

Tuntud ja vähemtuntud ateroskleroosi riskifaktorid ja nende mõjustamine



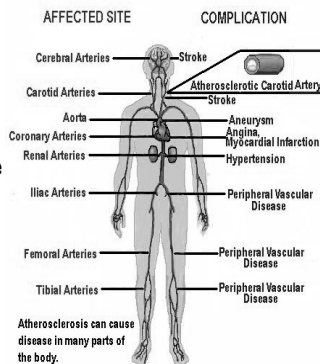
Aet Lukmann
TÜ Kliinikum
Spordimeditsiini ja taastusravi kliinik

Ateroskleroos on

- paljufaktorilise patogeneesiga mitmeid organeid ründav süsteemne, krooniline ja põletikuline haigus, mida iseloomustavad degeneratiivsed muutused ja lipiidide ning kolesterooli ekstratsellulaarne akumulatsioon.

Ateroskleroosi kliinilised avaldused

- Insult
- TIA
- Müokardi infarkt
- Stenokardia
- Perifeersete arterite haigus
 - Vahelduv lonkamine
 - rahuoleku valu
 - gangreen
 - nekroos



Preventsiooni tähendusest

- KVH on enneaegse surma peamiseks põhjuseks
- On oluline invaliidsuse põhjustaja
- Ateroskleroos areneb aastate jooksul ja on sümptomite tekkimisel tavaliselt väljendunud muutustega
- KVH tingitud surm on sageli äkksurm ja meditsiiniline abi ei pruugi olla kättesaadav
 - suremus N>M
 - 10-x regionaalsed erinevused
- KVH areng on suuresti seotud modifitseeritavate füsioloogiliste, biokeemiliste ja elustiili faktoritega
 - Üldiselt halb riskifaktorite kontroll (EuroAspire)
- Riskifaktorite mõjustamine on eriti tulemuslikult langetanud KVH haigestumust ja surevust kõrge riskiga haigetel

Tervislikud harjumused 0 3 5 140 5 3 0

- 0-Ei suitseta
- 3-Kõnnivad jala 3 km päevas/ 30 minutit mõõdukat kehalist koormust
- 5 -portsu puu- ja juurvilja iga päev
- 140-art. RR_{süst} < 140 mmHg
- 5-üldkolesterool < 5 mmol/l
- 3- LDL-lp < 3 mmol/l
- 0-ülekaalu ja diabeeti ei ole

Tuntud riskifaktorid

- Suitsetamine
 - nikotiinasendusravi, bupropioon (zyban), varenikliin (Champix)
 - suitsetamise lõpetamine ↓ KH 40-60 %
- Toitumine, ülekaal ja rasvumine
 - Ülekaal KMI 25-30 kg/m², rasvumine-KMI>30 kg/m²
 - kaal kg/pikkus m² ≤ 25
 - VÜ ♂ 94-102 cm, VÜ ♀ 80-88 cm → mitte juurde võtta!
 - Toidus rasva osakaal < 30%, millest < 1/3 on küllastatud rasvhapped
 - keedusool(NaCl) <6 g päevas
 - Regulaarne koormus vähendab tsentraalset rasva ladestumist enne kaalu alanemist
- Kehaline aktiivsus
 - 30 minutit soovtavalit enamusel nädalapäevadest
 - 1000–2000 kcal nädalas (3-5 korda, a´ 45-60 min.)
 - Nauditav kehaline tegevus

Tuntud riskifaktorid (2)

- **Arteriaalne vererõhk $\leq 135/85$ mmHg**
 - kaalu \downarrow 5kg-vererõhu \downarrow 4,4/3,6 mmHg
 - kehaline koormus \downarrow 3,5/3,2 mmHg
 - keedusool(NaCl) < 6 g päevas
 - Vererõhu väärtused seotud teiste RF (ülekaal, kehaline aktiivsus, toidu koostis)
 - Art. RR \downarrow - soodne mõju δ η , kuni 80-a.
 - Langeb insuldi, SP, neerupuudulikkuse risk, paraneb kognitiivne funktsioon
 - Efekttiivne RR kontroll on olulisem kui medikamendi valik
 - Lp (a)-seondub riskiga, geneetiline, resistentne modifitseerimisele

Tuntud riskifaktorid (3)

- **Vere lipoproteiinid**
 - üldkolesterool $\leq 5,0$ mmol/l
 - LDL-lp $\leq 2,5$ mmol/l
 - HDL-lp $> 1,0$ mmol/l δ , $> 1,2$ mmol/l η
 - Trigl $> 1,7$ mmol/l-risk tõuseb
 - vastupidine seos HDL-lp
 - Seos abdominaalse rasvumisega ja diabeediga
 - Trombogeenne toime
 - Üldkol/HDL-lp – seos riskiga
 - Lp (a)-mõjustab riski, geneetiliselt determineeritud ja raske modifitseerida
- **Diabeet ja metaboolne sündroom**
 - HbA_{1c} $\leq 6,5\%$
 - Plasma glükoos enne söömist $< 6,0$ mmol/l; pärast $< 7,5$ mmol/l
 - Art. RR $< 130/80$ mmHg
 - Üldkolesterool $< 4,5$ (4.0) mmol/l
 - LDL-kolesterool $< 2,5$ (2.0) mmol/l

Tuntud riskifaktorid (4)

- **Psühhosotsiaalsed faktorid**
 - Madal sotsiaalkonoomiline seisund
 - Sotsiaalne isolatsioon
 - Depressioon
 - Vaenulikkus
 - Kerge depressioon 31-47%, mõõdukas-tugev depressioon esineb ca 20% kardiovaskulaarse ataki läbiteinud haigetel
 - Depressioon suurendab surevuse riski 2-6 korda
- **Päriikkus**
 - Koronaarhaigus 1. astme sugulasel (KH < 55 a. mehel, < 65 a. naisel-riski tõus)
 - Lipiidfenotüüpide päriikkus 40-60%, $> 90\%$ Lp (a)
 - Dominantne fenotüüp (perekondlik hüperkolesteroleemia) on harv, kuid suurendab oluliselt KVH riski

Vähem tuntud riskifaktorid

- **1. endoteeli DF: leukotsüütide rullumine ja kleepumine**
 - Selektiinid (sP, sE) on glükoproteiinid, mis sisalduvad leukotsüütides, trombotsüütides ja endoteeli rakkudes. On seostatud ka pahaloomuliste kasvajatega.
 - sP selektiini seostatakse arterioskleroosi, ebastabiilse stenokardia, hüpertensiooni ja hüperkolesteroleemia tekke ja arenguga
- **2. leukotsüütide adhesioon ja migratsioon subendoteliaalsesse ruumi**
 - Adhesioonimolekulid (ICAM-1-intertsellulaarne adhesioonimolekul, VCAM-1-vaskulaarne adhesioonimolekul) on seotud lk kleepumise ja transendoteliaalse migratsiooniga
 - pro inflammatoorsed molekulid (interleukiinid) IL-1, IL-6, IL-18
 - TNF α

3. Lipiidilaigust intermediaarse koekahjustuseni

- Adiponektiin - adipotsüüdi-spetsiifiline proteiin
 - antiaterogeenne
 - insuliinitundlikkust suurendavate ja põletikuvastaste omadustega
 - omab võtmetähtsust arterioskleroosi arengus ja naastu rebenemises
 - eritab rasvkude ja selle kontsentratsioon on negatiivses korrelatsioonis organismi rasvasisaldusega
 - \downarrow adiponektiini tase
 - Trigl \uparrow
 - HDL \downarrow
 - naastu mahu ja lipiidide sisalduse \uparrow

4. Intermediaarsest koekahjustusest ateroosi ja fibroosnaastu tekkeni

- LDL kolesterool akumuleerub subendoteliaalsesse ruumi \rightarrow oxLDL
 - aterosklerootilise naastu formeerumine, areng ja destabilisatsioon
 - KH patsientide ox LDL tase oli tunduvalt kõrgem kui kontrollgrupil
 - Väljendunud kahjustused veresoone seinas sisaldavad oxLDL-positiivseid makrofaage \rightarrow naastu ebastabiilsus
 - vasaku vatsakese varase remodelleerumise prediktor.
 - oxLDL taseme tõusu on leitud isikutel, kellel hiljem tekkis müokardi infarkt- ja seda sõltumata LDL tasemest
 - unearterite väljendunud stenoosi korral ox LDL \downarrow
 - esineb positiivne korrelatsioon oxLDL ja angiograafiliselt tõestatud aterosklerootiliste naastude hulga vahel
 - subkliinilise ateroskleroosi progresseerumise ja oxLDL vahel positiivne seos kliiniliselt tervetel meestel
- Roheline tee \rightarrow ox LDL \downarrow**

• Intermediaarsest koekahjustusest ateroemi ja fibroosnaastu tekkeni (2)

- Lektiini sarnane oxLDL retseptor 1 (LOX-1)
- II tüüpi sekretoorne fosfolipaaas A2 (Lp-PLA2)-ensüüm, vabastab aterogeenseid isopropaane
- Glutatiooni peroksüdaas (GPx-1): kaitseb rakku oksüdatiivse kahjustuse eest.
- Müeloperoksüdaas (MPO)-ensüüm, mis seondub veresoone seinaga ja vähendab veresoones NO biosaadavust
- Maatriks metalloproteiinaasid (MMP-d): ensüümid (endoproteaasid), mis arvatakse olevat seotud ateroskleroosilise naastu ebastabiilsusega, kiire koronaararteri ahenemisega, isheemiatõve esinemisega, kõhuaordi aneurüsmi ekspansiooniga, raskema insuldi ja sagedasemate kardiovaskulaaratakkide/KV suremusega
- Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1; CCL2): on kemokiin, mis vahendab monotsüüdi/makrofaagi suunamist veresoone seinale olemasoleva ateroskleroosilise kahjustuse kohal.
 - seondub hüperlipideemiaga
 - kõrgemad AMI vs stabiilse stenokardia korral
 - sõltumatu prognostiline faktor AKS akuutses ja kroonilises faasis.

• 5. Fibroosnaastust komplitseeritud kahjustuseni

- Maksimaalsuuruses naast võib olla stabiilne või ebastabiilne
- Naastu ruptuur võib manifesteeruda AKS v. ajuinfarktina
- Pregnancy-associated Plasma Protein -A (PAPP-A)
 - metalloproteiinaas, mida peamsielt toodetakse platsentas, kuid ka fibroblastides, osteoblastides ja silelihasrakkudes
 - tähtsust ateroskleroosilise kahjustuse arengus, selle sisaldus on oluliselt suurem kahjustatud naastus võrreldes stabiilse naastuga
 - PAPP-A tase kõrgem hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kellel puuduvad ateroskleroosi kliinilised tunnused.
- CD40/CD40L ligand-transmembraanne glükoproteiin, kuulub TNF hulka.
 - Aktiveerib T ja B lümfotsüüte
 - Ekspressioon vs endoteeli rakkudes, silelihasrakkudes ja makrofaagides.
 - Seostatakse põletikuliste ja protrombootiliste protsessidega, sh trombotsüütide-monotsüütide agregatsiooniga;
 - CD40L tase seotud diabeedi tekke ja arenguga
 - Tsirkuleeriv sCD40L -koronaarstenendi stenosis

• 6. Kahjustatud naastust ruptuurini

- C-reaktiivne valk (CRP – C-reactive protein) on peamiselt hepatotsüütides sünteesitav klassikaline „ägeda faasi“ valk
- CRP määramine kõrgtundlikul meetodil (*high sensitive C-reactive protein*) võimaldab määrata CRP väärtusi, mis jäävad alla tavapärasest avastamispiiri
- CRP madalate väärtuste täpset määramist kasutatakse KV riski hindamisel erinevates kliinilistes situatsioonides
- hsCRP määramist soovitatakse
 - fataalse KVH kujunemise risk järgneva kümne aasta jooksul on >5%
 - AMI järgselt
 - AKS/PTKA järgselt
- Asümpt: hsCRP- väärtus >3 mg/L- risk müokardiinfarkti, insuldi, perifeerse vaskulaarse kahjustuse ning essentsiaalse hüpertensiooni kujunemiseks
- AMI- prognostiliselt oluline hsCRP taseme tõus >10 mg/L, stabiilse stenokardiaga haigetel >3 mg/L.
- CRP on proaterogeenne faktor kõikides ateroskleroosi etappides
- CRP korreleerub ateroskleroosi progressiooniga, kuid on kasutatav ka ravi efektiivsuse hindamisel

• 6. Kahjustatud naastust ruptuurini (2)

- Seerumi Amüloid A (SAA)
 - Tundlik põletiku indikaator, mida produtseeritakse põletiku akuutses faasis
 - Seostatakse krooniliste põletikuliste haiguste (amüloidosis, ateroskleroos, reumatoidartriit) tekke ja arenguga
- Leukotsüütide hulk
 - on kroonilise ja subakuutse põletiku tunnus
 - seondub k/v atakkide ↓
 - arterite suurema jäikusega
 - hüpertensiooni ja subkliinilise ateroskleroosiga
 - Lk ↑ on seotud suurenenud suremusega peale AMI, isegi kui hs CRP on madal
 - Seos Lk ↓ ja koronaarhaiguse regressiooni vahel

Homotsüsteiin

- Hcy-väävlit sisaldav aminohape, mis tekib aminohappe metioniini demetüülimise tulemusena
- Hüperhomotsüsteineemia põhjused:
 - Hcy ainevahetuses osalevate ensüümide geneetilised defektid
 - Vit B6, B12 ja/või foolhappe defitsiit organismis
- Homotsüsteiini tõusnud tase on nii hüpertensiooni kui ka ateroskleroosi üheks põhjuslikuks teguriks ja seega paljude kardiovaskulaarsete haiguste riskifaktoriks
- Kardiovaskulaarsete haiguste korral on Hcy tase tavaliselt mõõdukalt tõusnud, olles 12–25 µmol/L (referentsv:5–12 µmol/L)

Vitamiin D

- Vastupidine seos D-vitamiini (25(OH)D3) sisalduse ja AMI esinemise vahel
- Vit. D retseptorid silelihasrakus, kardiomyotsüütides, endoteelis
- Madala taseme tõttu
 - RAAS aktivatsioon
 - Art RR ↓
 - VV, silelihasrakkude HT
 - Sekundaarne hüperparatüreoidism
 - Insuliiniresistentsus ↓
 - Süsteemne põletik ↓
 - Klappide, müokardi ja koronaararterite kaltsifikatsioon

Lõpetuseks...



- **Taastusarst peab oskama komplekselt hinnata KVH riskifaktoreid**
- **Sekundaarne preventioon on taastusravi lahutamatu osa**
 - klassikaliste RF hoolikas jälgimine ja kujundamine
 - statiinravi
 - antioksidandid
- **KVH riskifaktorite soodsama profiili kujundamine on võimalik ja vajalik erinevates taastusravi etappides**

Allikaid

- Bonaterra GA; Zügel S, Kinscherf R: Novel Systemic cardiovascular disease Biomarkers. *Current molecular Medicine* 2010.10, 180-205.
- <http://www.kliinikum.ee/yhendlabor/Kasiraamat/Uuendatud%20peatükid/CRV-hs.pdf>
- <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/>
- European Guidelines on Cardiovascular Prevention in Clinical Practice. *EJCPR* 2007; vol 14 (suppl 2:S1-S113).
- Díez JJ, Iglesias P (March 2003). "The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease". *Eur. J. Endocrinol.* **148** (3): 293–300.
- Wang TJ et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117:503-511.



Aitäh!

