

Seminarji

Ateroskleroza - dejavniki tveganja in zapleti

Atherosclerosis - risk factors and complications

Mojca Lunder¹
Primož Kuhar²
Gorazd Drevenšek¹

Mojca Lunder, dr. med., zdravnica sekundarijka in mlada raziskovalka,

znanst. sod. dr. Gorazd Drevenšek, univ. dipl. biol., vodja laboratorija za srčno-žilno farmakologijo.

¹ Medicinska fakulteta v Ljubljani, Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

Primož Kuhar, dr. med., zdravnik sekundarij,

² Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Ključne besede

aterogeneza, dejavniki tveganja, vnetje, disfunkcija endotelija, tromboza

Keywords

atherogenesis, endothelium dysfunction, inflammation, risk factors, thrombosis

Izvleček

Ateroskleroza je kronična napredujoča bolezen arterij, ki predstavlja vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu. Proces aterogeneze se prične že zelo zgodaj (otročstvo, mladost), klinično zaznaven postane v kasnejših življenjskih obdobjih. Med dejavnike tveganja za pojav in razvoj ateroskleroze sodijo takšni, na katere lahko vplivamo, in takšni, na katere ne moremo vplivati. Čim več dejavnikov tveganja ima neka oseba, večja je verjetnost, da se bo ateroskleroza razvila v zgodnejših življenjskih obdobjih. Obstaja več vzrokov za nastanek in razvoj ateroskleroze. Ta nastane zaradi poškodbe, okužbe ali vnetja. Verjetno je proces aterogeneze kombinacija naštetih vzrokov. Proces nastanka aterosklerotične lehe s fibroznim pokrovom poteka v različnih fazah: od majhne maščobne zadebelitve v arterijski steni, preko globinske in stranske razširitve maščobne zadebelitve do aktivacije gladkomišičnih celic intimne, nalaganja kolagena in nastanka fibroznega pokrova. Nestabilne lehe lahko ob neugodnih hemodinamskih pogojih počijo, posledica je pretrganje plaka. Ob nastanku večjega krvnega strdka, ki zapre žilno svetlino, pride do akutnih zapletov z značilnimi kliničnimi posledicami. Če nastane manjši krvni strdek, ki ne moti toka krvi, taka sprememba običajno ne povzroči kliničnih posledic.

Abstract

Atherosclerosis is a chronic accelerating arterial disease, which is the leading cause of mortality and morbidity in modern world. The atherogenesis process starts very early (childhood, youth), but it becomes clinically presentative in later life. There are many risk factors for atherosclerosis, but we can influence only on some of them. The more risk factors individual has, the greater is the probability for atherosclerosis to develop in later life time. We know more theories, which explain development of atherosclerosis: theory of injury, theory of infection and theory of inflammation. The atherosclerosis process is probably a combination of all of them. Atherosclerotic plaque fibrosis cap goes through different developmental phases: from a small thickening of fat in arterial wall, through vertical and lateral fat thickening to activation of smooth muscles of intima, collagen loading and fibrous cap development. In disadvanced homodynamic conditions unstable plaque can rupture. Large thrombus formation, which obstructs the lumen vessel, might cause acute complications with specific clinical consequences. A small non-obstructive thrombus formation usually does not cause clinical consequences.

Uvod

Beseda ateroskleroza izhaja iz grške besede *athero* (maščobno) in *sclerosis* (otrdeti).

Aterogeneza je proces, ki vodi do nastanka aterosklerotičnih lezij. Ateroskleroza je kronična napredujoča bolezen arterij, ki predstavlja vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu. Proces aterogeneze se prične že zelo zgodaj (otročstvo, mladost), klinično postane zaznaven v kasnejših življenjskih obdobjih (1, 2). Do nedavnega je veljalo prepričanje, da je ateroskleroza pretežno degenerativna bolezen, za katero je značilno kopičenje lipidov in nekrotičnega materiala v arterijski steni. V zadnjih letih so ugotovili, da je kopičenje holesterola in drugih lipidov le eden od procesov, ki sodelujejo v aterogenezi (3). Vnetje ima ključno vlogo pri vseh fazah aterogeneze, od pričetka, napredovanja do pretrganja plaka (4).

Klinične posledice napredovale ateroskleroze se lahko pokažejo kot koronarna bolezen srca (angina pectoris, miokardni infarkt, nenadna srčna smrt), možgansko-žilne bolezni (prehodni ishemični napadi, možganska kap) in obolenja perifernega žilja (intermitentna klavdikacija, gangrena) (5).

Aterosklerotične lezije se pojavljajo predvsem v velikih in srednje velikih elastičnih in mišičnih arterijah (6), na mestih večjih hemodinamskih obremenitev (vlekov). Hemodinamski vzorec pretoka krvi z majhnimi povprečnimi, vendar velikimi oscilatornimi strižnimi silami omogoči povečano izražanje adhezijskih molekul in aktivacijo vnetnih procesov endotelnih celic, kar deluje proaterogeno. Zgodnje aterosklerotične lezije se pojavljajo predvsem na žilnih razcepiščih (7).

Dejavniki tveganja za aterosklerozo

Čim več dejavnikov tveganja ima neka oseba, večja je verjetnost, da se bo ateroskleroza razvila v zgodnejših življenjskih obdobjih. Dejavnike tveganja razdelimo po načinu delovanja in možnosti vplivanja nanje v tri skupine.

Dejavniki tveganja, ki so pogojeni z dednostjo ali biološkimi vplivi

To so dejavniki, na katere ne moremo vplivati (8):

- **Spol.** Številne epidemiološke in eksperimentalne raziskave so dokazale zaščitno vlogo estradiola v razvoju ateroskleroze. Kljub temu nadomestno hormonsko zdravljenje pri ženskah z aterosklerozo ni pokazalo omenjenih zaščitnih učinkov. Ne glede na to se obolenja srca in ožilja pri ženskah pred menopavzo

pojavljajo redkeje v primerjavi z moškimi, mehanizem delovanja estrogena pri tem ostaja nerazjasnen (9).

- **Starost.** Pogostost bolezni, ki so pogojene z aterosklerozo, narašča s starostjo. Ni še povsem jasno, ali je vzrok naraščajočemu tveganju starost posameznika, ali je posledica trajanja vpliva drugih dejavnikov tveganja, ali pa aterosklerotični proces pospešuje biološko staranje žilne stene (3).
- **Družinska podvrženost.** Ateroskleroza in njeni zapleti se pogosteje pojavljajo pri posameznikih sorodnikov s podobnimi boleznimi (3).

Dejavniki tveganja, ki so posledica načina življenja in družbenih vplivov

Le-te je možno odpraviti s spremembo življenjskih navad.

- **Kajenje** pomembno zveča pogostnost obolevanja za koronarno srčno boleznijo in tveganje za nastanek obolenj perifernega žilja. Tveganje se povečuje s številom pokajenih cigaret in s trajanjem kajenja (3).
- **Nezdravo prehranjevanje in povečan indeks telesne mase.** Debelost ni neodvisen dejavnik tveganja, pogosteje se povezuje z drugimi dejavniki: s povišanim krvnim tlakom, s sladkorno boleznijo, z znižano vrednostjo lipoproteinov visoke gostote (HDL). Če je hkrati prisotnih več presnovnih motenj, pri katerih je v ospredju odpornost na inzulin, govorimo o metaboalnem sindromu (3).
- **Telesna neaktivnost.** Redna zmerna telesna vadba zmanjšuje umrljivost za boleznimi srca in ožilja. Ni natančno znano, kako telesna vadba deluje zaviralno na aterogenezo. Vsekakor telesna vadba ugodno vpliva na ostale dejavnike tveganja: zvišuje holesterol HDL, znižuje trigliceride in telesno težo, normalizira mejno zvišan krvni tlak in povečuje toleranco za glukozo (10, 11). Prekomerna telesna vadba, kot je npr. pri športnikih, negativno vpliva na pojavljanje bolezni srca in ožilja in drugih bolezni (12).
- **Stres.** Obvladovanje stresnih situacij je odvisno od posameznikove osebnosti ter širšega in ožjega naravnega in družbenega okolja. Glede na to, ali so posledice njegovega delovanja na organizem pozitivne ali negativne, delimo stres v dve skupini: pozitivni stres (evstres) in negativni stres (distres). Evstres se pojavi takrat, ko so sposobnosti organizma večje od zahtev okolja. Kadar organizem ne uspe izpolniti zahtev okolja, se pojavi distres, ki negativno vpliva na zdravje (13).

Ponavljajoče se epizode akutnega ali kroničnega psihološkega stresa spodbudijo kronično vnetno dogajanje, ki vodi do nastanka aterosklerotičnih lezij. Ocenjujejo, da ima 40 % populacije aterosklerotične lezije le kot posledico delovanja stresa, brez ostalih znanih dejavnikov tveganja. Stres preko aktivacije simpatičnega živčnega sistema, osi hipotalamus-hipofiza in sistema renin-angiotenzin poveča sproščanje stresnih hormonov, renina in homocisteina, kar poveča vzdražnost srčno-žilnega sistema, izražanje adhezijskih molekul na endoteliju in okvare endotelija (14).

Dejavniki tveganja, ki izhajajo iz določenih bolezenskih stanj

- **Dislipidemija.** Zvečana koncentracija lipoproteinov nizke gostote (LDL) in/ali trigliceridov ter znižana koncentracija HDL holesterola povečajo tveganje za nastanek bolezni srca in ožilja. Zvišan nivo HDL holesterola velja kot zaščitni dejavnik (4).
- **Zvišan krvni tlak.** Zvišanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka ali obeh je pomemben dejavnik tveganja za vse glavne lokalizacije aterosklerotične žilne bolezni, zlasti za razvoj ateroskleroze možganskih žil. Podobno kot pri holesterolu se tveganje povečuje ob vsakem porastu krvnega tlaka in je že pri mejnih zvišanjih 5-krat večje kot pri normotenzivnih osebah. Zlasti pomembno je znižanje krvnega tlaka pri osebah, ki imajo sočasno zvišan holesterol ali prisotne še druge dejavnike tveganja (3).
- **Sladkorna bolezen** preko provnetnih in nevnetnih procesov povečuje tveganje za aterogenezo. Neencimska glikacija molekul vodi v povečano izražanje in nastajanje posrednikov vnetja. Sladkorna bolezen pospešuje oksidativni stres. Sladkorna bolezen pogosto spremljajo drugi dejavniki tveganja (povišan holesterol, debelost, povišan krvni tlak). Tveganje je večje pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II in pri ženskah. Pri sladkorni bolezni so najhujše prizadete periferne arterije (15).
- **Okužba.** Iz aterosklerotičnih lezij so izolirali *Chlamydia Pneumoniae*, *Helicobacter Pylori*, *Herpes Simplex virus* in *Citomegalovirus* (7).

Koncentracija c-reaktivnega proteina (crp) kot napovedni dejavnik za pojav bolezni srca in ožilja

C-reaktivni protein (CRP) ni le pokazatelj in reaktant akutne faze vnetja, temveč tudi posrednik pri razvoju aterosklerotičnih leh. Pri procesu aterogeneze ima pomembno vlogo, saj je sposoben aktivacije komplementa,

pospešuje s T-celicami posredovano uničenje endotelnih celic, spodbuja izražanje celičnih adhezijskih molekul, spodbuja makrofage k izločanju tkivnega dejavnika, zmanjša nastajanje dušikovega oksida (NO), zavira angiogenezo, poveča ekspresijo zaviralca plazminogenega aktivatorja in aktivnost humanih endotelnih celic, itd (7, 16).

Koncentracija CRP je zvišana pri bolnikih z akutnim srčnim infarktom. CRP ima poleg tega tudi pomembno napovedno vrednost za ponovni pojav ishemične okvare pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo. Vrednost CRP ima dodatno napovedno vrednost v kombinaciji s koncentracijo LDL holesterola ali nivojem ogroženosti po Framinghamski lestvici ocene tveganja (16). Povzeto po priporočilih CDC/AHA (Centers of Disease Control/American Heart Association), je visokoobčutljivi CRP (hs-CRP) označevalec vnetja, ki omogoča opredelitev tveganja za bolezni srca in ožilja. Njegova omejitev glede določitve tveganja za bolezni srca in ožilja je, da ga ne določamo pri posameznikih z vnetnimi ali infekcijskimi stanji/bolezni. Vrednost hs-CRP manjša od 1 mg/l predstavlja majhno tveganje; vrednost med 1 in 3 mg/l srednje tveganje in vrednosti več kot 3 mg/l visoko tveganje za pojav bolezni srca in ožilja. Najboljšo napovedno vrednost hs-CRP dosežemo tako, da meritve pri posamezniku primerjamo z njegovo izhodno vrednostjo hs-CRP (4, 16).

Teorije ateroskleroze

Teorija poškodbe

Aterosklerotični proces se prične s poškodbo žilnega endotelija, posledica je povečana prepustnost, ki privede do kopičenja različnih sestavin krvi v intimi. Dejavnike, ki lahko poškodujejo žilni endotelij, delimo na fizikalne (povišan krvni tlak, turbulentni tok krvi), kemične (ogljikov monoksid, nikotin), presnovne (holesterol, homocistin) in biološke (bakterije, virusi, kompleksi antigen-protitelo, aktivirani trombociti in levkociti) (18).

V primeru zvišanja koncentracije določenih snovi v krvi te v večjem obsegu prehajajo skozi endotelijske celice in se kopičijo v subendotelijski plasti ter v samih endotelijskih celicah. Endotelne celice namreč vzdržujejo ravnotežje med **vazodilatacijo** (izločanje NO, prostaciklina, bradikina) in **vazokonstrikcijo** (izločanje endotelina, angiotenzina II), **inhibicijo** in **stimulacijo** proliferacije gladkomišičnih celic ter **trombozo** in **fibrinolizo** (17). V procesu aterogeneze je izločanje navedenih snovi zmanjšano (4).

Teorija okužbe

Epidemiološke raziskave kažejo povezavo med pojavnostjo koronarne srčne bolezni in okužbami z nekaterimi herpes virusi (Citomegalovirus) ter gram-negativnimi bakterijami (*Helicobacter pylori* in *Chlamidia pneumoniae*). Visoko koncentracijo protiteles so našli pri osebah z razvitimi kliničnimi oblikami ateroskleroze. Citomegalovirus so uspeli izolirati tudi iz aterosklerotičnih lezij (19). Klamidija se verjetno v sklopu sistemske okužbe, ki je lahko za posameznika tudi povsem asimptomatska, naseli v notranji plasti žilne stene in tam vzdržuje kronični vnetni proces, ki lahko v določenih stresnih razmerah preide v akutno fazo, kar deluje proaterogeno (20).

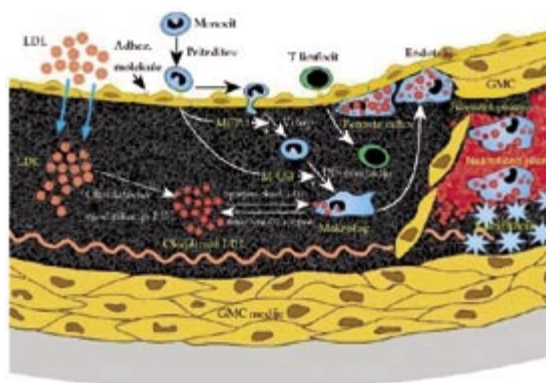
Teorija vnetja

Na pomen vnetja pri nastanku in razvoju aterosklerotičnih lezij je že leta 1862 opozoril Virchow, ki je aterosklerozo opredelil kot vnetni odgovor na poškodbo žilne stene. Pomen vnetja pri aterogenezi potrjujejo klinična opažanja in epidemiološke raziskave, saj obstaja povezava med stopnjo razvoja ateroskleroze in prisotnostjo limfocitov v žilni steni. Na vnetno dogajanje v aterosklerotični lehi kaže tudi prisotnost granulacijskih žarišč, ki običajno obdajajo lipidne vložke. Kaj sproži imunsko reakcijo ni poznano, med najverjetnejše povzročitelje sodijo mikroorganizmi in avtoantigeni (oksidirani LDL proteini). Ni jasno, ali imunski odgovor v aterosklerotično spremenjeni žilni steni predstavlja koristen (odstranjevanje telesu tujih sestavin) ali škodljiv proces za posameznika (sprožitev in vzdrževanje vnetnega odgovora) (21).

Koncept aterogeneze

V zdravih arterijah je žilni endotelij neprepusten za celične sestavine krvi (1). Najzgodnejši dogodek, ki predstavlja osnovo za proces aterogeneze, je **disfunkcija ali poškodba endotelija** (4, 17, 22). Različni dejavniki v velikih in srednje velikih arterijah lahko povzročijo žariščno aktivacijo endotelija. Delci LDL tako preko stikov med endotelijskimi celicami prehajajo iz krvi v intimo. V intimi poteče oksidativna modifikacija delcev LDL s pomočjo reaktivnih dušikovih in kisikovih spojin, pri tem se sprostijo posredniki, ki spodbudijo endotelne celice k izražanju adhezijskih molekul na njihovi površini. Adhezijske molekule (Slika 1, levo zgoraj) so žilno-celične adhezijske molekule (VCAM-1) in znotrajcelične adhezijske molekule (ICAM-1). Posredniki spodbujajo k izločanju kemotaktičnih molekul, npr. monocitnega kemoatraktantnega proteina 1 (MCP-1), P-selektinov,

E-selektivnov in rastnih dejavnikov (osrednji del slike 1). Naštete molekule so ključni posredniki pri procesu aterogeneze. Adhezijske molekule omogočajo krvnim monocitom in limfocitom z ustreznimi receptorji pritrnitev na endotelne celice na mestu aktivacije. Pritrditvi sledi povečano izločanje kemokinov v intimi, kar spodbudi celice k prehajanju preko stikov med endotelnimi celicami v subendotelni prostor (Slika 1) (7, 16, 23).



Slika 1: Shematski prikaz procesa aterogeneze od disfunkcije endotelija do nastanka aterosklerotičnega plaka. Razlaga kratic: adhez. – adhezijske; GMC – gladkomišične celice; LDL – lipoproteini nizke gostote; MCP-1 – monocitni kemoatraktantni protein-1; M-CSF – makrofagni kolonijostimulirajoči faktor; O₂ – kisikove (povzeto po 1, 3, 7, 16).

Makrofagno kolonijostimulirajoči dejavnik (M-CSF) je citokin oz. rastni dejavnik, ki nastane v vnetno spremenjeni intimi in spodbudi monocite v intimi k diferenciaciji v makrofage. Ta proces je eden ključnih pri razvoju aterosklerotičnega plaka. Makrofagi preko posebnih receptorskih sistemov (tollu-podobni receptorji, odstranjevalni receptorji) pospešeno sprejemajo oksidirane delce LDL. Holesterol, ki je eden od stranskih produktov razgradnje oksidiranih delcev LDL, se kopiči v citosolu makrofagov v obliki kapljic, makrofagi se spremenijo v t.i. penaste celice. Aktivirani makrofag izloča velike količine vnetnih citokinov, proteaz in citotoksičnih kisikovih in dušikovih radikalov (7). Penaste celice kasneje v procesu aterogeneze odmrejo in se kopičijo v intimi, kar vodi do nastanka maščobne lehe. Zaradi odziva na rastne dejavnike in citokine, ki se izločajo iz makrofagov, gladkomišične celice iz medije prehajajo v intimo. Tam izločajo proteine zunajceličnega matriksa, kot sta kolagen in elastin, kar omogoča nastanek fibroznega pokrova. Morfološko tako iz maščobne lehe sčasoma nastane aterosklerotična leha (plak, aterom). Ateromi se večajo in z nadaljevanjem proce-

sa brazgotinjenja (fibroza) napredujejo v fibrozne plake (Slika 1), vanje pa se pogosto odlaga tudi kalcij (16).

Zapleti

Na najbolj preprosti ravni ločimo dve vrsti aterosklerotičnih leh: stabilne in nestabilne. Za akutne zaplete so zlasti nevarne **nestabilne lehe**, ki so mnogokrat nehomogene, imajo velike lipidne vložke ali kalcinacije, tanek fibrozni pokrov, malo gladkomišičnih celic ter vsebujejo večje število vnetnih celic (zlasti T-limfocitov). Kadar so limfociti aktivirani, izločajo različne proteolitične encime, ki razgrajujejo vezivno ogrodje aterosklerotične lehe, in s tem povzročijo njeno neodpornost na hemodinamski stres. Zato takšne lehe ob neugodnih hemodinamskih pogojih lahko počijo. Posledica je lahko tromboza ali embolizacija (24).

Možni so trije različni mehanizmi pretrganja plaka (16):

1. Poškodba endotelne celice zaradi delovanja lokalnih vnetnih posrednikov, ki razgradijo subendotelno bazalno membrano, vodi do razpoke ali celo pretrganja plaka. Trombociti iz krvnega obtoka pridejo v stik s subendotelnim kolagenom in von Willebrandovim dejavnikom, kar sproži proces strjevanja.
2. Poškodbe drobnih žil znotraj plaka lahko povzročijo krvavitev, trombozo in pretrganje plaka. Pogoste krvavitve in tromboze v aterosklerotičnem plaku spodbudijo gladkomišične celice k migraciji v intimo ter njihovem razraščanju.
3. Pretrganje fibroznega pokrova plaka izpostavi tkivni dejavnik drugim dejavnikom strjevanja krvi, aktivira se intrinzična in ekstrinzična pot strjevanja. Aktivirani makrofagi sproščajo proteaze, ki so spo-

sojne razgradnje kolagena in elastina, posledica je zoženje fibroznega pokrova, s čimer nastane večja možnost razpoke ali pretrganja (16, 22, 24).

Ob nastanku večjega krvnega strdka, ki povsem zapre žilno svetlino, pride do akutnih zapletov z značilnimi kliničnimi posledicami. Če nastane manjši krvni strdek, ki ne moti toka krvi, taka sprememba običajno ne povzroči klinično zaznavnih posledic. Neokluzivni krvni strdek preraste vezivo, s tem pa se aterosklerotična leha postopoma večja. Takšne lezije, ki se počasi večajo in zožujejo žilno svetlino, praviloma niso nevarne za akutne zaplete, kajti z oženjem žile se vzporedno razvijajo kompenzatorni (izravnalni) mehanizmi, zlasti kolateralni krvni obtok in prilagoditev tkiva na hipoksijo (17, 24).

Zaključek

Ateroskleroza je bolezenski problem sodobnega časa, razvitega sveta. Je kompleksen, degenerativen proces arterij, ki z naraščanjem starosti, brez posebnih opozorilnih znakov oži žilno svetlino in ovira dotok krvi življenjsko pomembnim organom. Nastanek klinično zaznavnega plaka poteka preko različnih faz: od maščobne zadebelitve v arterijski steni, ki se večja, preko aktivacije gladkomišičnih celic intime, nalaganja kolagena in nastanka fibroznega pokrova.

Pomembno je, da se zavedamo, da ateroskleroza lahko zdravimo oz. v zgodnih fazah tudi preprečujemo. Na procese, ki potekajo ob nastanku aterosklerotične lehe, lahko vplivamo s spodbujanjem zdravega življenjskega sloga in s farmakološkimi metodami.

Literatura

1. Kharbanda R, MacAllister RJ. *The atherosclerosis time-line and the role of endothelium. Curr Med Chem-Immun Endocr & Metab Agents* 2005; 5: 47-52.
2. *National institutes of health. Dostopno na naslovu: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Atherosclerosis/Atherosclerosis_WhatIs.html* Uporabljeno: 1.6.2007.
3. Libby P. *Atherosclerosis. In: Fauci A, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 1998: 1345-52.*
4. Jain MK, Ridker PM. *Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. Nature Reviews/ Drug Discovery* 2005; 4 (12): 977-87.
5. Saini HK, Xu YJ, Arneja AS, Tappia PS, Dhalla NS. *Pharmacological basic of different targets for the treatment of atherosclerosis. J Cell Mol Med* 2005; 9(4): 818-39.
6. Ross R. *Atherosclerosis-an inflammatory disease. The New England Journal of Medicine* 1999; 340 (2): 115-26.
7. Hansson G. *Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. New England Journal of Medicine* 2005; 352: 1685-95.

8. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994; 15(10):1300-31.
9. Arnal JF, Douin-Echinard V, Brouchet L, et al. Understanding the oestrogen action in experimental and clinical atherosclerosis. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20(6):539-48.
10. Handy O. Lifestyle modification and endothelial function in obese subjects. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2005; 3 (2): 231-241.
11. Stranska Z, Matoulek M, Fabin P, Vilikus Z, Svacina S. Regular aerobic physical activity improves the lipid profile in persons with excessive body weight. *Vnitr Lek* 2007; 53 (4): 404-7.
12. Möhlenkamp S, Böse D, Mahabadi AA, Heusch G, Erbel R. On the paradox of exercise: coronary atherosclerosis in an apparently healthy marathon runner. *Nature clinical practice- Cardiovascular Medicine* 2007; 4 (7): 396-401.
13. Maschke C, Rupp T, Hecht K. The influence of stressors on biochemical reactions-a review of present scientific findings with noise. *Int J Hyg Environ Health* 2000; 52:1-23.
14. Black PH, Garbutt LD. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; 52: 1-23.
15. Ajjan RA, Grant PJ. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3(3):147-58.
16. Shishehbor MH, Bhatt DL. Inflammation and atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2004; 6: 131-9.
17. Mahamoudi M, Curzen N, Gallagher PJ. Atherogenesis: the role of inflammation and infection. *Histopathology* 2007; 50: 535-546.
18. Johnson JL. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(2): 265-82.
19. Muller BT, Huber R, Henrich B, et al. Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus and cytomegalovirus in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. Does infection influence plaque stability? *Vasa* 2005; 34(3):163-9.
20. Stassen FR, Vega-Cordova X, Vliegen I, Bruggeman CA. Immune activation following cytomegalovirus infection: more important than direct viral effects in cardiovascular disease? *J Clin Virol* 2006; 35(3):349-53.
21. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Links between inflammation and thrombogenicity in atherosclerosis. *Curr Mol Med* 2006; 6(5): 489-99.
22. Herman AG, Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis. *European Heart Journal* 2005; 26: 1945-55.
23. Winther MPJ, Hofker MH. Scavenging new insights into atherogenesis. *The Journal of Clinical Investigation* 200; 105(8): 1039-41.
24. Libby P, Masanori A. Stabilization of atherosclerotic plaques: New mechanisms and clinical targets. *Nature Medicine* 2002; 8 (11): 1257-62.

Seznam kratic

CRP – C-reaktivni protein

hs-CRP – visokoobčutljivi CRP (ang. high sensitivity-CRP)

HDL - lipoproteini visoke gostote (ang. high density lipoproteins)

ICAM-1 - znotrajcelične adhezijske molekule (ang. intracellular cell adhesion molecule)

LDL - lipoproteini nizke gostote (low density lipoproteins)

MCP-1 – protein-1, ki privlači monocite (ang. monocyte chemoattractant protein)

M-CSF – makrofagni kolonijno stimulirajoči faktor (ang. macrophage-colony stimulating factor)

NO – dušikov oksid

VCAM-1 - žilnodelične adhezijske molekule (ang. vascular cell adhesion molecule)