

Dr. Farkas Katalin

## Az arteriosclerosis obliterans rizikófaktorai

Az arteriosclerosis az artériák falának megvastodásával, a lumen beszűkülésével, majd elzáródásával járó megbetegedés. A folyamat patofiziológiai alapja a vasculáris remodelling. Az arteriosclerosis obliterans (AO) a megbetegedés perifériás ereken fellépő formája, mely az ellátott terület izomzatának terheléskor jelentkező hypoxiájához, a betegség progressziója esetén nyugalmi fájdalomhoz, majd bőr illetve kötőszöveti necrosis kialakulásához vezet. A megbetegedés közvetlen kiváltó oka ismeretlen, mai tudásunk szerint több tényező által kiváltott betegség. A perifériás erek megbetegedése a generalizált érbetegség egyik megjelenési formájának tekinthető, ennek megfelelően felismerésekor jelentősen nő a valószínűsége a koszorús-erek illetve az agyi nagyerek megbetegedésének.

Az utolsó évtizedek nagy epidemiológiai vizsgálatai – elsőként a Framingham study<sup>1</sup> hívták fel a figyelmet a különböző kockázati tényezők, köztis mert elnevezéssel a rizikófaktorok jelentőségére az arteriosclerosis kialakulásában. A rizikófaktor olyan állapot vagy kóros állapotot jelző laboratóriumi érték, melynek megléte esetén nagyobb a megbetegedés kialakulásának statisztikai valószínűsége abban a népességcsoportban, mely az adott kockázati tényezővel rendelkezik. Számos vizsgálat bizonyította, hogy több rizikófaktor egyidejű fennállása esetén az érbetegség kialakulásának kockázata sokszorosára nő.<sup>2</sup> Az orvostudomány fejlődésével a korábban ismert, ma már klasszikusnak tekinthető rizikófaktorok (kor, nem, dohányzás, hyperto-

nia, hypercholesterinaemia) mellett egyre több új tényező kerül felismerésre, mely önálló rizikóhordozó.<sup>3</sup> Az életkor, a nem illetve a genetikai tényezők nem befolyásolható rizikófaktorok. A többi rizikótényező nagy jelentősége abban rejlik, hogy külsőbölésükkel vagy kezelésükkel az érbetegség kialakulásának kockázatát, illetve a már kialakult betegség progresszióját jelentős mértékben csökkenteni lehet.

Az érbetegség „klasszikus” kockázati tényezői:

### Kor

Az AO előfordulásának gyakorisága a korrallal nő.

### Nem

A férfiakban az AO kialakulásának kockázata kb. 3-szor nagyobb, mint nőkben. A két nem közötti különbség a kor előrehaladtával csökken, mivel nőkben a menopauzát követően az érbetegség rizikója ugrásszerűen növekszik.<sup>4</sup> A nők alacsony cardiovascularis rizikója az ösztrogének hatásával hozható összefüggésbe.

### Dohányzás

A dohányzás minden életkorban növeli a cardiovascularis betegségek gyakoriságát. 65 éves kor alatt a dohányzóknál a gyakoriság 100 %-kal nő. A kockázatnövekedés arányos a naponta elszívott cigaretták számával, és annál nagyobb, minél fiatalabb életkorban kezdte az egyén a dohányzást. A dohányzás vascularis károsító hatásában több tényező is szerepet játszik. A dohányfüst nikotintartalma mellett a hatásban részt vesznek a széndioxid, szénmonoxid, ciánhidrogén és különféle arzénszármazékok. A kialakuló endotheliális diszfunkció mellett a nikotin fokozza a szimpatikus tónust, csökkenti a vér heparin szintjét, csökkenti az endothelsejtek PGI<sub>2</sub> szintézisét, ezáltal fokoz-

za a thrombocytá aggregációt. A dohányzás hatására nő a vasoconstrictor hatású endothelin felszabadulása és a szabadgyökök termelése is. A dohányzás növeli a plasma fibrinogénszintjét, az LDL-koleszterin oxidációját és csökkenti a HDL-koleszterin szintet, ezáltal befolyásolja az arteriosclerosis egyéb önálló rizikófaktorait, tovább növelve a betegség kockázatát.<sup>5</sup> A dohányzás az érrendszeri megbetegedés minden formájában fokozza a rizikót, de kiemelt jelentősége van az arteriosclerosis obliteransban, ahol az első helyen áll a kockázati tényezők sorában. Nem érbeteg kontroll csoporttal történt összehasonlításban a dohányzóknál 16-szoros, a korábban dohányzóknál 7-szeres volt az obliteratív érbetegség rizikója a nem dohányzóknál képest.<sup>6</sup> Ez az eredmény arra utal, hogy a dohányzástól való leszokás ugyan több, mint felére csökkenti a rizikót, de az még így is többszöröse a soha nem dohányzóknak.

### Hypertonia

A hypertoniáról régóta ismert, hogy növeli a cardiovascularis betegségek kockázatát. Az epidemiológiai vizsgálatok azt igazolták, hogy a hypertoniának a stroke kockázatában van elsődleges szerepe, és a HOT vizsgálattal az is igazolható volt, hogy a diastolés vérnyomás csökkentésével a stroke rizikója is fokozatosan csökken. Hasonlóképpen bizonyított a hypertonia jelentősége a coronariabetegség vonatkozásában is. Az AO rizikójában a hypertonia szerepe kisebb, bár előfordulása az obliteratív érbetegségben szenvedőkön szignifikánsan gyakoribb.<sup>7</sup> Egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy az obliteratív érbetegség típusának kialakulásában szerepet játszik a hypertonia, mivel az aortoiliacalis illetve femoropoplitealis szegmenteket érintő betegségekben kulcsfontosságú rizikótényezőnek bizonyult a do-

Dr. Farkas Katalin  
Szent Imre Kórház,  
I. Belgyógyászat  
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.

hányzás mellett. Distalis típusú (tibioperonealis) betegségben a hypertonia csak nőkben növelte szignifikánsan a betegség rizikóját, míg férfiakban a diabetes mellitus mutatott szignifikáns rizikónövelő hatást.<sup>8</sup>

### Hypercholesterinaemia

Az epidemiológiai vizsgálatok mutattak rá, hogy az összkoleszterin emelkedett szintje (5.2 mmol/l felett) szignifikánsan növeli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást.<sup>9</sup> A vér koleszterinszintjének emelkedése lényegileg az LDL-koleszterin növekedését jelenti. A HDL-koleszterin szintje fordított arányban van az érbetegség kockázatával, ezért ezt védőfaktoraként is szokás nevezni. A legtöbb adat a coronaria-betegséggel kapcsolatban került napvilágra, mivel e betegség kialakulásában az emelkedett koleszterinszint az első helyen áll a rizikónövelés vonatkozásában. A coronaria-betegség esetében nagy nemzetközi tanulmányok bizonyították a koleszterinszintet csökkentő kezelés morbiditást és mortalitást csökkentő hatását mind a primer, mind a szekunder prevencióban. Az AO vonatkozásában számos vizsgálat igazolta, hogy emelkedett LDL- illetve csökkent HDL-koleszterinszint a betegség önálló rizikófaktora.<sup>10</sup>

### Egyéb kockázati tényezők

#### Diabetes mellitus

Az inzulinkezelés bevezetése előtt a cukorbetegség döntő többsége anyagcsere összeomlás vagy különböző fertőzések következtében halt meg. Az inzulinkezelés hatására a cukorbetegség élettartama meghosszabbodott és a cukorbetegség leggyakoribb halálokává a cardiovascularis kórképek váltak. A diabetes mellitus közismert szövődménye a microangiopathia és a macroangiopathia, melyek kialakulásában azonban az utóbbi évek kutatásai alapján különböző tényezők játszanak szerepet. A microangiopathia kialakulásában a dysglycaemiának van meghatározó jelentősége, míg a macroangiopathiás elváltozásokban az insulin

rezisztencia és a hozzá társuló hyperinsulinaemia játszik döntő szerepet.<sup>11</sup> A macroangiopathiás elváltozások a 2-es típusú diabetesben a betegség felismerésével szinte egyidőben kimutathatók, míg 1-es típusban csak a betegség felismerését követően 20-30 évvel jelentkeznek. Ennek magyarázata, hogy az inzulinrezisztencia fokozatos kialakulása jóval megelőzi a 2-es típusú betegség manifesztációját, így az érrelváltozások az anyagcserezavarral párhuzamosan már kialakulnak. A macroangiopathia kialakulása szempontjából megnőtt a csökkent glukóz tolerancia (IGT), illetve ezáltal az inzulin rezisztencia korai kimutatásának jelentősége, és érthetővé vált az a korábbi megfigyelés, hogy a felfedezett érrelváltozások gyakran nem álltak arányban a diabeteses anyagcserezavar súlyosságával. Az AO diabeteses betegekben gyakrabban és fiatalabb életkorban jelentkezik.<sup>12</sup> Obliteratív érbetegségben szenvedőkben szignifikánsan gyakoribb volt az inzulinrezisztencia illetve az IGT, mint a kor és nem tekintetében azonos kontrollcsoportban.<sup>13</sup> Mindezek alapján a diabetes mellitus és a szénhidrát-anyagcsere enyhébb zavarai önálló, független kockázati tényezői a perifériás érbetegségnek.

#### Hypertrigliceridaemia

A magas trigliceridszint, mint önálló rizikófaktor jelentőségéről korábban megoszlottak a vélemények. Mivel a trigliceridszint emelkedése más önálló rizikótényező jelenlétének következménye is lehet (elhízás, diabetes mellitus), sokan csak a metabolikus X-szindróma egyik részjelenségéként tartották figyelemre méltónak. Az utóbbi évek vizsgálatai alapján mind coronaria-betegségben, mind AO-ban bebizonyosodott, hogy önálló kockázati tényező.<sup>14</sup>

#### Hyperuricaemia

A vér emelkedett húgysavszintje statisztikai szempontból önálló rizikótényezőnek tekinthető. Bár számos tanulmány a hyperuricaemiát csak az egyéb rizikófaktorok

hatására kialakult anyagcserezavar részjelenségének tekinti, kétségtelen, hogy AO-ban szenvedő betegekben előfordulása szignifikánsan gyakoribb.<sup>15</sup>

### Elhízás

Az epidemiológiai vizsgálatok igazolták az elhízás cardiovascularis morbiditást és mortalitást növelő hatását.<sup>9</sup> Tekintettel arra, hogy az elhízás gyakran társul egyéb, bizonyítottan önálló kockázati tényezővel, mint a hypertonia, hyperlipidaemia és diabetes mellitus, valószínűleg közvetett hatása érvényesül rizikófaktorként.

### Mozgásszegény életmód

A fizikai inaktivitás, mint önálló rizikófaktor és a cardiovascularis morbiditás közötti összefüggés nem egyértelműen bizonyított. A rendszeres fizikai aktivitás jótékonyan befolyásol egyéb rizikótényezőket, mivel hatására csökken az elhízás és a vérnyomás, emelkedik a HDL-koleszterinszint és fokozódik az inzulin iránti celluláris érzékenység. A rendszeres testmozgás bizonyítottan csökkentette a coronaria-betegek halálozási arányát. Az AO vonatkozásában a mozgásszegény életmód több tanulmány alapján is önálló rizikófaktornak tekinthető.<sup>14</sup>

### Stressz

A szervezetet ért stresszhatások a szimpatoadrenalis rendszer és az ACTH-glükokortikoid rendszer révén szerepet játszanak a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásában. A perifériás érbetegségben a stressz, mint rizikótényező szerepe nem bizonyított.

### A vér viszkozitásának növekedése

A vér viszkozitását döntően befolyásolja az alakos elemek (elsősorban a vörösvértestek) aránya, de emellett a plazma egyes nagymolekulájú fehérje alkotórészeinek (pl. a fibrinogén, paraproteinek) megszorodása is növelheti a viszkozitást. A fokozott vérviszkozitás az AO kockázati tényezőjeként szerepel.<sup>16</sup>

### Emelkedett plazma homocysteinszint

Az utolsó évek kutatásai bebizonyították, hogy a plazma emelkedett homocysteinszintje az arteriosclerosis önálló rizikófaktora.<sup>17</sup> Az AO-ban szenvedő betegek vizsgálata arra utal, hogy az emelkedett homocysteinszint szerepet játszik a betegség fiatalkori manifesztációjában, illetve a familiáris halmozódásban.<sup>18</sup> A felfedezés jelentősége abban áll, hogy a plazma homocystein szintje vitaminkezeléssel (folsav, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> vitamin) csökkenthető.<sup>19</sup>

### Alvadási faktorok

Az utóbbi évek kutatási eredményei felhívták a figyelmet az alvadási rendszer és az arteriosclerosis kapcsolatára. A vér viszkozitásának növekedése mellett a fibrin fokozott intravasculáris lerakódása növeli a kockázatot az érbetegség kialakulása illetve progressziója szempontjából.

### Fibrinogén

A fibrinogénszint emelkedéséről több tanulmány is bizonyította, hogy az AO önálló rizikófaktora.<sup>20</sup> Az emelkedett fibrinogénszint bizonyos gyógyszerek hatására csökken, de hatékony gyógyszer még nem áll rendelkezésre.

Más vizsgálatokban a fibrin D-dimer illetve a lipoprotein (a) szint emelkedése mutatott szignifikáns összefüggést az AO előfordulásával.<sup>21,22</sup> Ez utóbbi fontos kapocs lehet az atherosclerosis thrombotikus és lipid elmélete között.

### Pozitív családi anamnézis

Az érrendszeri betegségek családi halmozódása gyakran megfigyelhető. Egy adott családban észlelt fokozott hajlam összefüggésben lehet a már fentebb ismertetett kockázati tényezőkkel, és ezek gondos tisztázása a betegség prevenciójában is segíthet. Valószínű, hogy a rizikófaktorok mind szélesebb körű felismerésével a családi hajlam mielenléte is tisztázható lesz.

Jelen ismereteink szerint az arteriosclerosis obliterans oki terápiája még nem ismert. A felsorolt befolyásolható rizikófaktorok je-

lentősége abban áll, hogy eliminációjukkal vagy kezelésükkel az érbetegség kialakulása megelőzhető vagy progressziója lassítható. A rizikófaktorok döntő többségét a családorvos könnyedén felderítheti, és tekintettel arra, hogy a lakosság nagy tömegével ő áll személyes kapcsolatban, a primer prevenció családorvosaink vállán nyugszik. A dohányzásról való leszokás, a hypertonia megfelelő kontrollja, a helyes táplálkozási és életmódbeli szokások elterjesztése, a hyperlipidaemiák és egyéb gyógyszerrel befolyásolható rizikófaktorok megfelelő kezelése természetesen óriási feladat, mely mind az orvostól, mind a betegről nagy kitartást és türelmet kíván. Lelkesítsenek bennünket ebben a munkában azok az eredmények, amelyeket ezen a téren a nálunk fejlettebb országokban már elértek.

### Irodalomjegyzék:

- Hjermann I, Velve Byre K, Holme L: *Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. The Framingham Study.* Ann Int Med 1971, 74:1
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: *Multiple risk factor interventional Trial: Risk factor changes and mortality result.* JAMA 1982, 248:1465
- Verhaeghe R: *Epidemiology and prognosis of peripheral obliterative arteriopathy.* Drugs 1998, 56 Suppl 3:1-10
- Stelzeneder M, Weiss K, Katzenschlager R, Rauscha F, Richter H, Harmuth P, Pidlich J, Wildhalm K, Sinziger H: *Gender-specific differences of risk factors of atherosclerosis. A study of 3,850 Vienna employees.* Wien Med Wochenschr 1993, 143(12):322-9
- Stammler F, Diehm C: *Smoking and peripheral vascular disorders.* Z Arztl Fortbild (Jena) 1995 Oct, 89(5):459-66
- Cole CW, Hill GB, Farzad E, Bouchard A, Moher D, Rody K, Shea B: *Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease.* Surgery 1993 Oct, 114(4):753-56
- Altemose GT, Wiener DH: *Control of risk factors in peripheral vascular disease. Management of hyper-*
- tension. Surg Clin North Am 1998 Jun, 78(3):369-84
- Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH: *Segmental arterial disease in the lower extremities: correlates of disease and relationship to mortality.* J Clin Epidemiol 1993 Nov, 46(11):1267-76
- Pados Gy: *Rizikófaktor: koleszterin.* Medicina Könyvkiadó Rt. 1992
- Drexel H, Steurer J, Muntwyler J, Meienberg S, Schmid HR, Schneider E, Grochening E, Amann FW: *Predictors of the presence and extent of peripheral arterial occlusive disease.* Circulation 1996 Nov 1, 94(9 Suppl):III99-205
- Pogátsa G: *Macroangiopathia diabetica. Diabetes mellitus.* Medicina Könyvkiadó Rt. 1997
- Stout RW: *Diabetes and Atherosclerosis.* Biomed Pharmacother 1993, 47(1):1-2
- Jacob S, Klimm HD, Saschin C, Krieger B: *Incidence of insulin resistance in peripheral arterial occlusive disease patients. Pilot study in a general medicine practice.* Fortschr Med 1995 Jul 10, 113(19):293-6
- Diehm C: *Risk profile in peripheral arterial occlusive disease.* Wien Med Wochenschr 1985 Aug 31, 135(15-16):361-4
- Johnston KW, Rae M, Steiner G, Kalman PG, Schwartz L, Hill ME, Walker PM: *An atherosclerosis risk factor assessment program for patients with peripheral arterial occlusive disease.* Ann Vasc Surg 1988 Apr, 2(2):101-7
- Solti F: *Érrendszer és vérkeringés.* Angiológia. Medicina 1990
- Taylor LM Jr, Moneta GL, Sexton GJ, Schuff RA, Porter JM: *Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease.* J Vasc Surg 1999 Jan, 29(1):8-19
- Fallest-Strobl PC, Koch DD, Stein JH, McBride PE: *Homocysteine: a new risk factor for atherosclerosis.* Am Fam Physician 1997 Oct 15, 56(6):1607-12, 1615-6
- Boers G: *Moderate hyperhomocysteinaemia and vascular disease: evidence, relevance and the effect of treatment.* 1998 Apr, 157 Suppl 2:S127-30
- Fowkes FG, Connor JM, Smith FB, Wood J, Donnan PT, Lowe GD: *Fibrinogen genotype and risk of peripheral atherosclerosis.* Lancet 1992 Mar 21, 339(8795):693-6
- Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, Rumley A: *Fibrin D-dimer, haemostatic factors and peripheral arterial disease.* Thromb Haemost 1995 Sep, 74(3):828-32
- Warkentin TE: *Hemostasis and atherosclerosis.* Can J Cardiol 1995 May, 11 Suppl C:29C-34C

#### GYÓGYSZERFORGALMAZÓK FIGYELMÉBE!

Rendeljük meg közvetlenül reklámtárgyaik emblémázását!  
Emblémázás kis és nagy tételben rövid határidővel!

Xénia Kkt. 1119 Budapest, Bikszádi u. 9/a.

Tel/Fax: 204-6990