne ogroženosti, ki izhajajo iz rezultatov Framinghamske raziskave ob upoštevanju klasičnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo, se niso izkazale za dovolj učinkovite in občutljive za prepoznavanje ogroženih oseb oziroma napoved usodnih srčno-žilnih dogodkov. Zadebelitev oziroma povečana debelina intime in medije (DIM) je najzgodnejša merljiva morfološka sprememba arterijske stene v procesu aterogeneze, zato na splošno velja za kazalnika ateroskleroze (3–5). Glede na dejstvo, da je zvečana DIM poleg ateroskleroze lahko posledica bohotenja gladkih mišičnih celic in vezivnega tkiva kot odgovor na zvečani pretok, nateg arterijskega zidu ali preoblikovanja pri

zvečanju premera žilne stene so si mnenja o napovedni vrednosti zvečane DIM za srčnožilne zaplete nasprotujoča (4,6).

Gleženjski indeks (GI), 0,9 ali manj, ki ima 90-odstotno občutljivost in 100-odstotno specifičnost je neinvazivna metoda za ugotavljanje hemodinamsko pomembnih zožitev na arterijah spodnjih udov oziroma periferne arterijske bolezni (PAB). Omogoča razpoznati osebe z zvečano srčnožilno ogroženostjo in je tudi dober napovednik zvečane umrljivosti pri prizadetih osebah (3,7,8). V preteklosti so v številnih epidemioloških raziskavah ugotavljali incidenco miokardnega infarkta in možganske kapi pri preiskovancih s povečano DIM zato, da bi izboljšali napovedi srčnožilnih dogodkov (9,10,11). V presečnih študijah so ugotovili razliko v prevalenci dejavnikov tveganja in predkliničnih morfoloških sprememb na karotidih in arterijah nog med bolniki s prebolelim miokardnim

infarktom (AMI) in pri osebah brez klinično zaznavne ishemične bolezni srca. Ob tem so redke raziskave preučevale razliko v pogostosti zvečane DIM med bolniki z dvigom ST-veznice, STEMI in spustom ST-veznice, NSTEMI in miokardnim infarktom. V naši raziskavi smo želeli ugotoviti, ali obstaja razlika v DIM in prevalenci PAB med bolniki s AMI, z dvigom ST-veznice, STEMI ter spustom ST-veznice NSTEMI, (testna skupina) in preiskovancih brez klinično zaznavne bolezni srca, (kontrolna skupina). Cilj raziskave je ugotoviti prevalenco, pogostost teh kazalnikov ateroskleroze pri bolnikih s prebolelim AMI ter razliko v DIM med bolniki z miokardnim infarktom s STEMI in z NSTEMI.

2. Preiskovanci in metode

V presečni raziskavi, ki je potekala od oktobra 2015 do februarja 2016, smo v testno skupino vključili 50 bolnikov s prebolelim akutnim miokardnim in-

farktom (AMI) med 38. in 78. letom starosti, od tega 32 moških in 18 žensk. Vsi preiskovanci so bili hospitalizirani na internem oddelku Splošne bolnišnice v Novem mestu in so jih po odpustu kontrolirali internist in osebni zdravnik ob rednem jemanju zdravil. Skupino s prebolelim AMI smo za potrebe raziskave razdelili na podskupino bolnikov z dvigom ST-veznice (STEMI), ki je štela 30 preiskovancev, in podskupino brez dviga ST-veznice (NSTEMI) z 20 preiskovanci. Od hospitalizacije zaradi prvič ugotovljenega AMI in časa meritev je preteklo od 1–12 let, povprečno 4,7 let. Uporabili smo metodo primerjanja vezanih parov tako, da je v kontrolni skupini bilo tudi 50 preiskovancev. Vsakemu bolniku s prebolelim AMI smo našli njegov par, najbližjega soseda brez klinično zaznavne ishemične bolezni srca ali cerebrovaskularne bolezni in približno iste starosti (± 2 leti), spola ter kraja bivanja. Skupini sta bili primerljivi po starosti, spolu in kraju bivanja. V raziskavi smo upoštevali

Tabela 1: Dejavniki tveganja in zdravila pri bolnikih s prebolelim miokardnim infarktom (AMI) in v kontrolni skupini.

Spremenljivka	AMI (N = 50)	Kontrola	Vrednost p
Starost (leta)	65,7 (10,3)	64 (11,1)	N.S.
Hipertenzija (N)	46 (92 %)	37 (74 %)	< 0,01
Hiperholesterolemija (N)	43 (86 %)	22 (44 %)	< 0,001
Diabetes (N)	16 (32 %)	3 (6 %)	< 0,001
Zvečani fibrinogen (N)	27 (54 %)	16 (32 %)	< 0,01
Družinska obremenjenost (N)	27 (54 %)	14 (28 %)	< 0,01
Kajenje (N)	8 (16 %)	12 (24 %)	N.S.
Indeks telesne mase > 25 kg/m ² (N)	42 (84 %)	36 (72 %)	N.S.
Inhibitorji ACE (N)	43 (86 %)	22 (44 %)	< 0,01
β -bloktorji (N)	49 (98 %)	7 (14 %)	< 0,001
Statini (N)	48 (96 %)	11 (22 %)	< 0,001
Antiagregacijska zdravila (N)	50 (100 %)	6 (12 %)	< 0,001

načela Helsinške deklaracije in Kodeks etike slovenskih zdravnikov. Vsi preiskovanci so bili seznanjeni z potekom raziskave in so podali pisno privolitev za sodelovanje. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko RS, dne 29. 11. 2014 (sklep št. 27/12/14).

Pri vseh preiskovancih smo opravili ultrazvočno preiskavo B-mode s sondo 10 MHz na aparatu Medison-EKO 7. Vse meritve na zadnji steni arterije je opravljal en preiskovalec po uveljavljanju standardnem protokolu. Merjenje debeline intime in medije (DIM) karotidnih arterij z ultrazvočno napravo smo opravili na levi in desni strani vratu, na treh različnih segmentih karotidnega žilja: v področju skupne karotidne arterije 1 cm pod začetkom razcepišča, v področju bulbosa in v notranji karotidni arteriji 1 cm za razcepiščem (3,12). Povprečje vseh opravljenih meritev na levi in desni strani, skupaj 6, smo uporabili pri statistični analizi (povprečna DIM). V analizi smo upoštevali tudi maksimalno DIM kot največjo izmerjeno vrednost DIM od 6 opravljenih meritev pri vsakem preiskovancu. PAB na spodnjih udih smo diagnosticirali z ultrazvočnim dopplerskim detektorjem Meda Sonics, model BF 4A. Sistolični tlak na nadlahti smo merili z živosrebrnim tlakomerom po Riva-Rocciju, medtem kot smo tlak na arterijah stopala merili z ultrazvočnim dopplerskim detektorjem. Za patološko vrednost pri PAB smo določili vrednost gleženjskega indeksa (GI) 0,9 ali manj (7,12).

Merila za povišani krvni tlak so bila, kakor sledi. Kot povišani krvni tlak smo opredelili, če je sistolični krvni tlak znašal 140 mmHg ali več, za povišani diastolični tlak pa tlak, ki je znašal 90 mmHg ali več. V raziskavo smo vključili samo registrirane bolnike z diabetesom. Med kadilce smo uvrstili vse osebe, ki kadijo, ne oziraje se na število pokajenih cigaret

na dan. Debelost smo določili s pomočjo indeksa telesne mase (ITM) tako, da se v skupino z zvečano telesno težo uvrščajo osebe z vrednostjo indeksa, večjo od 24 kg/m^2 . Kot hiperholesterolemijo smo opredelili raven skupnega holesterola, večjo od 5,2 mmol/L, medtem ko smo raven fibrinogena v plazmi nad 3,4 g/L ocenili za povečano (13). Osebe, ki so z zdravili znižale raven holesterola v krvi in so imele v času meritve vrednosti holesterola pod 5 mmol/L, smo tudi uvrstili v skupino preiskovancev s hiperholesterolemijo. Za dedno obremenjeno osebo smo imeli, če je ožji družinski član (oče, mati, stari oče, stara mama, stric, teta) preiskovanca v preteklosti utrpel miokardni infarkt ali možgansko kap ali gangreno in amputacijo uda pred 65. letom starosti.

V statistični analizi so podatki za številske spremenljivke prikazani kot povprečje (standardni odklon) oziroma mediana (interkvartilni presledek), kot je bilo ustrezno. Razlike med testno in kontrolno skupino smo za številske spremenljivke testirali s testom *t* za dva neodvisna vzorca oziroma s testom Mann-Whitney, kot je pač ustrezalo. Normalnost porazdelitve smo preverili s testom Shapiro-Wilk. Podatki za opisne spremenljivke so prikazani kot absolutne frekvence (%). Razliko med testno in kontrolno skupino smo testirali s testom hi-kvadrat z uporabo Yatesovega popravka. Razliko med skupinami, določenimi glede na AMI in PAB (skupaj 4 skupine), smo testirali s testom Kruskal-Wallis. Prej načrtovane naknadne primerjave med pari skupin smo opravili s testom Mann-Whitney; skupaj smo opravili 4 primerjave, vrednosti *p* pa smo popravili po metodi Bonferroni-Holm. Vrednost *p*, ki je bila manjša od 0,05, smo upoštevali kot statistično pomembno. Analiza je bila opravljena s programom R za statistične izračune (R verzija 3.0.3.) (14).

3. Rezultati

V Tabeli 1 so prikazani dejavniki tveganja za aterosklerozo in farmakološko zdravljenje pri preiskovancih po prebolelem infarktu miokarda pri testni in kontrolni skupini. Pri preiskovancih testne skupine so bili pomembno pogosteje zastopani kot pri kontrolni skupini naslednji dejavniki tveganja: hipertenzija (92 % : 74 %, $p < 0,01$), hiperholesterolemija (86 % : 44 %, $p < 0,001$), zvečani fibrinogen (54 % : 32 %, $p < 0,01$), pozitivna družinska anamneza, dednost (54 % : 28 %, $p < 0,01$).

Povprečna DIM (0,85, (0,72–0,95)) v testni skupini je bila pomembno večja v primerjavi s povprečno DIM (0,74, (0,67–0,86)) v kontrolni skupini ($p < 0,05$). Hkrati nismo ugotovili razlike v maksimalni DIM med testno 0,95 (0,84–1,18) in kontrolno skupino 0,83 (0,78–0,98) (Tabela 2). V testni skupini je imelo 32 (64 %) preiskovancev maksimalno izmerjeno DIM nad 0,9 mm, medtem ko je v kontrolni skupini 16 (32 %) preiskovancev imelo največjo izmerjeno DIM nad 0,9 mm ($p < 0,01$). Testirali smo razliko v povprečni DIM med skupinama I (AMI = da, PAB = da), II (AMI = da, PAB = ne), III (AMI = ne, PAB = da), IV (AMI = ne, PAB = ne) (Tabela 3). Test je pokazal, da obstaja statistično pomembna razlika v povprečni DIM med skupinama ($p < 0,05$).

Z dodatnim preverjanjem razlik med skupinama se je pokazala statistično pomembna razlika v povprečni DIM med skupinama I (AMI = da, PAB = da) in II (AMI = da, PAB = ne), ($p < 0,001$) ter skupinama I (AMI = da, PAB = da) in IV (AMI = ne, PAB = ne), ($p < 0,001$). Ni statistično pomembne razlike v povprečni in maksimalni DIM med skupino STEMI z infarkt in skupino NSTEMI z infarkt (Tabela 4). Znižani gleženjski indeks oziroma PAB smo ugotovili pri 24 (48 %) bolnikih s prebolelim AMI in pri 10 (20 %) preiskovancih kontrolne skupine ($p < 0,05$). V testni skupini je imelo 9 (18 %) preiskovancev prvi stadij, 13 (26 %) drugi stadij in 2 (4 %) tretji stadij PAB po Fontainu. Hkrati je imelo v kontrolni skupini 8 (16 %) prvi stadij in 2 (4 %) preiskovancev drugi stadij PAB po Fontainu.

4. Razpravljanje

V naši presečni študiji smo ugotavljali pogostost kazalnikov ateroskleroze oziroma oseb z znižanim GI in zvečano DIM na karotidnih arterijah v testni in kontrolni skupini. Ugotovili smo statistično pomembno večjo povprečno DIM in število oseb z znižanim GI pri preiskovancih s prebolelim AMI v primerjavi s skupino preiskovancev brez klinično zaznavne ishemične bolezni srca. Hkrati nismo ugotovili razlike v povprečni in

Tabela 2: Povprečna in maksimalna debelina intime in medije karotidnih arterij pri bolnikih s prebolelim akutnim miokardnim infarkt (AMI), (N = 50) in pri kontrolni skupini (N = 50).

Debelina intime in medije (mediana in interkvartilni razpon), v mm	Vsi preiskovanci	AMI	Kontrolna skupina	Vrednost p
Povprečna vrednost	0,80 (0,69–0,90)	0,85* (0,72–0,95)	0,74* (0,67–0,86)	0,035
Maksimalna vrednost	0,92 (0,79–1,06)	0,95* (0,84–1,18)	0,83* (0,78–0,98)	0,052

maksimalni DIM med osebami z infarktom s STEMI in z NSTEMI. Tudi razlika v maksimalno izmerjeni DIM med testno in kontrolno skupino ni bila statistično pomembna. Ko smo preiskovance testne in kontrolne skupine razdelili v 4 skupine glede na prisotnost hemodinamsko pomembne stenoze na koronarnih in perifernih arterijah, smo ugotovili, da je povprečna DIM največja v skupini preiskovancev, ki so imeli hkrati AMI in PAB, in je bila pomembno večja v primerjavi z ostalimi skupinami (Tabela 3). Največjo povprečno DIM v skupini preiskovancev z AMI in PAB razlagamo z dejstvom, da sta AMI in PAB neodvisna dejavnika tveganja za nastanek aterosklerotičnih zapletov. Njuna hkratna prisotnost poveča možnosti za ponovne srčnožilne dogodke (3,7). Pričakovali bi najmanjšo DIM v skupini brez AMI in brez PAB, torej pri preiskovancih brez klinično zaznavnih aterosklerotičnih zapletov, vendar so tudi pri preiskovancih te skupine prisotni številni dejavniki tveganja, ki lahko vplivajo na proces aterogeneze oziroma zadebelitev intime in medije karotidnih arterij. To potrjuje

dejstvo, da smo v skupini brez AMI ugotovili tako bolnike s PAB kot tudi tiste z DIM nad 0,9 mm. Za natančno ugotavljanje prizadetosti koronarnih arterij pri preiskovancih v tej skupini bi bilo potrebno cikloergometrijsko testiranje in koronarografija. Našo domnevo podpira dejstvo, da je popolna zapora native koronarne arterije, ki se razvije s postopno rastjo aterosklerotične lehe ob hkratnem zvečanju kolateralnega obtoka, lahko nerazpoznana, če je bodisi netipična ali brez simptomov (1,2). Na drugi strani pa povečana DIM, ki je posledica ateroskleroze in tudi s starostjo oz. hipertenzijo povzročena hipertrofija medije, ni nujno napovednik razpoka nestabilnega plaka, ki povzroči aterotrombozo (4,6). STEMI nastane zaradi erozije ali razpoka aterosklerotične lehe koronarne arterije, na kateri nastane krvni strdek, ki praviloma popolnoma zapre svetlino koronarne arterije ob odsotnosti zadostnega kolateralnega pretoka iz prehodnih arterij na distalne dele povirja prizadete arterije. Zato bi pri teh bolnikih pričakovali nižje vrednosti DIM kot pri bolnikih z NSTEMI, pri katerih je ishemia v povir-

Tabela 3: Debelina intime in medije karotidnih arterij pri štirih skupinah preiskovancev I (AMI = da, PAB = da), II (AMI = da, PAB = ne), III (AMI = ne, PAB = da), IV (AMI = ne, PAB = ne).

Število	AMI		Kontrola	
	24	26	10	40
Debelina intime in medije (mediana in interkvartilni razponi) v mm	PAB = DA 0,93 (0,86–1,03)	PAB = NE 0,73 (0,65–0,84)	PAB = DA 0,75 (0,66–0,82)	PAB = NE 0,74 (0,68–0,86)

$p < 0,001$ $p = 1,00$
 $p = 1,00$
 $p < 0,001$

AMI = akutni miokardni infarkt; PAB = periferna arterijska bolezen

ju tarčne koronarne arterije posledica kombinacije različnih mehanizmov, kot so povečevanje stabilnega aterosklerotičnega plaka, tromboza in vnetje plaka ter spazmi koronarne arterije. V naši raziskavi smo pri bolnikih z NSTEMI ugotovili večje vrednosti DIM, vendar te razlike niso bile statistično pomembne. Domnevamo, da bi raziskave na skupinah, primerljivih po starosti in spolu, z večjim številom bolnikov s STEMI in z NSTEMI z večjo verjetnostjo potrdile ali ovrgle našo predpostavko.

Rezultati naše raziskave so pokazali pomembno večjo pogostost PAB in GI manjši od 0,9 pri preiskovancih s prebolelim AMI v primerjavi s kontrolno skupino. Rezultati se ujemajo z izsledki raziskav drugih avtorjev, ki so ugotovili večjo prevalenco PAB pri bolnikih po miokardnem infarktu ali možganski kapi, saj gre v teh primerih za kopičenje številnih dejavnikov tveganja pri posamezniku, ki povzročijo prizadetost arterij v celotnem organizmu (15,16). Naša raziskava je ugotovila povečano DIM na karotidnih arterijah pri bolnikih s prebolelim AMI in PAB, kar posredno kaže, da je znižani GI pomemben kazalnik ateroskleroze. Raziskave pri nas in v svetu so pokazale, da sta povečana DIM in znižani GI kot kazalnika ateroskleroze tesno povezana s prisotnostjo dejavnikov tveganja za aterosklerozo, njihovim številom in s trajanjem, ter da obstaja močna pove-

zava med celokupno srčno-žilno ogroženostjo in izraženostjo predkliničnih funkcijskih in morfoloških sprememb arterijske stene. Mnenja o napovedni vrednosti DIM kot dejavniku tveganja za nastanek srčnožilnih dogodkov, kot sta miokardni infarkt in možganska kap, niso enotna (15,16).

V raziskavi ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) so ugotovili, da je povečana DIM povezana z 2- do 4-krat zvečanim tveganjem za koronarne srčne dogodke (17), medtem ko metaanalize presečnih in prospektivnih študij niso ugotovile pomembno večje napovedne vrednosti zvečane DIM za srčnožilne zaplete v primerjavi s Framinghamskimi tablicami koronarne ogroženosti. Ugotovljena dodatna napovedna vrednost za prihodnje srčnožilne dogodke je bila majhna, klinično neznačilna (9,18,19). Gleženjski indeks, manjši od 0,9, je kazalnik generalizirane ateroskleroze in dejavnik tveganja za nastanek aterosklerotičnih zapletov, kot so miokardni infarkt, ishemična možganska kap ter srčnožilna smrt. Z določanjem GI pri osebah brez simptomov, prvi stadij PAB po Fontainu, lahko odkrijemo tiste posameznike, ki že imajo aterosklerotično bolezen s hemodinamsko pomembno zožitvijo žilne svetline nad 70 %, pri katerih je preživetje dolgoročno močno ogroženo (20,21). Opravljene raziskave so pokazale, da

Tabela 4: Povprečna in maksimalna debelina intime in medije karotidnih arterij pri bolnikih s prebolelim miokardnim infarktom STEMI (N = 30) in NSTEMI (N = 20).

Debelina intime in medije (mediana in interkvartilni razpon), v mm	NSTEMI	STEMI	Vrednost p
Povprečna vrednost	0,89 (0,77–0,95)	0,84 (0,70–0,96)	0,579
Maksimalna vrednost	1,00 (0,90–1,23)	0,92 (0,85–1,15)	0,501

je GI, manjši od 0,9, eden od najpomembnejših in od drugih dejavnikov tveganja neodvisen napovednik srčnožilnih dogodkov (21,22). V slovenski 5-letni intervencijski študiji PID-PAD so dokazali, da vplivanje na dejavnike tveganja za aterosklerozo zmanjšuje pogostost srčnožilnih dogodkov. Pri preiskovancih z znižanim GI miokardni infarkt in možganska kap nista vodilna vzroka smrti (23). Rezultati dosedanjih prospektivnih raziskav kažejo, da imajo preiskovanci z znižanim GI nižjo 5-,10- in 15-letno verjetnost preživetja. Znižani GI kot kazalnik asimptomatske PAB omogoča razpoznati osebe z zvečano srčnožilno ogroženostjo in je tudi dober napovednik prihodnjih srčnožilnih dogodkov (16,24). Enostavna meritev sistoličnih tlakov na rokah in nogah z ultrazvočnim dopplerskim detektorjem torej daje pomembne podatke o stanju splošne srčnožilne ogroženosti (22,23). V raziskavi slovenskih avtorjev, ki je ugotavljala zgodnje kazalnike ateroskleroze pri bolnikih po prebolelem infarktu, mlajših od 50 let, se GI ni izkazal kot primeren kazalnik generalizirane ateroskleroze. To so pojasnili z dejstvom, da GI ni dovolj občutljiv kazalnik zgodnjih morfoloških sprememb na arterijski intimi, saj GI, nižji od 0,9, kaže na že več kot 75-odstotno zožitev žilne svetline in pomeni že napredovali stadij ateroskleroze (25). Ugotovitve drugih raziskav, da je povečana DIM kazalnik ateroskleroze, se ujema z rezultati naše raziskave, ki je pokazala, da je zvečana DIM pogosteje prisotna pri osebah s prebolelim AMI in hkratno prisotnostjo PAB (26,27). V tem je primeru povečana DIM lahko najzgodnejši stadij ateroskleroze, ki se pozneje preoblikuje v aterosklerotično leho. Pogosteje sta zadebelitev intimе in medije ter plak dve različici fenotipa z različno biološko in genetsko kontrolo, saj se leha praviloma razvija »na novo« in ne

na zadebeljeni intimi (5,10,27). Dejstvo je, da je zadebelitev intimе in medije prva strukturna sprememba arterijske stene v procesu aterogeneze, ki jo lahko diagnosticiramo z neinvazivno ultrazvočno preiskavo. Poleg aterosklerotičnega procesa zadebelitev notranjih plasti arterije je lahko posledica bohotenja gladkih mišičnih celic in vezivnega tkiva v tuniki mediji kot odgovor na zvečani pretok, nateg arterijskega zidu pri hipertenziji ali preoblikovanju arterije pri zvečanemu premeru žilne svetline (4,28,29). Dandanes ni mogoče zanesljivo ločiti s pomočjo neinvazivnih diagnostičnih preiskav med aterosklerotično in z drugimi vzroki pogojeno zadebelitev intimе in medije. Domnevamo, da bi pri osebah z aterosklerotično povzročeno zadebelitvijo intimе in medije ob prisotnosti dejavnikov tveganja za aterosklerozo ugotovili večjo incidenco aterosklerotičnih zapletov na srčnožilnem sistemu v opazovalnem obdobju v primerjavi z osebami z neprizadetimi arterijami. V praksi je težko spremljati incidenco srčnožilnih zapletov pri osebah z zvečano DIM na arterijah, ker pri osebah z zvečano koronarno ogroženostjo in zgodnjo aterosklerozo z nefarmakološkimi ukrepi in z zdravili vplivamo na naravni potek aterogeneze (29). Večina raziskovalcev meni, da ima prisotnost aterosklerotičnih plakov, predvsem nestabilnih s tankim pokrovom in veliko v jedro plaka vnesenih lipidnih vložkov pomembno napovedno vrednost za nastanek srčnožilnih dogodkov (27,28). Na podlagi rezultatov naše raziskave in številnih prospektivnih epidemioloških raziskav sklepamo, da sta povečana DIM karotidnih arterij in znižani GI ob prisotnosti aterosklerotičnih plakov kazalnika ateroskleroze in predstavljata dodatno vrednost za napoved srčnožilnih dogodkov (30-32). Čeprav Ameriško združenje za kardiologijo v Smernicah za oceno

kardiovaskularnega tveganja iz leta 2013 ne priporoča rutinskih meritev DIM v klinični praksi (33), Polak in sodelavci (34) navajajo izboljšanje napovedne vrednosti DIM za prihodnje srčnožilne dogodke ob upoštevanju z raziskavami pridobljenje normativne vrednosti DIM za skupno in notranjo karotidno arterijo, ki so specifične za posamezno etnično skupino, starost in spol. Za potrditev teh rezultatov so potrebne longitudinalne epidemiološke raziskave na populacijah iz različnih geografskih področij in različne etnične pripadnosti ob uporabi enotnih priporočil za ugotavljanje DIM in drugih morfoloških sprememb na notranjosti arterij.

Naša raziskava ima številne omejitve. Raziskava je presečna in ne omogoča ugotavljanja incidence aterosklerotičnih zapletov pri posameznih skupinah preiskovancev z različno stopnjo koronarne ogroženosti. Druga pomanjkljivost je majhno število preiskovancev, saj ugotovljene razlike na majhnem vzorcu lahko postanejo statistično pomembne na vzorcu z velikim številom preiskovancev. Hkrati posamezne visoke vrednosti izmerjenih spremenljivk pomembno vplivajo na povprečje oziroma vrednosti statističnih parametrov. Vsi bolniki po prebolelem infarktu ter številni preiskovanci kontrolne skupi-

ne jemljejo statine, antihipertenzivna in antiagregacijska zdravila, ki lahko vplivajo na proces aterogeneze in s tem na meritve določenih spremenljivk. Vsi preiskovanci testne in kontrolne skupine so iz ozkega geografskega področja s podobnimi socialno-ekonomskimi značilnostmi in življenjskim slogom, kar izključuje etični vpliv na DIM oziroma zaplete ateroskleroze. Izsledki raziskave veljajo za populacijo ozkega geografskega področja, ki je starejša nad 50 let.

5. Zaključki

Zvečana debelina intime in medije ter znižani gleženjski indeks sta kazalnika ateroskleroze, ki sta pogostejše prisotna pri bolnikih s prebolelim AMI. Nakazano povezavo med povečano DIM in miokardnim infarktom NSTEMI je potrebno raziskati na večjih skupinah preiskovancev.

6. Zahvala

Zahvaljujemo se prof. dr. M. Šaboviču iz KO za žilne bolezni za strokovno pomoč in nasvete, ki so poleg tehtnih pripomb in navodil recenzentov pomembno vplivali na končno podobo prispevka.

Literatura

- Mrak M, Bunc M. Kronične popolne zapore koronarnih arterij: klinični pomen in perkutano zdravljenje. *Med Razgl.* 2014;53(3):319–34.
- Choi SY, Park JS. The comparison of carotid artery intima media thickness and plaque characteristics between patients with ST-elevation myocardial infarction and coronary artery chronic total occlusion. *Bio-medical Science Letters.* 2015;21(4):198–207.
- Poredoš P, Poredoš P, Visnovič – Poredoš A. Pomen odkrivanja predkliničnih oblik ateroskleroze. *Zdrav Vestn.* 2006;75:475–81.
- Rundek T, Gardener H, Della-Morte D, Dong C, Cabral D, Tiozzo E, et al. The relationship between carotid intima-media thickness and carotid plaque in the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis.* 2015 Aug;241(2):364–70.
- Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke.* 2012 Jul;43(7):1818–23.
- Amato M, Veglia F, de Faire U, Giral P, Rauramaa R, Smit AJ, et al.; IMPROVE study group. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis.* 2017 Aug;263:412–9.

7. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al.; 2011 ACCF/AHA focused update of the Guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 Guideline). A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011 Nov;124(18):2020–45.
8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al.; TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 2007 Jun;26(2):81–157.
9. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug;308(8):796–803.
10. Baroncini LA, de Castro Sylvestre L, Filho RP. Carotid intima-media thickness and carotid plaque represent different adaptive responses to traditional cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2015 Aug;9:48–51.
11. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Oct;7(10):1025–38.
12. Mlačak B, Blinc A, Pohar M, Stare J. Peripheral arterial disease and ankle-brachial pressure index as predictors of mortality in residents of Metlika County, Slovenia. *Croat Med J*. 2006 Apr;47(2):327–34.
13. Nagler M, Kremer Hovinga JA, Alberio L, Peter-Salonen K, von Tengg-Kobligk H, Lottaz D, et al. Thromboembolism in patients with congenital afibrinogenemia. Long-term observational data and systematic review. *Thromb Haemost*. 2016 Sep;116(4):722–32.
14. R Core Team. (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
15. Eikendal AL, Groenewegen KA, Anderson TJ, Britton AR, Engström G, Evans GW, et al.; USE-IMT Project Group. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years. *Hypertension*. 2015 Apr;65(4):707–13.
16. Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Ramos R, Marti R, Grau M, et al.; REGICOR Study Group. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR study. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):357–63.
17. 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 Sep;146(6):483–94.
18. Wald DS, Bestwick JP. Carotid ultrasound screening for coronary heart disease: results based on a meta-analysis of 18 studies and 44,861 subjects. *J Med Screen*. 2009;16(3):147–54.
19. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec;56(24):2006–20.
20. Cui R, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Tanigawa T, Hitsumoto S, et al.; CIRCIS investigators. Relationship between the ankle-brachial index and the risk of coronary heart disease and stroke: the circulatory risk in communities study. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(12):1283–9.
21. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF; Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):61–9.
22. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al.; The Cardiovascular Health Study Group. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Mar;19(3):538–45.
23. Blinc A, Kozak M, Šabovič M, Božič Mijovski M, Stegnar M, Poredoš P, et al. Survival and event-free survival of patients with peripheral arterial disease undergoing prevention of cardiovascular disease. *Int Angiol*. 2017 Jun;36(3):216–27.
24. Patil DR, Nikumbh SD, Roplekar K, Parulekar A. Anterior wall myocardial infarction with special reference to carotid intima media thickness, ankle brachial pressure index, and echocardiographic evaluation. *Int J Sci Stud*. 2015;3(5):167–73.
25. Eržen B, Šabovič M, Šebešljen M, Poredoš P. Endothelial dysfunction, intima-media thickness, ankle-brachial pressure index, and pulse pressure in young post-myocardial infarction patients with various expressions of classical risk factors. *Heart Vessels*. 2007 Jul;22(4):215–22.
26. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, et al.; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012 Jun;379(9831):2053–62.
27. Bartels S, Ruiz Franco A, Rundek T. Carotid intima-media thickness (cIMT) and plaque from risk assessment and clinical use to genetic discoveries. *Perspectives in Medicine*. 2012;1(1-12):139–45.
28. Polak JF, Szklo M, O'Leary DH. Associations of Coronary Heart Disease with Common Carotid Artery Near and Far Wall Intima-Media Thickness: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Sep;28(9):1114–21.
29. den Ruijter HM, Peters SA, Groenewegen KA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, et al. Common carotid intima-media thickness does not add to Framingham risk score in individuals with diabetes mellitus: the USE-IMT initiative. *Diabetologia*. 2013 Jul;56(7):1494–502.

30. Tattersall MC, Gassett A, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, et al. Predictors of carotid thickness and plaque progression during a decade: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2014 Nov;45(11):3257–62.
31. Lee S, Cho GY, Kim HS, Yoon YE, Lee SP, Kim HK, et al. Common carotid intima-media thickness as a risk factor for outcomes in Asian patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2014 Dec;30(12):1620–6.
32. Darabian S, Hormuz M, Latif MA, Pahlevan S, Budoff MJ. The role of carotid intimal thickness testing and risk prediction in the development of coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2013 Mar;15(3):306–10.
33. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al.; 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul;63(25 Pt B):2935–59.
34. Polak JF, Szklo M, O'Leary DH. Carotid intima-media thickness score, positive coronary artery calcium score, and incident coronary heart disease: The Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jan;6(1):e004612.