ULTRAZVUK KAROTIDNIH ARTERIJA U PROCJENI SUPKLINIČKE ARTERIOSKLEROZE KOD ISPITANIKA SA ČIMBENICIMA RIZIKA

Buljan, Krunoslav

Doctoral thesis / Disertacija

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:932762

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Krunoslav Buljan

ULTRAZVUK KAROTIDNIH ARTERIJA U PROCJENI SUPKLINIČKE ARTERIOSKLEROZE KOD ISPITANIKA SA ČIMBENICIMA RIZIKA ZA ATEROSKLEROZU

Doktorska disertacija

Osijek, 2016.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Silva Butković Soldo

Rad ima 157 numeriranih listova.

SADRŽAJ

1. UVOD....1
   1.1. Arterioskleroza i ateroskleroza....1
   1.2. Epidemiologija kardiovaskularnih bolesti....3
   1.3. Čimbenici rizika za aterosklerozu i kardiovaskularne bolesti....5
   1.4. Prevalencija glavnih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika....9
   1.5. Prevencija kardiovaskularnih bolesti....11
   1.6. Individualiziranje kardiovaskularnog rizika....14
   1.7. Supklinička arterioskleroza....16
   1.8. Ultrazvuk karotidnih arterija....17
   1.9. Debljina stijenke karotidnih arterija....18
   1.10. Aterosklerotski plak karotidnih arterija....20
   1.11. Remodeliranje karotidnih arterija....22
   1.12. Funkcionalni ultrazvučni parametri karotidnih arterija....23
   1.13. Biokemijski markeri ateroskleroze....26
2. HIPOTEZA....29
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA....30
4. ISPITANICI I METODE....31
   4.1. Ustroj studije i ispitanici....31
   4.2. Metode istraživanja....33
      4.2.1. Ultrazvučni pregled....33
      4.2.2. Mjerenje krvnog tlaka i određivanje indeksa tjelesne težine....40
      4.2.3. Izračunavanje strukturnih i funkcionalnih ultrazvučnih parametara....40
      4.2.4. Procjena kardiovaskularnog rizika....42
      4.2.5. Biokemijske analize....43
      4.2.6. Varijabilnost ultrazvučnog mjerenja....43
   4.3. Statistička obrada podataka....44
5. REZULTATI....46
   5.1. Osnovna obilježja ispitanika....46
   5.2. Strukturni ultrazvučni parametri i kardiovaskularni rizični čimbenici....49
   5.3. Funkcionalni ultrazvučni parametri i kardiovaskularni rizični čimbenici....53
   5.4. Dob i ultrazvučni parametri karotidnih arterija....57
   5.5. Kronološka i procijenjena kardiovaskularna i vaskularna dob....61

5.6. Procijenjena kardiovaskularna i vaskularna dob prema rizičnim skupinama...65
5.7. Spol i ultrazvučni parametri karotidnih arterija.....68
5.8. Pulsni tlak i ultrazvučni parametri karotidnih arterija.....71
5.9. Remodeliranje karotidnih arterija i kardiovaskularni rizični čimbenici.....74
5.10. Ultrazvučni kriteriji supkliničke ateroskleroze i Framinghamska rizična skala…….....76
5.11. Reklasifikacija kardiovaskularnog rizika uz dodatne ultrazvučne kriterije.....85
5.12. Ultrazvučni parametri karotidnih arterija i biokemijski parametri.....89
5.13. HsCRP i ultrazvučni parametri karotidnih arterija.....93
5.14. Funkcionalni ultrazvučni testovi u predikciji supkliničke arterioskleroze.....96
5.15. Pokazatelji uhranjenosti i ultrazvučni parametri karotidnih arterija.....99
6. RASPRAVA.....101
7. ZAKLJUČCI.....121
8. SAŽETAK.....123
9. SUMMARY.....125
10. LITERATURA.....127
11. ŽIVOTOPIS.....151

Popis kratica korištenih u tekstu:

AHA	(*American Heart Association*) Američko udruženje za bolesti srca
ASA	(*American Stroke Association*) Američko udruženje za moždani udar
AUC	(engl. *area under the ROC curve*) površina ispod ROC krivulje
β	(engl. *beta stiffness index*) indeks krutosti arterijske stijenke
BMI	(engl. *body mass index*) indeks tjelesne mase
B-mod	(engl. *brightness mode*) B-prikaz
CAC	(engl. *coronary artery calcium*) kalcij koronarnih arterija
CAD	(engl. *coronary artery disease*) koronarna arterijska bolest
CC	(engl. *compliance coefficient*) koeficijent popustljivosti
CCA	(engl. *common carotid artery*) zajednička karotidna arterija
CDI	(engl. *color Doppler imaging*) obojeni dopler
CI	(engl. *confidence interval*) interval pouzdanosti
CIMT	(engl. *carotid intima-media thickness*) debljina stijenke karotidne arterije
CV	(engl. *cardiovascular*) kardiovaskularni
CVD	(engl. *cardiovascular disease*) kardiovaskularna bolest
CVRF	(engl. *cardiovascular risk factor*) kardiovaskularni rizični čimbenik
DC	(engl. *distensibility coefficient*) koeficijent rastezljivosti
ESC	(*European Society of Cardiology*) Europsko kardiološko društvo
ESH	(*European Society of Hypertension*) Europsko društvo za hipertenziju
FRS	(eng. Framingham Risk Score) Framinghamska rizična skala
hsCRP	visoko senzitivni C-reaktivni protein
ICA	(engl. *internal carotid artery*) unutarnja karotidna arterija
IM	infarkt miokarda
IMT	(engl. *intima-media thickness*) debljina intime i medije
KBC	Klinički bolnički centar
M-mod	(engl. *motion mode*) M-prikaz
MU	moždani udar

NCHS	(*National Center for Health Statistics*) Nacionalni centar za zdravstvenu statistiku
PS	(engl. *plaque score*) suma debljina aterosklerotskih plakova
ROC	engl. *receiver operating characteristic*
RRS	(engl. *Reynolds Risk Score*) Reynoldsova rizična skala
SAD	Sjedinjene Američke Države
sBP	(engl. *systolic blood pressure*) sistolički krvni tlak
UZV	ultrazvuk
VM	(engl. *vascular mass*) masa krvne žile
WC	(engl. *waist circumference*) opseg trbuha
WCSA	(engl. *wall cross sectional area*) površina presjeka arterijske stijenke
WLR	(engl. *wall to lumen ratio*) omjer debljine stijenke i širine lumena arterije
YEM	Youngov modul elastičnosti

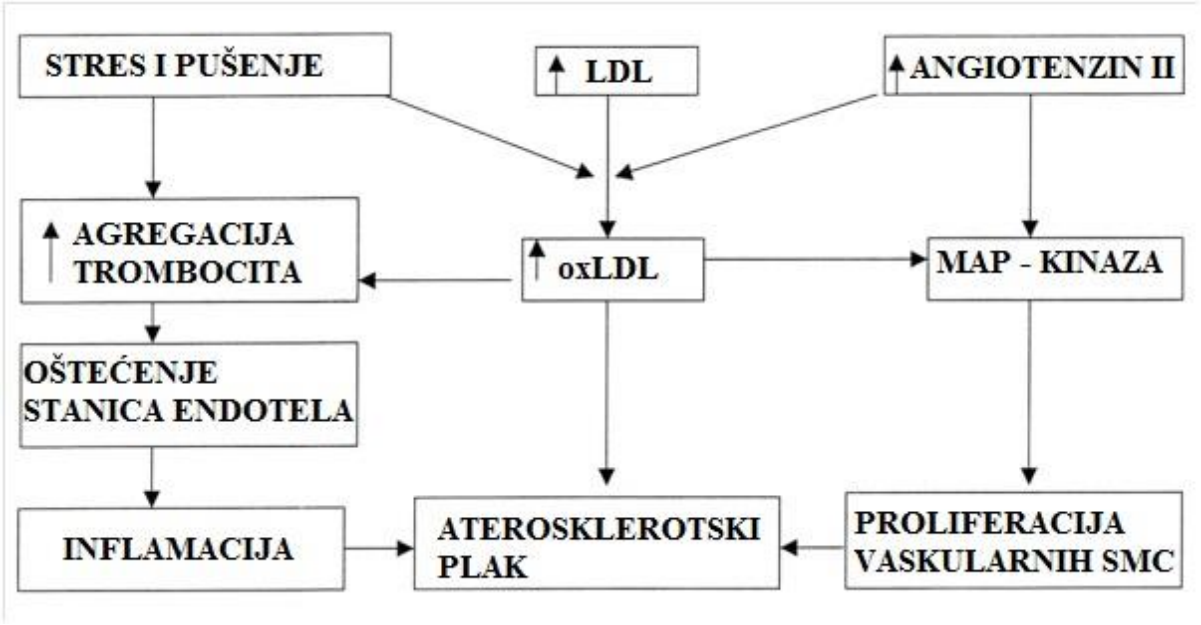
1. UVOD

1.1. ARTERIOSKLEROZA I ATEROSKLEROZA

Arterioskleroza je patološki proces arterijske stijenke koji se odlikuje zadebljanjem, smanjenjem elastičnosti, odnosno povećanjem krutosti, a ateroskleroza je najčešći i najvažniji oblik arterioskleroze, kod koje se iz arterijske stijenke formira aterosklerotski plak. Arterioskleroza i ateroskleroza progresivne su bolesti s dugim asimptomatskim razdobljem, čiji je početak u djetinjstvu, a u kasnijoj dobi smanjenjem ili prekidom krvnog protoka dovode do srčanog i moždanog udara (MU) – vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svijetu (1, 2). Najranije se pojavljuje u aorti, u drugoj dekadi života u koronarnim, a u trećoj dekadi u cerebralnim arterijama (3). Ranije je ateroskleroza smatrana rezultatom pasivne akumulacije lipida u stijenci krvnih žila s formiranjem plakova u velikim i srednje velikim arterijama, dok se danas ateroskleroza definira kao kronična inflamatorna bolest u kojoj svaka karakteristična aterosklerotska lezija predstavlja različit stadij kroničnog inflamatornog procesa arterijske stijenke (4, 5). Inflamacija je prepoznata kao konstitutivni i esencijalni element u aterogenezi (5). Novija istraživanja omogućavaju pogled na aterosklerozu kao dinamičan proces multilateralne interakcije između stanica arterijske stijenke i leukocita. Inflamacija, sama za sebe, dovodi do hiperplazije arterijske stijenke, čak i u odsutnosti tradicionalnih kardiovaskularnih rizičnih faktora (CVRF) (6). Utjecajem i modifikacijom bioloških procesa u arterijskoj stijenci, odnosno u aterosklerotskom plaku, inflamacija ubrzava aterosklerotski proces i može biti okidač za trombotičke komplikacije ateroskleroze (6).

Prema hipotezi ateroskleroze kao odgovora na ozljedu, razvoj ateroskleroze počinje morfološki nevidljivim oštećenjem i disfunkcijom endotela koji može biti posljedica fizičkih, mehaničkih, kemijskih, toksičnih, infektivnih ili imunoloških faktora. Endotelno oštećenje i produkti reaktivnih oksidacijskih procesa (i drugi slobodni radikali) dominantno se pojavljuju kao dio svih smjerova razvoja ateroskleroze kod hipertenzije, šećerne bolesti, hiperlipidemije i pušenja cigareta (3). Dokazana povećana produkcija reaktivnih oksidativnih čestica u patogenezi ateroskleroze ima važan učinak na glavne patofiziološke etape – dodatno pojačava oksidaciju LDL kolesterola, disfunkciju endotelnih i glatkomišićnih stanica, te rast i migraciju monocita (3). Modifikacija LDL kolesterola, prvenstveno oksidacija, nakupljenog na

mjestima endotelnog oštećenja, jedna je od važnih stepenica aterosklerotskog procesa, s obzirom na niz posljedica kao npr. dodatno povećanje permeabilnosti endotelne barijere, povećanje adhezivnosti za monocite i T limfocite, prokoagulantni učinak, oslobađanje vazoaktivnih tvari te započinjanje inflamatornog procesa (7). U napredovanju aterosklerotskog procesa značajna je aktivacija makrofaga s produkcijom različitih faktora rasta koji stimuliraju infiltraciju intime glatkim mišićnim stanicama, njihovu proliferaciju, a stimulacijom fibroblasta produkciju vezivnotkivnog matriksa, što zajedno dovodi do rasta aterosklerotske lezije (7). Hemoragija u aterosklerotski plak, kao posljedica angiogeneze, važan je faktor ubrzanog rasta i destabilizacije plaka (8). Slika 1.1. prikazuje pojednostavljeni shematski prikaz patogeneze ateroskleroze preuzet iz rada Singha i sur. (3).



Slika 1.1. Shematski prikaz uključenosti oksidiranog lipoproteina niske gustoće (oxLDL), oštećenja endotelnih stanica i proliferacije vaskularnih glatkih mišićnih stanica (SMC) u razvoju aterosklerotskog plaka. (MAP – mitogen-aktivirani protein)

Tunika intima i medija arterijske stijenke imaju esencijalnu ulogu u patogenezi ateroskleroze i mogu reflektirati različite stadije razvoja bolesti, npr. hipertenzivni hipertrofični odgovor stanica medije može se vidjeti u ranoj fazi arterioskleroze, dok se aterosklerotski plakovi vide u kasnijoj fazi ateroskleroze (9). Prema histološkoj slici Stary i

sur. arteriosklerotske/aterosklerotske lezije klasificirali su u šest grupa (10, 11). Tip I je zadebljanje intime kao adaptacijski mehanizam, posljedično nakupljenim aterogenim lipoproteinima i infiltratima mononuklearnih leukocita. Tip II sadrži nakupine makrofaga ili pjenastih stanica s infiltracijom intime glatkim mišićnim stanicama iz medije, veće lezije prikazuju se kao masna pruga, tipično za aterosklerozu. Tip III je intermedijarni (između II i IV), s razbacanim nepravilnim lipidnim granulama ili partiklima oštećenih glatkih mišićnih stanica. Za tip IV karakterističan je tipičan ekstracelularni ateromski sadržaj lipidne jezgre i intraluminalni rast aterosklerotske lezije. Tip V sadrži ateromski sadržaj u obliku velike lipidne jezgre s razvojem fibrozne kape, s povećanjem kolagena i glatkih mišićnih stanica. Tip V aterosklerotske lezije dalje se dijeli u podtipove – Vb i Vc. Vb podtip karakteriziraju opsežne kalcificirane lezije, dok Vc sadrži više fibroznog vezivnog tkiva, manje lipida i ne sadrži kalcij. Tip VI odnosi se na rupturirani aterosklerotski plak, s posljedičnim fisurama ili hematomom. Kontaktom trombogene lipidne jezgre s krvlju dolazi do tromboze uslijed agregacije trombocita (11). Do simptomatske aterosklerotske bolesti dolazi kada progresija aterosklerotskog procesa dovodi do smanjenja protoka odnosno ishemije ili kada se formira tromb na već postojećem aterosklerotskom plaku koji je erodirao ili rupturirao (8).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Aterosklerotske vaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu – procjenjuje se da u ukupnoj smrtnosti sudjeluju s oko 30% (12). Procjenjuje se da 80 milijuna odraslih Amerikanaca, što je približno trećina, ima jedan ili više tipova kardiovaskularne bolesti (CVD) (2). Pri rođenju, šansa za smrt zbog CVD-a je 47%, zbog maligne neoplastične bolesti 22%, a zbog nesreće 3% (2). Svake godine od 1900., osim 1918., CVD su uzrokovale, u odnosu na druge uzroke, najviše smrti u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (2). Unatoč smanjenju stope mortaliteta od CVD-a u zadnja 4 desetljeća, srčane bolesti, MU i druge vaskularne bolesti i dalje su vodeći uzroci morbiditeta i mortaliteta u SAD-u (2).

U desetljeću između 2000. i 2010. godine u SAD-u udjel kardiovaskularne (CV) u ukupnoj smrtnosti pao je za 31%, a relativna stopa mortaliteta od MU-a u istom razdoblju pala je za 35,8% (13). Od ukupnog mortaliteta u SAD-u u 2010. godini približno 1 od 6 smrti odnosi se na koronarnu arterijsku bolest (CAD), a 1 od 19 na MU (13). Prosječna godišnja

stopa prvog CV događaja u SAD-u raste od 3/1000 muškaraca u dobi od 35. do 44. godine, do 74/1000 muškaraca životne dobi od 85. do 94. godine. Za žene je komparabilna incidencija za 10 godina kasniju dob (2).

CVD su i dalje vodeći uzrok mortaliteta u Europi, uzrokujući godišnje 4,1 milijun smrti ili 46% svih uzroka, od toga CAD zauzimaju udio od 20%, a MU 12% od svih uzroka smrti (14). U ukupnom mortalitetu CVD kod žena sudjeluju s 51%, a kod muškaraca s 42%. U svim europskim zemljama vodeći su uzrok mortaliteta kod žena CVD (14). CV su smrti manje zastupljene u europskim zemljama s relativno visokim očekivanim trajanjem života i obrnuto (15). Zemlje s CV mortalitetom > 500/100 000 kod muškaraca i > 250/100 000 kod žena smatraju se visoko rizičnima, a to je većina istočnoeuropskih zemalja. Zemlje su zapadne i sjeverne Europe i Mediterana prema CV mortalitetu niskorizične. Gotovo polovica prijevremenih smrti (mlađi od 65 godina) od CVD-a uzrokovana je koronarnom bolešću, dok MU čini petinu do četvrtinu slučajeva (14). CVD su u Europi odgovorne za 42% smrti žena i 38% smrti muškaraca prije 75. godine života (16). Stopa mortaliteta od CAD-a u Europi pokazuje izrazita poboljšanja tijekom posljednjih dekada – rapidno je smanjena u većini zemalja zapadne i sjeverne Europe (14).

Prema aktualnim podacima za 2010. i 2011. godinu, prema stopi mortaliteta od CVD-a Hrvatska se nalazi u sredini poretka europskih zemalja. Za muškarce je mortalitet od CVD-a u Hrvatskoj 415,9 na 100 000 stanovnika (u Izraelu 144,9, u Rusiji 915,1), a za žene 297,5 (u Francuskoj 90,7, u Uzbekistanu 662,3) (14). Aktualni podaci pokazuju početno, ali kontinuirano smanjenje smrtnosti od CAD-a i u zemljama centralne i istočne Europe (17). Bolesti srca i krvnih žila vodeći su uzroci smrti u Hrvatskoj od 1985. do 1999. godine. Opća stopa smrtnosti od CVD-a u Hrvatskoj rasla je do 1987. godine kada je iznosila 585/100 000 stanovnika, a nakon toga uglavnom oscilira na nešto nižim razinama (18).

MU je kao pojedinačna dijagnoza vodeći uzrok mortaliteta u Hrvatskoj – u ukupnom mortalitetu muškaraca sudjeluje s 10,9%, a kod žena s 15,8% (18). Sveukupno za cijelu Hrvatsku u četrdesetogodišnjem razdoblju (1958. – 1997.) zabilježeno je stalno povećanje stope mortaliteta od cerebrovaskularnih bolesti. Dok za žene mortalitet od cerebrovaskularnih bolesti pokazuje trend stagnacije ili čak snižavanja, za muškarce pokazuje trend porasta u svim dobnim skupinama (19). U priobalnim regijama Hrvatske mortalitet od cerebrovaskularnih bolesti stagnira, dok je u kontinentalnim regijama (Osijek, Varaždin) 2 – 3 puta veći nego u priobalnim područjima. Na temelju epidemioloških istraživanja kratkoročna prognoza predviđa daljnje povećanje mortaliteta od cerebrovaskularnih bolesti u Hrvatskoj (19).

Prema *National Center for Health Statistics* (NCHS) – eliminacijom najtežih oblika CVD-a, očekivano trajanje života produžilo bi se za oko 7 godina. U usporedbi s tim, eliminacija svih oblika karcinoma dovela bi do produljenja života za oko 3 godine (2). Stopa hospitalizacija zbog CVD-a je, kao indirektni indikator morbiditeta, vrlo varijabilna među europskim zemaljama i ne prati stopu mortaliteta od CVD-a (14). U SAD-u je nastavljen rast hospitalizacija zbog akutnih i kroničnih manifestacija CVD-a (2), a u skladu s tim je i očekivanje da će 2030. godine 43,9% populacije u SAD-u imati neki oblik CVD-a (20). Procjenjuje se da će prevalencija MU-a do 2030. godine porasti za 20,5% u odnosu na 2012. godinu (21), a dugoročnija prognoza govori u prilog udvostručenja broja MU-a do 2050. godine, s najvećim povećanjem kod starijih osoba (≥ 75 godina) (22). U Hrvatskoj su CVD vodeći uzrok bolničkog liječenja – 1999. godine činile su 13,1% razloga za hospitalizaciju, ispred neoplastičnih bolesti (12,9%) (18).

1.3. ČIMBENICI RIZIKA ZA ATEROSKLEROZU I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Dosadašnjim mnogobrojnim i opsežnim epidemiološkim istraživanjima povezanosti s CVD-om, poduprto dokazima o ulozi u patogenezi, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, pušenje cigareta i dislipidemija etablirani su kao konvencionalni (tradicionalni) neovisni rizični čimbenici za CVD (23). Uzimajući u obzir rezultate niza epidemioloških studija kojima je ocjenjivan relativni doprinos pojedinih rizičnih faktora ili njihovih kombinacija razvoju vaskularnih aterosklerotskih bolesti, prema *American Heart Association* (AHA) i *American Stroke Association* (ASA), glavni rizični čimbenici iz kategorije modificirajućih (klasifikacija prema potencijalu modifikacije) i dobro dokazanih (klasifikacija prema razini dokaza) jesu hipertenzija, pušenje cigareta (uključuje izloženost duhanskom dimu), šećerna bolest i hiperkolesterolemija (24-26). Detekcija glavnih rizičnih čimbenika za brži razvoj aterosklerotskih bolesti kod pojedinih osoba i na temelju toga procjena rizika za CVD temelj su za terapijske i druge preporuke u smislu primarne prevencije.

U grupi rizičnih čimbenika na koje nije moguće utjecati (nemodificirajući) jesu dob, spol, niska porođajna težina, rasa/etnička skupina, te različiti genetski faktori (pozitivna obiteljska anamneza, zajednički životni stil, trombofilija, hiperhomocisteinemija,

koagulopatije, cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa supkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (CADASIL), Marfanov sindrom, Fabryeva bolest, fibromuskularna displazija), od kojih se za neke u novije vrijeme, zahvaljući terapijskim dostignućima, može reći da postaju djelomično modificirajući (24). Do sada je dokazano da je i niz drugih stanja i bolesti različitim intenzitetom povezano s pojedinim oblicima CVD-a, od kojih su najznačajniji pretilost i prekomjerna tjelesna težina, fizička inaktivnost, metabolički sindrom, fibrilacija atrija, asimptomatska karotidna stenoza, oralni kontraceptivi i inflamatorne bolesti (24). Međutim, tradicionalnim rizičnim faktorima za aterosklerozu ne mogu se u potpunosti objasniti svi slučajevi ateroskleroze i CVD-a.

U istraživanju incidencije CVD-a, očekivanog trajanja života i prisutnosti glavnih rizičnih faktora za CVD (arterijska hipertenzija, hiperkolesterolemija (ukupni kolesterol ≥ 6,2 mmol/L), pušenje cigareta i šećerna bolest) kod osoba dobi 50 godina Lloyd-Jones i sur. utvrdili su da su osobe bez prisutnih rizičnih faktora imale medijan očekivanog trajanja života 10 godina duži u usporedbi s osobama iste dobi koje su imale 2 ili više rizičnih faktora (27). U istom istraživanju rizik od CVD-a u grupi ispitanika bez faktora rizika bio je oko 5%, dok su osobe s 2 ili više faktora rizika imale značajno veći rizik – žene 50%, a muškarci 69% (27). Slični rezultati dobiveni su i u *Multiple Risk Factors Intervention Trial* (MRFIT) studiji, gdje su definirani kriteriji niskog rizičnog statusa za CVD – kolesterol < 200 mg/dL, netretirani krvni tlak ≤ 120/80 mmHg, odsutnost pušenja, dijabetesa i velikih abnormalnosti u elektrokardiogramu (EKG). Praćenjem 366 000 ispitanika istraživači su detektirali smanjenje CV mortaliteta u grupi niskorizičnih ispitanika u odnosu na ispitanike s povišenim rizikom za 73 – 85%, te 6 – 10 godina duže očekivano trajanje života (28). Utjecaj glavnih rizičnih faktora za CVD na duljinu života dokazan je i u istraživanju populacije uključene u Framinghamsku studiju, gdje su detektirani faktori povezani s preživljavanjem do 85 godina – ženski spol, nizak sistolički krvni tlak (sBP), nizak ukupni kolesterol, dobra tolerancija glukoze, odsutnost pušenja i visok dostignut stupanj obrazovanja (29). U istraživanju Mensaha i sur. 17-godišnji CV mortalitet manji je za 51% kod muškaraca i 71% kod žena koje nemaju niti jedan od velikih rizičnih faktora (hipertenzija, pušenje cigareta, povišen kolesterol) u usporedbi s osobama s jednim ili više rizičnih faktora (30). Tridesetgodišnje praćenje mlađih žena (životne dobi 18 – 39 godina) s povoljnom razinom 5 velikih rizičnih faktora (krvni tlak, kolesterol, šećerna bolest, pušenje, indeks tjelesne mase) pokazalo je malu incidenciju CV događaja, te mnogo manju CV i ukupnu smrtnost u odnosu na osobe s nepovoljnim stanjem rizičnih faktora u mlađoj dobi (31). Porastom broja prisutnih

konvencionalnih rizičnih faktora, dob pojavljivanja prvog CV incidenta smanjuje se (23). Tipično je da se prvi CV incidenti događaju 10 godina kasnije kod žena nego muškaraca, a u trenutku pojave CVD-a prevalencija rizičnih faktora veća je kod žena nego kod muškaraca (što upućuje na to da je kod žena potrebna veća prisutnost rizičnih faktora za razvoj CVD-a) (23). Prema procjeni Perka i sur. 60-godišnje žene imaju rizik za CVD koji odgovara riziku 50-godišnjih muškaraca (16).

Procijenjen utjecaj pojedinih rizičnih faktora na ukupnu CV smrtnost iznosi – hipertenzija 40,6%, pušenje 13,7%, loša ishrana 13,2%, nedovoljna fizička aktivnost 11,9% i poremećaj metabolizma glukoze 8,8% (13). U istraživanju prevalencije četiriju glavnih CVRF-ova kod bolesnika s CAD-om, najmanje je jedan bio prisutan kod 84,6% žena i 80,6% muškaraca, a značajno je bila veća prisutnost svih rizičnih faktora kod žena, osim pušenja (23).

Hipertenzija je udružena s kraćim očekivanim trajanjem života, kraćim trajanjem života bez CVD-a, te dužim periodom života s CVD-om (32). Očekivano trajanje života u dobi 50 godina za normotenzivne muškarce iznosi 5,1 godinu, a za normotenzivne žene 4,9 godina duže nego za hipertenzivne osobe (2, 13). Arterijska je hipertenzija veliki rizični faktor za razvoj CAD-a, srčane slabosti, cerebrovaskularnih bolesti, periferne arterijske bolesti, bubrežne insuficijencije i fibrilacije atrija (16). Izolirana sBP najčešći je tip hipertenzije u Velikoj Britaniji i SAD-u i uzročnik je povećanja rizika za MU i udvostručenja rizika za srčane bolesti (33). U nekim istraživanjima pokazalo se da je pulsni tlak (razlika između sBP-a i dijastoličkog tlaka) bolji prediktor lošeg CV ishoda nego sBP ili dijastolički tlak pojedinačno (16, 34). Približno 69% ljudi s prvim infarktom miokarda (IM), 77% osoba s prvim MU-om i 74% osoba sa srčanom dekompenzacijom imaju hipertenziju (2).

Smatra se da je šećerna bolest sudjelovala s 20,8% u smrtnim ishodima u SAD-u 2010. godine (13). Muškarcima i ženama s dijabetesom dobi 50 godina procjenjuje se da će živjeti u prosjeku 7,5, odnosno 8,2 godine kraće nego osobe bez dijabetesa (13, 35). Izrazita povezanost šećerne bolesti i CVD-a vidi se u činjenici da najmanje 65% dijabetičnih bolesnika umre od nekog oblika CVD-a, a kardijalna je smrt odraslih s dijabetesom 2 do 4 puta češća nego smrt odraslih bez dijabetesa (36). Dijabetes je značajan uzrok preuranjene smrti – kod žena dobi 50 – 59 godina uzrokuje jednu od sedam smrti (37). Prema Boothu i sur. bolesnici sa šećernom bolešću (oba spola) imaju rizik za akutni IM, MU ili smrt ekvivalentan osobama bez dijabetesa koje su 15 godina starije (38). Šećerna bolest u različitim dobnim skupinama povećava rizik za ishemijski MU 1,8 do 6 puta (39).

Pušenje cigareta ima važnu ulogu ne samo u inicijaciji CVD-a, nego značajno doprinosi progresiji i fatalnom ishodu CVD-a (40). U prosjeku žene pušači umiru 14,5 godina, a muškarci pušači 13,2 godine ranije od nepušača (41). Pušenje je odgovorno za 50% svih smrti kod pušača, a polovica toga su CVD. Rizik je pušača za fatalni CV događaj dva puta veći nego nepušača (16). U nizu istraživanja dokazana je povezanost pušenja cigareta sa svim tipovima CVD-a – koronarnom, cerebrovaskularnom, perifernom arterijskom bolesti, te aneurizmom abdominalne aorte (16). Prema Goldenbergu i sur. aktualno pušenje najsnažniji je neovisni prediktor kardijalnog aresta kod osoba s CAD-om (42). Relativni je rizik za IM kod pušača mlađeg od 50 godina 5 puta veći nego kod nepušača iste dobi, a pritome je rizik relativno veći kod žena nego kod muškaraca (43). Pušenje cigareta ima značajnu ulogu u razvoju preuranjenih CAD-a i najčešći je registriran CVRF u toj grupi bolesnika – više od 70% koronarnih bolesnika dobi ≤ 45 godina aktualni su pušači (23). Pušenje cigareta 2 do 4 puta povećava rizik za MU u odnosu na nepušače i osobe koje su prestale pušiti prije više od 10 godina, a 10 puta povećava rizik za razvoj periferne arterijske okluzivne bolesti (44, 45). Kod osoba s niskim stupnjem detektiranih aterosklerotskih promjena i bez dokaza kardijalnog izvora embolusa, pušenje cigareta približno tri puta povećava rizik za kriptogene MU (46). Pasivno pušenje, odnosno izloženost nepušača duhanskom dimu u domu ili na radnom mjestu za 25 – 30% povećava rizik za razvoj CVD-a (41). Sličan je podatak iz istraživanja Law i sur. da supružnik nepušač koji živi s pušačem ima približno 30% veći rizik za CVD u usporedbi s osobama koje nisu značajno izložene duhanskom dimu (47).

Ukupni serumski kolesterol i LDL kolesterol pozitivno su povezani s rizikom za CVD. Svakih 1,0 mmol/L redukcije LDL kolesterola udruženo je s redukcijom CV mortaliteta i nefatalnog IM-a za 20 – 25% kod asimptomatskih, ali i osoba koje već imaju manifestnu CVD (16). U većini studija, ali ne u svima, pronađena je pozitivna korelacija između povišene razine kolesterola u serumu i veće incidencije CVD-a. Povećanje incidencije ishemijskog MU-a za 25% na svako povećanje razine ukupnog kolesterola u serumu za 1 mmol/L registrirano je u velikoj azijskoj prospektivnoj studiji na 352 033 ispitanika (*Asia Pacific Cohort Studies Collaboration*) (48). U nekim istraživanjima na velikom broju ispitanika povezanost razine lipida seruma i incidencija MU-a bila je slaba ili nije postojala (49, 50). Slična je situacija i s negativnom korelacijom razine HDL kolesterola i incidencijom CVD-a – u manjem broju istraživanja nema jasne povezanosti (50, 51), dok su u analizi pet prospektivnih studija Amarenco i sur. registrirali smanjenje rizika za MU između 11% i 15% za svakih 10 mg/L povećanja HDL kolesterola u krvi (52).

1.4. PREVALENCIJA GLAVNIH KARDIOVASKULARNIH RIZIČNIH ČIMBENIKA

Osim uvjerljivo dokazane povezanosti glavnih rizičnih faktora s manifestnim CVD-om, njihov je dodatni značaj u zastupljenosti u populaciji.

Prema podacima za 2009. i 2010. godinu, prevalencija arterijske hipertenzije kod Amerikanaca starijih od 18 godina iznosi 28,6%, kod žena starijih od 30 godina je 40,1%, a muškaraca iste dobi 37,6% (13). Prevalencija hipertenzije raste, dijelom kao dio trenda porasta broja adipoznih i osoba s prekomjernom tjelesnom težinom (53). Smatra se da približno 25% odraslih Amerikanaca ima prehipertenziju (netretirane vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka 130 – 139 i/ili dijastoličkog krvnog tlaka 85 – 89 mmHg) (2). Praćenjem osoba s prehipertenzivnim vrijednostima krvnog tlaka tijekom 4 godine Vasan i sur. registrirali su da se kod 37,3% ispitanika razvila hipertenzija (54). Uzimajući ukupno podatke za 35 europskih zemalja srednja prevalencija arterijske hipertenzije u zemljama u razvoju za muškarce je 32,2%, a za žene 30,5%, dok je u razvijenim europskim zemljama 40,8%, odnosno 33% (55). Prema podacima istraživanja Poljičanina i sur. prevalencija arterijske hipertenzije kod odraslih osoba u Hrvatskoj je od 2003. do 2008. godine značajno porasla – kod muškaraca s 52,7% na 65,8%, a kod žena s 45% na 59,7% (56).

Prevalencija dijabetesa za sve dobne skupine u svijetu 2000. godine bila je 2,8%, s projekcijom rasta do 4,4% u 2030. godini (13, 57). U 2010. godini 19,7 milijuna (8,3%) odraslih Amerikanaca imalo je šećernu bolest, kod dodatnih 8,2 milijuna dijabetes nije dijagnosticiran, a 38,2% imalo je predijabetes s abnormalnim vrijednostima glukoze u krvi natašte (13). Kod 90 – 95% svih dijagnosticiranih odraslih dijabetičnih bolesnika u SAD-u radi se o dijabetesu tipa II (36, 58). U Europi oko 52 milijuna odraslih starijih od 20 godina ima šećernu bolest, odnosno 8,4% muškaraca i 7,8% žena. Prema prevalenciji šećerne bolesti Hrvatska je s 10,2% u „top 10“ zemalja u Europi (najveća je prevalencija dijabetesa na Cipru – 14,3%) (37).

Velika je varijabilnost prevalencije pušenja u svijetu i kreće se od 5% kod žena u nekim afričkim zemljama do više od 55% kod muškaraca u Indoneziji i Istočnom Timoru. S obzirom na rast svjetske populacije, apsolutni broj pušača raste. Prevalencija pušenja u svjetskoj populaciji (prema istraživanju za 187 zemalja) od 1980. do 2012. godine smanjila se s 41,2% na 31,1% kod muškaraca i s 10,6% na 6,2% kod žena (59). U SAD-u 20,5% odraslih muškaraca i 15,9% žena aktualni su pušači, a taj je broj od 1998. do 2012. godine smanjen za 25% (60). U Hrvatskoj je zabilježen pad prevalencije pušača između 1994. i 2005. godine.

Aktualna je razina prevalencije pušenja kod starijih od 18 godina 27,4% (za žene 21,7%, za muškarce 33,8%) i nema bitne razlike prema drugim srednjoeuropskim i tranzicijskim zemljama (61). U drugom sličnom istraživanju Samardžić i sur. izvijestili su da je prevalencija pušenja kod odraslih muškaraca u Hrvatskoj od 2003. do 2008. godine pala s 34,1% na 25,3%. U istom razdoblju nije bilo značajne promjene prevalencije pušenja kod žena (22,5%, 22,4%) (62).

Zbog različitih kriterija definiranja hiperkolesterolemije ili dislipidemije otežano je kompariranje prevalencije u različitim populacijama. U istraživanju na 32 populacije diljem svijeta kod odraslih osoba utvrđena je prosječna prevalencija hiperkolesterolemije (uz kriterij ukupnog kolesterola ≥ 6,5 mmol/L) od 27% (63). Procjena prevalencije odraslih osoba (životne dobi ≥ 20 godina) u SAD-u s patološkim razinama kolesterola iznosi 13,8% za ukupni kolesterol (≥ 240 mg/dL, ~ 6,2 mmol/L), 31,1% za LDL kolesterol (≥ 130 mg/dL, ~ 3,4 mmol/L) i 21,8% za HDL kolesterol (< 40 mg/dL, ~ 1 mmol/L) (13). Toth i sur. su na temelju istraživanja procijenili da čak 53% odraslih Amerikanaca ima neki od oblika dislipidemije (64).

Vjeruje se da je stvarna prevalencija rizičnih faktora veća od one za koju se zna. Prema istraživanjima Hymana i sur., Nieta i sur., Fransea i sur. i Cowiea i sur. približno 32% hipertoničara, te oko 50% osoba s dijabetesom i hiperkolesterolemijom za to ne znaju (65-68). Često se tek kod prvog CV incidenta detektira do tada neprepoznati rizični čimbenik. Prema istraživanju Norhammara i sur. testom opterećenja glukozom nedijabetičnih bolesnika s akutnim IM-om i ST elevacijom (STEMI) kod trećine je detektirana šećerna bolest (69).

Usporedbama niza epidemioloških istraživanja CVRF-a zapaženi su trendovi smanjenja hipertenzije, hiperkolesterolemije i pušenja, dok s perzistirajućom incidencijom dijabetes i pretilost postaju sve značajniji rizični čimbenici (26).

Za pretilost, kao jedan od indikatora životnog stila, ima niz dokaza koji ju čine najznačajnijim dodatnim rizičnim faktorom za aterosklerozu i CVD iz grupe modificirajućih rizičnih faktora. Nedavno provedeno istraživanje u devet europskih zemalja na 360 000 ispitanika pokazalo je da su adipozitet i abdominalna debljina povezane s povećanim rizikom od smrti (70), a povezanost je dokazana i s povećanim rizikom od CV smrti (71). U izvještaju AHA prekomjerna tjelesna težina, adipozitet i smanjena fizička aktivnost smatraju se odgovornima za jednu od deset smrti (13). Žene i muškarci s prekomjernom tjelesnom težinom u dobi od 40 godina imaju kraće očekivano trajanje života za 3,3 odnosno 3,1 godinu, dok adipozni imaju još veće skraćenje očekivanog trajanja života – žene za 7,1, a muškarci za 5,8 godina (72). Prevalencija adipoziteta i prekomjerne tjelesne težine povećava se u SAD-u i

poprima epidemijske razmjere i kod djece i kod odraslih. Prema podacima za 2003. i 2004. godinu ona je izvanredno visoka – 66,3% odraslih ima prekomjernu tjelesnu težinu ili su adipozni, a 32,2% su adipozni (73). U Hrvatskoj je također, prema podacima iz 2008. godine, velika prevalencija pretilosti kod odraslih – 25,3% muškaraca i 34,1% žena, što je porast prema podacima za 2003. godinu (23,9%, odnosno 26,1%) (56). Postojeći trendovi povećanja incidencije dijabetesa, pretilosti i hipertenzije u dječjoj dobi potencijal su rasta incidencije CVD-a u odrasloj dobi (2).

Najznačajniji rizični čimbenik za aterosklerozu na koji nije moguće utjecati je dob i može se smatrati markerom trajanja ekspozicije svim poznatim i nepoznatim CVRF-ima. Produženjem očekivanog trajanja života povećava se razdoblje izloženosti rizičnim faktorima, te stoga i vjerojatnost kliničkih manifestacija CVD-a. Izloženost rizičnim faktorima (pušenje, dislipidemija, sistolička hipertenzija, pretilost, dijabetes) raste s dobi, te je za 1/3 do 1/2 veća u dobnim skupinama 50 – 59 i 60 – 64 godine u odnosu na osobe između 25 i 49 godina (13). U istraživanju prevalencije četiriju glavnih rizičnih faktora kod bolesnika s CAD-om, najmanje je jedan bio prisutan kod 84,6% žena i 80,6% muškaraca, a značajno je bila veća prisutnost svih rizičnih faktora kod žena, osim pušenja (23). Relativno mlađi ljudi imaju prema rizičnim skorovima nizak rizik za CV incidente, čak i u prisutnosti svih glavnih rizičnih faktora, ali se taj rizik porastom dobi dramatično povećava (16).

1.5. PREVENCIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Veći dio dosadašnje i aktualne znanstvene literature fokusiran je na pronalaženje čimbenika koji povećavaju rizik za CVD. Najveća je pozornost usmjerena na četiri glavna konvencionalna (tradicionalna) CVRF-a te prema životnom stilu i navikama. Mogući utjecaj na njih ima veliki potencijal za smanjenje globalne epidemije CVD-a. Prevencija je jedno od glavnih oruđa za kontrolu incidencije vaskularnih bolesti (74). U primarnoj prevenciji cilj je prepoznati osobe s povišenim CV rizikom i intervenirati prema rizičnim faktorima, a intenzitet intervencije ovisit će o stupnju rizika. Većina se visoko rizičnih pacijenata u naoko zdravoj populaciji još uvijek ne prepoznaje. Važnost primarne prevencije vidi se u podatku da u SAD-u 50% muškaraca i 64% žena, koji su naglo umrli od CAD-a, prethodno nije imalo simptomatologiju koja bi upućivala na koronarnu bolest (2). Većina IM-a i MU-a događa se kod ljudi s prosječnom rizičnom razinom i koji se prema tradicionalnim CVRF-ima klasificiraju u niže ili srednje rizične grupe (75). Prema istraživanju Kozlova i sur. u

ispitivanoj populaciji muškaraca mlađe i srednje dobi s preboljelim IM-om, njih 96% dan prije vaskularnog incidenta bilo je u kategoriji niskog ili umjerenog rizika, određenog prema konvencionalnim rizičnim faktorima (76). Istraživanjem provedenih preventivnih mjera u različitim zemljama utvrđeno je da je smanjenje koronarnog mortaliteta za više od 50% posljedica redukcije CVRF-a (arterijske hipertenzije, pušenja, hiperkolesterolemije), a za oko 40% posljedica je boljeg medikamentoznog tretmana CAD-a (77). Lackland i sur. mišljenja su da je smanjenje mortaliteta od MU-a posljedica manje incidencije i manjeg broja fatalnih MU-a, što je rezultat značajno bolje kontrole i redukcije glavnih CVRF-a tijekom posljednjih 30 godina, a najviše bolje kontrole arterijske hipertenzije (78).

Prema AHA određeni su ciljevi i strategija primarne prevencije usmjereni na smanjenje CVD-a do 2020. godine (26). Provođenjem preventivnih aktivnosti tijekom proteklih 30-ak godina u SAD-u su već dostignuti neki od ciljeva, ranije definiranih za provedbu do 2020. godine – smanjen je mortalitet od CAD-a za 30,7% i MU-a za 29,2% te razina nekontrolirane hipertenzije (za 29,4%) i hiperkolesterolemije (za 24,5%) (26). Zbog toga su redefinirani ciljevi do 2020. godine – predviđeno je dodatno smanjenje smrtnosti od CAD-a i MU-a za 25%, smanjenje prevalencije pušenja, dislipidemije, nekontrolirane hipertenzije i fizičke inaktivnosti za 25% te eliminacija porasta prevalencije pretilosti i dijabetesa (za početnu razinu stope mortaliteta i prevalencije rizičnih faktora uzeta je 1999. godina) (26).

U novije je vrijeme sve više znanstvenih istraživanja kojima je cilj detektirati elemente životnog stila koji imaju utjecaj na rizične faktore. Rezultati niza istraživanja širom svijeta (studije sa smanjenim unosom soli, prestankom pušenja, redukcijom zasićenih masnih kiselina u prehrani) upućuju da aktivnosti koje smanjuju mogućnost razvoja CVRF-a (primordijalna prevencija) značajno doprinose smanjenju morbiditeta i mortaliteta od CVD-a (26). Studija visoko rizičnih dijabetičnih bolesnika, kod kojih je provođen intenzivni tretman svih prisutnih rizičnih faktora i promjena životnog stila, pokazala je značajnu redukciju mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija tijekom 4 odnosno 8 godina (79). Prestanak pušenja povezan je s dramatičnim smanjenjem rizika za obolijevanje od CVD-a, ali se prema Songu i sur. nikada ne može postići razina rizika osoba koje nisu nikada pušile (80). Prema rezultatima 17 studija u Sjevernoj Americi, Europi i Australiji, zakonski propisi o zabrani pušenja rezultirali su smanjenjem incidencije akutnog IM-a za 10% (81). Stav Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) je da se 3/4 mortaliteta od CVD-a može prevenirati adekvatnim promjenama životnog stila (82).

Novi je iskorak u prevenciji CVD-a koncept „idealnog kardiovaskularnog zdravlja“, koji se definira kao odsutnost manifestnog CVD-a i u isto vrijeme prisutnost sedam

pokazatelja zdravlja. Četiri indikatora zdravlja odnose se na navike i životni stil, a to su nepušenje, zadovoljavajuća fizička aktivnost, zdrava ishrana i odgovarajući energetski balans, kojemu je mjera normalna razina indeksa tjelesne mase (BMI). Ostale su tri mjere zdravstvenog statusa optimalna vrijednost ukupnog kolesterola (< 200 mg/dL), normalne vrijednosti krvnog tlaka (< 120/< 80 mmHg) te normalne razine glukoze u krvi (< 100 mg/dL natašte) bez medikamentoznog tretmana (13, 26). U EU parlamentu 2007. godine prihvaćen je javnozdravstveni dokument kojim su definirani vrlo slični kriteriji za postizanje CV zdravlja (83). S obzirom na to da prevalencija CVD-a ima veliki utjecaj na funkcionalni status i zdravstveno blagostanje populacije, cilj je redukcija prevalencije lošeg CV zdravlja i povećanje prevalencije idealnog CV zdravlja. Korelacija između 7 mjera idealnog zdravstvenog stanja slaba je, one su nezavisno prisutne kod pojedinaca, te imaju neovisan utjecaj na CV status (84). Osobe sa 6 ili svih 7 idealnih zdravstvenih mjera imaju za 63% manji rizik od CV smrti u usporedbi s osobama koje imaju zadovoljena 2 ili manje idealnih zdravstvenih pokazatelja (85). U *Nurses' Health Study* definirano je 5 komponenti zdravog životnog stila (nepušenje cigareta, konzumiranje 1/2 čaše vina dnevno, 1/2 sata ili više dnevne fizičke aktivnosti, BMI < 25 te pravilan dijetni režim). Četrnaestgodišnjim praćenjem rizik CV incidenata je kod osoba s 3 zadovoljena faktora zdravog životnog stila bio smanjen za 57%, kod 4 zadovoljene komponente zdravog životnog stila 66%, a kod prisutnih svih 5 rizik je reduciran za 83% (86). Značajna povezanost zdravog ponašanja i smanjenog rizika za sve oblike MU-a i za ishemijski MU za žene i muškarce potvrđena je u prospektivnoj studiji praćenjem više od 110 000 ispitanika tijekom 20 godina (87). Desetgodišnjim praćenjem starijih osoba, uz postavljene jasne kriterije zdravog životnog stila (fizička aktivnost, način prehrane, pušenje cigareta, BMI, opseg trbuha), Mozaffarian i sur. došli su do rezultata da su svi navedeni kriteriji zdravog ponašanja neovisno udruženi s nižom incidencijom dijabetesa – zabilježena je od 35% manja incidencija kod pojedinačno prisutnih do 89% manja incidencija dijabetesa kod prisutnih svih komponenti zdravog životnog stila (88). Aktualne studije upućuju da je prevalencija idealnog CV zdravlja u SAD-u vrlo niska – većina odraslih (> 65%) imaju zadovoljena 2, 3 ili 4 idealna zdravstvena pokazatelja, a samo 0,1% svih 7 (13). Prisutnost idealnog CV zdravlja u srednjim godinama udružena je sa značajno nižom cijenom zdravstvene zaštite kasnije u životu (26).

1.6. INDIVIDUALIZIRANJE KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

Kardiovaskularni rizik baziran na istraživanjima populacije ne mora odgovarati riziku pojedinca, te će prevencija CVD-a biti efikasnija ukoliko se definira individualni rizik. Preporuke za korekciju navika i životnog stila, te medikamentozni tretman u smislu primarne prevencije CVD-a pokušaji su da se definira praksa kod većine osoba i u većini situacija, a u obzir se uz medicinske uzimaju i ekonomski kriteriji. Inicijalni korak u individualiziranju rizika procjena je rizika na temelju modela (rizičnih skala), koji su definirani prema rezultatima velikih epidemioloških studija, a uglavnom se temelje na glavnim CVRF-ima, dobi, spolu, laboratorijskim testovima, životnim navikama i podacima iz obiteljske anamneze. Najznačajniji je i najviše korištena *Framingham Risk Score* (FRS), zatim novija *Reynolds Risk Score* (RRS), potom *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), Finrisk i drugi. Sve skale rizika imaju svoja ograničenja i manjkavosti, odnosno međusobne različitosti koje treba uzimati u obzir. Na temelju dobi, spola i glavnih rizičnih faktora, prema FRS-u procjenjuje se stupanj rizika za fatalni i nefatalni IM u desetgodišnjem razdoblju (89, 90). Aktualna je preporuka da se osobama koje imaju dva ili više rizičnih faktora za CVD, prema FRS-u preciznije determinira 10-godišnji rizik za IM ili kardijalne smrti. Smatra se da je glavni nedostatak FRS-a neosjetljivost za detekciju visoko rizičnih osoba, koje imaju prisutan jedan ekstremno patološki rizični faktor (npr. malignu hipertenziju, ekstremnu dislipidemiju ili izrazitu pretilost), te da je stoga bolji prediktor CV događaja RRS (91). Od ostalih nedostataka navodi se varijabilnost razine rizičnih faktora tijekom vremena, te neuzimanje u obzir drugih rizika (pretilost, pretjerana konzumacija alkohola, obiteljska anamneza, visoko senzitivni C-reaktivni protein (hsCRP), fizička aktivnost (92). Bitna je razlika među navedenim rizičnim skalama i procjena rizika za najvažnije CV incidente u RRS-u (IM, MU, revaskularizacijski zahvat, CV smrt), za razliku od FRS-a gdje se rizik izvorno procjenjuje samo prema IM-u i kardijalnoj smrti kao ishodima. U novije vrijeme aktualne su preporuke da se aterosklerotski MU prati (uz ostale već uključene CVD-e) kao ishod u istraživanjima kojima je cilj putem rizičnih skala poboljšati predikciju CV incidenata (92). U procjeni rizika RRS-om uključen je hsCRP i anamneza IM-a kod roditelja prije 60. godine života, ali nije predviđen za procjenu rizika kod dijabetičnih bolesnika (93, 94). U Finrisku i SCORE-u drugačije je definirana dobna granica pozitivne obiteljske anamneze nego u RRS-u i ona je za žene < 65 godina, a za muškarce < 55 godina (95-98). Dodatne su specifičnosti u SCORE-u uključivanje obiteljske anamneze svih CV incidenata, a ne samo IM-a te pretilosti (BMI, abdominalna debljina) i nalaza supkliničkog oštećenja organa (pulsni tlak ≥ 60 mmHg, debljina arterijske stijenke

(engl. *intima media thickness*, IMT) karotidnih arterija > 0,9 mm ili prisustvo karotidnog aterosklerotskog plaka) (98).

Svrha navedenih rizičnih skala definiranje je razine individualnog desetgodišnjeg rizika za CVD u trima glavnim kategorijama – nizak (0 – 5%), srednji ili intermedijarni (6 – 20%) i visok rizik (> 20%). U novije vrijeme intermedijarna razina rizika podijeljena je u dvije kategorije – nizak intermedijarni (6 – 10%) i visok intermedijarni (> 10 – 20%) (99). Zbog detektiranih nedostataka rizičnih skala baziranih na tradicionalnim rizičnim čimbenicima, prvenstveno u smislu pogrešne procjene individualnog rizika (100), pozornost je usmjerena na istraživanje drugih metoda i postupaka za otkrivanje ranih, supkliničkih znakova arterioskleroze i točnije procjene rizika. Tome u prilog ide i podatak da je u nekim epidemiološkim studijama oko 62% osoba s preboljenim IM-om prethodno imalo jedan ili nijedan glavni CVFR, te da su prema tome bili klasificirani u niskorizičnu skupinu (74). Slični su rezultati Lauera i sur. da se većina srčanih i MU događa kod ljudi s prosječnom rizičnom razinom i koji se prema tradicionalnim CVRF-ima klasificiraju u niže ili srednje rizične grupe, a da se petina koronarnih incidenata kod žena događa u odsutnosti svih četiriju glavnih rizičnih faktora (75).

Zbog činjenice da se glavnina CV incidenata događa kod ljudi koji prema tradicionalnim CVRF-ima pripadaju intermedijarnoj rizičnoj skupini, cilj je dodatnim dijagnostičkim pokazateljima poboljšati mogućnosti indentifikacije osoba koje mogu imati korist od preventivne intervencije (6). Jedan je od pokušaja individualiziranja CV rizika određivanje vaskularne dobi, koje je, za razliku od procjene dobi na temelju CVRF-a u nekim rizičnim skalama (npr. u FRS-u ili RRS-u), najčešće bazirano na modelima načinjenima prema nekom od prihvaćenih dijagnostičkih (UZV ili drugih) postupaka (99, 101). U najnovijim preporukama AHA/ACC u procjeni CV rizika primarnim ciljem smatra se kalkulacija 10-godišnjeg rizika za razvoj prve manifestacije aterosklerotske CVD kod osoba koje su inicijalno bez vaskularne bolesti. Preporuka je da se fatalni i nefatalni MU, uz već tradicionalno korištenje obolijevanja od koronarnih bolesti, dodaju listi CV incidenata u istraživanjima koja se bave procjenom CV rizika (102).

1.7. SUPKLINIČKA ARTERIOSKLEROZA

Prava je prevalencija supkliničke arterioskleroze nepoznata. Otežavajuća su okolnost za određivanje prevalencije neujednačeni kriteriji i korištenje različitih dijagnostičkih postupaka. U opsežnom epidemiološkom istraživanju (17 460 ispitanika) supklinička je arterioskleroza najviše bila povezana s dobi, muškim spolom, dislipidemijom, ranijim cirkulacijskim poremećajima, hipertenzijom i pušenjem (103). S obzirom na to da pokazuje kumulativni efekt svih poznatih i nepoznatih rizičnih faktora zajedno, supklinička arterioskleroza mora biti bolji podatak nego samo evaluacija poznatih rizičnih faktora u procjeni CV rizika (104). Prema Robinsonu i sur. incidencija CV događaja kod osoba sa supkliničkom aterosklerozom tri je puta veća nego kod osoba koje ne ispunjavaju UZV kriterije supkliničke ateroskleroze (103). Prvi korak u detekciji supkliničke arterioskleroze (ili ateroskleroze) nakon određivanja FRS-a, neovisno o dijagnostičkom postupku koji koristimo, je prema Shah i sur. odgovor na pitanje: postoji li ili ne postoji aterosklerotski plak? (91).

Od niza dijagnostičkih postupaka koji su nam na raspolaganju za detekciju i kvantificiranje arterioskleroze i ateroskleroze u primarnoj prevenciji najprihvatljiviji su određivanje kalcija koronarnih arterija (CAC) kompjutoriziranom tomografijom prsnog koša i ultrazvuk (UZV) karotidnih arterija. U većini velikih prospektivnih studija, unatoč nedostatku registracije nekalcificiranih plakova, rezultati kod asimptomatskih ispitanika upućuju da je CAC visoko specifičan za dijagnostiku koronarne ateroskleroze i pridonosi predikciji koronarnih bolesti, a CAC skor 0 smatra se negativnim rizičnim faktorom kod osoba koje u primarnoj prevenciji imaju intermedijarni rizik (105-109). Razlike u mogućnosti detekcije supkliničkih aterosklerotskih promjena kod asimptomatskih ispitanika istraživali su Naqvi i sur. Komparirali su rezultate CAC-a i UZV-a karotidnih arterija i zaključili da je čak 52% ispitanika s CAC skorom 0 imalo karotidni aterosklerotski plak (110). Korištenjem CAC-a 25% ispitanika koji prema FRS-u pripadaju intermedijarnoj rizičnoj skupini reklasificirano je u nižu, a 39% u višu rizičnu skupinu (111). CAC uglavnom nije prihvaćen kao dijagnostička metoda procjene rizika kod osoba koje imaju nizak kardiovaskularni rizik (112). Glavni nedostaci CAC-a su nemogućnost detekcije ranih, nekalcificiranih aterosklerotskih plakova koronarnih arterija, te ekspozicija zračenju koja je nepoželjna kod mladih osoba, posebno kod žena (74, 113). Od ostalih dijagnostičkih postupaka usmjerenih na detektiranje patoloških promjena arterija i arterijske cirkulacije, kompjuterizirana tomografska angiografija i

magnetska angiografija nisu u preporukama za procjenu rizika od CVD-a kod asimptomatskih odraslih osoba (1).

1.8. ULTRAZVUK KAROTIDNIH ARTERIJA

Danas je UZV jedna od najvažnijih tehnika u dijagnostičkoj medicini i koristi se za detekciju promjena strukture organa, tkiva, krvnih žila ili za detekciju abnormalnih masa (npr. tumora) (114, 115). *Color Doppler imaging* (CDI) kao specijalna aplikacija ultrazvuka, gdje je boja superponirana na anatomski prikaz tkiva, omogućuje određivanje smjera i brzine kretanja krvnih stanica kroz krvne žile (115, 116). Svrha standardne primjene UZV-a karotidnih arterija u ekstrakranijskom segmentu detekcija je hemodinamski značajnih stenotičnih i/ili okluzivnih procesa. To su manifestacije uznapredovalog aterosklerotskog procesa koje mogu biti uzrokom cerebrovaskularne bolesti, a u većini slučajeva dostupne su preventivnom tretmanu (100). UZV karotidnih arterija u detekciji supkliničke ateroskleroze ima sve karakteristike djelotvornog skrininga – osjetljiv i specifičan, neinvazivan i jeftin te dostupan dijagnostički postupak, a uzevši u obzir dugu pretkliničku fazu arterioskleroze, može voditi do prihvatljivih i efikasnih tretmana i postupaka koji mijenjaju prirodni tijek CVD-a. Zbog toga je UZV karotidnih arterija trenutno najprihvatljivija dijagnostička metoda u detekciji i kvantificiranju supkliničke ateroskleroze, kao doprinosa individualizaciji rizika u primarnoj prevenciji CVD-a (100). Za standardni dijagnostički ultrazvuk do sada nisu otkriveni štetni efekti za ljude (100, 115).

Karotidne arterije pripadaju skupini velikih elastičnih arterija s relativno površnim položajem u odnosu na kožu. Te su dvije karakteristike povoljnost u korištenju UZV-a u slikovnom prikazu. UZV valovi imaju frekvenciju veću od 20 kHz, a u medicinskoj dijagnostici koriste se oni između 2 i 15 MHz. Primjena u medicini temelji se na osnovnim principima interakcije ultrazvučnih valova s tkivima različite akustične impedancije, koja je produkt gustoće tkiva i brzine zvuka (117). Na granicama tkiva različitih akustičnih impedancija dolazi do refleksije, refrakcije, djelomične apsorpcije i transmisije UZV valova u dublja tkiva (116). Dubinom tkiva povećava se atenuacija UZV valova i smanjuje rezolucija prikaza. UZV slika temelji se na detekciji reflektiranih signala.

Najvažniji je dio UZV aparata sonda koja sadrži sintetički piezoelektrični keramički ili kristalni materijal (sastavljen od 256 do 512 elemenata), a koji ima karakteristiku konverzije

električne u mehaničku energiju i obrnuto (114). Različiti tipovi sondi produciraju UZV valove različite frekvencije, ovisno o namjeni. Linearne sonde s frekvencijom između 5 i 13 MHz dizajnirane su za površni slikovni prikaz (koji uključuje i površne vaskularne strukture), imaju dobru rezoluciju i slabiju penetraciju kroz tkiva. Najviše je korišten oblik ultrazvučnog prikaza B-prikaz (engl. *brightness mode*) kojim se u realnom vremenu (engl. *real-time*) prikazuje dvodimenzionalna slika (117). Velika brzina izmjenjivanja slika (30 – 60 slika/s) omogućava dojam kontinuiranog prikaza. Signal velikog intenziteta pokazuje se kao bijelo, odsutnost signala je crno, a intermedijarni je signal u različitim tonovima sive boje (engl. *gray scale*). UZV prikaz kretanja dijelova tkiva ili organa u realnom vremenu (npr. srčane kontrakcije ili pulsacije krvnih žila) omogućuje anatomske i funkcionalne informacije (116). U M-prikazu (engl. *motion mode*) UZV signal reflektiran od pokretnih struktura pretvara se u prikaz valova i koristi se za prikaz pokretnih struktura, prvenstveno u evaluaciji valvularnih srčanih bolesti (117).

1.9. DEBLJINA STIJENKE KAROTIDNIH ARTERIJA

Jedna od najpoznatijih i najproučavanijih promjena starenja CV sustava postupna je dilatacija i zadebljavanje velikih arterija, odnosno arteriosklerotski proces (118). Efekt starenja nije isti za velike proksimalne elastične arterije i za distalne muskularne arterije – dok se u karotidnim arterijama starenjem povećava krutost arterijske stijenke, porastom dobi nema ili je malo bitnih promjena elastičnosti muskularnih (npr. radijalnih) arterija (119). Elastin je osnovni sastojak elastičnih vlakana tunike medije arterija, odnosno jedan od glavnih čimbenika rastezljivosti velikih arterija. Degeneracija elastičnih vlakana i, paralelno s tim, povećanje kolagena utječu na promjenu strukture i funkcije arterijske stijenke (119, 120). Osim dobi, mnogi drugi faktori pridonose promjenama arterijske stijenke dovodeći do različitih oblika remodeliranja arterija i „prijevremenog vaskularnog starenja“. Malo je dokaza za ocjenu važnosti utjecaja različitih rizičnih čimbenika u inicijalnim i ranim stadijima arterioskleroze (rizični čimbenici različitim, dijelom još i nepoznatim, mehanizmima ubrzavaju arteriosklerotski proces), prema kasnijim stadijima kada su aterosklerotske promjene slične. Problem je razlikovati strukturne i funkcionalne promjene arterijske stijenke u procesu vaskularnog starenja od patofizioloških procesa u okviru arterioskleroze,

hipertenzije ili drugih čimbenika koji imaju utjecaj na arterijske stijenke, odnosno definirati normalnosti i abnormalnosti arterija u procesu starenja.

Osnovne patoanatomske promjene supkliničkog arteriosklerotskog procesa karotidnih arterija, koje se precizno mogu detektirati UZV-om, jesu patološko zadebljanje tunike intime i tunike medije arterijske stijenke (IMT) i neokluzivni aterosklerotski plak. IMT je difuzno zadebljanje intime i medije arterijske stijenke te je dio procesa remodeliranja, dok je aterosklerotski plak lokalizirana lezija intime i medije koja uključuje lokalnu lipidnu infiltraciju, inflamatornu reakciju i druge elemente aterogenog procesa (121). Zadebljanje arterijske stijenke nije sinonim za supkliničku aterosklerozu, pogotovo u odsutnosti aterosklerotskih plakova. Ono je osobitost starenja arterijske stijenke, ali može biti povezano s aterosklerotskim procesom jer stanične i molekularne abnormalnosti mogu biti temelj zadebljanja arterijske stijenke te razvoja i progresije ateroskleroze (100). Za sada se, zbog nedovoljno dobre UZV rezolucije, ne može kod mjerenja karotidnog IMT-a (CIMT) jasno razlučiti događa li se povećanje debljine arterijske stijenke zbog intimalne alteracije (arteriosklerotske) ili zadebljanja medije (vaskularna hipertrofija) ili oboje istovremeno. Općeprihvaćeno je da se CIMT tijekom dobi povećava, uključujući i intimu i mediju, te da se od 20. do 90. godine života poveća približno tri puta (122). Prema Baueru i sur. godišnji je porast IMT-a u zajedničkim karotidnim arterijama (CCA) oko 0,007 mm, s približno petogodišnjim kašnjenjem kod žena u usporedbi s muškarcima (123). U prikazu rezultata više istraživanja Bia i sur. izvijestili su da je nakon treće dekade prosječan godišnji porast CIMT-a 0,008 mm (124). Polak i sur. određivanjem maksimalne debljine arterijske stijenke karotidnih arterija kod odraslih osoba utvrdili su prosječan godišnji porast u CCA od 0,007 mm, a u unutarnjoj karotidnoj arteriji (ICA) 0,037 mm godišnje (125). U nekim istraživanjima uočena je brža progresija IMT-a ICA i bolja korelacija s rizičnim faktorima nego IMT-a CCA ili karotidnih bifurkacija, što bi moglo upućivati da je mjerenje IMT-a u ICA bolja metoda nego češće istraživani IMT CCA (126, 127). Postmortalne studije pokazale su da je zadebljanje IMT-a zbog dobi uglavnom rezultat zadebljanja intime (128).

Većina značajnijih rizičnih faktora za aterosklerozu (starenje, muški spol, pušenje cigareta, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, visok LDL kolesterol) povezana je s povećanim IMT-om (129-133). CIMT je prihvaćen kao biomarker supkliničke ateroskleroze i prediktor budućih CV događaja, neovisno o dobi, spolu i CVRF-u (124, 134). U osam velikih istraživačkih studija (svaka s više od 1000 ispitanika) dokazana je povezanost CIMT-a s rizikom za IM, MU, naglu kardiovaskularnu smrt ili kombinaciju navedenih ishoda (100).

Belhassen i sur. istražili su upotrebu CIMT-a u determiniranju potrebe za invazivnom koronarnom angiografijom kod bolesnika s indiciranom kirurškom intervencijom zbog valvularne bolesti. Korištenjem kriterija CIMT-a kao prediktora odsutnosti signifikantne CAD, CIMT manji od 0,55 mm je za odbacivanje opstruktivne CAD imao senzitivnost i negativnu prediktivnu vrijednost 100% (135).

U posljednjih 20-ak godina, zbog neujednačene tehnologije i principa mjerenja IMT-a te velike varijabilnosti rezultata mnogobrojnih istraživanja, nije bilo moguće adekvatno uspoređivanje i zaključivanje. U cilju ujednačavanja kriterija 2004. godine na XIII Europskoj konferenciji o moždanom udaru utvrđene su preporuke za postupak mjerenja IMT-a i aterosklerotskih plakova karotidnih arterija i za korištenje u kliničkoj praksi – tzv. Mannheim konsenzus (136).

Brojnim znanstvenim istraživanjima utvrđena povezanost IMT-a s raznovrsnim rizičnim faktorima i kliničkim manifestacijama vaskularnih bolesti upućuje na to da je IMT zajednička slika patoloških promjena arterijske stijenke uzrokovanih multiplim rizičnim faktorima tijekom vremena. CIMT je kao surogat marker za aterosklerozu prihvaćen od Američke agencije za hranu i lijekove (*US Food and Drug Administration*, FDA) i Europske agencije za lijekove (*European Medicines Agency*, EMA). Činjenica koja podupire koncept da se CIMT može koristiti kao surogat marker za aterosklerozu je da se progresija CIMT-a može usporiti intervencijom prema rizičnim faktorima te da zajedno reduciraju rizik budućeg CV događaja (137).

1.10. ATEROSKLEROTSKI PLAK KAROTIDNIH ARTERIJA

U šest opservacijskih studija (u svakoj više od 1000 ispitanika) dokazana je prediktivna vrijednost prisustnosti karotidnog aterosklerotskog plaka – rizik za CV incident bio je sličan ili nešto veći u usporedbi s rizikom kod povećanog CIMT-a (100). Različite kliničke manifestacije ateroskleroze najčešće su posljedica rupture aterosklerotskog plaka, pri čemu su trombociti i koagulacijski faktori iz cirkulacije izloženi trombogenim komponentama sadržaja plaka, a koje uključuju kolagen, fosfolipide i tkivni faktor (138). Aterosklerotski plakovi s velikom lipidnom jezgrom, tankom fibroznom kapom, prisutnom neovaskularizacijom ili hemoragijom te s većim stupnjem inflamacije i relativno malo glatkih mišićnih stanica nestabilni su, skloniji rupturi (91, 138). Aktualan je koncept ponavljanih tihih supkliničkih ruptura aterosklerotskog plaka koje nisu hemodinamski značajne, a postupno vode do ozbiljnog luminalnog suženja (139). Burke i sur. patohistološkom analizom aterosklerotskih

plakova kod iznenadne koronarne smrti došli su do rezultata da se većinom radi o ponavljanim rupturama, a samo u 11% slučajeva akutna ruptura plaka kao uzrok smrti je bila prva ruptura (140).

Prisutnost plakova raste s dobi, a predilekcijsko mjesto za razvoj plakova u karotidnim arterijama u svim dobnim skupinama i u obama spolovima je bifurkacija (124). Karotidni aterosklerotski plak pokazao se boljim prediktorom postojanja CAD-a kod muškaraca mlađe i srednje dobi nego prisutnost povećanog CIMT-a – karotidni plak bio je prisutan kod više od 90% bolesnika s CAD-om te kod 87% osoba kod kojih je učinjen koronarni revaskularizacijski zahvat, dok intenzitet koronarne bolesti nije bio značajno povezan s CIMT-om (76, 141). Kawai i sur. istraživali su predikciju MU-a i CV mortalitet kod hipertenzivnih ispitanika prosječne dobi 62 godine i zaključili da osobe s većim karotidnim plak skorom (PS) i IMT-om imaju veću incidenciju ispitivanih ishoda te da PS ima bolju predikciju za MU nego IMT (142). Aterosklerotski plakovi u karotidnom bulbusu i ICA povezaniji su s hiperlipidemijom i IM-om, dok se povećanje IMT-a u CCA pokazalo kao jak prediktor veze hipertenzije i MU-a (143). Glavni je zaključak metaanalize s više od 38 000 ispitanika koju su proveli Wyman i sur. signifikantna predikcija UZV-om registriranog karotidnog plaka za budući CV incident (144). Kvantifikacija CIMT-a i aterosklerotskog plaka daju različite informacije o aterosklerotskom statusu karotidnih arterija. Koristeći zajedno ta dva parametra u ocjeni rizika za koronarnu srčanu bolest Plichart i sur. dobili su bolje rezultate nego kod korištenja samo jednog od tih parametara (145).

Intenzitet aterosklerotskih plakova značajno varira i među osobama istih dobnih skupina te prema tome, aktualna procjena supkliničke ateroskleroze detekcijom i kvantifikacijom karotidnih plakova može imati bolju prediktivnu vrijednost u procjeni individualnog rizika za akutni CV incident nego određeni rizični skor (138). U nekim istraživanjima detektirano je da prisutnost aterosklerotskog karotidnog plaka ima značajniji efekt u predikciji rizika kod žena nego kod muškaraca, ali nije jasno zašto (99). Inaba i sur. u metaanalizi (uključeno 11 velikih populacijskih studija) zaključili su da prisutnost karotidnog plaka ima precizniju prediktivnu vrijednost za IM nego povećani CIMT (146). U više publiciranih istraživanja dokazi podupiru vrijednost neinvazivnih tehnika u procjeni CV rizika kod asimptomatskih osoba, prvenstveno upotreba UZV-a u kvantifikaciji supkliničke ateroskleroze mjerenjem CIMT-a i detekcijom karotidnog aterosklerotskog plaka (72, 91, 147). U istraživanjima u koja su u procjenu individualnog CV rizika tradicionalnom rizičnom skalom (najčešće FRS-om) dodani podaci CIMT-a i plaka došlo se do sličnih rezultata – značajno je poboljšanje predikcije CV rizika

reklasifikacijom u višu ili nižu rizičnu kategoriju i to osobito osoba koje su prema tradicionalnim rizičnim skalama klasificirane u srednjerizične (intermedijarne) grupe (99, 148, 149). U skladu s tim, aktualna je preporuka AHA-e da je opravdano UZV mjerenje karotidnog IMT-a kod asimptomatskih osoba kojima je rizik za CV incident prema FRS-u u intermedijarnoj rizičnoj skupini (1). Prema smjernicama Europskog društva za hipertenziju (*European Society of Hypertension*, ESH) i Europskog kardiološkog društva (*European Society of Cardiology*, ESC) te prema europskim smjernicama za prevenciju CVD-a, karotidni UZV se, s obzirom na prediktivnu vrijednost za kardiovaskularnu smrt, preporučuje kao jedan od dodatnih dijagnostičkih testova kod osoba s hipertenzijom (16). Uloga je karotidnog UZV-a detekcija indikatora vaskularnog oštećenja – ateroskerotskog plaka ili CIMT > 0,9 mm te njihovo uključivanje u procjenu individualnog CV rizika (16, 98). Jedno od ograničenja dosadašnjih istraživanja je da se u procjeni rizika CV incidenta koristi prisutnost ili odsutnost plaka, a ne uzima se u obzir mogućnost povezanosti multiplih karotidnih plakova s većim rizikom. Dodatni dijagnostički postupci koji mogu slijediti usmjereni su na analizu strukture i ocjenu vulnerabilnosti plaka kao doprinos prognostičkim informacijama, ali oni za sada nisu etablirani u skriningu CV asimptomatskih osoba (91). Važan ograničavajući faktor u spoznajama o aterosklerotskom plaku nedovoljno je poznavanje preciznog patofiziološkog mehanizma progresije od asimptomatskog/stabilnog do visokorizičnog/nestabilnog plaka, što vodi prema rupturi i trombozi (139), odnosno kliničkoj manifestaciji aterosklerotske bolesti. Za sada još nema znanstvenih dokaza koje promjene CIMT-a (povećanje, stabilizacija ili smanjenje) koreliraju s pojedinim kliničkim ishodima, a niti kakva bi redukcija karotidnog aterosklerotskog plaka rezultirala određenim smanjenjem CV rizika (138).

1.11. REMODELIRANJE KAROTIDNIH ARTERIJA

Prve morfološke abnormalnosti koje se mogu vizualizirati UZV-om karotidnih arterija u B-prikazu nisu uvijek rana ateroskleroza nego i neaterosklerotske kompenzatorne promjene koje uključuju promjenu debljine arterijske stijenke i širine lumena uzrokovane različitim faktorima. Promjena strukture (remodeliranje) i mase arterije procesi su koji su uglavnom posljedica mehaničkog stresa. Humphrey opisuje tri osnovna mehanička stresa arterijske stijenke: 1. krvnim protokom induciran stres, 2. krvnim tlakom induciran cirkumferencijalni

stres i 3. aksijalni stres (150). Vrsta stresa determinira kompenzatorni odgovor u smislu određenog tipa remodeliranja (150), a ono je glavna determinanta opstruktivnih CV bolesti (151).

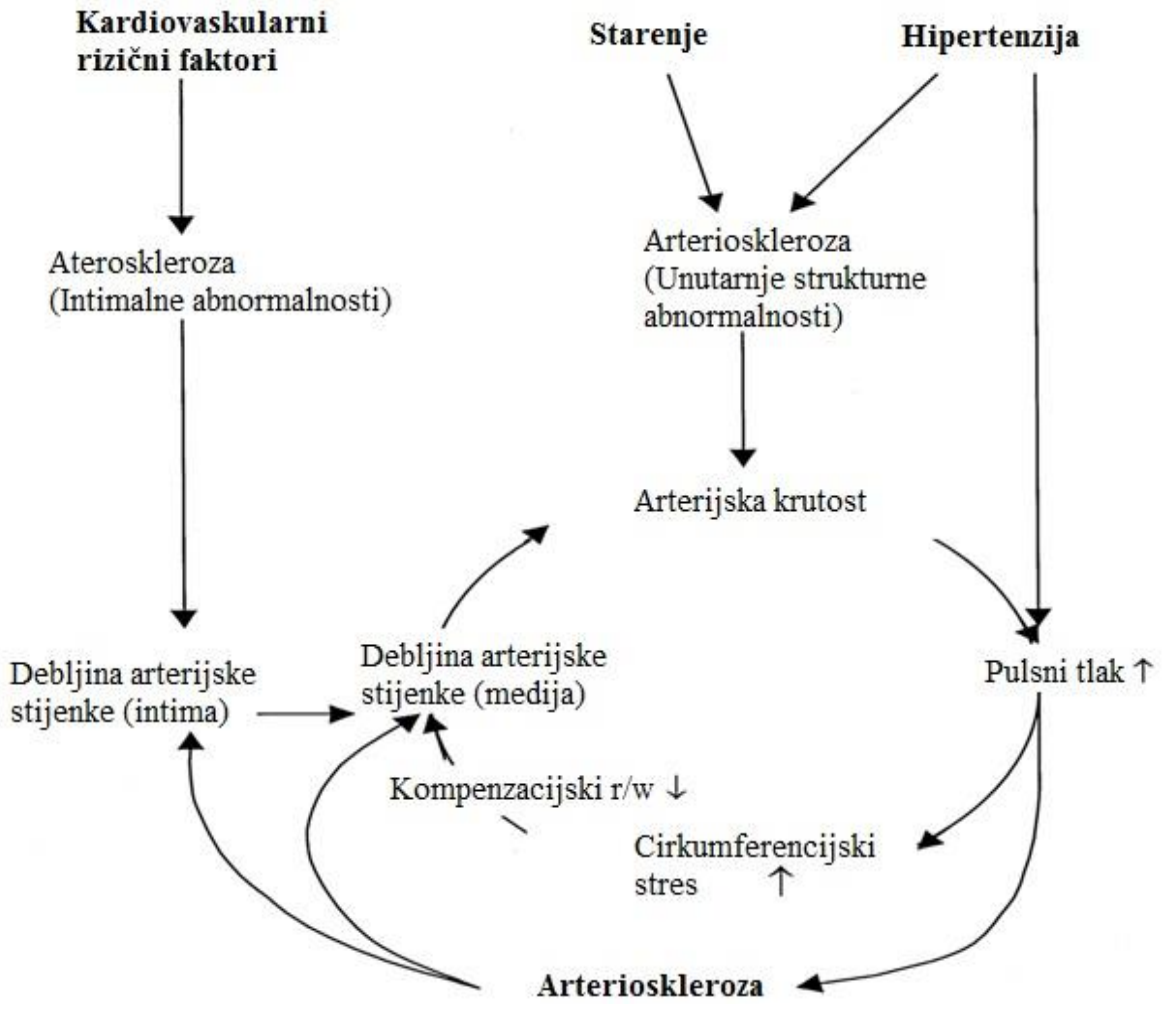
Malo je dokaza u znanstvenoj literaturi o relativnoj važnosti glavnih rizičnih čimbenika u inicijaciji ateroskleroze u odnosu na kasnije stadije (152). U literaturi su prisutni dokazi da je pušenje cigareta sastavni dio rane aterogeneze. Ključni je proces u pušenjem induciranoj inicijaciji aterogeneze endotelno oštećenje i disfunkcija, smanjenje bioraspoloživosti dušičnog oksida, povećanje oksidacije proaterogenih lipida i indukcija inflamacije (40). Osim direktnog fizikalnog oštećenja endotelijalnih stanica, pušenje inducira i proces tkivnog remodeliranja (40). U procesu je remodeliranja velikih arterija u arterijskoj hipertenziji značajniji mehanički stimulus povećanje pulsnog tlaka nego srednjeg arterijskog tlaka (153, 154). Na temelju rezultata istraživanja debljine arterijske stijenke i širine lumena supkutanih glutealnih arterija dobivenih biopsijom Rizzoni i sur. zaključili su da povećanje omjera između njih upućuje na ranu arterijsku alteraciju u dijabetesu i hipertenziji i da ima prediktivnu vrijednost u kasnijem CV morbiditetu (155). U praćenju i procjeni „aterogenog rizika“, koji su definirali pojavom karotidnog aterosklerotskog plaka ili povećanjem postojećeg, Eigenbrodt i sur. utvrdili su da tip remodeliranja karotidnih arterija koji uključuje povećanje vanjskog dijametra i IMT-a upućuje na veći aterogeni rizik nego izolirano povećanje dijametra ili IMT-a. Zaključili su da se određivanjem površine presjeka arterijske stijenke (engl. *wall area*), što također uključuje ultrazvučno mjerenje CIMT-a i interadventicijskog promjera karotidnih arterija, može dobiti nešto bolja predikcija progresije karotidne arterioskleroze nego samo CIMT-om, ali ne omogućava razlikovanje pojedinih arterijskih fenotipova remodeliranja, što može biti važno u razumijevanju progresije arterioskleroze (156). U razvijenijoj fazi ateroskleroze Pasterkamp i sur. opisuju dva glavna tipa remodeliranja arterija: konstriktivni model, koji je udružen sa stabilnim plakom i vodi ubrzanom sužavanju arterije i ekspanzivni model u kojemu nema stenoze arterije, ali je obično udružen s nestabilnim plakom sklonim rupturi (151).

1.12. FUNKCIONALNI ULTRAZVUČNI PARAMETRI KAROTIDNIH ARTERIJA

CIMT je dobar pokazatelj stupnja arterioskleroze, ali ne daje pouzdane informacije o arterijskoj funkciji, koja je u uskoj vezi s kardijalnom funkcijom (157). U procjeni ranih,

supkliničkih arteriosklerotskih promjena karotidnih arterija UZV-om sve se više koristi procjena krutosti i elastičnosti stijenke kao znak funkcionalnih promjena (118). Elastičnost je nekog arterijskog segmenta refleksija mehaničkog stresa arterijskog zida tijekom kardijalnog ciklusa, a smanjenje elastičnosti zajednički je patološki mehanizam za više faktora koji vode aterosklerozi (158). Nunez i sur. ultrazvučno su detektirali funkcionalne promjene stijenki karotidnih arterija kod djece i adolescenata s prisutnim CVRF-om, a koje su prethodile strukturalnim promjenama (159). U više je istraživanja utvrđeno da je starenje udruženo sa smanjenjem karotidne i aortalne elastičnosti, odnosno povećanjem krutosti arterijske stijenke, čak i kod zdravih mlađih osoba i osoba srednje životne dobi. (124, 160, 161). McEniery i sur. izvijestili su da su pronašli slabu povezanost indeksa arterijske krutosti i dobi kod osoba mlađih od 50 godina, za razliku od starijih od 50 godina, kod kojih ta povezanost izrazito raste porastom dobi (118). Periferne su muskularne arterije puno manje podložne porastu krutosti – indeksi elastičnosti i krutosti radijalnih i brahijalnih arterija vrlo se malo mijenjaju porastom dobi, što se objašnjava puno manjim udjelom elastičnih niti u odnosu na mišićne stanice i kolagen te manjim cirkulacijskim mehaničkim stresom (119, 162). Prado i sur. kod osoba bez glavnih CVRF-a utvrdili su pozitivnu povezanost dvaju indeksa krutosti (*beta stiffnes* indeksa - β i Youngovog modula elastičnosti - YEM) karotidnih arterija s dobi (161). Arterijska krutost dovodi do povećanja stresa arterijskog zida, ubrzavanja propadanja elastičnih niti i time do dodatnog povećanja krutosti (118). Povećanje krutosti, odnosno smanjenje elastičnosti velikih centralnih elastičnih arterija dovodi do brojnih pridruženih hemodinamskih posljedica, uključujući povećanje pulsnog arterijskog tlaka, razvoj izolirane sistoličke hipertenzije, hipertrofije lijevog ventrikla, dijastoličke disfunkcije, redukcije koronarne perfuzije i srčane slabosti (118, 163). Porast pulsnog arterijskog tlaka tijekom porasta vaskularne krutosti može inducirati arterijsko remodeliranje s porastom debljine arterijske stijenke i razvojem plakova, koji su u krutim arterijama skloniji ulceracijama i rupturama (164). Osim toga, povišeni pulsni tlak može dovesti do mikrovaskularnih abnormalnosti u mozgu i bubrezima (118, 157). Mc Eniery i sur. nisu detektirali jasne spolne razlike u istraživanju u kojemu su ispitivali arterijsku krutost (118). Jedan od indeksa elastičnosti velikih arterija koji se najviše koristi u znanstvenim istraživanjima je koeficijent rastezljivosti (engl. *distensibility coefficient*, DC) kao mjera sposobnosti arterije da se dilatira i kontrahira ovisno o kardijalnoj kontrakciji i relaksaciji. DC je kao rizični faktor za CVD uveden u velike istraživačke studije (165). Sharett i sur. i Charvat i sur. određivanjem YEM-a (indeks krutosti) i DC-a (indeks elastičnosti) detektirali su povećanje krutosti, odnosno smanjenje elastičnosti stijenke karotidnih arterija kod ispitanika s dijabetesom tipa 2 u

usporedbi sa zdravim ispitanicima i zaključili da se tim testovima mogu otkrivati funkcionalne promjene arterijske stijenke u ranoj fazi ateroskleroze (152, 166). U istom su istraživanju Sharrett i sur. dobili neočekivane rezultate koji su upućivali na manje izraženu arterijsku krutost kod pušača, za razliku od rezultata Lianga i sur. koji su registrirali značajan utjecaj pušenja na porast krutosti arterijske stijenke u odsutnosti strukturnih promjena (strukturne promjene u tom istraživanju definirane su omjerom debljine arterijske stijenke i širine lumena arterije) (167). Slično rezultatima Lianga i sur., mjerenjem elastičnosti arterijskog zida karotidnih arterija kod pušača Yamagishi i sur. su poremećaj elastičnosti, kao znak ranih arteriosklerotskih promjena, detektirali u odsutnosti patološkog zadebljanja arterijske stijenke (168). Shematski prikaz mogućih veza između dobi, CVRF-a, arterijske strukture i funkcije u nastajanju arteriosklerotskih i aterosklerotskih abnormalnosti prikazan je na Slici 1.2. preuzetoj iz rada Lianga i sur. (167).



Slika 1.2. Shematski prikaz mogućih veza između kardiovaskularnih faktora rizika, arterijske strukture i funkcije. Starenje se u ovom ciklusu manifestira povećanjem krutosti arterijske stijenke. Hipertenzija preko povećanog pulsnog pritiska povećava cirkumferencijalni stres, a potom i debljinu i krutost arterijske stijenke. Pušenje cigareta utjecajem na endotelnu funkciju i debljinu arterijske stijenke, može sudjelovati u ciklusu krutost-stres. Preuzeto iz rada Liang i sur. „Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function" (Hypertension, 2001).

Rezultati istraživanja UZV markera supkliničke arterioskleroze i njihove povezanosti s rizičnim faktorima i CVD-om različiti su, ponekad i kontradiktorni, a osobito se to odnosi na funkcionalne testove arterijske stijenke. Mattace-Raso i sur. u svom su istraživanju utvrdili slabu (nesignifikantnu) povezanost karotidnog DC-a s koronarnom bolešću i MU-om (169). Unatoč tome, smatra se da različiti arterijski testovi mogu dati komplementarne informacije o arterijskoj strukturi i funkciji, a njihova međusobna kombinacija može biti bolja nego ijedan pojedinačni test (170).

1.13. BIOKEMIJSKI MARKERI ATEROSKLEROZE

Danas se smatra da je ateroskleroza kronična inflamacija niskog stupnja (171). Posljednjih je godina povećano zanimanje za razinu cirkulirajućeg CRP-a kao potencijalnog biomarkera sustavnog upalnog stanja i CV rizika. U više istraživanja na vaskularno zdravim ispitanicima, ali npr. i na bolesnicima s renalnom insuficijencijom, dokazana je pozitivna povezanost između inflamacije (osobito sustavne) i morfoloških promjena karotidnih arterija koje upućuju na ubrzani aterosklerotski proces (74, 172). Kontroverzna je i još uvijek nedovoljno jasna uloga razine CRP-a u inicijaciji ili generalizaciji aterosklerotskog procesa (gdje su značajniji već etablirani CVRF), ali je niz dokaza o tome da visoka razina CRP-a upućuje na brzo progresivnu aterosklerotsku bolest (173). Schulze Horn i sur. na temelju istraživanja provedenom na više od 3000 ispitanika zaključili su da je hsCRP senzitivan marker za identifikaciju vaskularno rizičnih osoba, ali da nije utvrđena jasna razlika između

stanja supkliničke i uznapredovale ateroskleroze (174). Za razliku od drugih biomarkera inflamacije, hsCRP je zbog svoje neovisnosti o tradicionalnim rizičnim faktorima dodan Framingham algoritmu u cilju poboljšanja identifikacije rizičnih osoba (6). U suprotnosti s tim je nalaz Jefferisa i sur. da je razina serumskog hsCRP-a kao inflamacijskog markera kod pušača obaju spolova povećana u usporedbi s nepušačima (175). Praćenjem intenziteta karotidne stenotične aterosklerotske bolesti Schillinger i sur. ustanovili su da je razina hsCRP-a vremenski povezana s progresijom karotidne ateroskleroze (173). Više autora povezalo je visoku razinu hsCRP-a s većom incidencijom MU-a i velikih CV incidenata (93, 94, 176). Osim jake povezanosti CIMT-a i razine hsCRP-a, Rizzo i sur. kod hipertenzivnih bolesnika detektirali su povezanost visokih razina hsCRP-a i CV incidenata te na temelju toga zaključili da inflamacija ima ulogu u progresiji i akceleraciji ateroskleroze (177).

Povezanost funkcionalnih parametara karotidnih arterija i vaskularne inflamacije mjerenjem indeksa krutosti (β) i hsCRP-a detektirana je u istraživanju Shroffa i sur. (178). Prema Perku i sur. nedostaci hsCRP-a kao biomarkera za arteriosklerozu je povezanost s drugim nekardiovaskularnim stanjima, nesiguran odnos razine hsCRP-a i CV rizika, te nepoznate ciljne vrijednosti koje bi dovodile do redukcije incidencije CVD (16). Povećanje relativnog rizika za CV incident (≈ 1,5 do 1,7) uključivanjem kriterija najveće kvartile hsCRP-a smatra se skromnim (6). Na temelju dosadašnjih istraživanja aktualne su preporuke za uključivanje hsCRP-a u procjenu globalnog CV rizika upotrebom RRS-a (93, 94), osobito kod osoba koje prema FRS-u imaju visok intermedijarni rizik CV incidenta (procijenjeni 10-godišnji rizik > 10 – 20%) (179). Na temelju rezultata dosadašnjih istraživanja ESH i ESC (od 2009. godine) preporučuju uključivanje vrijednosti hsCRP-a u standardnu procjenu CV rizika kod hipertenzivnih bolesnika (180).

Kontradiktorni su stavovi o vrijednosti serumske razine homocisteina kao biomarkera ateroskleroze. Smatra se da homocistein ima toksični učinak na vaskularni endotel, da povećava produkciju kolagena i smanjuje dostupnost dušičnog oksida te da ima protrombotski učinak (5). S jedne strane, detektirana je pozitivna povezanost povećanih vrijednosti homocisteina s CIMT-om (181) i s 2 do 3 puta većim rizikom za aterosklerotske vaskularne bolesti, uključujući MU (182), a s druge strane u više intervencijskih studija sniženje razine serumskog homocisteina nije dovelo do redukcije incidencije CV bolesti (183-185). U aktualnim smjernicama ESC-a koje se odnose na prevenciju CVD-a navodi se mogućnost upotrebe hsCRP-a i homocisteina u procjeni ili redefiniranju CV rizika u pojedinim rizičnim

subgrupama – npr. kod osoba s umjerenim CV rizikom (hsCRP) te kod kardiovaskularno simptomatskih osoba u odsutnosti glavnih (tradicionalnih) rizičnih faktora (homocistein) (16).

Serumska razina urične kiseline marker je povećanog CV rizika, ali zbog udruženosti s konvencionalnim rizičnim faktorima njezina neovisnost kao rizičnog faktora i dalje je predmetom debate (186). Ishizaka i sur. izvijestili su o povezanosti serumske razine urične kiseline s nalazom karotidnog aterosklerotskog plaka kod muškaraca (ali ne i kod žena) neovisno o prisutnosti drugih rizičnih faktora (187). Povezanost karotidne ateroskleroze određivanjem IMT-a sa serumskom razinom urične kiseline analizirana je u *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) studiji i nije pronađena povezanost koja bi bila neovisna o drugim rizičnim faktorima (188). Za razliku od toga, mjerenjem CAC-a kod mlađih osoba obaju spolova, Krishnan i sur. zaključili su da je hiperuricemija neovisni rizični faktor za supkliničku aterosklerozu (189).

U posljednje vrijeme istražuje se niz drugih laboratorijskih biokemijskih parametara kao potencijalnih biomarkera ateroskleroze, ali oni za sada, iz različitih razloga, nisu prihvaćeni u postupcima detekcije vaskularno rizičnih, osobito asimptomatskih osoba.

S obzirom na to da dostupne znanstvene informacije podupiru stav da preventivne intervencije trebaju početi što je ranije moguće, u ranim godinama života, velik je klinički interes da se neinvazivnim i neškodljivim metodama detektiraju patološke vaskularne promjene u supkliničkoj fazi arterioskleroze, prema Nunezu i sur. čak u fazi početne endotelijalne disfunkcije i kod prvih histoloških promjena (159). Različiti tipovi UZV testova supkliničke arterioskleroze imaju različite prognostičke karakteristike, a detekcija asimptomatske (supkliničke) vaskularne bolesti kod pojedinaca vrijedan je truda skrining test za predikciju budućeg CV incidenta (190, 191), ali i adekvatniju primarnu prevenciju.

2. HIPOTEZA

Kod odraslih osoba s prisutnim jednim od glavnih čimbenika rizika za aterosklerozu, a bez kliničke manifestacije aterosklerotske bolesti, mogu se ultrazvučnim pregledom karotidnih arterija registrirati strukturalne (morfološke) i/ili funkcionalne promjene karotidnih arterija kao pokazatelji supkliničke arterioskleroze.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni je cilj istraživanja neinvazivnim dijagnostičkim postupkom – ultrazvučnim pregledom karotidnih arterija – utvrditi specifičnosti pojedinih morfoloških i funkcionalnih pokazatelja supkliničke arterioskleroze ovisno o najznačajnijim i najučestalijim čimbenicima rizika za aterosklerozu.

Sekundarni ciljevi istraživanja su:

1. utvrditi eventualne spolne razlike ultrazvučnih markera supkliničke arterioskleroze ovisno o ispitivanom čimbeniku rizika,

2. utvrditi značaj dobi i trajanja prisutnosti čimbenika rizika potrebitog za mogućnost detekcije patoloških ultrazvučnih promjena karotidnih arterija,

3. utvrditi postojanje eventualne specifičnosti ultrazvučnih pokazatelja supkliničke ateroskleroze za pojedine čimbenike rizika,

4. korelacija morfoloških i funkcionalnih ultrazvučnih markera supkliničke arterioskleroze s općeprihvaćenim skalama procjene rizika od obolijevanja od aterosklerotskih bolesti, te u vezi s tim i detektiranje mogućnosti ili potrebe reklasifikacije stupnja rizika za pojedinog ispitanika,

5. utvrditi moguću povezanost bioloških i ultrazvučnih markera arteriosklerotske disfunkcije arterijske stijenke.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. USTROJ STUDIJE I ISPITANICI

Istraživanje je dizajnirano kao presječno i provedeno je od ožujka 2011. do srpnja 2014. g. Prema mjestu boravka ispitanici su bili iz Osijeka i okolice – područje radijusa do 40 km od Osijeka, što uključuje dio Slavonije i cijelu Baranju. Ispitanici su regrutirani iz populacije pacijenata upućenih na specijalističke preglede ili dijagnostičke postupke u Klinički bolnički centar (KBC) Osijek, manji broj bili su hospitalizirani bolesnici (uglavnom na Odjelu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek) te dobrovoljci koji su najvećim dijelom sačinjavali kontrolne skupine ispitanika.

Istraživanje je provedeno uz prethodno odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Osijek te Etičkog povjerenstva za istraživanje Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Dimenzija uzorka odabrana je na temelju potrebe testova o usporedbi očekivanja između dvaju nezavisnih uzoraka, s obzirom na to da je temeljni cilj bio potvrditi razlike između pojedine rizične skupine i kontrolne skupine.

Kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje bili su dob između 30 i 60 godina, oba spola i prisutnost jednog od triju ispitivanih glavnih rizičnih faktora za aterosklerozu trajanja najmanje 5 godina, osim za kontrolnu skupinu zdravih ispitanika, gdje je prisutnost rizičnog faktora bila isključujući kriterij.

Isključujući kriteriji bili su anamnestički podatak ili podatak iz medicinske dokumentacije o:

1. ranijoj ili aktualnoj arterijskoj bolesti: a) infarkt miokarda, angina pektoris, ishemijska kardiomiopatija, b) moždani inzult bilo kojeg tipa, ishemijska tranzitorna cerebralna ataka, *amaurosis fugax*, c) periferna arterijska bolest, simptomatologija *claudicatio intermittens*, d) aneurizma abdominalne aorte,

2. ranijem terapijskom zahvatu zbog arterijske bolesti (perkutana transluminalna angioplastika, endarterektomija, implantacija intraarterijskog stenta, arterijska premosnica),

3. prisutnosti teže kronične ili akutne upalne bolesti,

4. poznatoj drugoj težoj kroničnoj bolesti (kardijalna, bubrežna, jetrena, reumatološka, onkološka).

Prije uključivanja u istraživanje svakom potencijalnom ispitaniku pismeno je i usmeno objašnjena svrha i cilj istraživanja te način provođenja i redoslijed predviđenih postupaka. Osobe koje su ispunjavale kriterije za uključivanje u istraživanje i bile suglasne za sudjelovanje u istraživanju potpisale su obaviješteni pristanak.

Prema prisutnom ispitivanom aterosklerotskom rizičnom čimbeniku formirane su po tri grupe ispitanika, odvojeno žene i muškarci: ispitanici s arterijskom hipertenzijom, sa šećernom bolešću tipa II te pušači. Isključujući podatak kod uključivanja u istraživanje bila je prisustnost drugog ispitivanog rizičnog čimbenika kod pojedinog ispitanika. Dvije kontrolne skupine (žene i muškarci) sačinjavali su zdravi ispitanici koji su zadovoljili sve postavljene kriterije i nisu imali prisutan niti jedan od ispitivanih čimbenika rizika (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, pušenje cigareta).

Kriteriji za arterijsku hipertenziju i šećernu bolest bili su anamnestički ili podatak iz medicinske dokumentacije o ranije postavljenoj dijagnozi i/ili provođenju specifičnog antihipertenzivnog ili antidijabetičnog medikamentoznog ili dijetnog liječenja. Izuzetak je bilo uključivanje u skupinu ispitanika s dijabetesom osoba koje prema aktualnim preporukama za antihipertenzivno liječenje dijabetičnih bolesnika (192) imaju u medikamentoznu terapiju uključen antihipertenziv radi prehipertenzivnih vrijednosti krvnog tlaka, a ranije i tijekom istraživanja nisu registrirane hipertenzivne vrijednosti krvnog tlaka. Kriterij isključivanja prisutnosti arterijske hipertenzije kod ispitanika pripadnika nehipertenzivnih skupina (prema aktualnim AHA preporukama) bila je izmjerena vrijednost krvnog tlaka < 140/< 90 mmHg (193, 194).

Za isključivanje šećerne bolesti, prema kriterijima Američkog udruženja za šećernu bolest, određena je granična razina glukoze u krvi (GUK) natašte < 7,0 mmol/L i vrijednost glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) ≤ 6,5% (195).

U grupu ispitanika pušača uključeni su aktualni pušači, koji puše više od 5 godina i prosječno više od 10 cigareta dnevno. Nepušači, pripadnici ostalih grupa ispitanika, definirani su podatkom da nisu aktualni pušači, te da ranije nisu pušili 10 ili više cigareta dnevno tijekom jedne godine (196).

Dodatni razlozi za isključivanje ispitanika iz istraživanja bili su neadekvatan UZV prikaz karotidnih arterija (onemogućeno precizno mjerenje), fibrilacija atrija s aritmijom ventrikla (varijabilnost pulsnog tlaka u kardijalnoj aritmiji nepovoljnost je za adekvatno mjerenje oscilacija širine lumena karotidnih arterija odnosno izračunavanje funkcionalnih UZV parametara) te vrijednosti laboratorijskih testova koje su upućivale na prisutnost šećerne bolesti ili hipertenzivne vrijednosti krvnog tlaka kod ispitanika koji su u grupama gdje je to isključujući kriterij.

Prema navedenim kriterijima u istraživanje je ukupno uključeno 245 ispitanika. Hipertenzivne, dijabetične i skupine pušača cigareta sačinjavalo je 30, 27 i 32 ispitanice, odnosno 28, 30 i 32 ispitanika muškog spola. U kontrolnim skupinama je bilo 36 žena i 30 muškaraca.

4.2. METODE ISTRAŽIVANJA

Za svakog je ispitanika na temelju intervjua ispunjen upitnik s osnovnim osobnim podacima, o ranijim ili aktualnim bolestima, ranijoj i sadašnjoj medikamentoznoj terapiji, te podatak o srčanom infarktu kod nekog od najbližih rođaka (roditelji, brat, sestra) prije 60-e godine života.

4.2.1.Ultrazvučni pregled

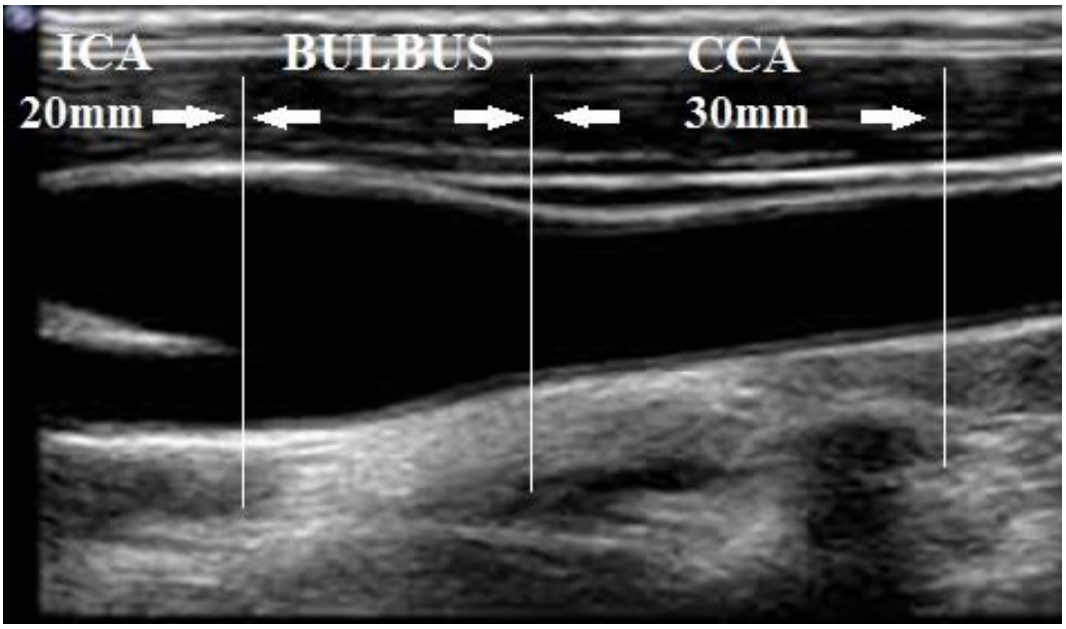
Ultrazvučni pregled karotidnih arterija kod svih je ispitanika učinjen od istog ispitivača (KB), sa završenom edukacijom iz ultrazvučne dijagnostike ekstrakranijske cerebralne cirkulacije u Referentnom centru Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za neurovaskularne poremećaje KBC-a Sestre Milosrdnice (2003. i 2004. godine), s dosadašnjim iskustvom učinjenih UZV pregleda karotidnih arterija kod više od 7 500 osoba. Pregledi su izvršeni u Ultrazvučnom laboratoriju Klinike za neurologiju KBC-a Osijek, linearnom sondom 7,5 MHz na aparatu Aloka Pro Sound 5000, Tokio, Japan.

UZV egzaminacija provedena je u tihoj, zamračenoj prostoriji, na sobnoj temperaturi, nakon 10 minuta odmora u ležećem položaju. Ispitanici su za ultrazvučni pregled bili u ležećem položaju, lagano podignutog uzglavlja (oko 30 stupnjeva), s blagom fleksijom vrata i glavom nagnutom na stranu suprotnu od ispitivane. Snimanje je provedeno longitudinalnim položajem sonde (prema položaju karotidnih arterija), s kutom insonacije koji se prilagođavao najboljem mogućem prikazu strukture koja se mjerila (100). Sva UZV mjerenja provedena su na CCA osim detekcije i mjerenja debljine aterosklerotskih plakova za koje je definiran veći odsječak karotidnih arterija, koji je uključivao karotidni bulbus i proksimalni dio ICA-e. UZV pregled vanjske karotidne arterije nije bio dio ovog istraživanja.

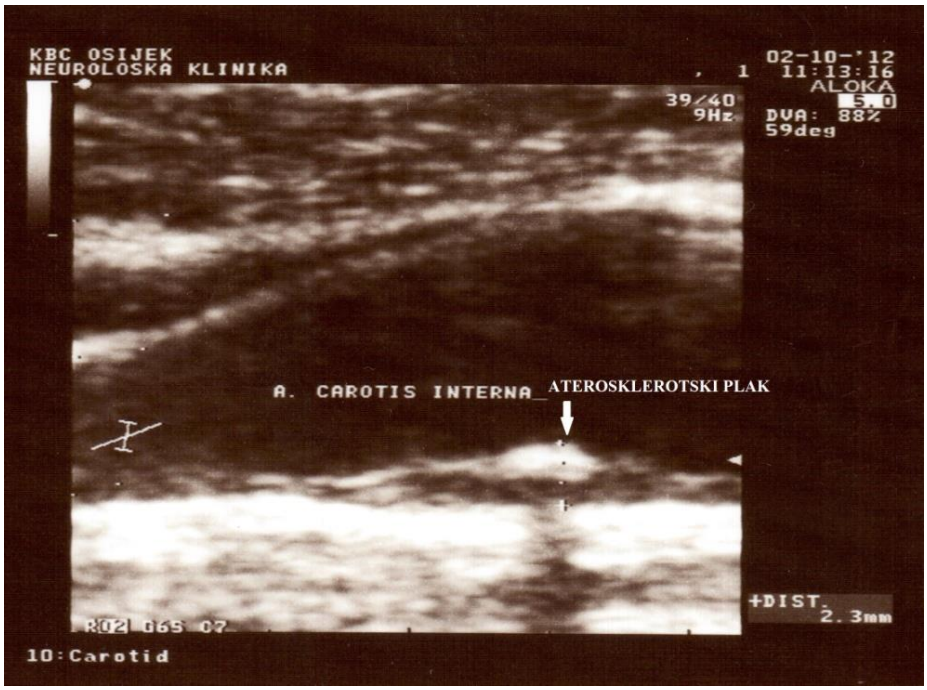
Redoslijed UZV pregleda bio je da su prvo određene strukturne mjere, a zatim promjene širine lumena karotidnih arterija tijekom kardijalnog ciklusa uz istovremeno mjerenje krvnog tlaka, što su bili glavni parametri za izračunavanje funkcionalnih pokazatelja karotidnih arterija.

UZV pregled karotidnih arterija i mjerenja izvedeni su u B-prikazu na obje strane (prvo desnoj potom lijevoj), rezultati su izraženi u milimetrima (mm) na jednu decimalu, a prema sljedećem redoslijedu:

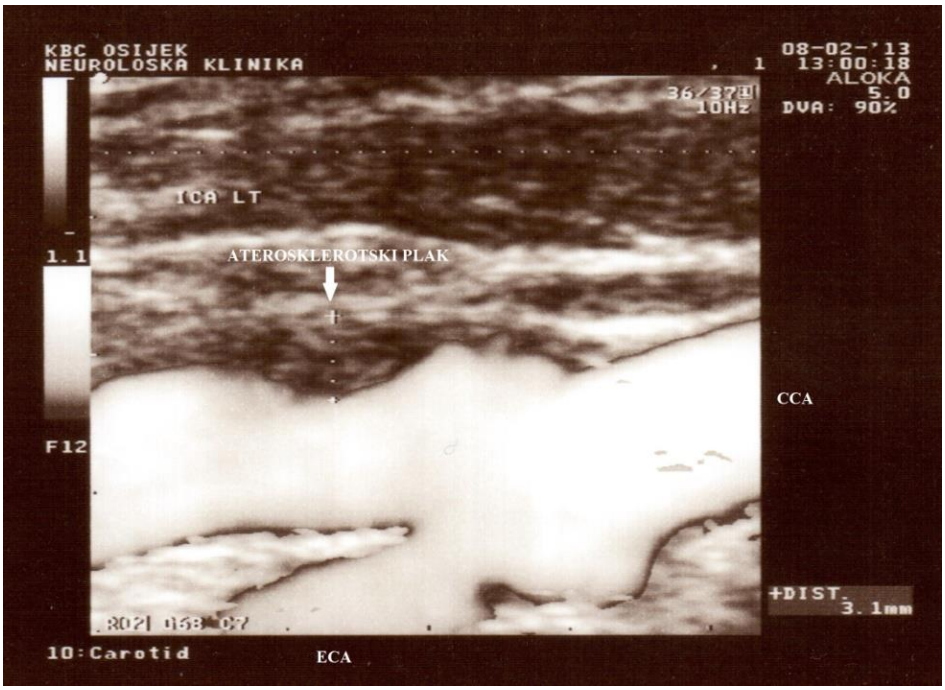
1. u arterijskom segmentu koji uključuje distalnih 30 mm CCA, karotidni bulbus te proksimalnih 20 mm ICA (Slika 4.1.) pregledom bliže i udaljenije stijenke cirkumferencije arterije između anteriornog i posteriornog kuta insonacije registrirani su svi pojedinačni aterosklerotski plakovi. Karotidne plakove kvantificirali smo prema ranije prihvaćenim kriterijima (76, 100, 136) kao fokalno zadebljanje arterijske stijenke veće od 1,5 mm ili više od 50% zadebljanje stijenke u odnosu na debljinu okolne stijenke (Slika 4.2. i Slika 4.3.). Zbroj najvećih debljina svih detektiranih karotidnih plakova registriranih u definiranom segmentu na lijevoj i desnoj strani izražen je kao suma plakova (PS) (197). Dužina detektiranih aterosklereotskih plakova nije se uzimala u obzir za PS (198).



Slika 4.1. Ultrazvučni prikaz segmenta karotidnih arterija definiranog za detekciju aterosklerotskih plakova

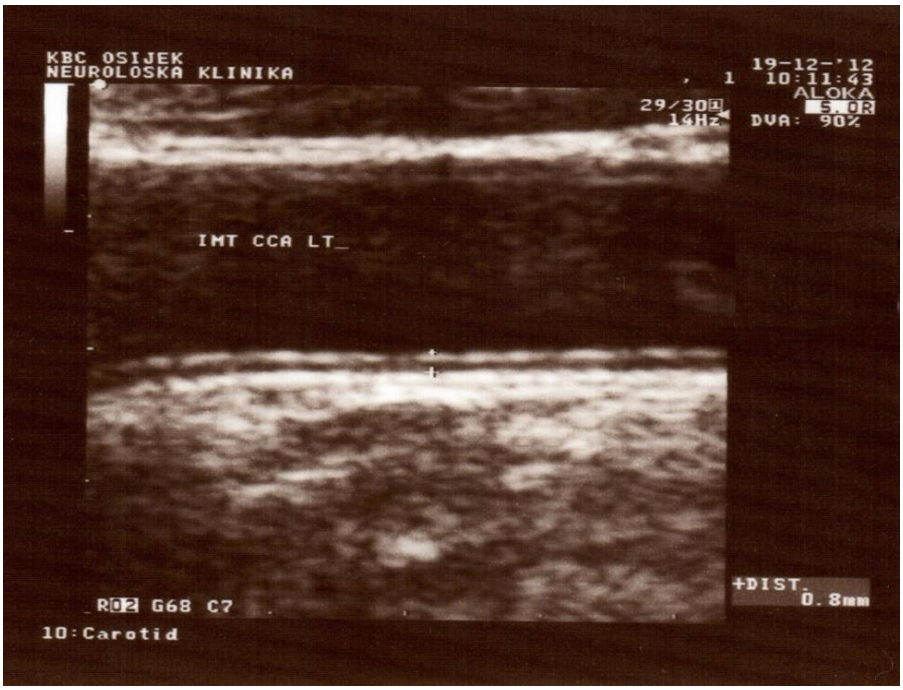


Slika 4.2. Primjer mješovitog, dijelom kalcificiranog aterosklerotskog plaka u proksimalnom segmentu arterije carotis interne najveće izmjerene debljine 2,3 mm (B-prikaz)

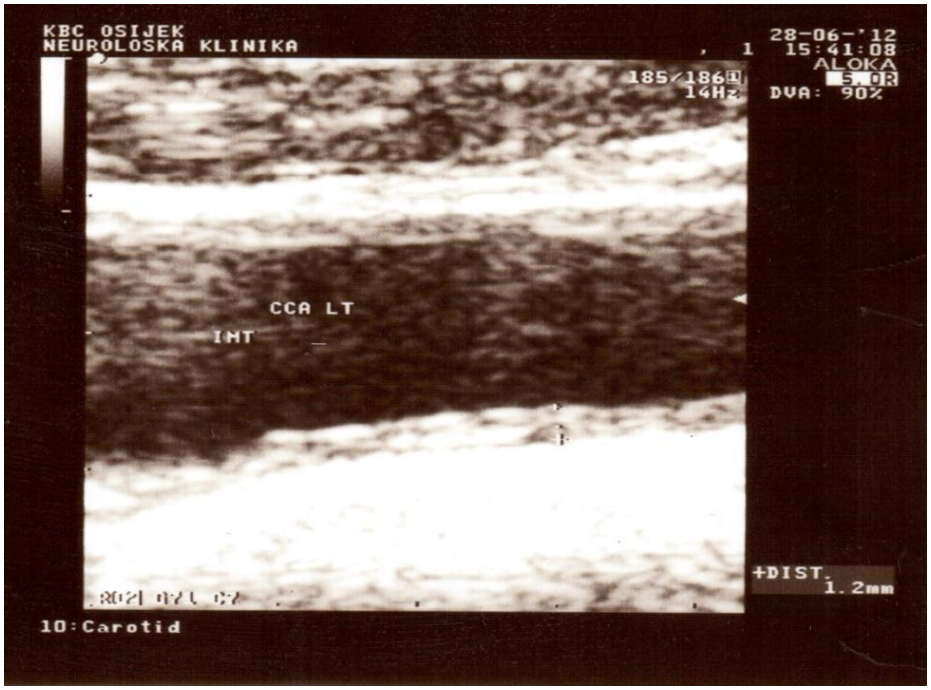


Slika 4.3. Ultrazvučni prikaz aterosklerotskog plaka proksimalnog segmenta unutarnje karotidne arterije najveće izmjerene debljine 3,1 mm (prikaz osnaženim doplerom, engl. *power doppler*)

2. mjerenje debljine arterijske stijenke (uključuje intimu i mediju) karotidnih arterija (CIMT) učinjeno je prema standardnom protokolu na udaljenijoj stijenci distalnog segmenta obje CCA, 10 mm proksimalno od početne točke bifurkacije (koja se definira kao početak širenja CCA u karotidni bulbus s gubitkom paralelne konfiguracije bliže i udaljenije stijenke) (136), iz tri kuta insonacije (anterolateralni, lateralni, posterolateralni) (100), za vrijeme dijastoličke faze protoka krvi, s maksimalnim povećanjem slike (Slika 4.4. i Slika 4.5.). Prosječna vrijednost triju mjerenja CIMT-a određena je za desnu i lijevu stranu te ukupno za svakog ispitanika.

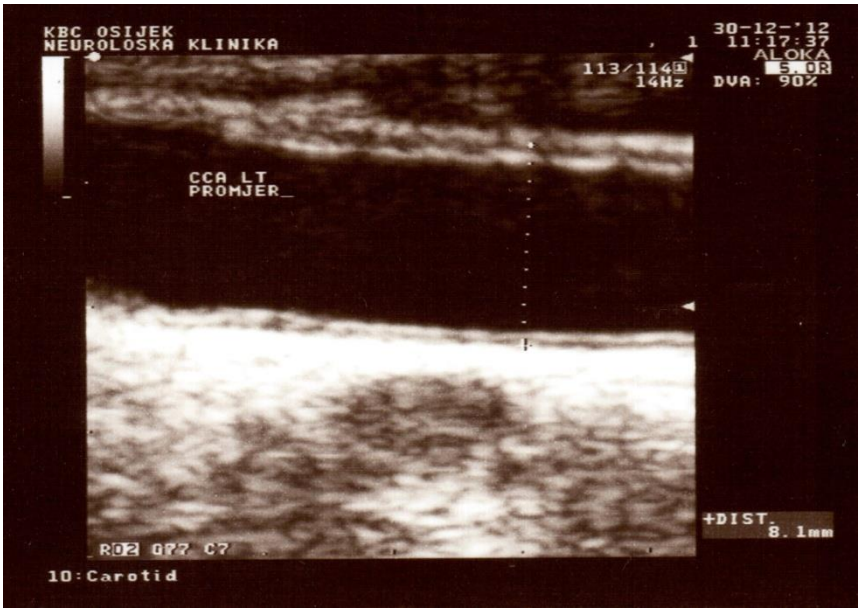


Slika 4.4. Ultrazvučni prikaz mjerenja debljine stijenke zajedničke karotidne arterije između linija tunika intima – lumen i tunika medija – adventicija (B-prikaz)



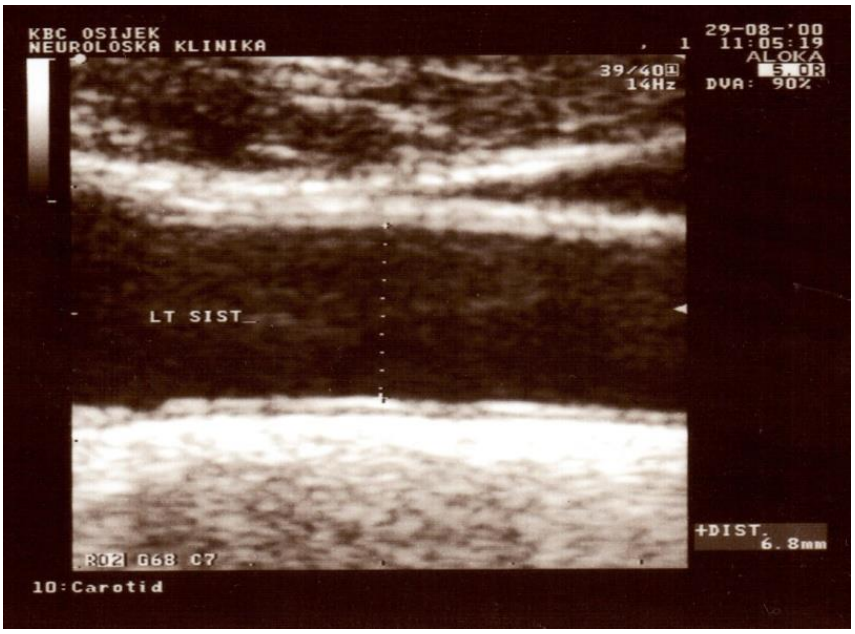
Slika 4.5. Primjer ultrazvučnog prikaza izrazito zadebljane (1,2 mm) fibrozno-kalcificirane stijenke zajedničke karotidne arterije (B-prikaz)

3. na kraju dijastoličnog protoka, 10 mm proksimalno od bifurkacije, izmjeren je minimalni promjer CCA koji uključuje lumen, intimu i mediju (diameter, D_{CCA}), odnosno udaljenost između dviju linija adventicija – medija bliže i udaljenije stijenke (Slika 4.6.) (199, 200). Mjerenje je na svakoj strani učinjeno 3 puta, a kao referentna uzeta je najmanja izmjerena vrijednost.

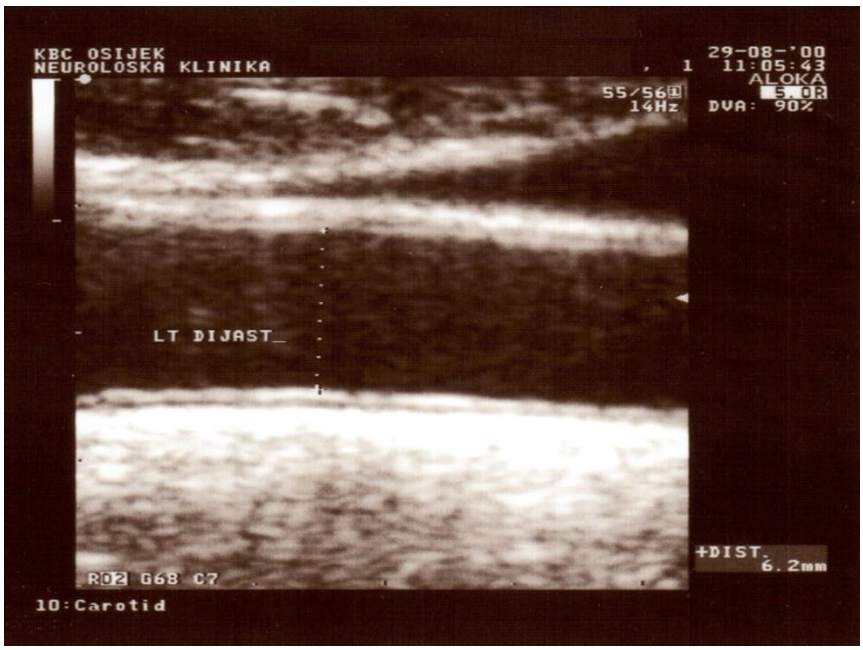


Slika 4.6. Primjer ultrazvučnog prikaza i mjerenja promjera zajedničke karotidne arterije između linija tunika medija – adventicija (B-prikaz)

4. mjerenje maksimalnog sistoličkog i minimalnog dijastoličkog promjera lumena zajedničkih karotidnih arterija (D_S,D_D) između linija intima – lumen bliže i udaljenije arterijske stijenke, tijekom kardijalnog ciklusa provedeno je u maksimalnoj sistoličkoj ekspanziji arterije (Slika 4.7.) i u minimalnoj širini lumena tijekom relaksacije arterije na kraju dijastole (Slika 4.8.) (201). Mjerenje je učinjeno 4 ili 5 puta na svakoj arteriji, u B-prikazu, kod maksimalnog povećanja slike s prikazom koji omogućava mjerenje, uz pregled prethodno snimljenih i pohranjenih snimaka tijekom 3 do 5 kardijalnih ciklusa (202). Za rezultate mjerenja uzet je prosjek dviju najvećih izmjerenih sistoličkih i dviju najmanjih izmjerenih dijastoličkih širina lumena.



Slika 4.7. Ultrazvučni prikaz izmjerenog maksimalnog (sistoličkog) promjera lumena (6,8 mm) zajedničke karotidne arterije između linija tunika intima – lumen (B-prikaz)



Slika 4.8. Ultrazvučni prikaz izmjerenog minimalnog (dijastoličkog) promjera lumena (6,2 mm) zajedničke karotidne arterije prikazane i na Slici 4.7. (B-prikaz)

4.2.2. Mjerenje krvnog tlaka i određivanje indeksa tjelesne težine

Neposredno prije prvog i između dvaju mjerenja širine lumena karotidnih arterija izmjeren je krvni tlak na nadlaktici koja je odgovarala strani tada UZV ispitivane karotidne arterije. Mjerenje krvnog tlaka izvedeno je automatskim elektronskim tlakomjerom Omron M6 Comfort, Kyoto, Japan. Korišteni tlakomjer prihvaćen je za mjerenje krvnog tlaka kod odraslih i odraslih adipoznih osoba od strane ESH i Britanskog društva za hipertenziju te validiran prema Međunarodnom protokolu ESH (203, 204). Mjerenje krvnog tlaka učinjeno je u mmHg, prosječna vrijednost dvaju mjerenja određena je za svaku stranu, te za svakog ispitanika. Vrijednost pulsnog tlaka (ΔP (mmHg)) određena je za svakog ispitanika kao razlika prosječnih sistoličkih i dijastoličkih vrijednosti krvnog tlaka. Za potrebu izračunavanja pojedinih funkcionalnih UZV parametara karotidnih arterija faktor konverzije izmjerenih vrijednosti krvnog tlaka iz mmHg u kPa je 0,13.

Mjerenje tjelesne težine ispitanika (kg, na jednu decimalu) i visine (m, na dvije decimale), u laganoj odjeći i bez cipela, učinjeno je u svrhu izračunavanja indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI). Opseg trbuha izmjeren je u visini umbilikusa u stojećem položaju (engl. *waist circumference*, WC, (cm)).

4.2.3. Izračunavanje strukturnih i funkcionalnih ultrazvučnih parametara karotidnih arterija

Osim već navedenih (PS i CIMT) iz rezultata dobivenih UZV mjerenjima izračunati su ostali strukturni parametri karotidnih arterija:

- masa krvne žile (engl. *vascular mass*, VM) prema izrazu:

$$VM = \rho\pi CIMT^2 = 1{,}06\pi CIMT^2 \qquad [gcm^{-1}]$$ (205, 206),

- omjer debljine stijenke i širine lumena arterije (engl. *wall to lumen ratio*, WLR) prema izrazu:

$$WLR = \frac{2CIMT}{D_D}$$ (206) i

- površina presjeka arterijske stijenke (engl. *wall cross sectional area*, WCSA) prema izrazu:

$$WCSA = \pi r^2 - \pi(r - CIMT)^2 \qquad [mm^2] \quad (207).$$

Funkcionalni parametri karotidnih arterija (mjere elastičnosti i krutosti) izračunati su na temelju UZV izmjerenih vrijednosti dijastoličkog i sistoličkog dijametra lumena CCA, CIMT-a i vrijednosti krvnog tlaka.

Mjere elastičnosti arterijske stijenke su:

- koeficijent rastezljivosti (engl. *distensibility coefficient*, DC), određen prema izrazu:

$$DC = \frac{\left(\frac{2\Delta D}{D_D}\right)}{\Delta P} \qquad [kPa^{-1}] \quad (158, 202, 208) \text{ i}$$

- koeficijent popustljivosti (engl. *compliance coefficient*, CC), izračunat prema izrazu:

$$CC = \frac{\pi D_D \Delta D}{2\Delta P} \qquad [m^2 kPa^{-1}] \quad (158, 161, 208).$$

Mjere krutosti arterijske stijenke su:

- Youngov modul elastičnosti (engl. *Young's elastic modulus*, YEM), izračunat prema izrazu:

$$YEM = \frac{E_P D_D}{2CIMT} \qquad [kPa],$$

gdje je $E_P = \frac{\Delta P D_D}{\Delta D} \qquad [kPa]$ (161, 209) i

- indeks krutosti (engl. *beta stiffness index*, β) izračunat prema izrazu:

$$\beta = \ln\left(\frac{\Delta P}{STRAIN}\right)$$

gdje je $STRAIN = \frac{\Delta D}{D_D} \qquad [\%]$ (158, 161, 209).

U gore je navedenim izrazima ρ gustoća arterijske stijenke, CIMT debljina arterijske stijenke zajedničke karotidne arterije, r je radijus zajedničke karotidne arterije između dviju linija adventicija – medija na kraju dijastole, D_D je dijametar lumena zajedničke karotidne arterije

na kraju dijastole mjeren između dviju linija intima – lumen, ΔD je pulsatilna promjena dijametra odnosno razlika sistoličkog i dijastoličkog dijametra lumena zajedničke karotidne arterije, ΔP je pulsni arterijski tlak odnosno razlika sistoličkog i dijastoličkog tlaka, E_P je Petersonov (elastični) modul koji označava promjenu tlaka potrebnu za (teoretski) 100% povećanje dijametra arterije, ln je prirodni logaritam, a strain je postotak promjene dijametra lumena zajedničke karotidne arterije tijekom kardijalnog ciklusa.

Normalne vrijednosti svih strukturnih i funkcionalnih UZV parametara definirane su vrijednošću manjom od 75-og centila kontrolnih skupina ispitanika bez prisutnog CV rizika, a odgovarajuće spolu.

UZV kriteriji za definiranje prisutnosti supkliničke arterioskleroze kod pojedinog ispitanika bile su prisutnost aterosklerotskog plaka u definiranom segmentu karotidnih arterija i/ili vrijednosti CIMT ≥ 75-og centila kontrolne skupine ispitanika, odgovarajuće spolu (45, 100).

4.2.4. Procjena kardiovaskularnog rizika

Na temelju prikupljenih potrebnih anamnestičkih i laboratorijskih podataka svakom ispitaniku prema FRS-u i RRS-u određen je 10-godišnji rizik za CV incident, prema kojemu su ispitanici klasificirani u rizične kategorije (nizak rizik < 6%, nizak intermedijarni rizik 6 – 10%, visok intermedijarni rizik > 10 – 20%, te visoki rizik > 20% (89, 91, 93, 94, 210). Uz podatak o prisutnosti ili odsutnosti aterosklerotskog karotidnog plaka, kriteriji za reklasifikaciju ispitanika iz intermedijarne rizične skupine (prema FRS-u ili RRS-u) u nižu ili višu rizičnu kategoriju, bile su vrijednosti ultrazvučnih parametara 25. i 75. centila ispitanika kontrolnih skupina (odgovarajućih za spol) (100). Uzimajući u obzir kronološku (fiziološku) dob, spol, glavne rizične faktore i obiteljsku anamnezu CV incidenta prije 55. (otac) odnosno 65. godine života (majka), svim je ispitanicima određena kardiovaskularna dob prema „Framingham risk calculator based on ACC/AHA lipid guidelines: Ver 2.1“. Prema izmjerenim vrijednostima CIMT-a ispitanica i ispitanika kontrolnih skupina načinjen je model očekivanog CIMT-a za dob i spol, na temelju kojega je ispitanicima rizičnih skupina procijenjena vaskularna dob projekcijom njihovih vrijednosti CIMT-a prema očekivanima.

4.2.5 Biokemijske analize

Ispitanicima je učinjeno jednokratno uzorkovanje krvi iz kubitalne vene natašte u jutarnjim satima, te je iz tog uzorka u Odjelu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Osijek standardnim postupcima laboratorijsko određivanje ukupnog kolesterola, HDL i LDL kolesterola, triglicerida, mokraćne kiseline, glukoze (GUK), glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), hsCRP-a i homocisteina. Ukupni kolesterol i trigliceridi kvantitativno su određeni enzimatskim spektrofotometrijskim testom na *Beckman Coulter AU 680* analizatoru. LDL i HDL kolesterol kvantitativno su određeni imunoinhibicijskim enzimatskim testom na *Beckman Coulter AU 680* analizatoru. Mokraćna je kiselina kvantitativno određena enzimatskim testom bojanja na *Beckman Coulter AU 680* analizatoru. GUK je kvantitativno određena enzimatskim UV testom (metoda heksokinaze) na *Beckman Coulter AU 680* analizatoru. HbA1c je kvantitativno određen turbidimetrijskim imunoesejem (engl. *turbidimetric inhibition immunoassay* (TINIA) *principle*) na *Dimension clinical chemistry system* RxL, Siemens. HsCRP je kvantitativno određen imunoturbidimetrijskim testom na Beckman Coulter AU 680 analizatoru. Homocistein u serumu kvantitativno je određen fluorescentnim polarizacijskim imunoesejem na Abbott AxSYM Immunoassay analizatoru.

4.2.6. Varijabilnost ultrazvučnog mjerenja

Radi provjere razine varijabilnosti mjerenja (engl. *intraobserver variability*) UZV pokazatelja, koji su ujedno i temelj za izračunavanje indeksa funkcionalnih karakteristika karotidnih arterija, kod ukupno 17 ispitanika (10 žena i 7 muškaraca) unutar tri mjeseca od prvog učinjeno je ponovljeno mjerenje osnovnih UZV pokazatelja karotidnih arterija. Ponovljena su mjerenja CIMT-a, širine lumena CCA između graničnih linija medija – adventicija, razlika promjera lumena između maksimalnog (za vrijeme maksimalnog sistoličkog protoka) i minimalnog (za vrijeme minimalnog dijastoličkog protoka) te zbroj debljina svih ultrazvučno detektiranih aterosklerotskih plakova (PS). U obama dolascima mjerenje je provedeno na isti način, a uspoređene prosječne vrijednosti UZV parametara prvog i ponovljenog mjerenja prikazane su u Tablici 4.1.

Tablica 4.1. Rezultati prvog i ponovljenog mjerenja ultrazvučnih parametara kod 17 ispitanika

Ultrazvučni parametar N = 17	$\bar{x}$ (SD)	
	Prvo mjerenje	Drugo mjerenje
CIMT[*], mm (n = 13)	0,62 (0,120)	0,63 (0,124)
D[†], mm (n = 14)	6,95 (0,667)	6,95 (0,678)
ΔD[‡], mm (n = 15)	0,39 (0,076)	0,39 (0,069)
PS[§], mm (n = 6)	2,54 (2,501)	2,57 (2,552)

[*]debljina stijenke zajedničkih karotidnih arterija; [†]vanjski dijametar karotidnih arterija između linija medija – adventicija; [‡]razlika širine lumena karotidnih arterija između maksimalnog sistoličkog i minimalnog dijastoličkog protoka; [§]plak skor odnosno suma visina aterosklerotskih plakova

Wilcoxonovim testom za podatke u paru su testirane razlike između prvog i drugog mjerenja i nisu detektirane statistički značajne razlike niti u jednom ispitivanom parametru: za CIMT (N = 13) p = 0,279, za D (N = 14) p = 0,949, za ΔD (N = 15) p = 0,334, a za PS (N = 6) p = 0,116. Razlike u broju ispitanika za pojedino mjerenje prema ukupnom broju ispitanika kojima je ponovljen UZV pregled (17) jesu u tome što nisu testirani ispitanici kojima su u obama mjerenjima izmjerene iste vrijednosti (npr. od 17 ispitanika iste vrijednosti PS izmjerene su kod 11 ispitanika). Ta činjenica dodatno ide u prilog hipotezi da razlike među UZV mjerenjima nisu statistički značajne.

4.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

U statističkoj analizi korištene su klasične metode deskriptivne statistike za opisivanje dobivenih podataka. Za potvrdu postojanja razlika u očekivanim vrijednostima numeričkih karakteristika arterijskih stijenki, ovisno o pripadnosti definiranoj skupini, korištene su prikladne metode iz skupine t-testova odnosno ANOVA testova. U nekim je slučajevima za potvrđivanje postojanja razlika u distribucijama bilo potrebno koristiti Kruskal-Wallis test ili Mann-Whitney U test za nevezane uzorke, odnosno Friedmanov test ili Wilcoxonov test ranga i predznaka za vezane uzorke. Analiza postojanja linearne veze među dvjema

numeričkim varijablama napravljena je korištenjem modela klasične linearne regresije te metodama statističkog zaključivanja temeljenim na tom modelu. Korisnost numeričke varijable u procjeni rizika nastanka aterosklerotskog karotidnog plaka diskutirana je na temelju senzitivnosti i specifičnosti te rezultata analize pripadne ROC krivulje. U svim statističkim testovima razina značajnosti postavljena je na 0,05. Statistička analiza provedena je korištenjem računalnih programa R (https://cran.r-project.org/, programski paket ROCR) i Statistica (StatSoft, inačica 11, http//www.statsoft.com/company/).

5. REZULTATI

5.1. OSNOVNA OBILJEŽJA ISPITANIKA

Ukupni broj osoba koje su dale pristanak na sudjelovanje u istraživanju bio je 263, od čega je u istraživanje uključeno 245, od toga 125 žena (51%) i 120 muškaraca. Zbog različitih razloga iz istraživanja je isključeno 18 ispitanika. Isključeni su ispitanici s izmjerenim hipertenzivnim vrijednostima krvnog tlaka u grupama ispitanika gdje je je to isključujući faktor (N = 8), ispitanici s registriranim patološki povišenim vrijednostima GUK-a natašte ili HbA1c-a u nedijabetičnim skupinama (N = 4) te osobe sa slabim UZV prikazom karotidnih arterija nepodesnim za mjerenje (N = 3). Zbog nedovoljno dobre dobne podudarnosti među skupinama, dodatno su iz skupine ispitanica-pušačica isključene 3 ispitanice najmlađe životne dobi. Kod jednog ispitanika s izmjerenom značajnom razlikom u sBP-u između nadlaktica (oko 30 mmHg) te ultrazvučnim pokazateljima sindroma krađe krvi iz vertebralne arterije zbog stenoze proksimalnog segmenta potključne arterije (engl. *subclavian steal syndrom*), za izračunavanje funkcionalnih ultrazvučnih parametara obiju karotidnih arterija uzeta je vrijednost krvnog tlaka izmjerena na strani na kojoj nema elemenata za stenozu potključne arterije.

Raspon je dobi ispitanika obaju spolova između 32 i 59 godina, a srednja životna dob je 49,5 godina (interkvartilnog raspona 45 – 55). Prema postavljenim kriterijima i prisutnosti jednog od glavnih rizičnih kardiovaskularnih faktora formirane su kod ženskih i muških ispitanika skupine hipertenzivnih (N = 30, odnosno N = 28), dijabetičnih (N = 27, odnosno N = 30) i ispitanika-pušača (kod žena i muškaraca N = 32). Kontrolne skupine bez prisutnih rizičnih kardiovaskularnih čimbenika činilo je 36 ženskih, odnosno 30 muških ispitanika (Tablica 5.1. i Tablica 5.2.).

Tablica 5.1. Prosječna vrijednost (± SD) antropometrijskih, hemodinamskih i metaboličkih varijabli ispitanica prema prisutnom kardiovaskularnom rizičnom čimbeniku

ŽENE (N = 125)	Rizični faktor			Kontrolna skupina (N = 36)	p
	Hipertenzija (N = 30)	Dijabetes (N = 27)	Pušenje (N = 32)		
	$\bar{x}$ (SD)				
Dob, g.	50,6(6,87)	49,8(6,29)	48,2(6,17)	49,1(6,53)	0,521§
Trajanje rizika, g.	10,6(6,12)	13,3(6,06)	**23,9**(8,19)	-	**< 0,001**§
Kardiovaskularna dob*, g.	56,3(13,74)	**62,8**(13,31)	56,8(13,7)	**47,7**(11,9)	**< 0,001**§
Sistolički tlak, mmHg	**128,4**(13,86)	125(9,62)	117,6(13,86)	119,9(9,08)	**0,002**§
Dijastolički tlak, mmHg	**84,9**(9,76)	80,3(4,82)	78,1(9,02)	79,3(6,69)	**0,037**‖
Pulsni tlak, kPa	**5,81**(1,037)	**5,97**(0,994)	5,27(0,999)	5,41(0,757)	**0,014**§
Kolesterol uk., mmol/L	5,81(1,257)	5,51(1,249)	6,06(1,218)	5,77(1,057)	0,375§
LDL kolesterol, mmol/L	3,72(1,04)	3,57(1,088)	3,99(1,048)	3,69(0,809)	0,399§
HDL kolesterol, mmol/L	1,41(0,253)	1,38(0,304)	1,47(0,353)	1,46(0,304)	0,649§
Trigliceridi, mmol/L	1,82(1,023)	2,49(3,059)	1,42(0,662)	1,44(0,826)	0,109‖
GUK, mmol/L	5,35(0,593)	**11,04**(3,605)	5,06(0,705)	4,95(0,612)	**< 0,001**‖
HbA1c, %	5,76(0,432)	**10,07**(2,849)	5,59(0,342)	5,62(0,364)	**< 0,001**‖
hsCRP†, mg/L	**3,558**(5,21)	2,902(2,751)	2,436(3,272)	2,183(3,177)	**0,040**¶
Homocistein‡, µmol/L	11,96(2,655)	10,38(2,858)	12,07(3,339)	11,12(2,786)	0,170¶
Urati, µmol/L	**277,1**(53,83)	234,3(54,32)	215(43,39)	230,1(43,33)	**< 0,001**§
BMI, kg/m^2	**28,84**(3,919)	**29,13**(6,769)	24,59(4,515)	26(3,279)	**< 0,001**‖
WC, cm	**96,6**(12,22)	**97,9**(14,5)	85,7(12,09)	89,2(8,99)	**< 0,001**§

*Framingham kalkulator kardiovaskularnog rizika (20. 01. 2015.); †N = 115 (u skupini dijabetes m. N = 17); ‡N = 101 (u skupini hipertenzija N = 20, u skupini dijabetes m. N = 13); §klasična ANOVA; ‖ANOVA (Welch); ¶egzaktni Kruskal-Wallis ANOVA test

Tablica 5.2. Prosječna vrijednost (± SD) antropometrijskih, hemodinamskih i metaboličkih varijabli ispitanika muškog spola prema prisutnom kardiovaskularnom rizičnom čimbeniku.

MUŠKARCI (N = 120)	Rizični faktor			Kontrolna skupina (N = 30)	p
	Hipertenzija (N = 28)	Dijabetes (N = 30)	Pušenje (N = 32)		
	$\bar{x}$ (SD)				
Dob, g.	49,7(8,16)	50,9(5,69)	49,1(6,94)	49,2(7,02)	0,741[§]
Trajanje rizika, g.	8,2(3,72)	10,8(4,32)	**26,1**(6,79)	-	< **0,001**[‖]
Kardiovaskularna dob[*], g.	59,1(10,95)	62,4(8,25)	63,9(8,76)	**52**(10,93)	< **0,001**[‖]
Sistolički tlak, mmHg	**145,1**(16,46)	128,8(9,38)	127(10,32)	126(12,18)	< **0,001**[‖]
Dijastolički tlak, mmHg	**90,6**(10,84)	81,7(5,37)	81,6(7,15)	80,3(8,17)	< **0,001**[‖]
Pulsni tlak, kPa	**7,27**(1,428)	6,28(0,995)	6,06(1,014)	6,1(0,796)	< **0,001**[§]
Kolesterol uk., mmol/L	5,73(0,874)	5,81(2,415)	5,95(1,024)	5,69(0,97)	0,904[§]
LDL kolesterol, mmol/L	3,77(0,641)	**3,39**(0,926)	3,99(0,719)	3,86(0,869)	**0,024**[§]
HDL kolesterol, mmol/L	1,12(0,181)	1,34(0,557)	1,2(0,333)	1,19(0,246)	0,185[‖]
Trigliceridi, mmol/L	2,24(1,276)	**3,42**(6,718)	2,21(1,51)	1,67(0,589)	**0,027**[‖]
GUK, mmol/L	5,25(0,692)	**9,99**(2,658)	5,24(0,745)	4,96(0,419)	< **0,001**[‖]
HbA1c, %	5,62(0,375)	**9,21**(2,02)	5,68(0,437)	5,52(0,301)	< **0,001**[‖]
hsCRP[†], mg/L	2,012(1,371)	**3,018**(2,579)	**3,52**(4,964)	1,096(0,701)	< **0,001**[¶]
Homocistein[‡], µmol/L	13,09(3,249)	13,95(3,305)	13,16(3,941)	12,1(2,92)	0,320[¶]
Urati, µmol/L	**359,4**(56,98)	295,3(79,56)	315,8(65,98)	327,7(56,63)	**0,003**[§]
BMI, kg/m^2	**30,91**(3,308)	29(6,276)	28,09(3,568)	26,57(2,913)	< **0,001**[‖]
WC, cm	**109,2**(8,85)	102(16,38)	101,6(11,54)	97,9(7,41)	< **0,001**[‖]

[*]Framingham kalkulator kardiovaskularnog rizika (20. 01. 2015.); [†]N = 105 (u skupini dijabetes m. N = 15); [‡]N = 92 (u skupini hipertenzija N = 20, u skupini dijabetes m. N = 10); [§]klasična ANOVA; [‖]ANOVA (Welch); [¶]egzaktni Kruskal-Wallis ANOVA test.

Između ispitanika rizičnih skupina i kontrolne skupine kod žena i muškaraca nije bilo statistički značajne dobne razlike (ANOVA, p = 0,521, odnosno p = 0,741). Procijenjena kardiovaskularna dob ispitanika (Tablica 5.1. i Tablica 5.2.) rizičnih skupina obaju spolova bila je značajno veća od kardiovaskularne dobi ispitanika kontrolnih skupina (ANOVA (Welch), p < 0,001). Očekivano su statistički značajno veće vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka u hipertenzivnim skupinama prema svim ostalim skupinama (ANOVA (Welch), kod žena p = 0,002 odnosno p = 0,037, kod muškaraca p < 0,001). Prosječne vrijednosti krvnog tlaka u skupini hipertenzivnih ispitanica (128,4/84,9 mmHg) su, za razliku od skupine hipertenzivnih muškaraca (145,1/90,6 mmHg), na razini normotenzivnih (Tablica 5.1. i Tablica 5.2.).

Prosječne vrijednosti GUK-a i HbA1c-a značajno su veće u dijabetičnim skupinama obaju spolova u odnosu prema ostalim skupinama ispitanika (ANOVA (Welch), $p < 0,001$) (Tablica 5.1. i Tablica 5.2.). U vrijednostima ukupnog, LDL i HDL kolesterola te triglicerida kod ispitanica nije registrirana značajna razlika među skupinama (ANOVA (Welch), $p > 0,05$) (Tablica 5.1.). Kod muškaraca u skupini dijabetičnih ispitanika je, prema ostalim skupinama ispitanika, niža prosječna razina LDL kolesterola (ANOVA, $p = 0,024$), a viša razina triglicerida (ANOVA (Welch), $p = 0,027$), dok nije detektirana statistički značajna razlika u prosječnoj razini ukupnog kolesterola (ANOVA, $p = 0,904$) (Tablica 5.2.). Uz napomenu nedostajućih vrijednosti hsCRP-a u skupinama dijabetičnih i hipertenzivnih ispitanika (Tablica 5.1. i Tablica 5.2.), prosječna je razina kod hipertenzivnih ispitanica statistički značajno veća prema razini hsCRP-a ostalih skupina ispitanica (Kruskal-Wallis, $p = 0,040$), dok se kod muškaraca to odnosi na pušače u odnosu na ostale skupine (Kruskal-Wallis, $p < 0,001$). Između rizičnih i kontrolne skupine, kod žena i muškaraca, nije bilo statistički značajne razlike u razini serumskog homocisteina (Kruskal-Wallis, $p = 0,170$, odnosno $p = 0,320$) (Tablica 5.1. i Tablica 5.2.). Prosječna je razina urata najveća u hipertenzivnim skupinama i statistički značajno veća u odnosu na kontrolnu skupinu žena i muškaraca (ANOVA, $p < 0,001$, odnosno $p = 0,003$) (Tablica 5.1. i Tablica 5.2.).

Prosječne vrijednosti ($\bar{x}$ (SD)) indeksa tjelesne težine i opsega trbuha, pokazatelja debljine kao rizičnog faktora, značajno su različite među grupama (ANOVA (Welch), $p < 0,001$), a najveće su u skupini dijabetičnih ispitanica – BMI 29,13 (6,769), WC 97,9 (14,5) cm i kod hipertenzivnih ispitanika – BMI 30,91 (3,308), WC 109,2 (8,85) cm (Tablica 5.1. i Tablica 5.2.).

5.2. STRUKTURNI ULTRAZVUČNI PARAMETRI I KARDIOVASKULARNI RIZIČNI ČIMBENICI

U Tablicama 5.3. i 5.4. prikazani su rezultati mjerenja svih ispitivanih strukturnih UZV parametara supkliničke arterioskleroze karotidnih arterija među kojima se kod obaju spolova najvišim vrijednostima ističu rezultati dijabetičnih ispitanika.

Tablica 5.3. Strukturni ultrazvučni parametri karotidnih arterija kod žena prema rizičnim faktorima

ŽENE (N = 125) Strukturni ultrazvučni parametri	Rizični faktor			Kontrolna skupina (N = 36)	p¶
	Hipertenzija (N = 30)	Dijabetes (N = 27)	Pušenje (N = 32)		
	Medijan (25% – 75%)‖				
CIMT* (mm)	0,65 (0,57-0,68)	**0,67** (0,6-0,75)	0,58 (0,53-0,65)	0,54 (0,51-0,57)	< **0,001**
VM† (gcm^{-1})	0,0141 (0,0107-0,0158)	**0,0148** (0,012-0,0192)	0,0114 (0,0095-0,0142)	0,0098 (0,0086-0,0111)	< **0,001**
WCSA‡ (mm^2)	11,87 (10,87-13,15)	**11,97** (10,86-14,83)	10,84 (9,03- 12,21)	9,65 (9,11-11,1)	< **0,001**
WLR§	0,232 (0,207-0,263)	**0,257** (0,224-0,286)	0,225 (0,197-0,249)	0,205 (0,199-0,227)	< **0,001**

*debljina arterijske stijenke karotidne arterije; †vaskularna masa; ‡površina poprečnog presjeka stijenke arterije; §omjer debljine stijenke i lumena arterije; ‖interkvartilni raspon; ¶Kruskal-Wallis test

Tablica 5.4. Strukturni ultrazvučni parametri karotidnih arterija kod muškaraca prema rizičnim faktorima

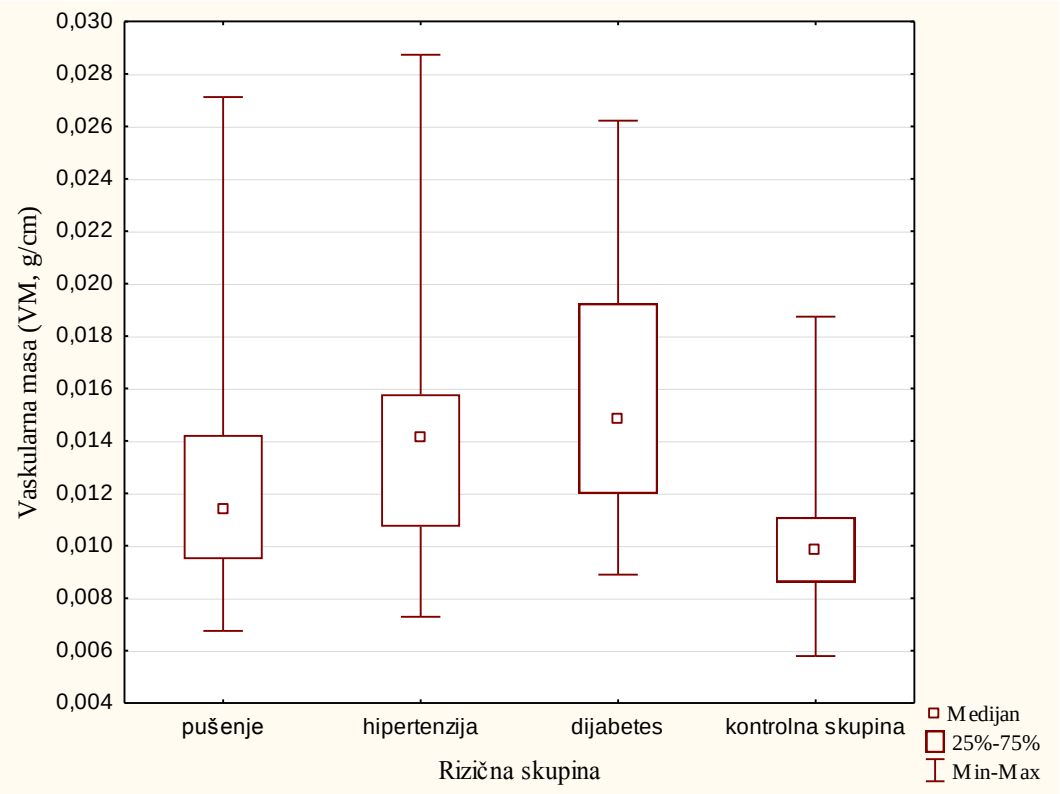
MUŠKARCI N = 120 Strukturni ultrazvučni parametri	Rizični faktor			Kontrolna skupina N = 30	p¶
	Hipertenzija N = 28	Dijabetes N = 30	Pušenje N = 32		
	Medijan (25% – 75%)‖				
CIMT* (mm)	0,68 (0,62-0,8)	**0,75** (0,68-0,83)	0,68 (0,58-0,75)	0,57 (0,52-0,67)	< **0,001**
VM† (gcm^{-1})	0,0156 (0,0127-0,0213)	**0,0188** (0,0156-0,0232)	0,0156 (0,0114-0,0188)	0,0111 (0,009-0,0149)	< **0,001**
WCSA‡ (mm^2)	14,49 (12,74-18,66)	**15,55** (13,57-18,53)	13,55 (11,82-16,43)	12,05 (10,13-13,7)	< **0,001**
WLR§	0,214 (0,193-0,239)	**0,241** (0,215-0,292)	0,235 (0,194-0,247)	0,195 (0,173-0,214)	< **0,001**

*debljina arterijske stijenke karotidne arterije; †vaskularna masa; ‡površina poprečnog presjeka stijenke arterije; §omjer debljine stijenke i lumena arterije; ‖interkvartilni raspon; ¶Kruskal-Wallis test

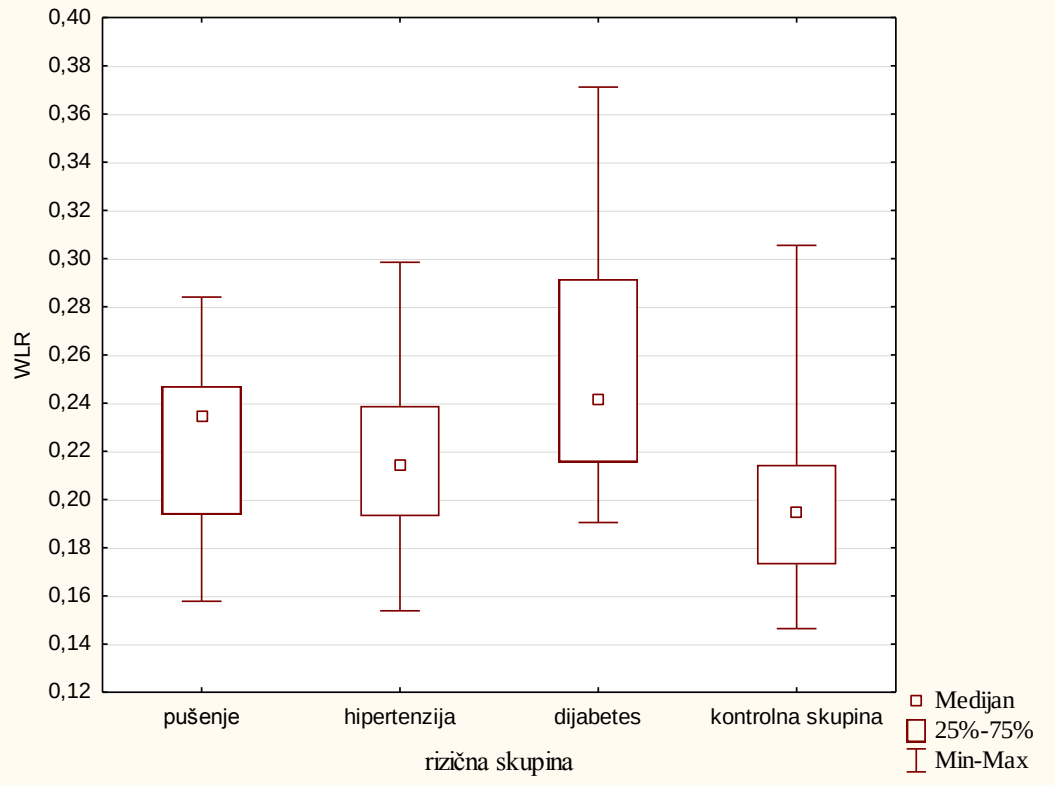
Kod ispitanica najviše su vrijednosti CIMT-a, VM-a, WCSA-a i WLR-a kod dijabetičnih, potom hipertenzivnih te ispitanica-pušačica, a najmanje u kontrolnoj skupini (Tablica 5.3., Slika 5.1.). Kruskal-Wallisovim testom utvrđeno je da među grupama ispitanica postoji statistički značajna razlika u svim strukturnim UZV parametrima na razini značajnosti $p < 0,001$ (Tablica 5.3). Medijan CIMT-a dijabetičnih ispitanica iznosi 0,67, a ispitanica bez rizika 0,54 mm. Međusobnom usporedbom CIMT-a rizičnih i kontrolne skupine utvrđena je statistički značajna razlika između kontrolne i dijabetične skupine (višestruka komparacija, $p < 0,001$) te kontrolne i hipertenzivne grupe (višestruka komparacija, $p < 0,05$). Ista razina statističke značajnosti razlike detektirana je usporedbom rezultata navedenih skupina ispitanica i za ostale strukturne UZV parametre (VM, WCSA, WLR). Skupina ispitanica-pušačica statistički se značajno razlikuje u svim strukturnim UZV parametrima od dijabetične grupe (višestruka komparacija, $p < 0,05$), ali ne i od hipertenzivne ili kontrolne skupine (višestruka komparacija, $p > 0,05$). Među skupinama dijabetičnih i hipertenzivnih ispitanica nije utvrđena statistički značajna razlika u strukturnim karakteristikama stijenki karotidnih arterija niti jednim ultrazvučnim testom (višestruka komparacija; $p > 0,05$).

Među skupinama ispitanika-muškaraca u strukturnim UZV parametrima detektirana je statistički značajna razlika (Kruskal-Wallis, $p < 0,001$) (Tablica 5.4.). U usporedbi s ostalim rizičnim skupinama, svi strukturni parametri ispitanika dijabetične skupine (kao i kod žena) pokazuju najveća patološka odstupanja prema kontrolnoj grupi. CIMT kontrolne skupine muškaraca (medijan 0,57 mm) statistički je značajno manji od CIMT-a grupe ispitanika s dijabetesom (medijan 0,75 mm) (višestruka komparacija, $p < 0,001$) i hipertenzijom (medijan 0,68 mm) (višestruka komparacija, $p = 0,011$). VM i WCSA su kod dijabetičnih i hipertenzivnih ispitanika statistički značajno veći u odnosu na ispitanike kontrolne skupine (višestruka komparacija, $p < 0,001$; višestruka komparacija, $p = 0,009$, odnosno $p = 0,002$). Rezultati hipertenzivne i skupine pušača upućuju na iste ili vrlo slične srednje vrijednosti (medijan) CIMT-a (0,68 mm), VM-a (0,0156 gcm^{-1}) i WCSA-a (14,49, odnosno 13,55 mm^2), a koje su u rangu vrijednosti između dijabetične i kontrolne skupine (Tablica 5.4.). Medijan WLR-a veći je u grupi pušača u odnosu na hipertenzivnu grupu (0,235 prema 0,214) (Tablica 5.4., Slika 5.2.). Usporedbom hipertenzivne i kontrolne skupine značajna je razlika ustanovljena u svim strukturnim UZV parametrima (višestruka komparacija, $p < 0,05$) osim za WLR (višestruka komparacija, $p = 0,397$). WLR kod ispitanika s arterijskom hipertenzijom manji je nego u skupini ispitanika sa šećernom bolešću (višestruka komparacija, $p = 0,031$), što upućuje na relativno manji porast debljine arterijske stijenke u odnosu na povećanje

lumena karotidne arterije kod ispitanika s arterijskom hipertenzijom u usporedbi s istim strukturnim promjenama karotidnih arterija ispitanika sa šećernom bolešću. Statistički je značajno veći omjer debljine arterijske stijenke i povećanja lumena karotidne arterije (WLR) kod dijabetičnih ispitanika u odnosu na kontrolnu skupinu (višestruka komparacija, $p < 0,001$). Rezultati svih strukturnih ultrazvučnih testova karotidnih arterija (CIMT, VM, WCSA, WLR) skupine muškaraca pušača statistički se ne razlikuju značajno od vrijednosti kontrolne, hipertenzivne i dijabetične skupine (višestruka komparacija, $p > 0,05$).



Slika 5.1. Vaskularna masa karotidnih arterija (VM) kod žena kao strukturni ultrazvučni marker supkliničke arterioskleroze u ovisnosti o rizičnom faktoru



Slika 5.2. Omjer debljine arterijske stijenke i širine lumena karotidnih arterija (WLR) kod muškaraca u ovisnosti o rizičnom faktoru

5.3. FUNKCIONALNI ULTRAZVUČNI PARAMETRI I KARDIOVASKULARNI RIZIČNI ČIMBENICI

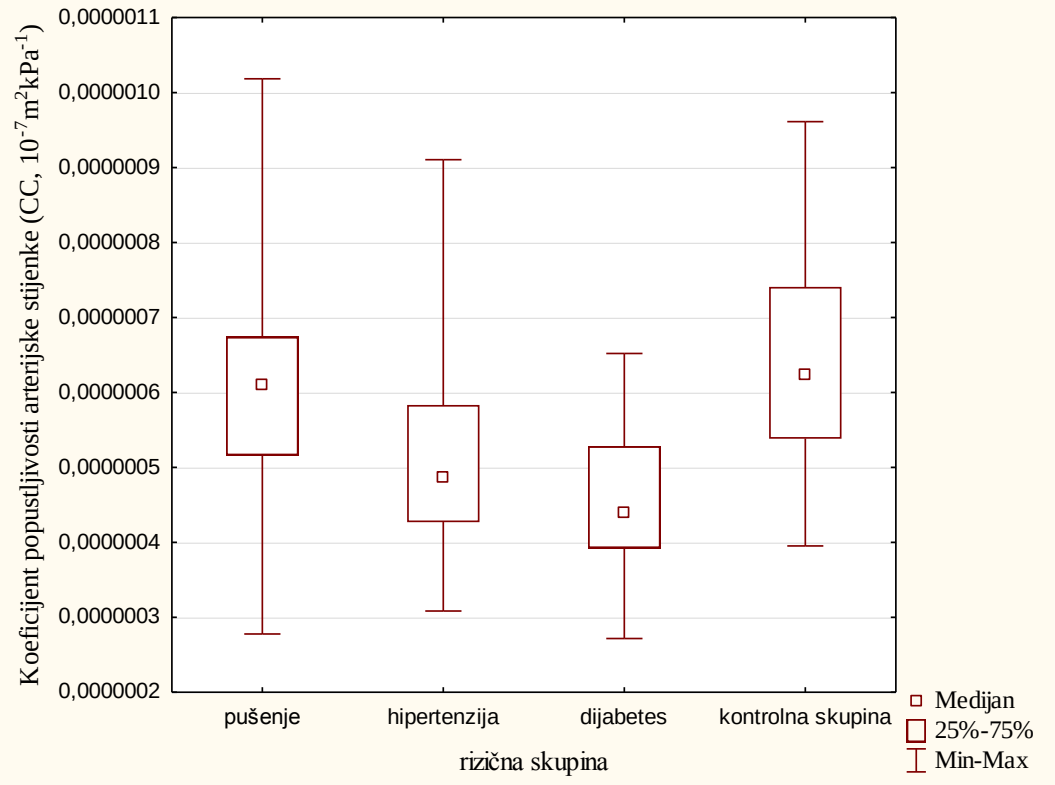
Statistički značajne razlike među skupinama ispitanica utvrđene su za sve funkcionalne UZV parametre karotidnih arterija – za DC, CC i β na razini značajnosti $p < 0,001$, a za YEM na razini značajnosti $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis test) (Tablica 5.5.). Najniže vrijednosti ultrazvučnih pokazatelja elastičnosti stijenke karotidnih arterija DC-a i CC-a kod dijabetičnih ispitanica značajno su različite od rezultata ispitanica kontrolne skupine (višestruka komparacija, $p < 0,001$), a nešto su više od toga vrijednosti kod hipertenzivnih ispitanica (Tablica 5.5., Slika 5.3.). Komparacijom rezultata funkcionalnih arterijskih testova, za DC, CC i β utvrđene su statistički značajne razlike između skupine ispitanica-pušačica i kontrolne skupine prema dijabetičnoj (višestruka komparacija, $p < 0,001$) i hipertenzivnoj skupini

(višestruka komparacija, $p < 0,05$). Srednja vrijednost (medijan) indeksa krutosti β najveća je kod hipertenzivnih ispitanica – 4,56, statistički značajno različita prema ostalim skupinama ispitanica (višestruka komparacija, $p < 0,001$), a najnižih vrijednosti u skupini ispitanica-pušačica – 4,25. U istom je smislu i nalaz nešto većih srednjih vrijednosti (medijan) DC-a kod ispitanica-pušačica nego ispitanica bez kardiovaskularnog rizika (0,0284 prema 0,0271 kPa^{-1}) (Tablica 5.5.). YEM-om nisu detektirane značajne razlike krutosti arterijske stijenke među kontrolnom i rizičnim skupinama ispitanica međusobno (višestruka komparacija, $p > 0,05$). Između skupina dijabetičnih i hipertenzivnih ispitanica nije utvrđena statistički značajna razlika u karakteristikama stijenki karotidnih arterija niti jednim funkcionalnim ultrazvučnim testom (višestruka komparacija, $p > 0,05$), a isto tako značajnost razlika u funkcionalnim UZV testovima nije utvrđena niti između skupine ispitanica-pušačica i kontrolne skupine (višestruka komparacija, $p > 0,05$) .

Tablica 5.5. Funkcionalni ultrazvučni parametri karotidnih arterija kod žena prema rizičnom faktoru

ŽENE (N = 125) Funkcionalni ultrazvučni parametri	Rizični faktor			Kontrolna skupina (N = 36)	p¶
	Hipertenzija (N = 30)	Dijabetes (N = 27)	Pušenje (N = 32)		
	Medijan (25% – 75%)‖				
DC* (kPa^{-1})	0,0212 (0,0174-0,0242)	**0,0206** (0,0161-0,0236)	**0,0284** (0,0222-0,0313)	0,0271 (0,0242-0,0332)	< **0,001**
CC† ($10^{-7}m^2kPa^{-1}$)	4,88 (4,27-5,83)	**4,41** (3,92-5,28)	6,11 (5,16-6,74)	6,24 (5,38-7,41)	< **0,001**
YEM‡ (kPa)	389,3 (339,9-504,4)	**410,1** (329,5-490,7)	331 (272,7-433,4)	358,2 (316,3-402,7)	**0,017**
β§	**4,56** (4,42-4,75)	4,31 (4,12-4,42)	4,25 (4,16-4,50)	4,31 (4,12-4,42)	< **0,001**

*koeficijent rastezljivosti arterijske stijenke; †koeficijent popustljivosti arterijske stijenke; ‡Youngov modul elastičnosti; §beta indeks krutosti arterijske stijenke; ‖interkvartilni raspon; ¶Kruskal-Wallis test



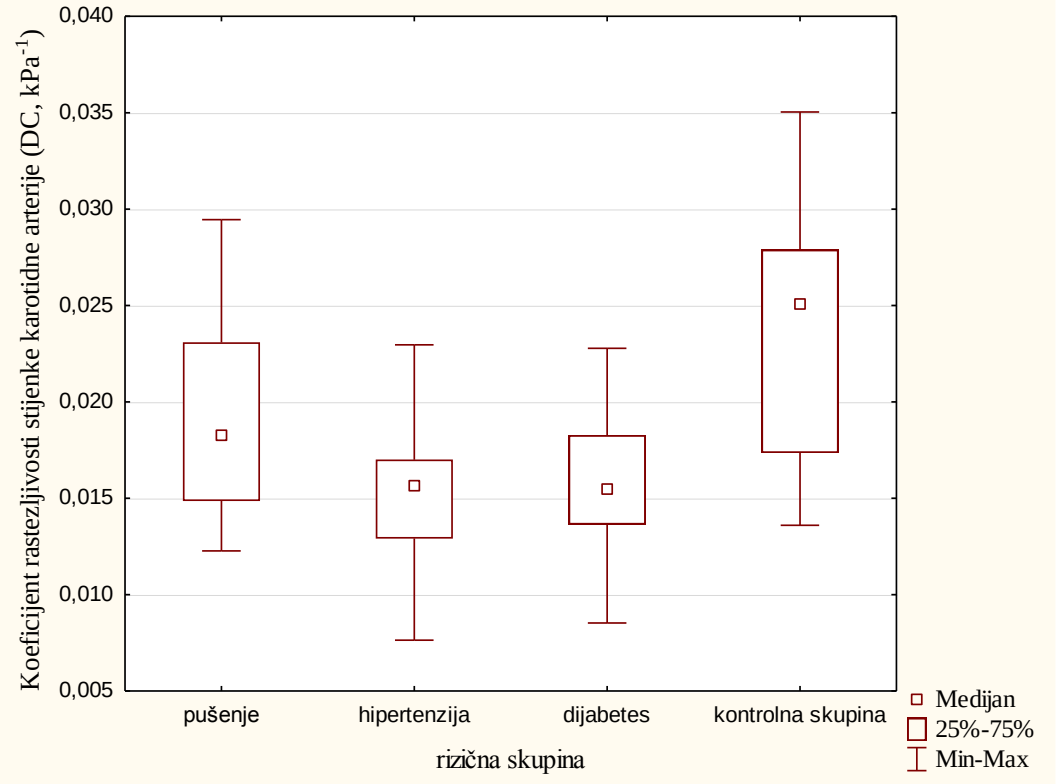
Slika 5.3. Popustljivost karotidne arterijske stijenke (CC) kod žena kao funkcionalni ultrazvučni parametar supkliničke arterioskleroze u ovisnosti o rizičnom faktoru

Rezultati funkcionalnih UZV parametara karotidnih arterija ovisno o kardiovaskularnom rizičnom čimbeniku kod muškaraca prikazani su u Tablici 5.6. i na Slici 5.4.

Tablica 5.6. Funkcionalni ultrazvučni parametri karotidnih arterija kod muškaraca prema rizičnom faktoru

MUŠKARCI (N = 120) Funkcionalni ultrazvučni parametri	Rizični faktor			Kontrolna skupina (N = 30)	p¶
	hipertenzija (N = 28)	dijabetes (N = 30)	pušenje (N = 32)		
	Medijan (25% – 75%)‖				
DC* (kPa^{-1})	**0,0157** (0,0129-0,017)	**0,0154** (0,0136-0,0183)	0,0182 (0,0148-0,0231)	0,0251 (0,0173-0,0279)	< **0,001**
CC† ($10^{-7}m^2kPa^{-1}$)	4,81 (4,15-5,56)	**4,26** (3,65-5,24)	5,21 (4,7-6,49)	6,46 (5,42-7,27)	< **0,001**
YEM‡ (kPa)	**623,2** (553-717,3)	529,9 (428,4-616,6)	533,2 (394,7-615,5)	444,2 (368,6-547,4)	< **0,001**
β§	**4,86** (4,78-5,05)	**4,87** (4,72-4,99)	4,71 (4,46-4,92)	4,38 (4,27-4,75)	< **0,001**

*koeficijent rastezljivosti arterijske stijenke; †koeficijent popustljivosti arterijske stijenke; ‡Youngov modul elastičnosti; §beta indeks krutosti arterijske stijenke; ‖interkvartilni raspon; ¶Kruskal-Wallis test



Slika 5.4. Koeficijent rastezljivosti stijenke karotidne arterije (DC) kod muškaraca kao funkcionalni ultrazvučni marker supkliničke arterioskleroze u ovisnosti o rizičnom faktoru

U funkcionalnim testovima elastičnosti karotidne stijenke kod muškaraca utvrđene su statistički značajne razlike među skupinama ispitanika (Kruskal-Wallis test, $p < 0,001$) (Tablica 5.6.). DC i CC su značajno različiti između kontrolne skupine i skupina ispitanika s hipertenzijom i dijabetesom (višestruka komparacija, $p < 0,001$), dok je prema ispitanicima-pušačima razlika utvrđena u DC-u, ali ne i u CC-u (višestruka komparacija, $p = 0,033$, odnosno $p = 0,055$). Testiranjem arterijske krutosti karotidnih arterija β indeksom, detektirana je značajno veća arterijska krutost kod ispitanika hipertenzivne i dijabetične skupine (višestruka komparacija, $p < 0,001$) te skupine pušača (višestruka komparacija, $p = 0,028$) prema rezultatima kontrolne skupine. Rezultati YEM-a kao drugog indikatora krutosti arterijske stijenke najveći su u hipertenzivnoj grupi (medijan 623,2 kPa) i značajno se razlikuju od rezultata kontrolne skupine (medijan 444,2 kPa) (višestruka komparacija, $p < 0,001$).

5.4. DOB I ULTRAZVUČNI PARAMETRI KAROTIDNIH ARTERIJA

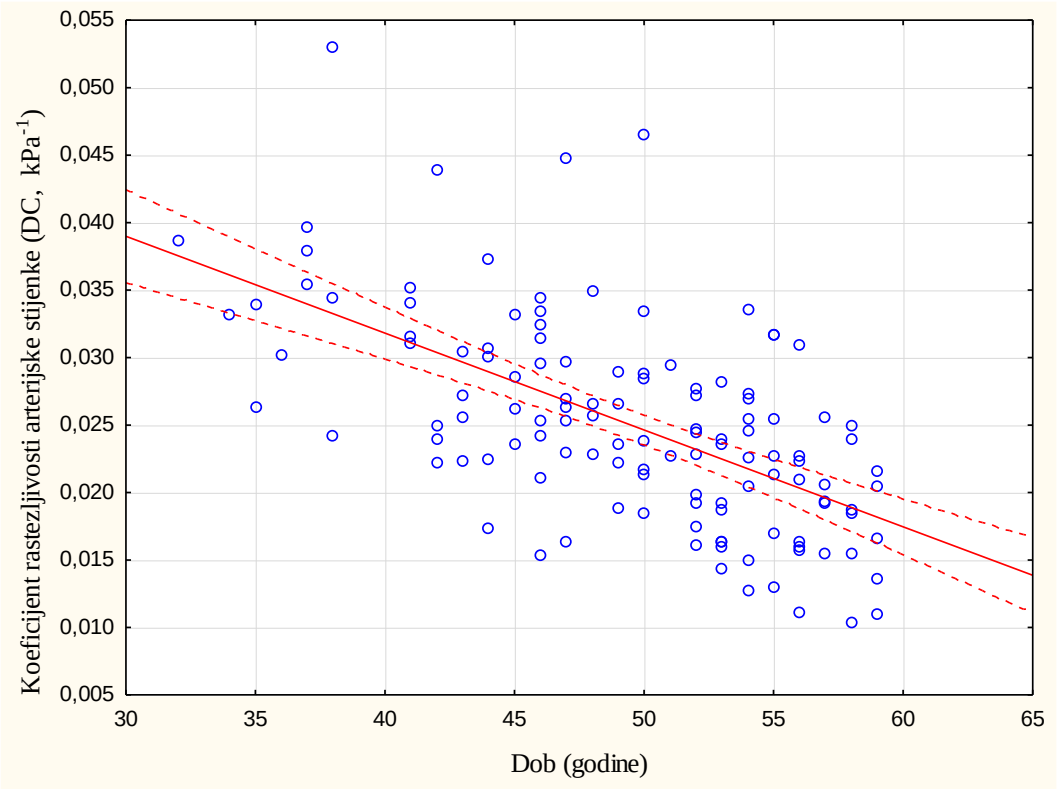
Pearsonov koeficijent korelacije upućuje na značajnu povezanost dobi i vrijednosti karotidnih ultrazvučnih parametara – CIMT-a, WCSA-a, DC-a i β ($p < 0,001$) kod ispitanika obaju spolova, neovisno o prisutnosti ili odsutnosti kardiovaskularnog rizičnog faktora (Tablica 5.7.).

Tablica 5.7. Pearsonov koeficijent korelacije strukturnih i funkcionalnih ultrazvučnih parametara karotidnih arterija i dobi kod žena i muškaraca neovisno o prisutnosti rizičnog čimbenika

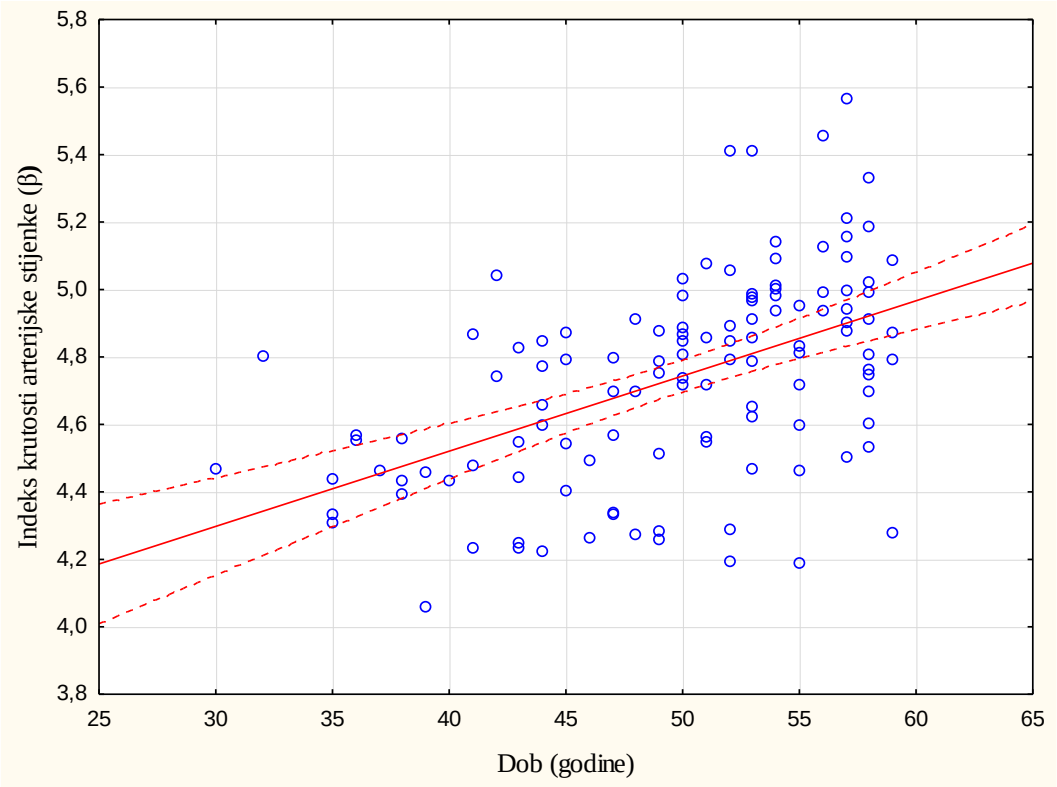
Pearsonov koeficijent korelacije	Dob			
	Žene	p	Muškarci	p
CIMT*	0,472	< 0,001	0,526	< 0,001
WCSA†	0,509	< 0,001	0,510	< 0,001
DC‡	-0,605	< 0,001	-0,496	< 0,001
β§	0,608	< 0,001	0,507	< 0,001

*debljina stijenke karotidne arterije; †površina poprečnog presjeka stijenke karotidne arterije; ‡koeficijent rastezljivosti stijenke karotidne arterije; §beta indeks krutosti stijenke karotidne arterije

Pozitivna je korelacija dobi s CIMT-om, WCSA-om i β indeksom krutosti, a negativna je korelacija s DC-om. Na Slikama 5.5. i 5.6. prikazani su dijagrami raspršenja koeficijenta rastezljivosti (DC) kod žena, odnosno β indeksa krutosti kod muškaraca obzirom na dob.



Slika 5.5. Dijagram raspršenja koeficijenta rastezljivosti stijenke karotidnih arterija (DC) i dobi kod žena. Pearsonov koeficijent korelacije: r = - 0,605; p < 0,001



Slika 5.6. Dijagram raspršenja beta indeksa krutosti stijenke karotidnih arterija (β) i dobi kod muškaraca neovisno o prisutnosti rizičnog čimbenika. Pearsonov koeficijent korelacije: r = 0,507; p < 0,001

Drugi način testiranja dobi kao rizičnog čimbenika za supkliničku arteriosklerozu karotidnih arterija prikazan je u Tablicama 5.8. i 5.9. Neovisno o pripadnosti rizičnim ili kontrolnoj skupini kod ispitanika obaju spolova usporedili smo rezultate UZV parametara karotidnih arterija između dviju skupina formiranih na temelju granične dobi od 50 godina. Medijan dobi mlađe skupine kod žena je 45, kod muškaraca 44 godine, a medijan starijih dobnih skupina je 54 godine. Za oba spola rezultati su isti – statistički je značajno veće zadebljanje arterijske stijenke (CIMT), smanjena elastičnost (DC) i povećana krutost arterijske stijenke (YEM, ß) kod ispitanika starije dobne grupe (Mann-Whitney U test, p < 0,001) (Tablica 5.8. i Tablica 5.9.).

Tablica 5.8. Dobne skupine žena i ultrazvučni parametri karotidnih arterija neovisno o prisutnosti rizičnog čimbenika

ŽENE (N = 125)	Dobna skupina		p[¶]
	< 50 godina (N = 57)	≥ 50 godina (N = 68)	
	Medijan (25% – 75%)[‖]		
DOB (godine)	45 (41-47)	54 (52-56)	< **0,001**
CIMT[*] (mm)	0,57 (0,52-0,63)	0,64 (0,57-0,72)	< **0,001**
DC[†] (kPa^{-1})	0,0286 (0,0242-0,0334)	0,0213 (0,0165-0,0252)	< **0,001**
YEM [‡] (kPa)	339,4 (283,8-392,4)	409,1 (340,7-506,6)	< **0,001**
ß[§]	4,25 (4,1-4,42)	4,56 (4,38-4,81)	< **0,001**

[*]debljina stijenke karotidne arterije; [†]koeficijent rastezljivosti stijenke karotidne arterije; [‡]Youngov modul elastičnosti; [§]beta indeks krutosti stijenke karotidne arterije; [‖]interkvartilni raspon; [¶]Mann-Whitney U test

Tablica 5.9. Dobne skupine muškaraca i ultrazvučni parametri karotidnih arterija neovisno o prisutnosti rizičnog čimbenika

MUŠKARCI (N = 120)	Dobna skupina		p[¶]
	< 50 godina (N = 49)	≥ 50 godina (N = 71)	
	Medijan (25% – 75%)[‖]		
DOB (godine)	44 (39-47)	54 (52-57)	< **0,001**
CIMT[*] (mm)	0,58 (0,55-0,68)	0,72 (0,65-0,82)	< **0,001**
DC[†] (kPa^{-1})	0,0219 (0,0174-0,0263)	0,0153 (0,0133-0,0181)	< **0,001**
YEM[‡] (kPa)	495,2 (404,6-558,9)	575,1 (470,8-680,4)	< **0,001**
ß[§]	4,51 (4,34-4,75)	4,89 (4,72-5,01)	< **0,001**

[*]debljina stijenke karotidne arterije; [†]koeficijent rastezljivosti stijenke karotidne arterije; [‡]Youngov modul elastičnosti; [§]beta indeks krutosti stijenke karotidne arterije; [‖]interkvartilni raspon; [¶]Mann-Whitney U test

5.5. KRONOLOŠKA I PROCIJENJENA KARDIOVASKULARNA I VASKULARNA DOB

Prema „Framingham risk calculator Ver 2.1“ koji kao kriterije uključuje spol, dob i glavne kardiovaskularne rizične faktore, ispitanicima je procijenjena kardiovaskularna dob.

Na temelju izmjerenih vrijedosti CIMT-a i dobi ispitanika kontrolnih skupina (bez kardiovaskularnog rizičnog faktora) načinjen je linearni regresijski model za predikciju dobi temeljem vrijednosti CIMT-a. Modeli su napravljeni posebno za svaki spol i opisani su u tablicama 5.10., 5.11. i 5.12.

Tablica 5.10. Regresijski model za ispitanice ženskog spola

	Procjena	Standardna greška	p-vrijednost t-testa
Konstantni član	21,577	3,378	0,002
Koeficijent uz CIMT	49,819	11,433	< 0,001

Tablica 5.11. Regresijski model za ispitanike muškog spola

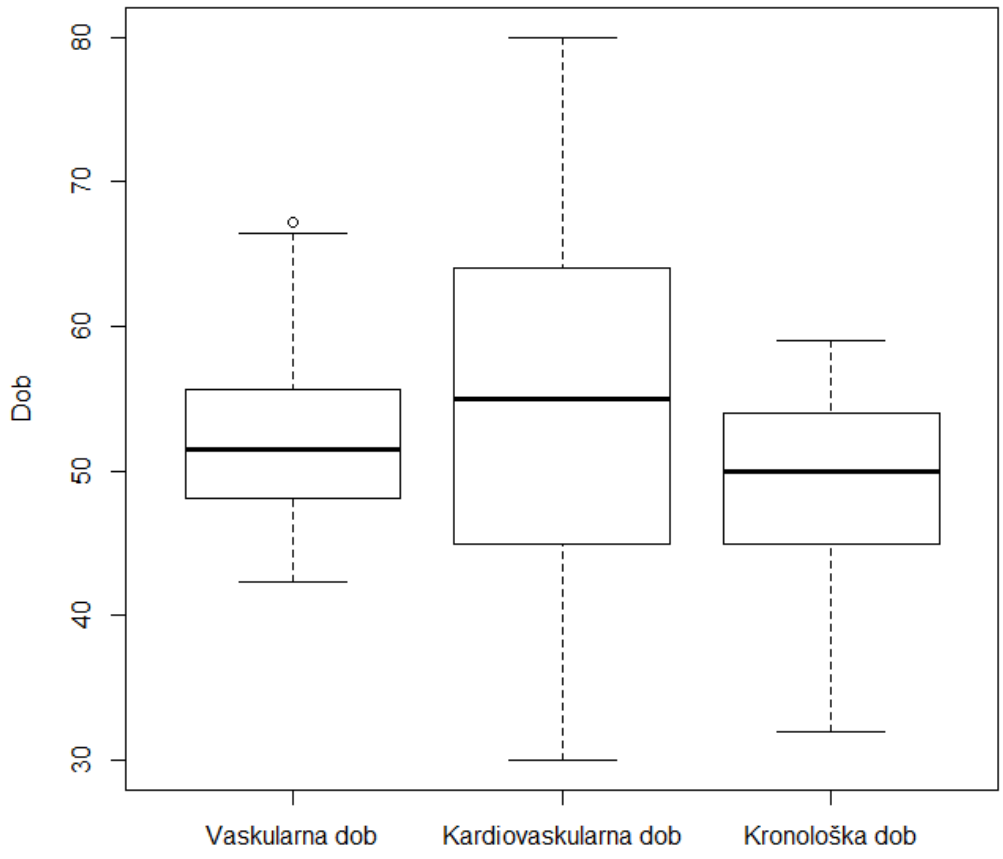
	Procjena	Standardna greška	p-vrijednost t-testa
Konstantni član	31,933	6,557	< 0,001
Koeficijent uz CIMT	28,750	10,764	0,013

Tablica 5.12. Opis linearnih regresijskih modela modela dobi na temelju debljine stijenke karotidne arterije (CIMT)

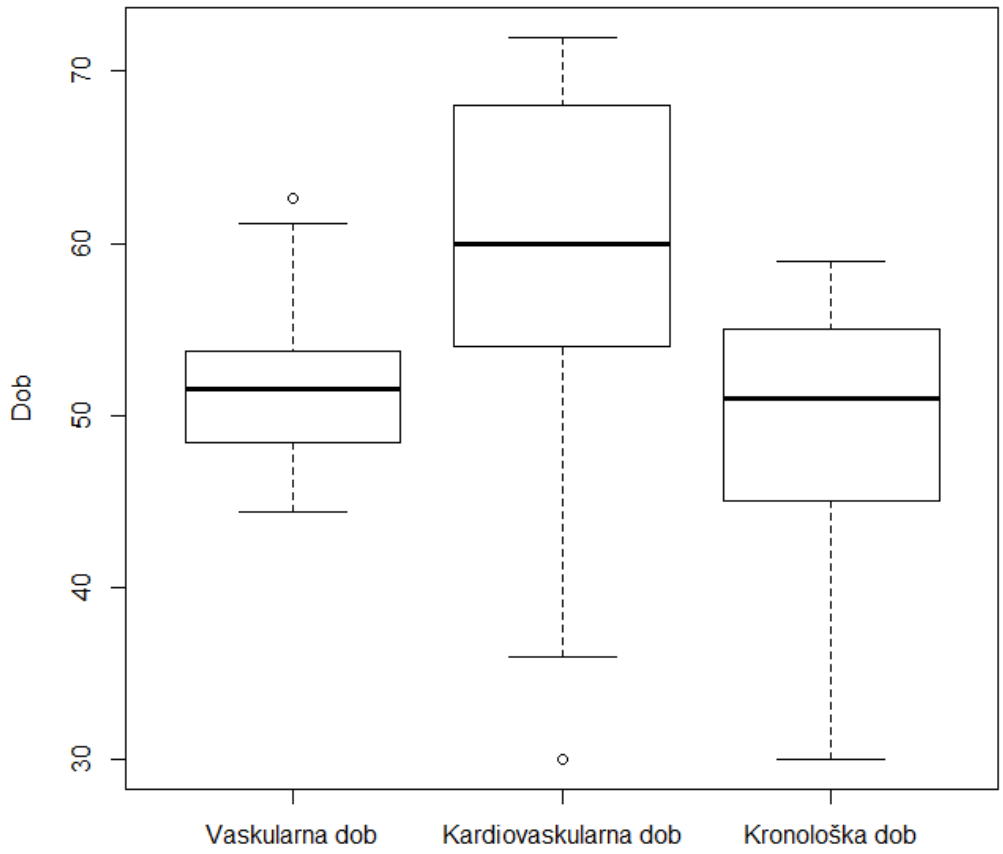
	ŽENE	MUŠKARCI
Model	DOB=21,577+49,819*CIMT+ε	DOB=31,933+28,750*CIMT+ε
R^2	0,3583	0,203
Breusch-Pagan test nekonstantnosti varijance	p = 0,145	p = 0,929
Shapiro-Wilk test normalnosti standardiziranih reziduala	p = 0,867	p = 0,096

Iako modeli opisuju relativno mali dio varijacije, u podacima se ne uočava bitno odstupanje reziduala od klasičnih pretpostavki linearnog regresijskog modela te smo na temelju modela definirali varijablu „vaskularna dob“ ispitanika koja se dobije primjenom modela na izmjereni CIMT ispitanika. Na taj je način procijenjena očekivana vrijednost vaskularne dobi za sve ispitanike.

Prosječna kronološka (fiziološka) dob (± SD) svih ispitanica je 49,4 (6,45), a ispitanika muškaraca 49,7 (6,93) godina. Prosječna procijenjena kardiovaskularna dob za ispitanice je 55,3 (14,07), a za ispitanike 59,4 (10,7) godine. Na temelju UZV kriterija (CIMT kontrolnih skupina) procijenjena prosječna vaskularna dob (± SD) svih ispitanica je 52,6 (5,32) godine, a muškaraca 51,6 (3,69) godina. Usporedba kronološke te procijenjene kardiovaskularne i vaskularne dobi kod ispitanika – žena i muškaraca prikazana je Slikama 5.7. i 5.8.



Slika 5.7. Usporedba kronološke te procijenjene kardiovaskularne i vaskularne dobi kod ispitanica neovisno o prisutnosti rizičnog faktora



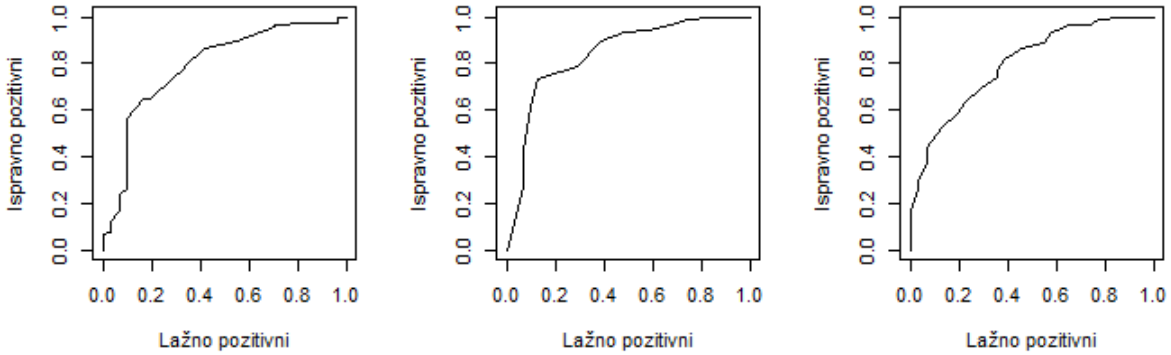
Slika 5.8. Usporedba kronološke te procijenjene kardiovaskularne i vaskularne dobi kod ispitanika muškaraca neovisno o prisutnosti rizičnog faktora

Za procjenu prediktivnosti postojanja ili nepostojanja aterosklerotskog plaka u karotidnim arterijama kao najizraženijeg patološkog UZV nalaza u našem istraživanju, napravljena je ROC analiza kronološke, kardiovaskularne i vaskularne dobi ispitanika. Najprediktivnija za postojanje aterosklerotskog plaka u karotidnim arterijama kod ispitanika obaju spolova jest kardiovaskularna dob određena na temelju CV rizičnih čimbenika (prema FRS-u) – AUC kod žena 0,763, a kod muškaraca 0,843 (Slika 5.9. i Slika 5.10.). Dobra prediktivnost plaka utvrđena je i za vaskularnu i kronološku dob ispitanika obaju spolova, nešto bolja kod muškaraca (AUC 0,793, odnosno 0,799) nego kod žena (AUC 0,741, odnosno 0,723) (Slika 5.9. i Slika 5.10.).



AUC = 0,741	AUC = 0,763	AUC = 0,723
Vaskularna dob	Kardiovaskularna dob	Kronološka dob

Slika 5.9. ROC krivulja prediktivnosti vaskularne, kardiovaskularne i kronološke dobi ispitanica za postojanje karotidnog aterosklerotskog plaka



AUC = 0,793	AUC = 0,843	AUC = 0,799
Vaskularna dob	Kardiovaskularna dob	Kronološka dob

Slika 5.10. ROC krivulja prediktivnosti vaskularne, kardiovaskularne i kronološke dobi ispitanika muškaraca za postojanje karotidnog aterosklerotskog plaka

5.6. PROCIJENJENA KARDIOVASKULARNA I VASKULARNA DOB PREMA RIZIČNIM SKUPINAMA

U kontrolnim skupinama ispitanica i ispitanika prosječna procijenjena vaskularna dob (prema CIMT-u) gotovo je identična kronološkoj dobi (49,1 za žene, odnosno 49,2 godine za muškarce), dok je procijenjena kardiovaskularna dob ispitanica manja (47,7 godina), a ispitanika veća (52 godine) od kronološke (Friedmanov test sume rangova, $p > 0,05$).

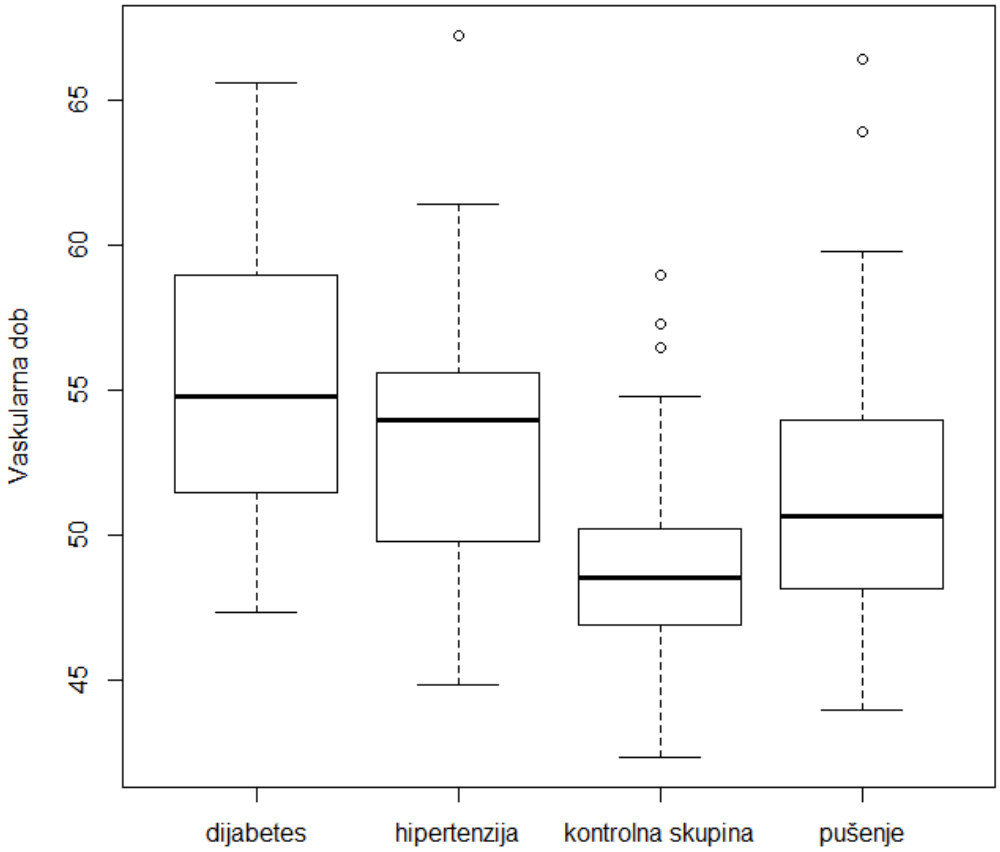
U Tablicama 5.13. i 5.14. prikazane su kronološka, kardiovaskularna i vaskularna dob kod žena i muškaraca prema prisutnom rizičnom faktoru i njihova usporedba.

Tablica 5.13. Usporedba kronološke, kardiovaskularne i vaskularne dobi kod žena prema rizičnim faktorima

ŽENE N = 125	Kronološka dob (godine)	Kardiovaskularna dob* (godine)	Vaskularna dob† (godine)	p‡
Rizični faktor	$\bar{x}$ (SD)			
Hipertenzija	50,6 (6,87)	56,3 (13,74)	53,4 (4,57)	0,177
Dijabetes melitus	49,8 (6,29)	62,8 (13,31)	55,9 (5,16)	**< 0,001**
Pušenje	48,2 (6,17)	56,8 (13,70)	51,7 (5,46)	**0,001**
Kontrolna skupina	49,1 (6,53)	47,7 (11,90)	49,1 (3,91)	0,358

*Framingham kalkulator kardiovaskularnog rizika; †na temelju ultrazvučnog kriterija debljine stijenke karotidne arterije; ‡Friedmanov test sume rangova

U svim rizičnim skupinama dob ispitanica procijenjena prema debljini arterijske stijenke (vaskularna dob) veća je od kronološke, a manja nego dob procijenjena prema kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima. Prema rizičnim skupinama prosječna dob procijenjena prema zadebljanju karotidne stijenke najveća je za dijabetičnu skupinu (55,9 godina), potom hipertenzivnu (53,4 godina) i skupinu pušača (51,7 godina) (Tablica 5.13., Slika 5.11.).



Slika 5.11. Procijenjena vaskularna dob ispitanica u ovisnosti o rizičnom faktoru

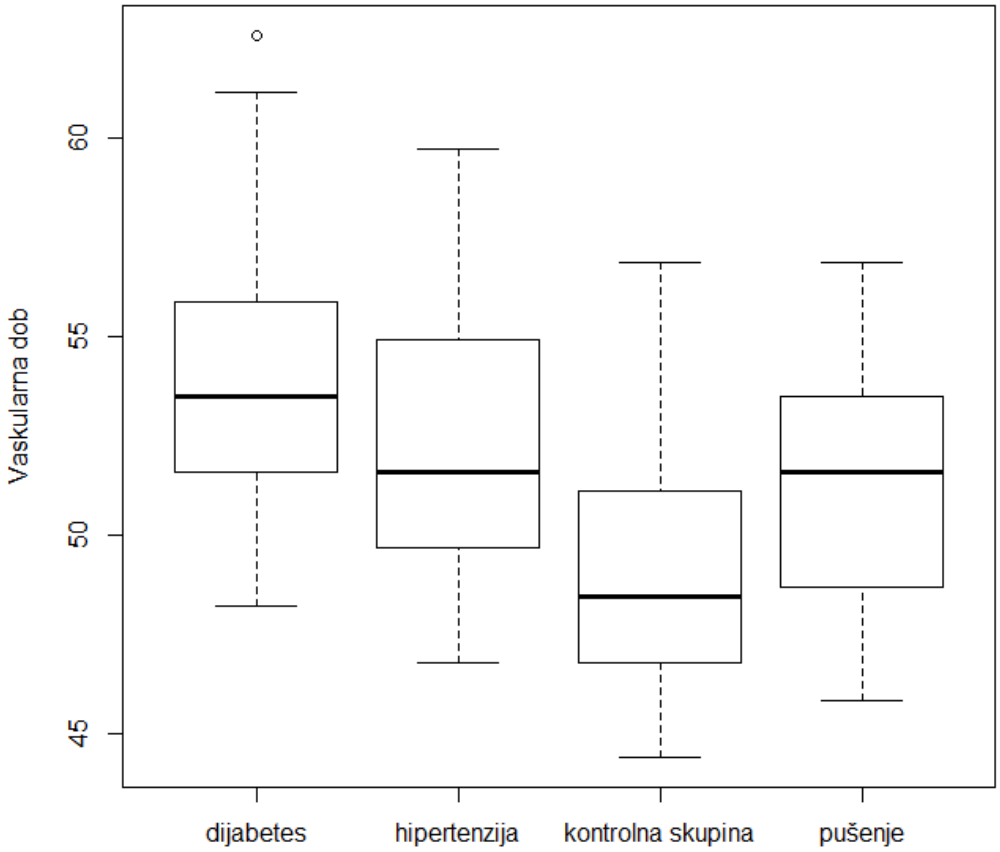
U skupinama ispitanica-pušačica i ispitanica sa šećernom bolešću razlike između kronološke te procijenjene kardiovaskularne i vaskularne dobi statistički su značajne (Friedmanov test sume rangova, $p = 0{,}001$, odnosno $p < 0{,}001$). Za razliku od toga, u skupini žena s arterijskom hipertenzijom nije bilo značajne razlike između kronološke i dobi procijenjene na temelju kardiovaskularnih rizičnih faktora ili debljine stijenke karotidnih arterija (Friedmanov test sume rangova, $p = 0{,}177$) (Tablica 5.13.).

Tablica 5.14. Usporedba kronološke i procijenjene kardiovaskularne i vaskularne dobi kod muškaraca prema rizičnim faktorima

MUŠKARCI N = 120	Kronološka dob (godine)	Kardiovaskularna dob* (godine)	Vaskularna dob† (godine)	p‡
Rizični faktor	$\bar{x}$ (SD)			
Hipertenzija	49,7 (8,16)	59,1 (10,5)	52,2 (3,65)	**< 0,001**
Dijabetes melitus	50,9 (5,69)	62,4 (8,25)	53,8 (3,55)	**< 0,001**
Pušenje	49,1 (6,94)	63,9 (8,76)	51,3 (2,97)	**< 0,001**
Kontrolna skupina	49,2 (7,02)	52 (10,93)	49,2 (3,16)	0,393

*Framingham kalkulator kardiovaskularnog rizika; †na temelju ultrazvučnog kriterija debljine stijenke karotidne arterije; ‡Friedmanov test sume rangova

U kontrolnoj skupini ispitanika-muškaraca, bez rizičnih kardiovaskularnih čimbenika, nema značajne razlike između kronološke te procijenjene kardiovaskularne i vaskularne dobi (Friedmanov test sume rangova, p = 0,393) (Tablica 5.14.). Procijenjena prosječna vaskularna dob ispitanika u rizičnim je skupinama za 2 – 3 godine, a kardiovaskularna za 9,4 – 14,8 godina veća u odnosu na kronološku dob (Tablica 5.14., Slika 5.12.). U svim rizičnim skupinama razlike među trima ispitivanim dobima statistički su značajne (Friedmanov test sume rangova, p < 0,001). Najveća je razlika prosječne stvarne kronološke i procijenjene kardiovaskularne dobi za skupinu ispitanika pušača i iznosi 14,8 godina.



Slika 5.12. Procijenjena vaskularna dob ispitanika muškog spola u ovisnosti o rizičnom faktoru

5.7. SPOL I ULTRAZVUČNI PARAMETRI KAROTIDNIH ARTERIJA

U Tablici 5.15. prikazani su rezultati ultrazvučnih parametara karotidnih arterija prema spolu. Prosječna dob (SD) ispitanica je 49,4 (6,45), a muškaraca 49,7 (6,93) godina i između njih ne postoji statistički značajna razlika (t-test, p = 0,726). Unutar uspoređenih skupina žena i muškaraca nije potpuno ista distribucija ispitanika prema vrsti rizičnog kardiovaskularnog čimbenika, odnosno nije isti broj ispitanika bez rizičnog faktora (npr. od 125 žena 27 je

dijabetičnih bolesnica, a 36 su bez rizika, dok je u skupini muškaraca od 120 ispitanika 30 dijabetičnih i 30 bez kardiovaskularnog rizika).

Tablica 5.15. Usporedba ultrazvučnih parametara karotidnih arterija po spolu neovisno o prisutnosti rizičnog kardiovaskularnog faktora

Ultrazvučni parametar	ŽENE (N = 125)	MUŠKARCI (N = 120)	p**
	$\bar{x}$ (SD)		
CIMT* (mm)	0,62 (0,107)	0,68 (0,129)	< 0,001
PS† (mm)	2,37 (2,31)	3,21 (2,957)	0,014
DC‡ (kPa^{-1})	0,0251 (0,0077)	0,0185 (0,0057)	< 0,001
CC§ ($10^{-7}m^2kPa^{-1}$)	5,63 (1,57)	5,41 (1,52)	0,257
YEM‖ (kPa)	394,9 (122,96)	552,1 (178,82)	< 0,001
β¶	4,43 (0,308)	4,74 (0,305)	< 0,001

*debljina stijenke karotidne arterije; †plak skor; ‡koeficijent rastezljivosti arterijske stijenke; §koeficijent popustljivosti arterijske stijenke; ‖Youngov modul elastičnosti; ¶beta indeks krutosti stijenke karotidne arterije; **t-test

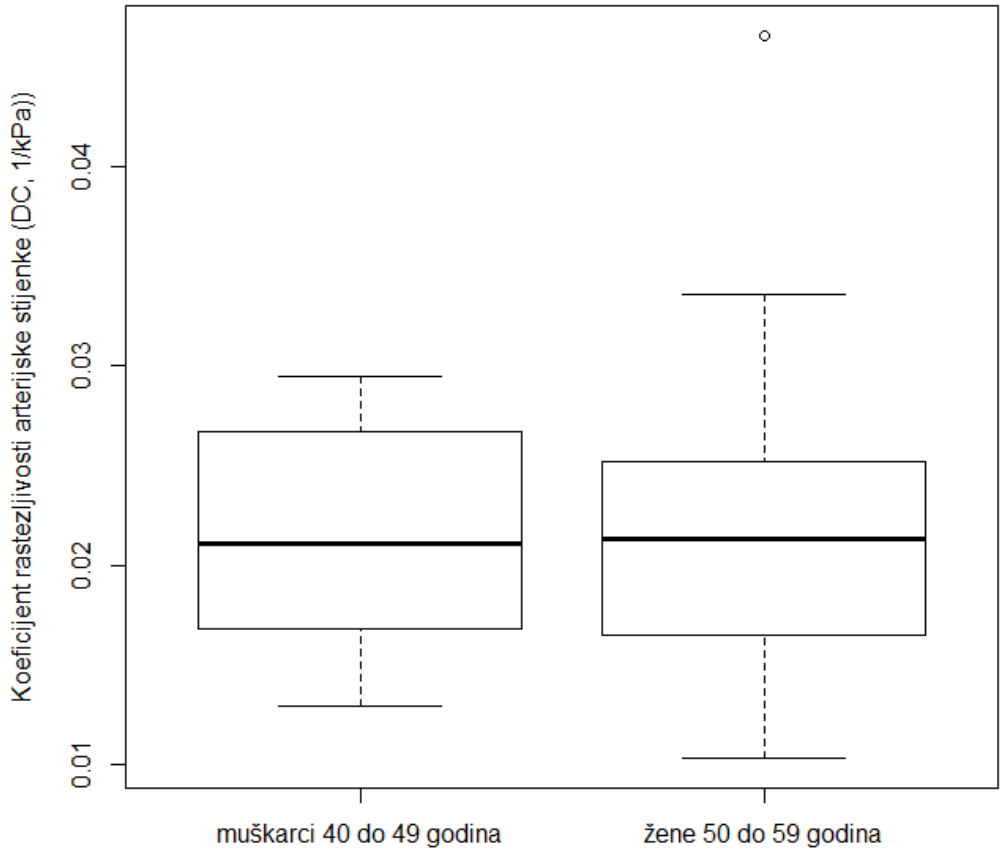
Vrijednosti su svih uspoređivanih ultrazvučnih parametara karotidnih arterija kod muškaraca više izmjenjene u smjeru arteriosklerotskih značajki nego kod žena (Tablica 5.15.). CIMT, DC, YEM i β značajno su različiti među skupinama ispitanika formiranih prema spolu (t-test, $p < 0,001$). Suma detektiranih aterosklerotskih plakova karotidnih arterija također je veća kod ispitanika nego kod ispitanica (t-test, $p = 0,014$). Statistički značajna razlika nije ustanovljena u usporedbi rezultata koeficijenta popustljivosti arterijske stijenke (t-test, $p = 0,257$).

Uspoređujući vrijednosti CIMT i DC između žena dobi 50 – 59 godina i skupine koja uključuje 10 godina mlađe muškarce (dob 40 – 49 godina), bez obzira na pripadnost rizičnim ili kontrolnoj skupini, dobili smo rezultate koji se statistički međusobno ne razlikuju značajno (t-test, $p = 0,248$, odnosno $p = 0,825$) (Tablica 5.16., Slika 5.13.). Komparacija rezultata ultrazvučnog ispitivanja arterijske krutosti (YEM) između navedenih dobnih skupina pokazuje statistički značajnu razliku (Wilcoxon test sume rangova, $p = 0,034$) u smislu detektirane veće krutosti arterijske stijenke kod muškaraca dobne skupine 40 – 49 godina (Tablica 5.16.).

Tablica 5.16. Usporedba ultrazvučnih strukturnih i funkcionalnih parametara karotidnih arterija između žena dobi 50 – 59 godina i muškaraca dobi 40 – 49 godina

SPOL	ŽENE (N = 68)	MUŠKARCI (N = 36)	p
DOBNA SKUPINA	50 – 59 godina	40 – 49 godina	
Ultrazvučni parametar	x̄ (SD)		
CIMT * (mm)	0,65 (0,102)	0,63 (0,105)	0,248§
DC† (kPa^{-1})	0,0217 (0,0064)	0,0214 (0,0052)	0,825§
YEM‡ (kPa)	435,3 (138,49)	486,6 (119,69)	**0,034**‖

*debljina stijenke karotidne arterije; †koeficijent rastezljivosti arterijske stijenke; ‡Youngov modul elastičnosti; §t-test; ‖Wilcoxon test sume rangova



Slika 5.13. Usporedba koeficijenta rastezljivosti (DC) stijenke karotidnih arterija muškaraca dobi 40 – 49 godina i žena dobi 50 – 59 godina

Usporedba povezanosti strukturnih i funkcionalnih UZV pokazatelja arteriosklerotskih promjena i trajanja kardiovaskularnog rizičnog čimbenika kod ispitanika obaju spolova ne upućuje na jasnu korelaciju ($p > 0,05$) (Tablica 5.17.).

Tablica 5.17. Povezanost ultrazvučnih parametara i trajanja kardiovaskularnog rizičnog faktora

Pearsonov korelacijski koeficijent	Trajanje kardiovaskularnog rizičnog čimbenika	
	Žene (N = 89)	Muškarci (N = 90)
PS*	0,027	0,050
CIMT†	0,067	-0,009
DC‡	0,085	0,145
CC§	0,075	0,140
YEM‖	-0,083	-0,127
ß¶	-0,073	-0,133

*plak skor; †debljina stijenke karotidne arterije; ‡koeficijent rastezljivosti; §koeficijent popustljivosti; ‖Youngov modul elastičnosti; ¶beta indeks krutosti

5.8. PULSNI TLAK I ULTRAZVUČNI PARAMETRI KAROTIDNIH ARTERIJA

U Tablicama 5.18. i 5.19. prikazana je povezanost arterijskog pulsnog tlaka i UZV parametara karotidnih arterija kod ispitanika obaju spolova dviju dobnih skupina – do 50 godina i više od 50 godina. Rezultati upućuju na bolju povezanost pulsnog tlaka s funkcionalnim UZV pokazateljima nego pokazateljima strukturnih karakteristika karotidne stijenke. Analizirajući više UZV parametara karotidnih arterija, kod ispitanika obaju spolova, najbolja je korelacija pulsnog tlaka s ß indeksom krutosti arterijske stijenke.

Tablica 5.18. Koeficijent korelacije između pulsnog tlaka i ultrazvučnih parametara karotidnih arterija kod ispitanica dviju dobnih skupina (< 50 i ≥ 50 godina) neovisno o prisutnosti rizičnog čimbenika

Pearsonov koeficijent korelacije ŽENE (N = 125)	Pulsni tlak (ΔP)		p
	Dob < 50 godina (N = 57)	Dob ≥ 50 godina (N = 68)	
CIMT*	0,436	0,287	**< 0,05**
DC†	-0,589	-0,599	**< 0,001**
ß‡	0,611	0,662	**< 0,001**

*debljina stijenke karotidne arterije; †koeficijent rastezljivosti arterijske stijenke; ‡beta indeks krutosti arterijske stijenke

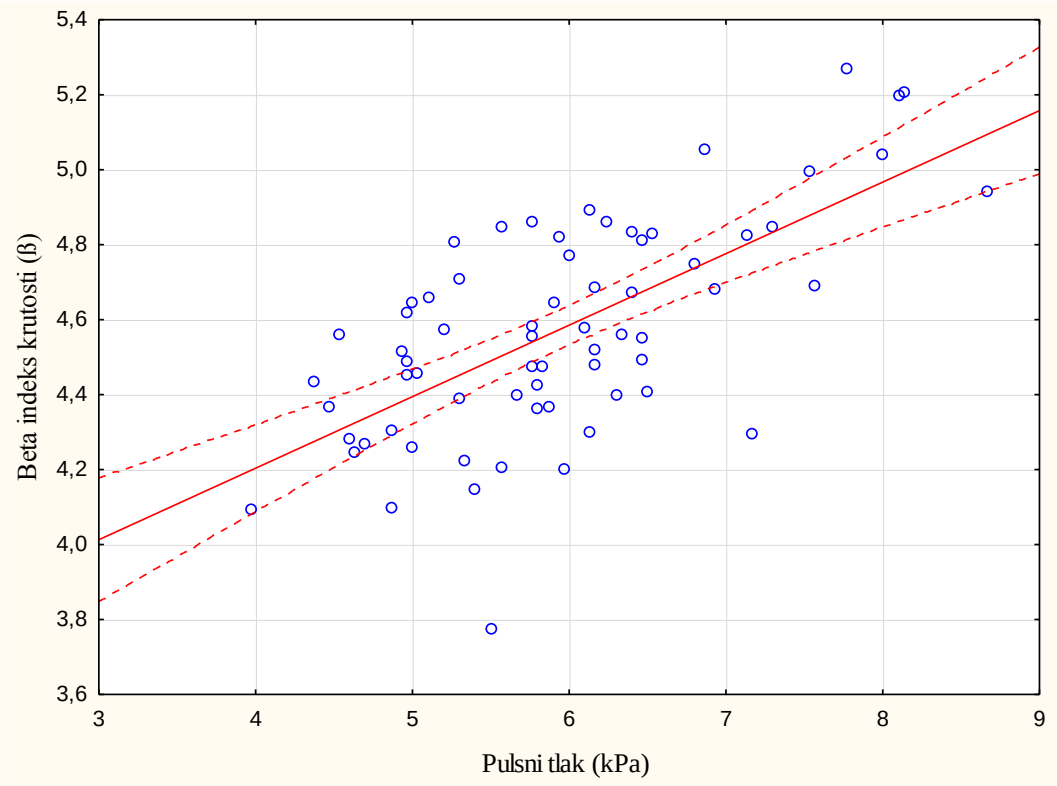
Tablica 5.19. Koeficijent korelacije između pulsnog tlaka i ultrazvučnih parametara karotidnih arterija kod ispitanika dviju dobnih skupina (< 50 i ≥ 50 godina) neovisno o prisutnosti rizičnog čimbenika

Pearsonov koeficijent korelacije MUŠKARCI (N = 120)	Pulsni tlak (ΔP)		p
	Dob < 50 godina (N = 49)	Dob ≥ 50 godina (N = 71)	
CIMT*	0,036	0,142	> 0,05
DC†	-0,437	-0,539	**< 0,01**
ß‡	0,448	0,586	**< 0,01**

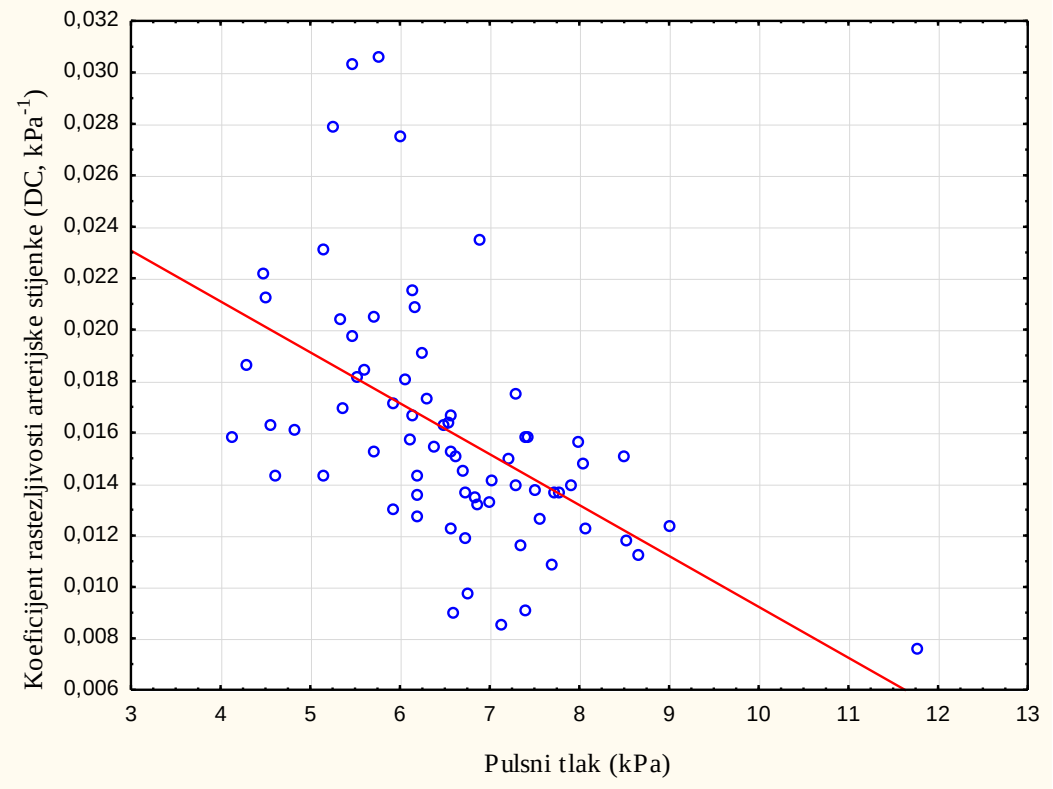
*debljina stijenke karotidne arterije; †koeficijent rastezljivosti arterijske stijenke; ‡beta indeks krutosti arterijske stijenke

U skladu s tim nalazom, očekivana je negativna korelacija pulsnog tlaka i DC-a. Kod žena je najslabija korelacija pulsnog tlaka i CIMT-a, dok kod muškaraca nije utvrđena jasna povezanost s CIMT-om (p > 0,05). Uspoređujući ispitanike ženskog i muškog spola, u objema je dobnim skupinama (< 50 godina i ≥ 50 godina) bolja korelacija pulsnog tlaka sa svim ispitivanim ultrazvučnim parametrima karotidnih arterija kod žena. Za parametre

funkcionalnih karakteristika arterijske stijenke (DC i ß) povezanost s pulsnim arterijskim tlakom kod ispitanika obaju spolova veća je u starijim dobnim skupinama (Tablica 5.18. i Tablica 5.19., Slika 5.14. i Slika 5.15.). Najizraženija je povezanost vrijednosti pulsnog tlaka s UZV parametrima krutosti i elastičnosti karotidne stijenke (ß, DC) kod ispitanica dobne skupine 50 – 59 godina (Pearsonov koeficijent korelacije 0,662, odnosno -0,599, $p < 0,001$).



Slika 5.14. Povezanost pulsnog tlaka i beta indeksa krutosti karotidne stijenke kod ispitanica dobi 50 – 59 godina, neovisno o prisutnosti rizičnog čimbenika. Pearsonov koeficijent korelacije: $r = 0,662$; $p < 0,001$



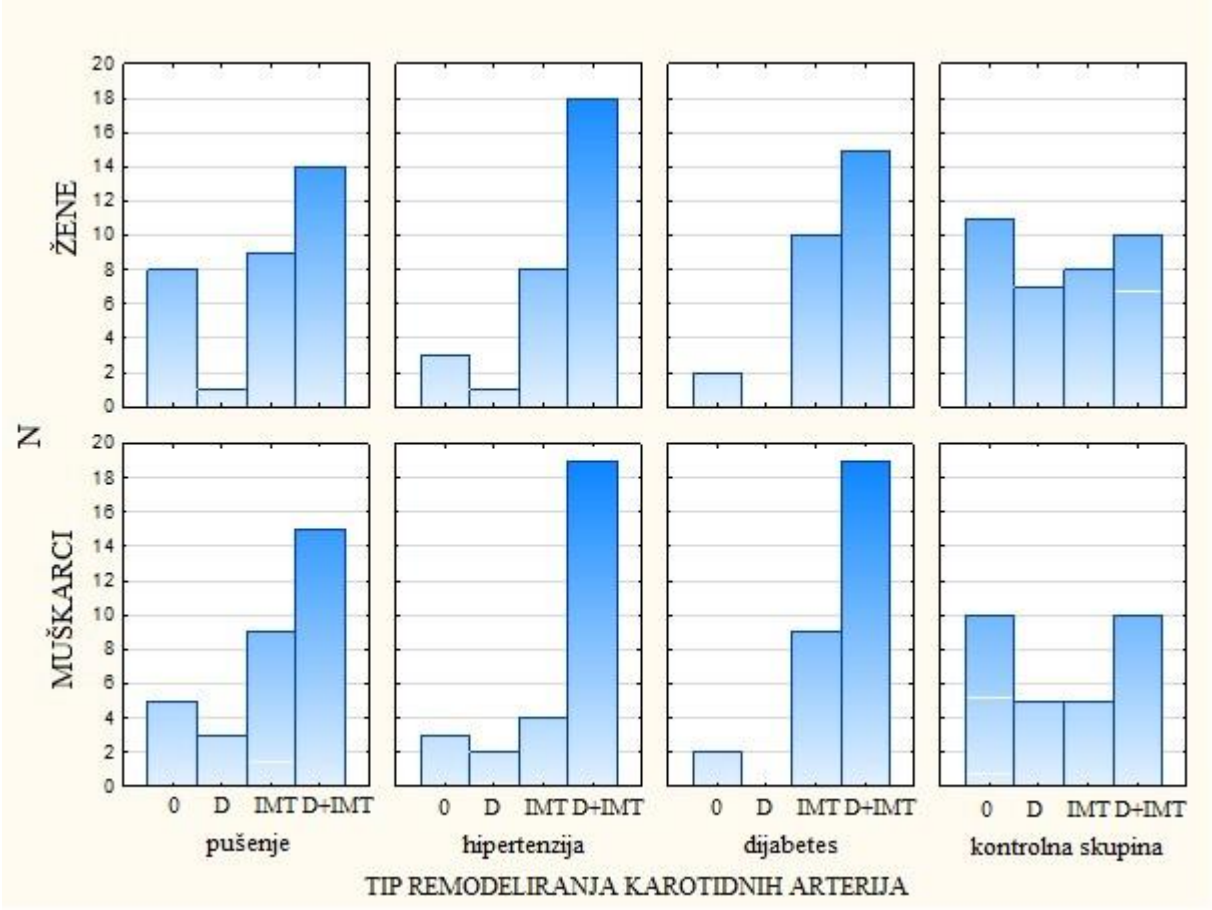
Slika 5.15. Povezanost pulsnog tlaka i koeficijenta rastezljivosti karotidne stijenke kod ispitanika dobi 50 do 59 godina, neovisno o prisutnosti rizičnog čimbenika. Pearsonov koeficijent korelacije: $r = - 0,539$; $p < 0,01$

5.9. REMODELIRANJE KAROTIDNIH ARTERIJA I KARDIOVASKULARNI RIZIČNI ČIMBENICI

Na temelju rezultata ultrazvučnog mjerenja CCA ispitanika kontrolne skupine bez kardiovaskularnih rizika određene su vrijednosti CIMT-a koje odgovaraju 50-om centilu za žene i muškarce (0,542, odnosno 0,575 mm) i vrijednosti 50-og centila vanjskog dijametra zajedničkih karotidnih arterija (između dviju graničnih linija adventicije i medije) za žene i muškarce (6,35, odnosno 7,1 mm) kao kriteriji za razvrstavanje ispitanika u 4 različite skupine, a koje odgovaraju tipu remodeliranja karotidnih arterija. Prvu skupinu čine ispitanici kod kojih su vrijednosti CIMT-a i dijametra manje od 50-og centila, te smatramo da nema procesa remodeliranja. Drugu skupinu karakterizira tip remodeliranja arterija koji se odlikuje

povećanjem dijametra (≥ 50-og centila), a bez povećanja debljine arterijske stijenke (vrijednost CIMT-a < 50-og centila kontrolne skupine). Treću skupinu čine ispitanici kod kojih postoji izolirano povećanje CIMT-a, a u četvrtoj su vidljive obje promjene – povećanje dijametra i debljine stijenke karotidne arterije (≥ 50-og centila kontrolne skupine odgovarajuće spolu).

Uspoređujući tipove remodeliranja arterija među ženama i muškarcima nema bitne razlike (Pearsonov χ^2 test, p = 0,648). Analizirajući ispitanike obaju spolova zajedno, tip remodeliranja među skupinama ispitanika s različitim rizičnim faktorima međusobno se razlikuje (Pearsonov χ^2 test, p < 0,001). Tip remodeliranja karotidnih arterija među pojedinim rizičnim skupinama značajno se razlikuje i kod žena (Pearsonov χ^2 test, p = 0,007) i kod muškaraca (Pearsonov χ^2 test, p = 0,023).



Slika 5.16. Tipovi remodeliranja karotidnih arterija kod žena i muškaraca prema kardiovaskularnom rizičnom faktoru. 0 – nema remodeliranja, D – izolirano povećanje

dijametra arterije, IMT – izolirano povećanje debljine arterijske stijenke, D + IMT – povećanje dijametra i debljine arterijske stijenke.

Na Slici 5.16. vidljivo je da je u kontrolnim skupinama ispitanika bez CVRF-a najveća proporcija onih kod kojih nije zabilježeno remodeliranje arterija (30% žena, 33% muškaraca), dok je taj broj najmanji u skupinama dijabetičnih ispitanika obaju spolova (7%). Dominantan tip remodeliranja arterija u svim trima ispitivanim rizičnim skupinama i obama spolovima je istovremeno povećanje CIMT-a i dijametra. Taj tip remodeliranja najučestaliji je u skupinama ispitanika s arterijskom hipertenzijom (60% kod žena i 67% kod muškaraca) (Slika 5.16.). U kontrolnim skupinama podjednako su zastupljeni tipovi remodeliranja s izoliranim povećanjem CIMT-a i izoliranim povećanjem dijametra arterije. Remodeliranje arterija s izoliranim povećanjem dijametra bitno je rjeđe u svim rizičnim skupinama (manje od 10% ispitanika), dok u skupinama dijabetičnih ispitanika obaju spolova nije zabilježen niti jedan slučaj. U vezi s tim je i rezultat da je izolirano zadebljanje CIMT-a kao tip remodeliranja najzastupljeniji u dijabetičnim skupinama (kod žena 37%, kod muškaraca 30%). Izolirano zadebljanje CIMT-a u objema spolnim skupinama pušača nešto je češće (28%) nego u skupinama ispitanika s hipertenzijom (Slika 5.16.).

5.10. ULTRAZVUČNI KRITERIJI SUPKLINIČKE ATEROSKLEROZE I FRAMINGHAMSKA RIZIČNA SKALA

Prema ispunjavanju jednog ili obaju UZV kriterija – vrijednost CIMT-a ≥ 75-og centila kontrolne skupine (odvojeno za žene i muškarce) i prisutnost aterosklerotskog plaka u definiranom segmentu karotidnih arterija – za sve ispitanike odredili smo imaju li ili nemaju supkliničku aterosklerozu. Uzimajući u obzir sve ispitanike, slična je proporcija ispitanika žena i muškaraca koji nemaju ispunjen niti jedan UZV kriterij supkliničke ateroskleroze – oko jedne petine (Tablica 5.20.). U Tablici 5.20. prikazana je distribucija ispitanika sa i bez supkliničke ateroskleroze prema pripadnosti pojedinoj rizičnoj skupini. Najveća je proporcija ispitanika sa supkliničkom aterosklerozom u dijabetičnim grupama i kod žena s hipertenzijom

(preko 90%), dok blizu polovice ispitanika kontrolnih skupina nema ispunjen niti jedan UZV kriterij supkliničke ateroskleroze (Tablica 5.20.).

Tablica 5.20. Frekvencija supkliničke ateroskleroze ispitanika obaju spolova prema rizičnom čimbeniku

Ispitanici prema rizičnom faktoru (N = 245)		SUPKLINIČKA ATEROSKLEROZA			
		Žene (N = 125)		MUŠKARCI (N = 120)	
		NE	DA	NE	DA
Pušenje	N (%)	7 (21,9)	25 (78,1)	4 (12,5)	**28 (87,5)**
Hipertenzija	N (%)	2 (6,7)	**28 (93,3)**	6 (21,4)	22 (78,6)
Dijabetes	N (%)	1 (3,7)	**26 (96,3)**	2 (6,7)	**28 (93,3)**
Kontrola	N (%)	16 (44,4)	20 (55,6)	14 (46,7)	16 (53,3)
Ukupno	N (%)	26 (20,8)	99 (79,2)	26 (21,7)	94 (78,3)

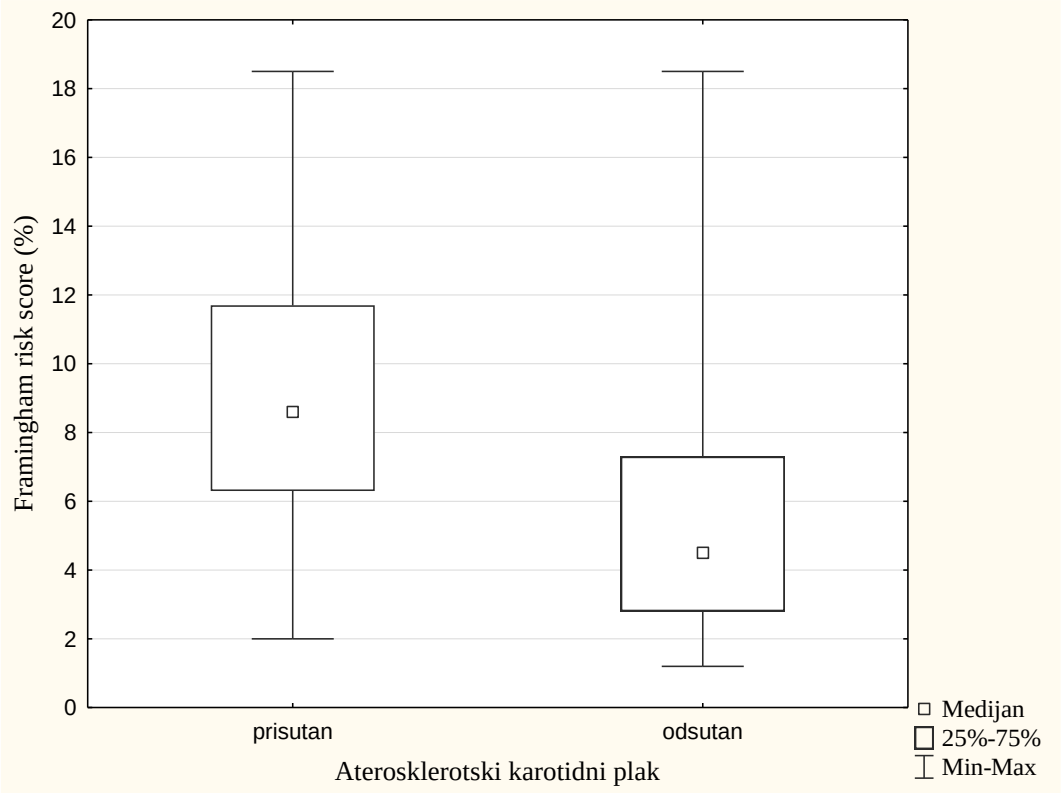
U Tablicama 5.21. i 5.22. za žene i muškarce (neovisno o prisutnosti ili odsutnosti kardiovaskularnog rizičnog čimbenika) uspoređen je prosječan procijenjeni desetgodišnji kardiovaskularni rizik prema Framinghamskoj rizičnoj skali među ispitanicima koji su klasificirani u grupe ovisno o dvama kriterijima supkliničke arterioskleroze – vrijednostima CIMT-a (granična vrijednost CIMT-a je vrijednost 75-og centila kontrolne skupine – za žene je 0,575, a za muškarce 0,667 mm) i prisutnosti ili odsutnosti aterosklerotskog plaka u definiranom segmentu karotidnih arterija.

Tablica 5.21. Usporedba Framinghamske rizične skale među grupama ispitanica s debljinom karotidne stijenke manjom ili većom od 75-og centila kontrolne skupine te odsutnim ili prisutnim karotidnim aterosklerotskim plakom

ŽENE (N = 125)	CIMT†		p§	Aterosklerotski plak		p§
	< 75-og centila‡ (N = 40)	≥ 75-og centila‡ (N = 85)		Odsutan (N = 53)	Prisutan (N = 72)	
FRS*, % $\bar{x}$ (SD)	5,1 (2,59)	8,4 (3,93)	< 0,001	5,2 (3,07)	8,9 (3,67)	< 0,001

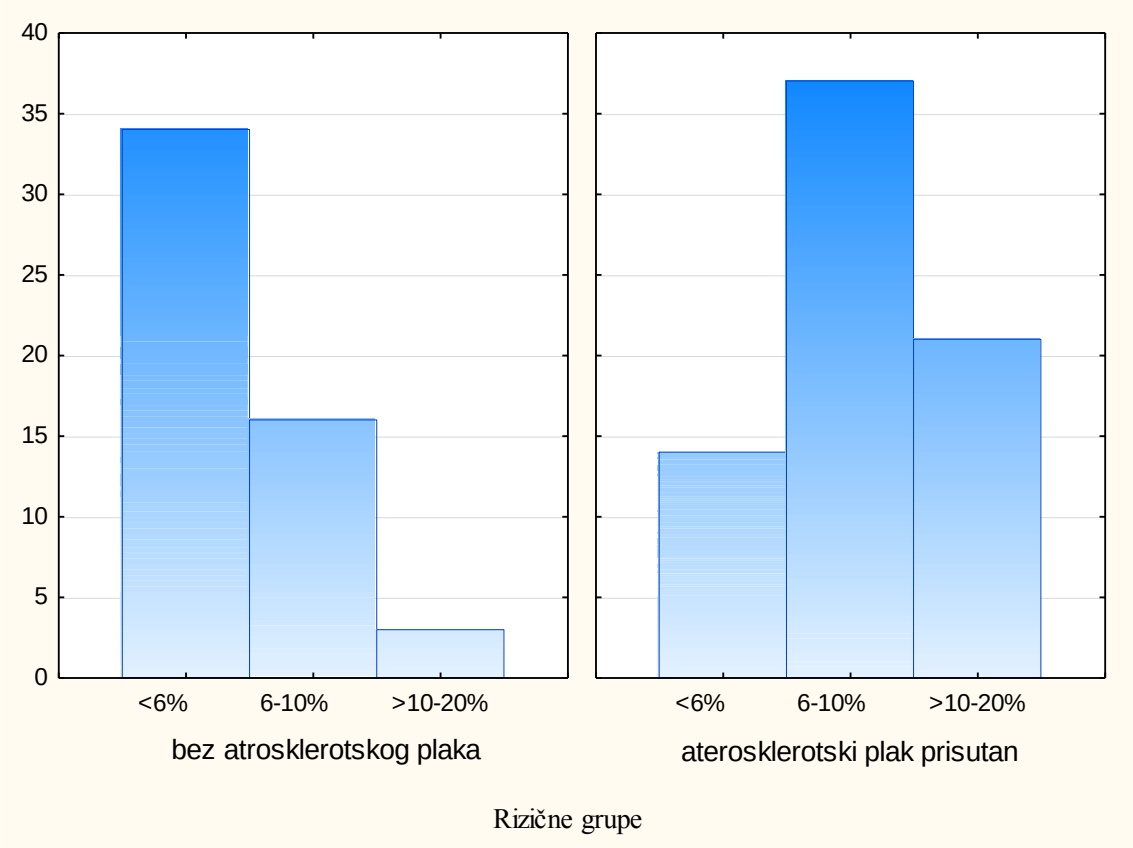
*Framinghamska rizična skala; †debljina stijenke karotidne arterije; ‡kontrolna skupina; §t-test

Kod ispitanica se FRS statistički značajno razlikuje među skupinama ispitanica koje imaju CIMT manji od 75-og centila kontrolne skupine i ispitanica s većim CIMT-om (t-test, $p < 0{,}001$). Prosječan kardiovaskularni 10-godišnji rizik procijenjen FRS-om kod ispitanica s prisutnim i ispitanica bez aterosklerotskog plaka karotidnih arterija (8,9 ± 3,67%, odnosno 5,2 ± 3,07%) također se statistički značajno razlikuje (t-test, $p < 0{,}001$) (Tablica 5.21., Slika 5.17.).



Slika 5.17. Framinghamska rizična skala kod žena s prisutnim i bez karotidnog aterosklerotskog plaka

Histogramom (Slika 5.18.) je prikazana distribucija ispitanica u kategorije rizika prema Framinghamskoj rizičnoj skali ovisno o tome imaju li ili nemaju aterosklerotski plak u karotidnim artrerijama.



Slika 5.18. Pripadnost ispitanica rizičnim kategorijama prema Framinghamskoj rizičnoj skali ovisno o odsutnosti ili prisutnosti karotidnog aterosklerotskog plaka

Od ukupnog broja ispitanica u istraživanju 53 (42,4%) nemaju UZV detektiran karotidni aterosklerotski plak. Porastom rizične kategorije prema FRS-u od niskorizične do kategorije višeg srednjeg rizika proporcija ispitanica bez aterosklerotskog plaka pada – 70,1%, 30,2% te 12,5%. Od 72 ispitanice s aterosklerotskim karotidnim plakom samo 14 (19%) je u niskorizičnoj skupini. Od 24 ispitanice više srednjerizične kategorije s desetogodišnjim rizikom > 10 – 20% 21 ima karotidni plak (87%). Histogramom (Slika 5.18.) je prikazana distribucija ispitanica a i bez karotidnog plaka u CV rizične kategorije – između ostalog vidljivo je da niti jedna ispitanica ne pripada visokorizičnoj skupini (FRS > 20%). Pearsonovim χ^2 testom detektirana je statistički značajna razlika u distribuciji kardiovaskularnog rizika ispitanica (prema FRS-u) ovisno o prisutnosti/odsutnosti karotidnog aterosklerotskog plaka ($p < 0,001$). Prema kriteriju CIMT ≥ 75-og centila kontrolne skupine, distribucija u FRS kategorije razlikuje se među ispitanicama koje ga ispunjavaju ili ne ispunjavaju (Pearsonov χ^2 test, $p < 0,001$). Porastom FRS kategorije raste i proporcija

ispitanica s CIMT-om jednakim ili većim 75-om centilu kontrolne skupine – 45,8%, 77,4%, 91,7%.

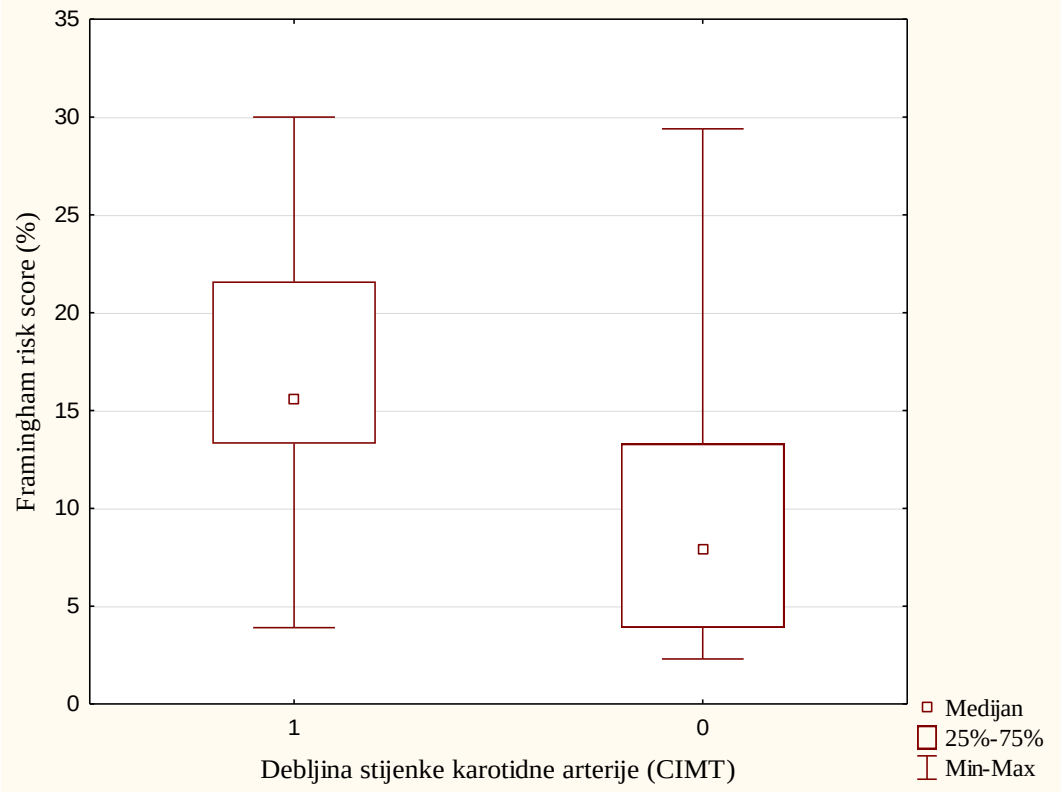
Kod ispitanika muškog spola procijenjeni FRS značajno se razlikuje među grupama konstruiranima na temelju graničnih vrijednosti CIMT-a – 75-og centila kontrolne skupine (t-test, $p < 0,001$) i na temelju prisutnosti ili odsutnosti aterosklerotskog karotidnog plaka (t-test, $p < 0,001$) (Tablica 5.22.).

Tablica 5.22. Usporedba Framinghamske rizične skale kod ispitanika s debljinom karotidne arterijske stijenke manjom ili većom od 75-og centila kontrolne skupine te odsutnim ili prisutnim karotidnim aterosklerotskim plakom

MUŠKARCI (N = 120)	CIMT†		p§	Aterosklerotski plak		p§
	< 75-og centila‡ (N = 31)	≥ 75-og centila‡ (N = 89)		Odsutan (N = 57)	Prisutan (N = 63)	
FRS*, % $\bar{x}$ (SD)	8,9 (5,86)	17 (6,39)	< 0,001	11,5 (6,83)	18 (6,04)	< 0,001

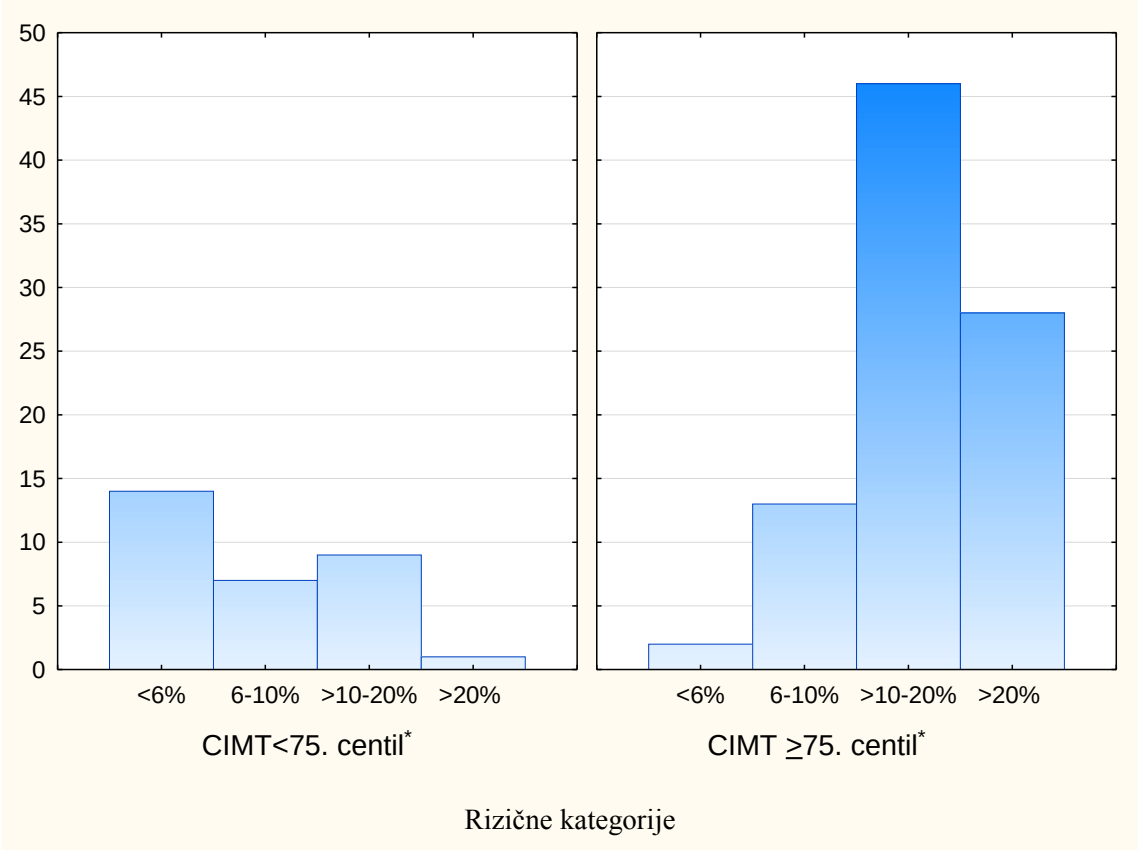
*„Framinghamska rizična skala; †debljina stijenke karotidne arterije; ‡kontrolna skupina; §t-test

U obama slučajevima, kao i kod žena, procijenjeni CV veći je kod osoba s većim CIMT-om i prisutnim karotidnim aterosklerotskim plakom. Procijenjeni je prosječni rizik CV incidenta u desetogodišnjem razdoblju u grupi ispitanika s CIMT-om većim od 75-og centila kontrolne skupine gotovo dvostruko veći nego prosječan rizik ispitanika s CIMT-om manjim od navedene granične vrijednosti (Tablica 5.22., Slika 5.19.).



Slika 5.19. Desetgodišnji kardiovaskularni rizik ispitanika-muškaraca prema Framinghamskoj rizičnoj skali i debljina stijenke karotidne arterije; 1 = CIMT ≥ 75-og centila kontrolne skupine, 0 = CIMT < 75-og centila kontrolne skupine.

Histogramom (Slika 5.20.) je prikazana distribucija ispitanika-muškaraca u kategorije rizika prema FRS-u ovisno o tome imaju li CIMT manji ili veći od vrijednosti 75-og centila CIMT-a kontrolne skupine muškaraca (0,667 mm).



Slika 5.20. Pripadnost ispitanika muškaraca rizičnim kategorijama prema Framinghamskoj rizičnoj skali ovisno o debljini stijenke karotidne arterije (CIMT); *75. centil kontrolne skupine

Ispitanici s manjim vrijednostima CIMT-a većim su dijelom pripadnici nižerizičnih skupina prema FRS-u i obrnuto. Od 31 ispitanika s CIMT-om manjim od graničnog 75-og centila kontrolne skupine, 14 (45%) pripada najnižoj rizičnoj kategoriji (10-godišnji CV rizik manji od 6%), a samo jedan ispitanik najvišoj rizičnoj kategoriji (CV rizik veći od 20%). Za razliku od toga, od 89 ispitanika s vrijednostima CIMT-a ≥ 75-og centila kontrolne skupine 74 (83%) su pripadnici dviju najviših rizičnih kategorija (> 10 – 20% i > 20%), a samo nešto više od 2% pripadaju najnižoj rizičnoj kategoriji FRS-a. Razlike u distribuciji ispitanika u rizične kategorije prema FRS-u ovisno o pripadnosti grupi s nižim ili višim vrijednostima CIMT-a statistički su značajne (Pearsonov χ^2 test, $p < 0{,}001$). Od 120 ispitanika muškaraca kod 63 (52,5%) je UZV-om detektiran karotidni plak. Proporcija ispitanika muškaraca s plakom raste porastom rizične kategorije (prema FRS-u) – 0%, 40%, 58,2%, 79,3% te se statistički

značajno razlikuje od distribucije ispitanika bez plaka u FRS rizičnim kategorijama (Pearsonov χ^2 test, $p < 0{,}001$).

Od ukupno 125 ispitanica 48 (38,4%) ih prema FRS-u ima nizak desetgodišnji CV rizik (< 6%), 53 (42,4%) niži intermedijarni, a 24 (19,2%) viši intermedijarni rizik (> 10 – 20%). Šesnaest (13,3%) ispitanika muškog spola klasificirano je u FRS kategoriju niskog rizika, 55 (45,8%) u viši intermedijarni rizik, a 29 (24,2%) u kategoriju visokog rizika. Analizirali smo proporcije ispitanika obaju spolova koji su prema UZV kriterijima (CIMT ≥ 75-om centilu kontrolne skupine ili prisutnosti karotidnog ateroskleroskog plaka) imali supkliničku karotidnu aterosklerozu, uz prikaz proporcije ispitanika unutar navedenih kategorija CV rizika koji imaju ispunjena oba kriterija (Tablica 5.23.).

Tablica 5.23. Ultrazvučni kriteriji supkliničke karotidne ateroskleroze kod ispitanika niskorizične i više srednjerizične kategorije prema Framinghamskoj rizičnoj skali.

Kriteriji supkliničke ateroskleroze		ŽENE		MUŠKARCI	
		FRS‡ < 6% (N = 48)	FRS > 10–20% (N = 24)	FRS < 6% (N = 16)	FRS > 10–20% (N = 55)
CIMT* N (%)	DA	22 (46)	21 (87)	2 (13)	32 (58)
	NE	26 (54)	3 (13)	14 (87)	23 (42)
Plak† N (%)	DA	14 (29)	22 (92)	0 (0)	46 (84)
	NE	34 (71)	2 (8)	16 (100)	9 (16)
CIMT + plak N (%)	DA	8 (17)	21 (87)	0 (0)	29 (53)
	NE	40 (83)	3 (13)	16 (100)	26 (47)

*≥75. centil kontrolne grupe po spolu; †karotidni aterosklerotski plak; ‡Framinghamska rizična skala

Supklinička ateroskleroza detektirana je kod 58% žena niskog CV rizika, po kriteriju CIMT-a 46%, a prema postojanju karotidnog ateroskleroskog plaka nešto manje od trećine (29%). Kod muškaraca je samo kod 2 (13%) pripadnika niskorizične skupine detektirana supklinička ateroskleroza i to na temelju CIMT-a. Niti jednom ispitaniku muškog spola s CIMT-om < 6% nije detektiran karotidni aterosklerotski plak. Kod žena i muškaraca proporcija ispitanika s plakom (u odnosu na ispitanike bez plaka) izrazito je veća u višoj srednjerizičnoj nego u niskorizičnoj kategoriji (92% i 84% prema 29% i 0%) (Tablica 5.23.). Obrnuta je slika prevalencije ispitanica koje imaju ispunjena oba UZV kriterija supkliničke ateroskleroze

između niskorizične i više srednjerizične kategorije (Tablica 5.23.). Porastom kategorije rizika kod ispitanika obaju spolova raste proporcija ispitanika s ispunjenim obama kriterijima supkliničke ateroskleroze – kod žena 16,7%, 58,5% i 87,5%, a kod muškaraca 0%, 35%, 52,7% i 75,9%.

Postojanje karotidnog aterosklerotskog plaka u našem je istraživanju supkliničke ateroskleroze kod kardiovaskularno asimptomatskih ispitanika najizraženije prikazuje patološki ultrazvučni nalaz. Učinjena je ROC analiza i usporedba Framinghamske i Reynoldsove rizične skale u predikciji karotidnog aterosklerotskog plaka. Uključeno je ukupno 188 ispitanika kontrolnih, hipertenzivnih i skupina pušača obaju spolova. U usporedbu nisu uključeni dijabetični ispitanici obaju spolova zbog neprilagođenosti Reynoldsove rizične skale za procjenu rizika kod osoba sa šećernom bolešću. Od ukupnog broja, 123 (65,4%) ispitanika imalo je karotidni aterosklerotski plak, a 65 (34,6%) ispitanika nije.

U Tablici 5.24. vidljivo je da obje kardiovaskularne rizične skale imaju dobru predikciju za prisutnost karotidnog aterosklerotskog plaka (p-vrijednost < 0,001 statistički je značajna prema krivulji koja bi značila da je predikcija plaka slučajna).

Tablica 5.24. ROC analiza Framinghamske i Reynoldsove rizične skale u predikciji karotidnog aterosklerotskog plaka

Rizična skala/ aterosklerotski plak	Površina ispod ROC krivulje (AUC)	Standardna pogreška (SE)	95% Confidence interval (CI)	p (Area = 0,5)
FRS*	0,775	0,0348	0,708-0,833	< 0,001
RRS†	0,698	0,0379	0,627-0,762	< 0,001

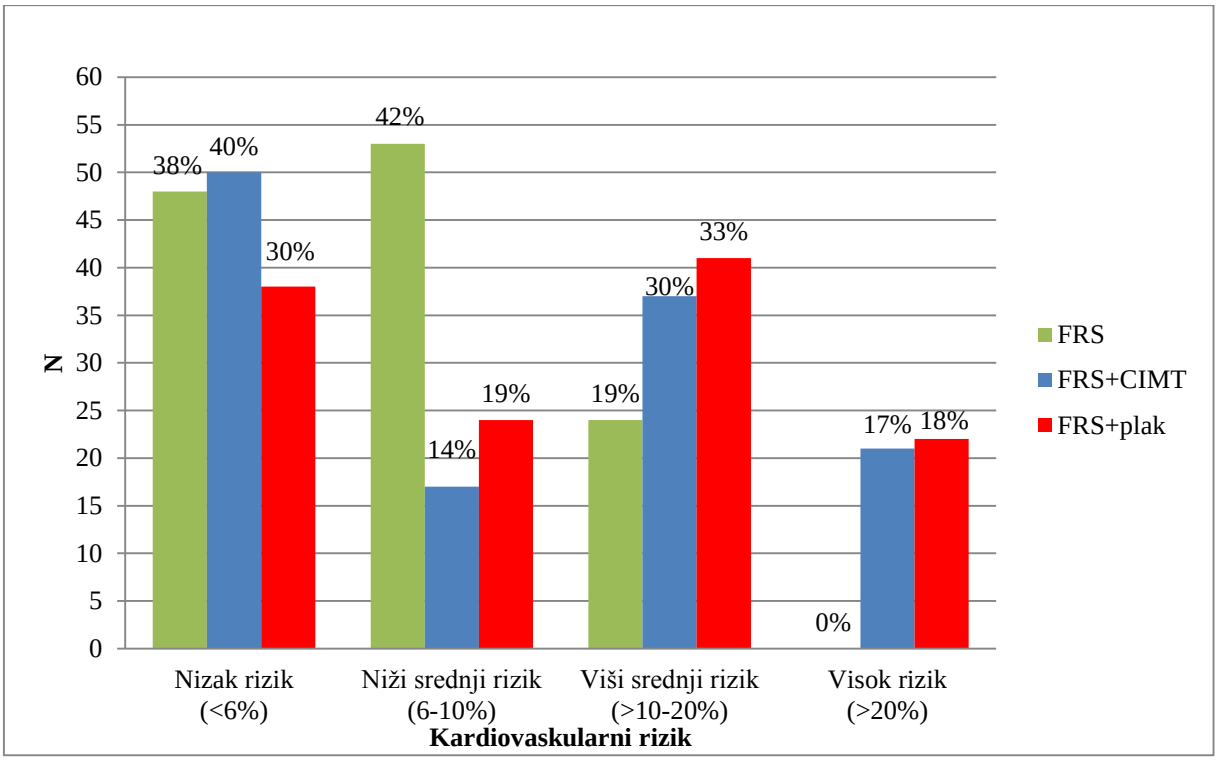
*FRS - Framinghamska rizična skala; †RRS - Reynoldsova rizična skala

Granična vrijednost najbolje diskriminirajuće vrijednosti FRS-a za postojanje karotidnog aterosklerotskog plaka procijenjeni je desetgodišnji CV rizik > 6,3% (senzitivnost 76,42, specifičnost 67,69), a za RRS > 5% (senzitivnost 47,15, specifičnost 86,15). Razlika između površina ispod ROC krivulje je 0,077 (95% CI 0,028 – 0,127), p = 0,002, što upućuje na bolju

predikciju FRS-a za aterosklerotski plak karotidnih arterija u odnosu na predikciju RRS-om kod ispitanika obaju spolova (kod ispitanika bez prisutnog kardiovaskularnog rizika, hipertenzivnih ispitanika i pušača).

5.11. REKLASIFIKACIJA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA UZ DODATNE ULTRAZVUČNE KRITERIJE

Ispitanici su (odvojeno žene i muškarci) prema procijenjenom FRS-u za kardiovaskularni incident u 10-godišnjem razdoblju svrstani u 4 kategorije rizika – nizak rizik (< 6%), niži srednji rizik (6 – 10%), viši srednji rizik (> 10 – 20%) i visoki rizik (> 20%). Uzimajući u obzir dodatni kriterij vrijednosti graničnog 75-og centila CIMT-a kontrolne skupine (odgovarajuće spolu) i kriterij odsutnosti ili prisutnosti aterosklerotskog plaka u karotidnim arterijama, ispitanici su iz srednjih rizičnih skupina reklasificirani u niskorizičnu ili visokorizičnu skupinu i obrnuto. Rezultati su prikazani histogramima (Slika 5.21. i Slika 5.22.).

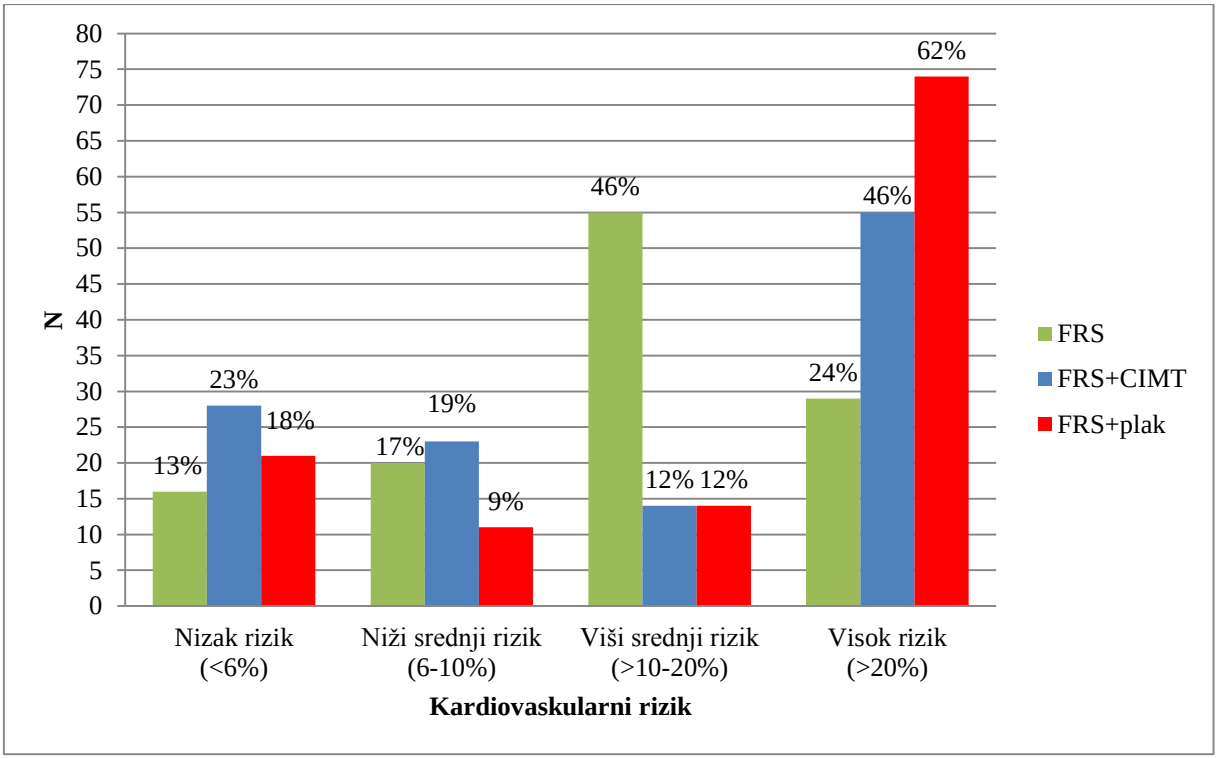


Slika 5.21. Framinghamska rizična skala ispitanica i reklasifikacija između rizičnih kategorija korištenjem dodatnih ultrazvučnih kriterija

Kod ispitanica se, prethodno klasificiranih prema FRS-u, dodavanjem UZV kriterija u klasifikaciju, najveća promjena vidi u strukturi srednjerizičnih kategorija. Od 53 ispitanice s nižim srednjim rizikom prema FRS-u (kardiovaskularni rizik između 6 i 10%), uz dodatni kriterij odsutnosti/prisutnosti karotidnog aterosklerotskog plaka, kod njih 41 (77%) došlo je do promjene rizične kategorije u višu srednjerizičnu skupinu (kardiovaskularni rizik > 10 – 20%), a uz dodatni kriterij CIMT kod njih 37 (70%). Prema dodatnim UZV kriterijima u suprotnom smjeru (prema nižoj srednjerizičnoj skupini) reklasificirano je 8%, odnosno 12% ispitanica više srednjerizične skupine. Dok prema FRS-u od naših ispitanica niti jedna nije u kategoriji visokog rizika, blizu petine od ukupnog broja reklasificirano je u tu kategoriju korištenjem dodatnih UZV kriterija (17% ako je kriterij CIMT, a 18% ako je kriterij karotidni aterosklerotski plak).

Prema dodatnom kriteriju debljine karotidne stijenke (ako zanemarimo reklasifikaciju između srednjerizičnih skupina) od prethodno prema FRS-u klasificiranih ispitanika-muškaraca reklasificirano je 42% (50 od 120), a od toga dvije trećine (32 ispitanika, 64%) u više, a 18 ispitanika (36%) u niže rizične kategorije. Najveća je korekcija procijenjenog rizika

ispitanika u kategoriji višeg srednjeg rizika od kojih je 32 od 55 ispitanika (58%) reklasificirano u visokorizičnu skupinu (Slika 5.22.).



Slika 5.22. Framinghamska rizična skala ispitanika-muškaraca i reklasifikacija među rizičnim kategorijama korištenjem dodatnih ultrazvučnih kriterija

Prema prisutnosti ili odsutnosti karotidnog aterosklerotskog plaka, kao dodatnom klasifikacijskom kriteriju, ukupno je od 120 ispitanika reklasificirano 56 (47%). Od tog broja 48 ispitanika (86%) reklasificirano je u više rizične kategorije, a 8 (14%) u niže rizične kategorije. U najvažnijem segmentu postupka reklasifikacije na temelju odsutnosti/prisutnosti karotidnog aterosklerotskog plaka, od 55 ispitanika, prema FRS-u pripadnika više srednjerizične skupine, 46 (84%) reklasificirano je u visokorizičnu skupinu, a u suprotnom smjeru 1 od 29 (3%) ispitanika (Slika 5.22.).

Kombiniranjem obaju UZV kriterija u reklasifikaciji 10-godišnjeg kardiovaskularnog rizika ispitanika, prethodno procijenjenog FRS-om, na način da granična vrijednost 75-og centila CIMT-a kontrolne skupine (odgovarajuće prema spolu) bude kriterij reklasifikacije između niskog i srednjeg rizika, a kriterij odsutnosti/prisutnosti aterosklerotskog karotidnog plaka (kao intenzivniji ultrazvučni patološki aterosklerotski nalaz) kriterij reklasifikacije

između srednjerizične i visokorizične kategorije, kod muškaraca iz niskorizične u nižu srednjerizičnu skupinu nije reklasificiran niti jedan ispitanik, dok je kod žena reklasificirano 14 od 48 ispitanica (29%). U suprotnom smjeru, prema niskorizičnoj kategoriji reklasificirano je 12 od 20 ispitanika (60% prethodno klasificiranih u kategoriju nižeg srednjeg rizika) i 16 od 53 ispitanice (30%). Uzimajući u obzir zajedno ispitanike obaju spolova iz više srednjerizične kategorije u kategoriju visokog rizika (prema kriteriju aterosklerotskog plaka) reklasificirano je 68 od 79 ispitanika (86%). Prema istom kriteriju samo jednom ispitaniku rizik je korigiran naniže (1 od 29 ispitanika, 3%).

Kalkulacijom kardiovaskularnog rizika svakog pojedinog ispitanika prema FRS-u, uzimajući u obzir njegovu procijenjenu vaskularnu dob (na temelju UZV kriterija CIMT-a), a ne njegovu kronološku dob, kod dijela ispitanika promijenio se i procijenjeni rizik. Promjenu, prema FRS-u procijenjenog, desetogodišnjeg kardiovaskularnog rizika za 5 i više definirali smo kao bitnu. Približno četvrtini ispitanica sa šećernom bolesti FRS je korištenjem vaskularne dobi bio više od 5 veći nego na temelju kronološke dobi. U ostalim rizičnim skupinama ispitanica mali je broj ispitanica s porastom FRS-a, a niti jednoj nije registrirano smanjenje FRS-a za više od 5 (Tablica 5.25.). Niti jednoj ispitanici kontrolne skupine FRS se na temelju vaskularne dobi nije promijenio za 5 ili više u odnosu na kalkulaciju prema stvarnoj dobi.

Tablica 5.25. Promjena kardiovaskularnog rizika prema Framinghamskoj rizičnoj skali kalkulacijom vaskularne dobi ispitanica

Promjena FRS* kalkulacijom vaskularne dobi za ≥ 5	Žene (N=125)			
	Hipertenzija (N = 30)	Dijabetes (N = 27)	Pušenje (N = 32)	Kontrolna skupina (N = 36)
↑↑ rizika, N (%)	1 (3%)	7 (26%)	2 (6%)	0
↓↓ rizika, N	0	0	0	0

*Framinghamska rizična skala

Uvrštavanjem procijenjene vaskularne dobi u izračun Framinghamske rizične skale od 120 ispitanika muškog spola kod 9 se rizik smanjio za više od 5 (u hipertenzivnoj i dijabetičnoj grupi kod 3 ispitanika). Za razliku od toga, učestalija su povećanja FRS-a za ≥ 5

– u skupini pušača kod 10 ispitanika (31%), u grupi hipertenzivnih kod 8 (29%) te u dijabetičnoj skupini kod 7 ispitanika (23%) (Tablica 5.26.).

Tablica 5.26. Promjena kardiovaskularnog rizika prema Framinghamskoj rizičnoj skali kalkulacijom vaskularne dobi ispitanika muškog spola

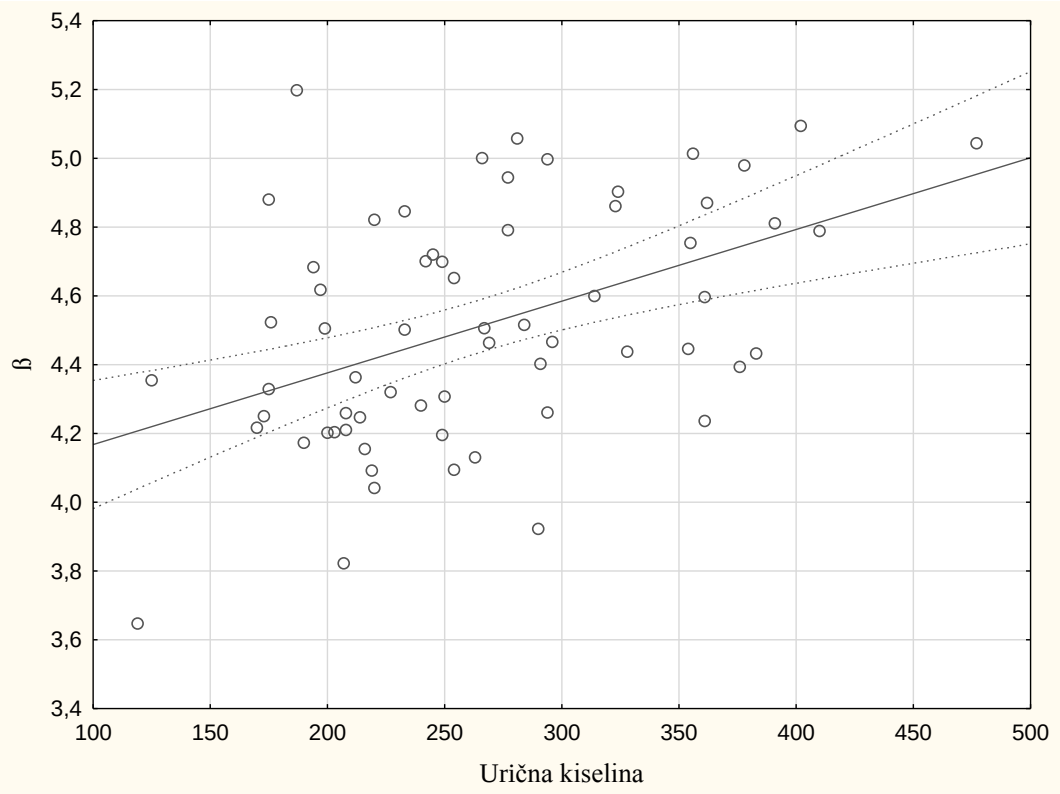
Promjena FRS* kalkulacijom vaskularne dobi za ≥ 5	Muškarci (N = 120)			
	Hipertenzija (N = 28)	Dijabetes (N = 30)	Pušenje (N = 32)	Kontrolna skupina (N = 30)
↑↑ rizika, N (%)	8 (29%)	7 (23%)	10 (31%)	3 (10%)
↓↓ rizika, N (%)	3 (11%)	3 (10%)	1 (3%)	2 (7%)

*Framinghamska rizična skala

5.12. ULTRAZVUČNI PARAMETRI KAROTIDNIH ARTERIJA I BIOKEMIJSKI PARAMETRI

Provedeno je ispitivanje korelacije biokemijskih parametara ispitanika (oba spola zajedno) rizičnih grupa s UZV parametrima – CIMT-om, PS-om, DC-om i ß indeksom krutosti arterijske stijenke.

U skupini ispitanika pušača utvrđena je povezanost serumske razine urične kiseline s funkcionalnim UZV parametrima – s beta indeksom krutosti pozitivna (Slika 5.23.), a s DC-om negativna (Pearsonov koeficijent korelacije 0,458, odnosno -0,455, $p < 0,001$) te kontrolnoj i hipertenzivnoj skupini (Tablica 5.27.). Pozitivna slaba povezanost PS-a i urične kiseline detektirana je u kontrolnoj i skupini ispitanika-pušača. U dijabetičnoj skupini nije utvrđena korelacija urične kiseline niti s jednim od ispitivanih UZV parametara ($p > 0,05$). Nije detektirana povezanost serumske razine urata s CIMT-om niti u jednoj skupini ispitanika ($p > 0,05$) (Tablica 5.27.).



Slika 5.23. Povezanost serumske razine urične kiseline (µmol/L) i ß indeksa krutosti arterijske stijenke kod ispitanika pušača. Pearsonov koeficijent korelacije: r = 0,458; p < 0,001

Tablica 5.27. Povezanost uričnе kiseline i ultrazvučnih parametara karotidnih arterija ovisno o rizičnom čimbeniku

URIČNA KISELINA Pearsonov koeficijent korelacije	CIMT*	PS†	DC‡	ß§
Arterijska hipertenzija (N=58)	0,293 p = 0,067	-0,003 p = 0,984	-0,379 **p = 0,016**	0,338 **p = 0,033**
Dijabetes melitus (N=57)	-0,174 p = 0,426	-0,130 p = 0,554	0,014 p = 0,949	-0,050 p = 0,819
Pušenje cigareta (N=64)	0,201 p = 0,112	0,266 **p = 0,033**	-0,455 **p < 0,001**	0,458 **p < 0,001**
Kontrolna grupa (N=66)	0,183 p = 0,142	0,272 **p = 0,027**	-0,313 **p = 0,010**	0,321 **p = 0,009**

*debljina stijenke karotidne arterije; †plak skor; ‡koeficijent rastezljivosti arterijske stijenke; §beta indeks krutosti arterijske stijenke

U skupinama ispitanika-pušača detektirana je slaba korelacija homocisteina u serumu sa svim UZV parametrima – pozitivna s CIMT-om (0,326), PS-om (0,276) i ß-om (0,298), a negativna s DC-om (-0,307) na razini značajnosti $p < 0,05$. U ostalim skupinama ispitanika (hipertenzivna, dijabetična, kontrolna) nije utvrđena povezanost razine homocisteina niti s jednim ispitivanim UZV parametrom ($p > 0,05$).

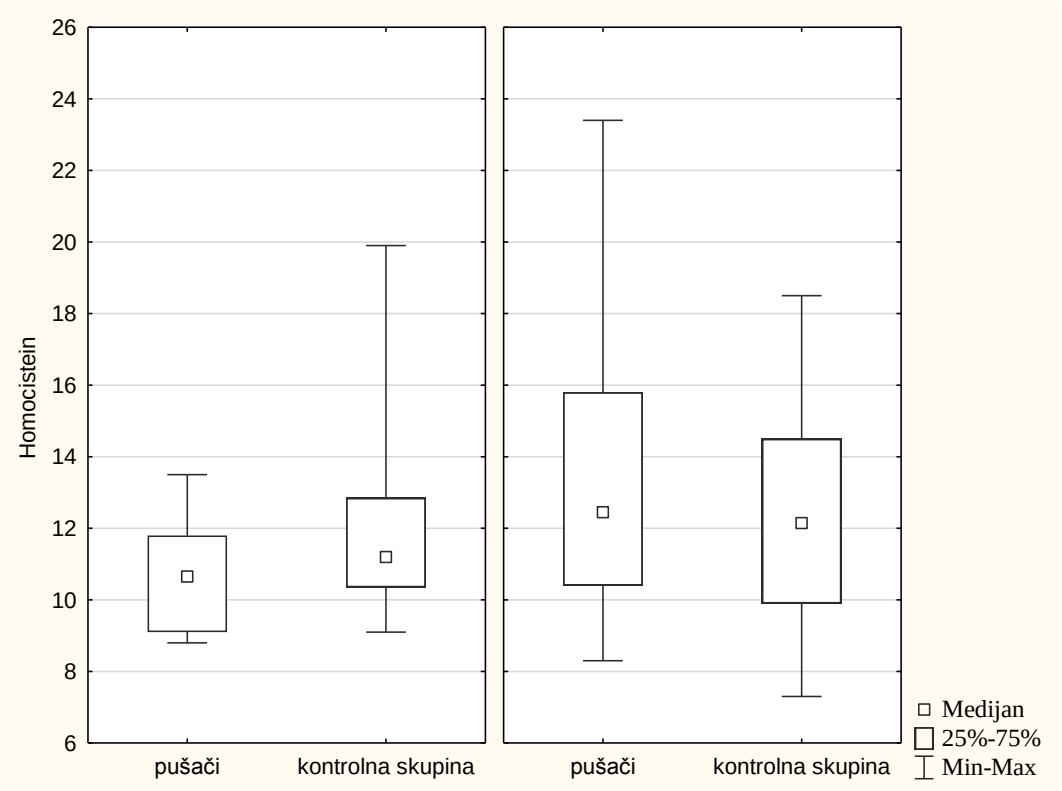
Kod ispitanika-pušača (oba spola zajedno) uspoređena je serumska razina homocisteina između ispitanika kod kojih je registriran karotidni aterosklerotski plak i ispitanika-pušača bez plaka. Razlika između prosječne vrijednosti homocisteina kod pušača bez karotidnog aterosklerotskog plaka (10,91 μmol/L) i kod pušača s plakom (13,29 μmol/L) bila je statistički značajna (Mann-Whitney U test, p = 0,027) (Tablica 5.28.).

Tablica 5.28. Serumska razina homocisteina kod ispitanika pušača oba spola ovisno o prisutnosti karotidnog aterosklerotskog plaka

Ispitanici-pušači N = (64)	Karotidni aterosklerotski plak		p*
	odsutan (N = 18)	prisutan (N = 46)	
Homocistein, µmol/L, $\bar{x}$ (SD)	10,91 (2,134)	13,29 (3,930)	**0,027**

*Mann-Whitney U test

Na Slici 5.24. grafički je prikazana usporedba serumske razine homocisteina kod ispitanika muškaraca-pušača i ispitanika bez kardiovaskularnog rizika ovisno o UZV nalazu prisutnosti/odsutnosti karotidnog aterosklerotskog plaka.



Bez aterosklerotskog plaka Aterosklerotski plak prisutan

Slika 5.24. Serumska razina homocisteina kod ispitanika pušača i ispitanika bez kardiovaskularnog rizika ovisno o prisutnosti/odsutnosti karotidnog aterosklerotskog plaka

Prema Personovom koeficijentu korelacije aktualna razina ukupnog kolesterola u serumu niti u jednoj skupini ispitanika nije povezana s UZV markerima supkliničke arterioskleroze ($p > 0,05$). Slaba pozitivna korelacija između LDL kolesterola i PS-a utvrđena je jedino kod hipertenzivnih ispitanika (Pearsonov koeficijent korelacije 0,371, $p = 0,018$). Nije bilo značajne povezanosti serumske razine aktualnog LDL kolesterola sa strukturnim i funkcionalnim UZV parametrima karotidnih arterija u ostalim grupama ispitanika ($p > 0,05$).

Negativna korelacija detektirana je između razine HDL kolesterola i CIMT-a kod hipertenzivnih ispitanika (Pearsonov koeficijent korelacije -0,403, $p = 0,010$), ali ne i u drugim skupinama ispitanika. Slaba pozitivna korelacija utvrđena je između razine HDL kolesterola i DC-a u svim ispitivanim grupama (Pearsonov koeficijent korelacije: kontrolna 0,243, hipertenzivna 0,389, pušači 0,311, $p < 0,05$), osim kod dijabetičnih ispitanika. Negativna korelacija HDL kolesterola detektirana je s beta indeksom krutosti kod hipertenzivnih i ispitanika-pušača (Pearsonov koeficijent korelacije -0,384, $p = 0,015$, odnosno -0,345, $p = 0,005$).

5.13. HsCRP I ULTRAZVUČNI PARAMETRI KAROTIDNIH ARTERIJA

Ispitanici obaju spolova su prema vrijednostima aktualnog hsCRP-a, a neovisno o prisutnom rizičnom CVRF-u, svrstani u dvije kategorije, uzimajući kao graničnu vrijednost 3 mg/L. Između formiranih skupina kod žena i muškaraca nije bilo statistički značajne razlike u dobi ($p = 0,865$, odnosno $p = 0,984$) (Tablica 5.29. i Tablica 5.30.). Usporedbom značajnijih UZV parametara karotidnih arterija između skupina s razinom hsCRP-a ≤ 3 i > 3 mg/L kod žena, prosječna vrijednost PS-a, CIMT-a i ß indeksa u grupi ispitanika s većim hsCRP-om veća je, a vrijednost DC-a je manja, ali bez statističke značajnosti u razlikama ($p > 0,05$) (Tablica 5.29.). Kod ispitanika muškog spola su, kao i kod ispitanica, dobiveni slični rezultati za sve ispitivane ultrazvučne pokazatelje, također bez značajne razlike ($p > 0,05$) između skupina s različitim razinama hsCRP-a (Tablica 5.30.).

Tablica 5.29. Strukturni i funkcionalni ultrazvučni parametri karotidnih arterija kod žena ovisno o razini visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina

ŽENE (N = 115)		hsCRP* (mg/L)		p¶
		≤ 3 (N = 90)	> 3 (N = 25)	
DOB (godine)	x̄ (SD)	49,1 (6,64)	49,4 (5,98)	0,865
PS† (mm)	x̄ (SD)	2,09 (2,253)	2,94 (2,413)	0,126
CIMT‡ (mm)	x̄ (SD)	0,60 (0,105)	0,63 (0,093)	0,173
DC§ (kPa^{-1})	x̄ (SD)	0,0259 (0,0075)	0,0245 (0,0083)	0,453
ß‖	x̄ (SD)	4,39 (0,294)	4,46 (0,333)	0,381

*visokosenzitivni C-reaktivni protein; †plak skor; ‡debljina stijenke karotidne arterije; §koeficijent rastezljivosti arterijske stijenke; ‖beta indeks krutosti arterijske stijenke; ¶Welchov test o jednakosti očekivanja

Tablica 5.30. Strukturni i funkcionalni ultrazvučni parametri karotidnih arterija kod muškaraca ovisno o razini visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina

MUŠKARCI (N = 105)		hsCRP* (mg/L)		p¶
		≤ 3 (N = 87)	> 3 (N = 18)	
DOB (godine)	x̄ (SD)	49,4 (7,19)	49,4 (7,11)	0,984
PS† (mm)	x̄ (SD)	2,70 (2,681)	3,35 (3,165)	0,311
CIMT‡ (mm)	x̄ (SD)	0,67 (0,130)	0,68 (0,098)	0,475
DC§ (kPa^{-1})	x̄ (SD)	0,0193 (0,0059)	0,0171 (0,0046)	0,089
ß‖	x̄ (SD)	4,69 (0,308)	4,81 (0,300)	0,164

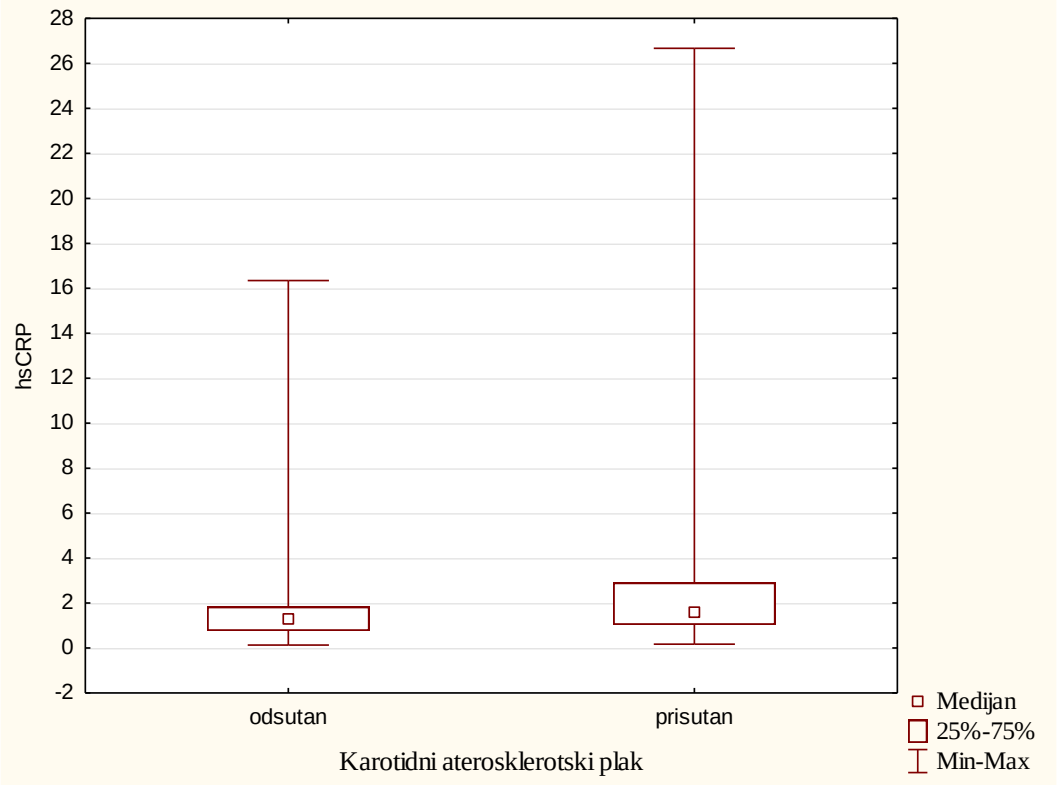
*visokosenzitivni C-reaktivni protein; †plak skor; ‡debljina stijenke karotidne arterije; §koeficijent rastezljivosti arterijske stijenke; ‖beta indeks krutosti arterijske stijenke; ¶Welchov-test o jednakosti očekivanja

Od 220 ispitanika obaju spolova s određenim vrijednostima hsCRP-a, kod njih 150 ultrazvučno je detektiran aterosklerotski plak u karotidnim arterijama. U toj kategoriji ispitanika su, u usporedbi sa skupinom bez aterosklerotskog plaka (70 ispitanika), vrijednosti hsCRP-a bile značajno veće (t-test, $p < 0,007$) (Tablica 5.31., Slika 5.25.).

Tablica 5.31. Visokosenzitivni C-reaktivni protein ovisno o odsutnosti ili prisutnosti karotidnog aterosklerotskog plaka

	Karotidni aterosklerotski plak		$p^{\dagger}$
	odsutan (N = 70)	prisutan (N = 150)	
hsCRP*, mg/L $\bar{x}$ (SD)	1,77 (2,218)	2,90 (3,893)	**0,007**

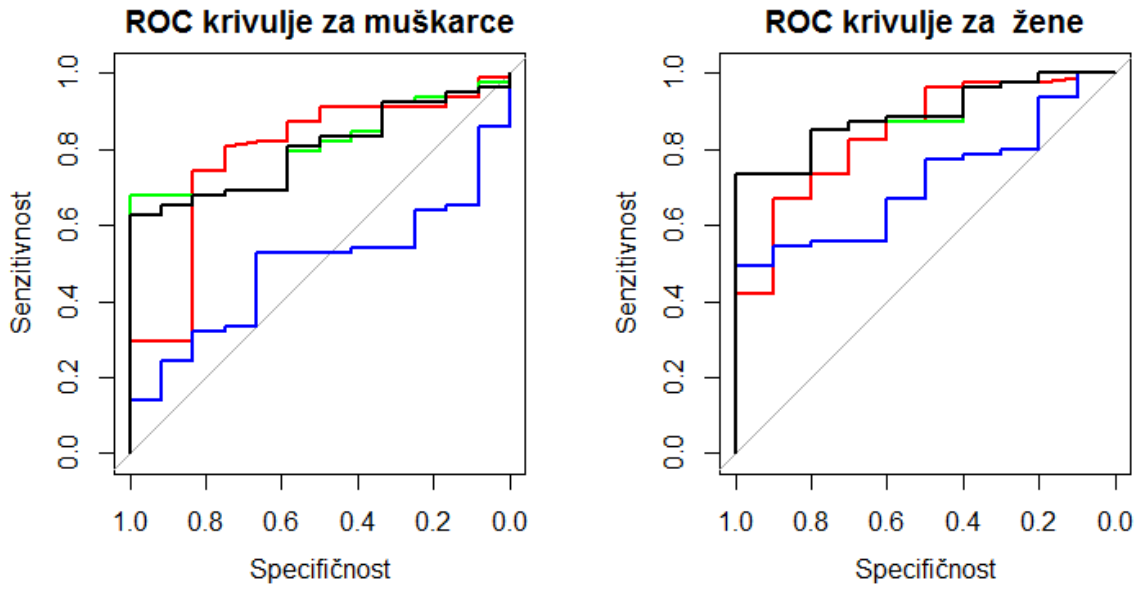
*visokosenzitivni C-reaktivni protein, †t-test



Slika 5.25. Visokosenzitivni C-reaktivni protein (hsCRP) ovisno o odsutnosti ili prisutnosti karotidnog aterosklerotskog plaka

5.14. FUNKCIONALNI ULTRAZVUČNI TESTOVI U PREDIKCIJI SUPKLINIČKE ARTERIOSKLEROZE

Prema već ranije definiranim UZV kriterijima – vrijednost CIMT-a ≥ 75-og centila kontrolne skupine i/ili prisutnosti aterosklerotskog plaka u karotidnim arterijama – učinjena je ROC analiza funkcionalnih UZV parametara karotidnih arterija u predikciji supkliničke arterioskleroze (Slika 5.26., Tablica 5.32. i Tablica 5.33.). U uzorku ispitanica s prisutnim rizičnim kardiovaskularnim faktorom, od ukupno 89 ispitanica kriterij supkliničke arterioskleroze ispunjavalo je 79 (89%), a 10 (11%) ispitanica nije. Od 90 muških ispitanika koji su pripadnici skupina s prisutnim CVRF-om 78 ispitanika (87%) ispunjavali su jedan ili oba kriterija za supkliničku arteriosklerozu, dok njih 12 (13%) nije imalo niti jedan od dvaju navedenih kriterija.



Slika 5.26. ROC krivulje funkcionalnih ultrazvučnih testova karotidnih arterija u predikciji supkliničke arterioskleroze kod muškaraca i žena; DC – zelena linija, CC – crvena linija, ß – crna linija, YEM – plava linija.

Tablica 5.32. Statistika ROC krivulje funkcionalnih ultrazvučnih testova karotidnih arterija u predikciji supkliničke arterioskleroze kod ispitanica s kardiovaskularnim rizikom

ŽENE N = 89 (GRUPA+ N = 79)* (GRUPA- N = 10)†	Površina ispod ROC krivulje (AUC)	Standardna pogreška (SE)	95% Confidence interval (CI)	P (Area = 0,5)
CC‡	0,842	0,0637	0,749-0,911	< 0,001
DC§	0,887	0,0399	0,803-0,945	< 0,001
YEM‖	0,711	0,0671	0,606-0,803	0,002
ß¶	0,890	0,0396	0,806-0,946	< 0,001

*ispitanice sa supkliničkom arteriosklerozom; †ispitanice bez supkliničke arterioskleroze; ‡koeficijent popustljivosti; §koeficijent rastezljivosti; ‖Youngov modul elastičnosti; ¶beta indeks krutosti

U Tablici 5.32. vidljivo je da su kod ispitanica ß (AUC 0,890) i DC (AUC 0,887) najbolji dijagnostički pokazatelji supkliničke arterioskleroze (za oba testa senzitivnost je 73,42, specifičnost 100,00, $p < 0,001$). Granična vrijednost koja najbolje razlučuje postojanje ili nepostojanje supkliničke arterioskleroze za ß indeks krutosti iznosi > 4,35, a za DC ≤ 0,0256 kPa^{-1}.

Tablica 5.33. Statistika ROC krivulje funkcionalnih ultrazvučnih testova karotidnih arterija u predikciji supkliničke arterioskleroze kod ispitanika s kardiovaskularnim rizikom

MUŠKARCI N = 90 (GRUPA+ N = 78)* (GRUPA- N = 12)†	Površina ispod ROC krivulje (AUC)	Standardna pogreška (SE)	95% Confidence interval (CI)	P (Area = 0,5)
CC‡	0,784	0,0742	0,685-0,864	0,001
DC§	0,806	0,0489	0,709-0,881	< 0,001
YEM‖	0,513	0,0718	0,405-0,620	0,858
ß¶	0,798	0,0501	0,700-0,875	< 0,001

*ispitanici sa supkliničkom arteriosklerozom; †ispitanici bez supkliničke arterioskleroze; ‡koeficijent popustljivosti arterijske stijenke; §koeficijent rastezljivosti arterijske stijenke; ‖Youngov modul elastičnosti; ¶beta indeks krutosti arterijske stijenke

U Tablici 5.33. prikazane su vrijednosti funkcionalnih UZV testova karotidnih arterija u predikciji supkliničke arterioskleroze kod ispitanika muškog spola s prisutnim kardiovaskularnim rizikom. Kao i kod žena, najbolju predikciju pokazuju DC (AUC 0,806,

senzitivnost 67,95, specifičnost 100,00, p < 0,001) i ß (AUC 0,798, senzitivnost 62,82, specifičnost 100,00, p < 0,001) te CC (senzitivnost 74,36, specifičnost 83,33, p = 0,001). Granične vrijednosti UZV testova koji najbolje diskriminiraju ispitanike sa ili bez supkliničke arterioskleroze su za DC ≤ 0,0169 kPa^{-1}, a za indeks krutosti arterijske stijenke ß > 4,80. Kod obaju spolova YEM se pokazao kao najslabiji prediktor supkliničke arterioskleroze, osobito kod muškaraca (AUC 0,513) (Tablica 5.32. i Tablica 5.33.).

Statistički značajna razlika između površina ispod ROC krivulje (AUC) uočena je kod obaju spolova između DC-a i YEM-a (p < 0,001 kod žena, odnosno p = 0,008 kod muškaraca) te ß i YEM (p < 0,001 kod žena, odnosno p = 0,011 kod muškaraca) (Tablica 5.34.). Dodatno, razlika je kod muškaraca značajna i između CC-a i YEM-a (p = 0,011). Usporedbom ROC krivulja DC-a, CC-a i ß-e međusobno, nije detektirana statistički značajna razlika u predikciji supkliničke arterioskleroze (p > 0,05) (Tablica 5.34.).

Tablica 5.34. Usporedba ROC krivulja funkcionalnih ultrazvučnih parametara u predikciji supkliničke arterioskleroze kod ispitanika s kardiovaskularnim rizičnim čimbenikom

Usporedba ROC krivulja funkcionalnih UZV parametara	ŽENE (N = 89)		MUŠKARCI (N = 90)	
	Razlika između površina ispod ROC krivulje	p	Razlika između površina ispod ROC krivulje	p
CC* ~ DC†	0,046	0,340	0,021	0,732
CC ~ YEM‡	0,130	0,094	0,271	**0,011**
CC ~ ß§	0,048	0,310	0,014	0,828
DC ~ YEM	0,176	**< 0,001**	0,293	**0,008**
DC ~ ß	0,003	0,405	0,007	0,252
ß ~ YEM	0,178	**< 0,001**	0,285	**0,011**

*koeficijent popustljivosti arterijske stijenke; †koeficijent rastezljivosti arterijske stijenke; ‡Youngov modul elastičnosti; §beta indeks krutosti arterijske stijenke

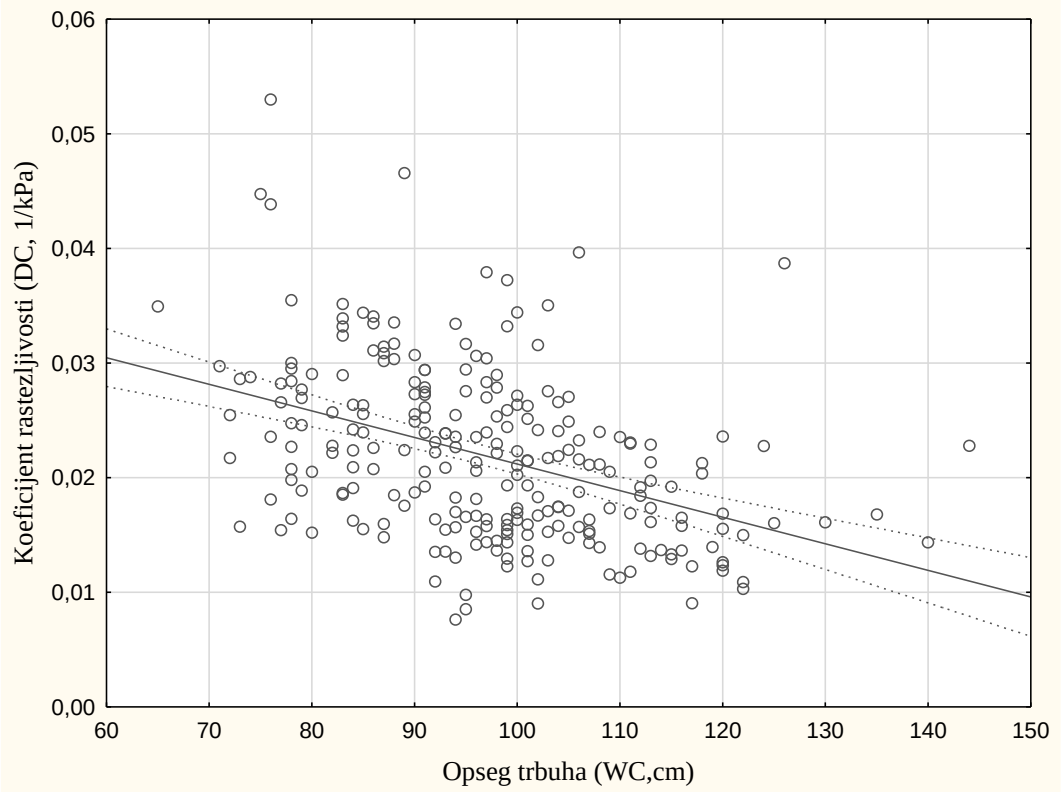
5.15. POKAZATELJI UHRANJENOSTI I ULTRAZVUČNI PARAMETRI KAROTIDNIH ARTERIJA

Za dva markera pretilosti kao najznačajnijeg dodatnog CV rizičnog čimbenika povezanog sa životnim stilom i navikama – BMI i WC –učinjeno je ispitivanje povezanosti s UZV parametrima karotidnih arterija. Pearsonovim koeficijentom korelacije utvrdili smo statistički značajnu pozitivnu povezanost BMI-a i WC-a sa svim ispitivanim strukturnim UZV pokazateljima – sa CIMT-om i VM-om ($p < 0,001$) i s PS-om ($p = 0,001$ za BMI, odnosno $p < 0,001$ za WC). Intenzitet povezanosti sa strukturnim UZV parametrima je u kategoriji slabe povezanosti (Pearsonov koeficijent korelacije je između 0,208 i 0,346) (Tablica 5.35.). Pozitivna statistički značajna korelacija obaju pokazatelja stanja uhranjenosti registrirana je s indikatorom krutosti – ß indeksom ($p < 0,001$), a negativna s markerom elastičnosti arterijske stijenke – DC-om (Pearsonov koeficijent korelacije za BMI -0,336, a za WC -0,418, $p < 0,001$) (Tablica 5.35., Slika 5.27.).

Tablica 5.35. Povezanost pokazatelja uhranjenosti s ultrazvučnim parametrima karotidnih arterija.

Pearsonov koeficijent korelacije	Ultrazvučni parametar karotidnih arterija				
	CIMT‡	VM§	PS‖	DC¶	ß**
BMI*	0,300	0,278	0,208	-0,336	0,335
	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,001	p < 0,001	p < 0,001
WC†	0,346	0,326	0,272	-0,418	0,426
	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

*indeks tjelesne mase; †opseg trbuha; ‡debljina stijenke karotidne arterije; §vaskularna masa; ‖plak skor; ¶koeficijent rastezljivosti arterijske stijenke; **indeks krutosti arterijske stijenke



Slika 5.27. Dijagram raspršenja između opsega trbuha i koeficijenta rastezljivosti arterijske stijenke. Pearsonov koeficijent korelacije: $r = - 0,418$, $p < 0,001$

6. RASPRAVA

S obzirom na niz znanstvenih dokaza i etabliranu činjenicu o značaju dobi kao rizičnog čimbenika za aterosklerotski proces, a time i povezanost s različitim markerima aterosklerotskog procesa, u ovom istraživanju važan preduvjet za adekvatne usporedbe UZV pokazatelja supkliničke arterioskleroze bilo je nepostojanje značajne razlike u dobi među ženskim i muškim ispitanicima te među grupama ispitanika formiranih prema prisutnom CVRF-u i kontrolne skupine. U tablicama osnovnih obilježja ispitanika prikazano je da su ti uvjeti bili ispunjeni. Drugi je preduvjet smanjenje mogućeg utjecaja na rezultate UZV pokazatelja arterioskleroze od strane rizičnih faktora koji nisu u fokusu ovog istraživanja. Serumska razina lipoproteina (ukupni, LDL i HDL kolesterol) i triglicerida kod ispitanica nije bitno različita među formiranim skupinama ($p > 0,05$), dok se kod dijabetičnih ispitanika muškog spola izdvajaju niže vrijednosti LDL kolesterola i više vrijednosti triglicerida prema razinama u ostalim grupama ispitanika. Niža razina LDL kolesterola kod dijabetičnih ispitanika u ovom istraživanju mogla bi se objasniti adekvatnim tretmanom hipolipemicima, za što zasluge pripadaju dijabetolozima jer je većina dijabetičnih ispitanika za istraživanje regrutirana iz kategorije hospitaliziranih ili ambulantno redovito kontroliranih. Prosječne vrijednosti krvnog tlaka očekivano su najveće u hipertenzivnim skupinama, kod muškaraca na hipertenzivnoj razini (> 140/> 90 mmHg), a za razliku od toga kod žena na normotenzivnom nivou. Taj nalaz može upućivati na bolju medikamentoznu kontrolu hipertenzije kod ispitanica.

U ranim 90-im godinama svjedočili smo prvim znanstvenim publikacijama Salonena i sur. o CIMT-u (211). Od tada je objavljeno niz znanstvenih radova kojima su se postupno izgrađivali stavovi o karakteristikama UZV prikaza morfologije karotidne stijenke, fiziološkim promjenama povezanima sa starenjem arterija, adaptivnom remodeliranju pod utjecajem hemodinamskog statusa i patomorfološkim arteriosklerotskim promjenama. U literaturi je niz dokaza o većoj ili manjoj povezanosti strukturnih UZV karakteristika stijenke karotidnih arterija s različitim čimbenicima koji utječu na inicijaciju, intenzitet, progresiju ili druge značajke ateroskleroze i njene kliničke manifestacije. Suprotno mnogim drugim autorima, Simon i sur. izjašnjavaju se da, unatoč brojnim epidemiološkim podacima o prognostičkim svojstvima CIMT-a, za sada još uvijek nema jasnih dokaza utjecaja CIMT-a na

predikciju CAD-a i MU-a, odnosno promjenu CV rizika pojedinaca, osobito izdvojeno od predikcije konvencionalnim rizičnim faktorima (212).

U ovom istraživanju mogućnosti upotrebe UZV-a u detekciji supkliničke arterioskleroze kod vaskularno zdravih osoba mjerenje CIMT-a od centralnog je značaja, jer je ono prisutno u kalkulacijama drugih UZV pokazatelja strukture karotidne arterije (VM, WCSA i WLR). U dostupnoj literaturi nismo pronašli znanstvene članke u kojima se, kao u našem istraživanju, uspoređivalo više strukturnih UZV parametara među više grupa s prisutnim jednim od glavnih CVRF-a (u odsutnosti drugih rizičnih CV čimbenika).

Odvojeno kod ispitanika ženskog i muškog spola uspoređene su srednje vrijednosti (medijan) UZV markera arterioskleroze među grupama ispitanika formiranima prema CVRF-u. Za oba spola rezultati su vrlo slični – u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika bez CVRF-a, u rizičnih skupinama vrijednosti svih strukturnih UZV pokazatelja karotidnih arterija veći su, odnosno upućuju na arteriosklerotsku alteraciju. Najveće se patološke promjene strukture karotidne stijenke, prema našim rezultatima, događaju pod utjecajem šećerne bolesti. To je različito od rezultata istraživanja Burke i sur., prema kojima od svih tradicionalnih CVRF-ova hipertenzija ima najveći utjecaj na CIMT (140). Naši rezultati značajno većih vrijednosti CIMT-a kod dijabetičnih i hipertenzivnih ispitanica u odnosu na kontrolnu grupu sukladni su ranijim prikazima u literaturi (213-216). Zanimljiv je podatak iz istraživanja Brohalla i sur. koji su na temelju rezultata 21 istraživačke studije usporedili rezultate CIMT-a u apsolutnim vrijednostima. Prema tom istraživanju osobe obaju spolova s dijabetesom tipa 2 imale su CIMT prosječno za 0,13 mm (CI 0,12 – 0,14) veći od CIMT-a zdravih osoba (214). Takva razlika u našem istraživanju je utvrđena između dijabetičnih i zdravih ispitanika ženskog spola (medijan između grupa se razlikovao upravo za 0,13 mm), dok je za muškarce razlika bila nešto veća – 0,18 mm.

Unatoč većim vrijednostima CIMT-a i ostalih strukturnih parametara kod ispitanika pušača obaju spolova, višestrukom kompacijom nismo utvrdili statistički značajnu razliku prema CIMT-u kontrolnih skupina ispitanika bez CVRF-a. Za razliku od naših rezultata, u većini ranijih studija su muškarci-pušači imali značajno veći CIMT od nepušača (167, 215, 217). Mahmoud i sur. su u istraživanju CIMT-a kod 888 muškaraca pušača uočili značajnu pozitivnu linearnu korelaciju s brojem dnevno popušenih cigareta (217). Za razliku od muškaraca, prema dostupnoj znanstvenoj literaturi, kod žena su učinci pušenja na CIMT kontradiktorni, te dominantno upućuju na zaključak da nema značajne povezanosti.

Stensland-Bugge i sur. utvrdili su da pušenje cigareta kod žena, za razliku od muškaraca, nije povezano s CIMT-om, ali da povezanost postoji u slučaju udruženosti pušenja s hipertenzijom (216). Mieczkowska i sur. su u izvješću rezultata istraživanja na vaskularno zdravim postmenopauzalnim ženama naveli statistički značajnu povezanost pušenja s CIMT-om, ali samo na desnoj karotidnoj arteriji (218). U znanstvenom radu Fana i sur. pokušalo se pronaći pozadinu povremeno izvještavane nesignifikantne razlike CIMT-a između pušača i nepušača, osobito ženskog spola. Trogodišnjim praćenjem karotidne morfologije pušača obaju spolova, dobi 40 – 60 godina, zaključili su da su žene podložnije za arterijsko oštećenje uzrokovano pušenjem, a to su objasnili zapažanjem simultanog zadebljavanja ultrazvučno ehogenog (intima) i stanjivanja ultrazvučno eholucentnog (medija) dijela CIMT-a. Unatoč njihovom nalazu značajnih strukturnih promjena arterijske stijenke kod žena pušača, ukupni CIMT nije bio značajno promijenjen. S obirom na to na to ocijenili su da CIMT nije validan kriterij pušenjem inducirane arterioskleroze kod žena (219). Ograničenje njihovog istraživanja uključujući je kriterij CIMT $\geq$ 0,7 mm, što ne omogućuje zaključivanje na velikom dijelu populacije s manjim CIMT-om (kod manjeg CIMT-a smanjuje se ionako nedovoljna pouzdanost odvojenog mjerenja intime i medije).

Ostali strukturni UZV parametri (VM, WCSA i WLR) izrazi su različitih kombinacija promjena debljine stijenke i dijametra CCA. U ovom istraživanju značajna je razlika tih UZV pokazatelja ispitanika kontrolne skupine obaju spolova prema hipertenzivnim i dijabetičnim skupinama, osim WLR-a prema hipertenzivnoj grupi ispitanika muškog spola. Specifičnost rezultata WLR-a kod hipertenzivnih ispitanika može upućivati na drugačiji tip remodeliranja karotidnih arterija u supkliničkoj fazi arterioskleroze u usporedbi s dijabetesom i pušenjem, odnosno na zaključak da hipertenzija ima relativno veći utjecaj na povećanje dijametra nego što je to slučaj kod ispitanika s drugim dvma rizičnim faktorima. Taj nalaz može odgovarati tzv. hiperdinamičkom statusu u hipertenziji (220). Statistički značajno veći WLR kod dijabetičnih ispitanika i ispitanika-pušača u odnosu na kontrolnu skupinu upućuje na neproporcionalno veće zadebljanje arterijske stijenke u odnosu na povećanje lumena. Slično našim rezultatima, značajnost razlike odnosa lumena i stijenke karotidnih arterija između hipertenzivnih i nehipertenzivnih ispitanika su detektirali su Liang i sur., a takvu razliku nije pronašao između pušača i nepušača (167). Kao za CIMT, i za ostale strukturne UZV parametre karotidnih arterija nismo pronašli značajnu razliku između ispitanika-pušača i ispitanika ostalih skupina muškaraca.

Prema Londonu i sur. približno se 10% energije srčane kontrakcije tijekom sistoličkog protoka distenzijom arterije akumulira u stijenci (221). Tijekom dijastole ta se energija oslobodi i omogućava kontinuiran dijastolički protok, što je od presudne važnosti za funkcioniranje nekih organa, uključujući mozak. Preduvjet za tu karakteristiku arterijske cirkulacije sposobnost je arterije za distenziju. Poremećaj sposobnosti distenzije arterija (osobitovelikih elastičnih arterija kao što su aorta i karotidne arterije) reflektira se na kardijalnu funkciju. Smanjena arterijska popustljivost povećava kardijalno opterećenje, slijedi povećanje pulsnog tlaka (porast sBP-a i smanjenje dijastoličkog tlaka), a smanjenje dijastoličkog tlaka reducira koronarnu perfuziju (157).

U našim rezultatima UZV parametara elastičnosti (DC, CC) i β indeksa krutosti, kao indikatora supkliničkih arteriosklerotskih promjena funkcije karotidnih arterija, kod ispitanica je najvažniji nalaz bila statistički značajna razlika između dijabetične i hipertenzivne skupine s jedne te kontrolne i skupine ispitanica-pušačica s druge strane. Najniže vrijednosti indeksa elastičnosti (DC i CC) detektirane su u dijabetičnoj skupini (prema kontrolnoj skupini razlika je značajna, $p < 0,001$), a najizraženije povećanje arterijske krutosti (β) u hipertenzivnoj grupi (prema svim ostalim grupama statistički značajno, $p < 0,001$). To je sukladno izvještaju Charvata i sur. koji su detektirali značajno niže vrijednosti DC-a u kategoriji ispitanika s dijabetesom tipa 2 prema nedijabetičnim ispitanicima kontrolne skupine (166) te Sharretta i sur. koji su na temelju YEM-a dokazali da šećerna bolest tipa 2 uvjerljivo povećava krutost arterija (152). U našim rezultatima izdvajaju se za nas neočekivani nalazi UZV parametara koji opisuju elastičnost i krutost arterijske stijenke – najveće su vrijednosti medijana DC-a i najniže β indeksa krutosti u grupi ispitanica-pušačica (bez statistički značajne razlike prema kontrolnoj skupini). Sličan rezultat manje krutosti karotidnih arterija kod pušača (zajedno ispitanika obaju spolova) u odnosu na nepušače dobili su Sharrett i sur. u istraživanju na 6 384 ispitanika bez CVD-a (152). S obzirom na to da su oba istraživanja provedena na CV asimptomatskim ispitanicima, moguće obrazloženje bilo bi da je za UZV detektabilan negativni učinak pušenja cigareta na funkciju karotidne stijenke potreban duži period ekspozicije (za naše istraživanje to bi vrijedilo samo za žene).

Kod ispitanika muškog spola, kao i kod žena, najveću alteraciju (statistički značajnu prema kontrolnoj grupi) ispitivanih funkcionalnih svojstava karotidnih arterija registrirali smo u hipertenzivnoj i dijabetičnoj grupi ispitanika. Značajne razlike između kontrolne grupe i svih rizičnih skupina detektirane su u DC-u i β-i. Značaj hipertenzije u povećanju arterijske krutosti već je ranije dokumentiran u više istraživanja (118, 161), a slično tome Paini i sur. su

na temelju svojih rezultata zaključili da je krvni tlak glavna neovisna determinantna karotidne krutosti (222). Uspoređujući arterijsku funkciju kod nehipertenzivnih, hipertenzivnih te ispitanika s hipertenzijom i dijabetesom, oni su detektirali značajno manju elastičnost i veću krutost u dvjema skupinama ispitanika s hipertenzijom. Značajnu pozitivnu korelaciju krutosti karotidne i aortalne stijenke (za sve tri ispitivane grupe) uočili su sa sBP-om i dobi (222). Za razliku od prethodno prezentiranih rezultata, gdje nismo detektirali značajne razlike strukturnih UZV markera supkliničke arterioskleroze između skupine pušača i kontrolne skupine, kod funkcionalnih UZV parametara razlika je utvrđena za DC ($p < 0,05$) i oba indeksa arterijske krutosti (za YEM, $p < 0,001$, odnosno za β, $p < 0,05$). Liang i sur. su, kao i mi, utvrdili povezanost pušenja s porastom karotidne krutosti (167). Istraživanjem na djeci i adolescentima s prisutnim nekim od CVRF-a Nunez i sur. ustanovili su pozitivnu značajnu korelaciju β indeksa krutosti arterijske stijenke sa sBP-om i BMI-em te zaključili da se funkcionalne promjene karotidne arterijske stijenke mogu ultrazvučno detektirati prije strukturnih (159).

U znanstvenoj literaturi etablirana je spoznaja da porastom životne dobi, odnosno starenjem dolazi do zadebljavanja, dilatacije i povećanja krutosti velikih arterija (118, 120, 223). U nedavno publiciranom znanstvenom članku Buljan i sur. izvijestili su da kod kardiovaskularno zdravih odraslih osoba obaju spolova (dobi 20 do 79 godina) bez glavnih CVRF-ova postoji izrazito visok stupanj povezanosti IMT-a karotidnih arterija i dobi. To su potkrijepili podatkom da je koeficijent korelacije karotidnog IMT-a i dobi neovisno o lokaciji mjerenja (CCA, karotidni bulbus ili ICA) za žene 0,81 – 0,9, a za muškarce 0,84 – 0,91 (224). U ovom istraživanju smo za ispitanike obaju spolova utvrdili značajnu ($p < 0,001$) linearnu korelaciju dobi sa svim ispitivanim UZV parametrima strukture i funkcije karotidne stijenke – pozitivnu za CIMT, WCSA i β, a negativnu za DC. Za sve ispitivane UZV parametre kod muškaraca Pearsonov koeficijent korelacije (r) je ≈ 0,5. Približno su tome vrijednosti korelacijskog koeficijenta povezanosti dobi s CIMT-om i WCSA-om kod žena, dok su najveće za dva UZV pokazatelja funkcije arterijske stijenke – DC i β ($r = -0,605$, odnosno 0,608). S obzirom na to da su naši ispitanici kardiovaskularno zdravi, s jednim ili bez CVRF-a, te da su u dobi gdje je još uvijek aterosklerotski proces sporiji kod žena, prethodne rezultate mogli bismo objasniti većom osjetljivošću funkcionalnih UZV testova karotidnih arterija (u usporedbi sa strukturnim) u ranijoj fazi ateroskleroze. Sličan zaključak izveli su Charvat i sur. koji su kod normotenzivnih ispitanika s dijabetesom tipa 2 u odsustvu povećanja CIMT-a uočili značajno manji DC nego u kontrolnoj skupini, na temelju čega su ocijenili da je

smanjenje rastezljivosti jedna od ranih detektabilnih funkcionalnih promjena arterijskog zida (166). U znanstvenoj literaturi niz je dokaza da je dob povezana sa strukturnim i funkcionalnim UZV parametrima karotidnih arterija (96, 161, 215, 216, 223, 225-229), a iznimke su rezultati pojedinih istraživanja u kojima to nije potvrđeno – npr. u radu Charvat i sur. koji u skupini zdravih ispitanika nisu našli povezanost dobi i DC-a (166).

U našem istraživanju utvrđena je značajna razlika vrijednosti UZV parametara ispitanika žena i muškaraca dviju dobnih skupina (< 50 i ≥ 50 godina s medijanima 45 i 44 godine, odnosno 54 godine za obje starije dobne grupe) čime smo još jednim načinom uputili na važnost dobi u planiranju istraživanja i interpretaciji rezultata mjerenja UZV markera arterioskleroze (prikazano u Tablici 5.8. i Tablici 5.9.).

Coll i sur. su u grupi ispitanika čije su struktura i karakteristike slične našim ispitanicima (CV zdravi ispitanici s niskim ili nižim srednjim CV rizikom) detektirali statistički značajno veće vrijednosti CIMT-a i prevalencije karotidnog plaka kod muškaraca nego kod žena u svim dekadama života nakon 50-e godine, ali i u dobi prije 50-e godine života (225). Kod CV-a zdravih ispitanika bez glavnih CVRF-ova Buljan i sur. su u svim dobnim skupinama iznad 40 godina detektirali značajno veći karotidni IMT (u CCA, ali i drugim lokacijama mjerenja) kod muškaraca u odnosu na žene. U dobnim skupinama 20 – 30 i 30 – 40 godina u tom istraživanju nije bilo statistički relevantnih razlika CIMT-a između muškaraca i žena (224). Tijekom 15-godišnjeg praćenja CIMT-a, mjerenog na više različitih mjesta, Stensland-Bugge i sur. na svim su lokacijama pratili statistički značajno veće vrijednosti CIMT-a kod muškaraca (216), za razliku od Denarie i sur. koji su zaključili da spolne razlike u CIMT-u nisu značajne (227). U našem istraživanju usporedili smo najvažnije UZV parametre ispitanika prema spolu i za sve je utvrđeno da su kod muškaraca značajno jače promijenjeni u smjeru ateroskleroze (CIMT, PS, DC, YEM, β), osim CC-a kod kojega nije detektirana značajnost razlike između žena i muškaraca. U literaturi nismo pronašli znanstvene radove u kojima su se ciljano uspoređivali funkcionalni karotidni UZV markeri arterioskleroze između žena i muškaraca, uglavnom su podaci statistički analizirani zajedno za oba spola (161, 166, 223, 230), što se iz naše pozicije detektiranih značajnih međuspolnih razlika ne čini potpuno opravdanim. Sukladno našim rezultatima Koskinen i sur. su na temelju 6-godišnjeg praćenja ispitanika zaključili da je u prisutnosti hiperglikemije ili višestrukih CVRF-ova arterijska funkcija vulnerabilnija kod žena nego muškaraca (231). Za razliku od naših rezultata gdje od upotrijebljenih funkcionalnih UZV pokazatelja karotidne stijenke jedino CC-om nismo detektirali bitne razlike između žena i muškaraca, u svom

istraživanju Marlatt i sur. upravo su određivanjem CC-a detektirali bolju elastičnost karotidne stijenke kod žena (p = 0,041) (232).

Kako smo prethodno naveli, dob i spol smatraju se bitnim faktorima razvoja i progresije ateroskleroze (223), te se dostignuta dob od 45 ili 50 godina za muškarce i 55 ili 60 godina za žene često uzima kao pozitivan rizični čimbenik za CVD. Osim što smo detektirali spolne razlike u UZV markerima supkliničke arterioskleroze usporedbom ispitanika približne dobi, komparirali smo vrijednosti CIMT-a, DC-a i YEM-a između ženskih ispitanika dobi 50 – 59 godina i muških dobi 40 – 49 godina. Između formiranih grupa za CIMT i DC nije bilo značajne razlike, dok je YEM kao indeks krutosti arterijske stijenke bio značajno veći kod muškaraca. Dobiveni su rezultati u skladu s etabliranim stavom da je u tim dobnim razdobljima aterosklerotski proces uznapredovaliji kod muškaraca za ≈ 10 godina (16). Ubrzanje aterosklerotskog zadebljavanja CIMT-a kod žena i približavanje vrijednostima CIMT-a kod muškaraca Buljan i sur. registrirali su u sedmoj dekadi života (224).

Kod naših ispitanika nismo detektirali značajnu korelaciju UZV parametara karotidnih arterija s trajanjem rizičnih čimbenika, što objašnjavamo malim uzorkom i velikom varijabilnošću dobi naših ispitanika u kojoj se CVRF detektirao.

Značaj IMT-a i vanjskog dijametra karotidnih arterija kao indikatora arterijskog remodeliranja u detekciji početnog arteriosklerotskog procesa pokazali su Baldassarre i sur. svojim istraživanjem kojim su dokazali povezanost CIMT-a i dijametra CCA s incidencijom MU-a (233).

U prospektivnoj studiji Eigenbrodt i sur. pratili su više od 7 400 osoba iz opće populacije (početne dobi između 45 i 64 godina) koje su prema vrijednostima CIMT-a i vanjskog dijametra karotidnih arterija svrstane u jedan od 4 fenotipa (4 međusobne kombinacije CIMT-a i dijametra, manje i veće od medijana CIMT-a i dijametra uzetih kao graničnih vrijednosti). Najveća kumulativna incidencija MU-a bila je u grupi osoba kojima su obostrano detektirane obje promjene – IMT i dijametar karotidnih arterija bio je veći ili jednak medijanu istraživane populacije. U toj skupini osoba (kod žena i muškaraca) bio je značajno veći broj osoba s hipertenzijom, dijabetesom te prisutnim aterosklerotskim plakovima karotidnih arterija u odnosu na zastupljenost tih rizičnih faktora u grupi ispitanika s CIMT-om i dijametrom manjim od medijana (234). U dijelu našeg istraživanja na isti smo način ispitanicima odredili pripadnost jednom od četiriju različitih fenotipa. Između žena i muškaraca nije bilo razlike u distribuciji u navedene grupe tipova remodeliranja arterija (p =

0,648) kao ni u istraživanju Eigenbrodta i sur. Distribucija svih ispitanika u spomenutom istraživanju – oko 30% u grupama bez remodeliranja i oba ispunjena remodelirajuća kriterija te oko 20% u grupama s jednim od ispunjenih kriterija bila je podudarna samo s distribucijom naših ispitanika bez CV rizika. Bitna je razlika naših rezultata u odnosu na Eigenbrodta i sur. u većoj proporciji ispitanika s ispunjenim obama kriterijima remodeliranja – 45,6% žena i 52,5% muškaraca. Razlika se ne može objasniti dobnom strukturom ispitanika, moguća je razlika u prevalenciji rizičnih čimbenika ili njihovom trajanju (za to nam nisu dostupni podaci). Prema rizičnim faktorima, u našem istraživanju, najveća je proporcija ispitanika s obama prisutnim kriterijima arterijskog remodeliranja kod žena i muškaraca s hipertenzijom (60%, odnosno 67,7%) i dijabetesom (55,6%, odnosno 52,5%). Chironi i sur. su u istraživanju remodeliranja uočili da arterijski dijametar značajno korelira s CIMT-om kod hipertenzivnih (medikamentozno tretiranih) ispitanika, ali da je pozitivna korelacija uočena i kod normotenzivnih ispitanika (215). Sličan nalaz imali su i Kozakova i sur. – kod zdravih ispitanika bez visokog CV rizika utvrdili su da je CIMT pozitivno značajno korelirao s promjerom CCA, dobi i sBP-om (220). Neovisnu povezanost između CIMT-a i dijametra CCA kod pretilih zdravih osoba bez visokog CV rizika Kozakova i sur. protumačili su arterijskom adaptacijom na hiperdinamički status (220). Takvi rezultati odgovarajući su našim zapažanjima, jer smo upravo kod hipertenzivnih ispitanika evidentirali najveću proporciju istovremenog zadebljanja arterijske stijenke i povećanja dijametra CCA.

Glavni rezultat studije arterijskog remodeliranja kod ispitanika s dijabetesom tipa 2 značajno je ($p < 0,001$) veći CIMT i dijametar CCA u usporedbi s nedijabetičnim ispitanicima (235). U istom istraživanju WLR se nije bitno razlikovao između uspoređivanih skupina. U našem istraživanju je, sukladno gore navedenom, više od 50% ispitanika imalo oba kriterija arterijskog remodeliranja. Međutim, za razliku od istraživanja Kozakove i suradnika, WLR je kod dijabetičnih ispitanika obaju spolova u našem istraživanju bio značajno veći prema WLR-u ispitanika kontrolnih skupina ($p < 0,001$). S obzirom na to i najveću prevalenciju fenotipa (u usporedbi s ostalim grupama ispitanika) s izoliranim povećanjem CIMT-a u dijabetičnim skupinama (kod žena 37%, a kod muškaraca 30%) te bez ijednog slučaja fenotipa s izoliranim povećanjem dijametra kod dijabetičnih ispitanika, naši rezultati govore u prilog dijelom drugačijem tipu remodeliranja karotidnih arterija kod dijabetesa tipa 2, odnosno većem utjecaju dijabetesa kao rizičnog aterosklerotskog čimbenika na zadebljanje arterijske stijenke nego na povećanje dijametra.

Uspoređujući ispitanike prema rizičnim faktorima, u našem istraživanju najveća proporcija ispitanika kod kojih nije ispunjen niti jedan kriterij arterijskog remodeliranja je u kategorijama pušača, a osobito se to odnosi na žene (25%), što upućuje na relativno manji utjecaj tog rizičnog čimbenika na arterijsku stijenku u odnosu na utjecaj hipertenzije ili dijabetesa. S obzirom na to da je remodeliranje velikih arterija spor i dugotrajan proces, vjerojatno multifaktorijalno uzrokovan, ograničenje našeg i nekih drugih sličnih istraživanja je prikupljanje UZV podataka u jednom vremenu.

S obzirom na to da je, prema podacima iz literature, remodeliranje velikih elastičnih arterija (kojima pripadaju karotidne arterije) povezano s povećanjem mehaničkog stresa kao posljedice povećanog pulsatilnog opterećenja te vodi gubitku funkcionalnosti elastičnih vlakana arterijske stijenke (228, 236), u našem smo istraživanju ispitali povezanost pulsnog tlaka i UZV markera karotidne supkliničke arterioskleroze. Rezultati upućuju na značajnu pozitivnu korelaciju pulsnog tlaka i UZV parametara koji opisuju funkcionalne karakteristike arterijske stijenke, odnosno elastičnosti (DC) i krutosti (ß), za razliku od manje izražene povezanosti s najvažnijim strukturnim markerom supkliničke arterioskleroze – CIMT-om. Povezanost pulsnog tlaka s alteracijom indeksa elastičnosti i krutosti arterijske stijenke bila je izraženija kod žena i u starijoj dobnoj skupini, što je sukladno rezultatima Chiena i sur., koji su demonstrirali da su unatoč manjem početnom promjeru CCA (kao kriterija remodeliranja), žene s povećanjem dobi i pulsnog tlaka imale značajno brže stope dilatacije karotidne arterije nego muškarci (228). Na temelju rezultata približno 6-godišnjeg praćenja ispitanika Chien i sur. pokazali su da povećanje promjera CCA, kao dio remodeliranja karotidnih arterija, može poslužiti kao alternativni klinički marker nepovoljnog kardijalnog remodelirajućeg procesa u pretkliničkoj fazi (228). Sličan klinički značaj karotidnom remodeliranju dali su Godia i sur. zaključkom da efekti arterijskog remodeliranja uz redukciju elastičnosti dovode i do udruženog ventrikularno-arterijskog povećanja krutosti (237). Veći pulsni tlak može biti povezan s većom vaskularnom krutosti (kao što je prikazano i našim rezultatima), a to može inducirati arterijsko modeliranje sa strukturnim promjenama arterijske stijenke – zadebljavanjem intime i medije i formiranjem aterosklerotskih plakova, a prema Lovettu i sur. plakovi u krutim arterijama skloniji su ulceracijama i rupturama, odnosno mogućim kliničkim manifestacijama (164).

Značenje aterosklerotskog karotidnog plaka je u dobroj predikciji moždanog udara, infarkta miokarda i CV mortaliteta (142, 146). Inaba i sur. su na temelju metaanalize 11 populacijskih studija procijenili bolju prediktivnu vrijednost karotidnog plaka za IM nego što

je ima CIMT (AUC 0,64, odnosno 0,61) (146). U našem istraživanju uočili smo veću prevalenciju karotidnih aterosklerotskih plakova u grupama ispitanika s CVRF-ovima nego u kontrolnim skupinama – kod žena je u rizičnim grupama prevalencija karotidnog plaka 78%, a u kontrolnoj skupini 44%, a kod muškaraca 83%, odnosno 47%. Povezanost prisutnosti karotidnog plaka s dobi, glavnim CVRF-ovima i vaskularnim bolestima objavljena je u više znanstvenih radova (76, 113, 124, 130, 141, 238). Ebrahim i sur. su na temelju rezultata svog istraživanja 1999. godine predložili da prisutnost karotidnog aterosklerotskog plaka treba zajedno s drugim CVRF-ovima koristiti u definiranju populacije s visokim rizikom za CV incident (130).

Kao jedan od važnih ciljeva prevencije CVD-a postavlja se identifikacija asimptomatskih osoba sa srednjim ili visokim rizikom CV incidenta. Jedan od instrumenata za to je UZV detekcija karotidne supkliničke ateroskleroze. U posljednje vrijeme gotovo da je postignut znanstveni konsenzus da su prisutnost karotidnog aterosklerotskog plaka i/ili vrijednost 75-og centila CIMT-a odgovarajuće dobi, spolu i rasi, prihvatljivi kriteriji supkliničke ateroskleroze. Prema Steinu i sur. to su, iako dobro povezani, nezavisni procesi (100). Stavu o važnosti detekcije ranih aterosklerotskih promjena radi pravovremene intervencije pridonijeli su svojim istraživanjem Robinson i sur. koji su izvijestili da je incidencija CV incidenta 3 puta veća kod osoba sa supkliničkom aterosklerozom (103). U našem istraživanju prevalencija ispitanika s ispunjenim kriterijem supkliničke ateroskleroze bila je značajno veća u rizičnim grupama (u obje dijabetične skupine i kod hipertenzivnih ispitanica > 90%) nego u kontrolnim skupinama ispitanika bez rizika (55,6% kod žena, 53,3% kod muškaraca), što upućuje na utjecaj ispitivanih CV rizičnih faktora na razvoj ranih aterosklerotskih promjena. Odgovarajuće tome, u ocjeni aterosklerotskog profila i incidencije CVD-a, Robinson i sur. pronašli su za 40 – 74% veće izglede za postojanje supkliničke ateroskleroze kod osoba s hipertenzijom i pušača (103).

Raiko i sur. su kod mlađih odraslih osoba registrirali značajnu povezanost između različitih CV rizičnih skorova i markera supkliničke ateroskleroze (kao markeri supkliničke ateroskleroze korišteni su karotidni UZV pokazatelji: vrijednosti najvećeg decila CIMT-a, najnižeg decila DC-a i prisutnost aterosklerotskog plaka) (95). Mi smo komparirali (posebno za žene i muškarce) desetgodišnji CV rizik prema FRS-u između ispitanika koji jesu ili nisu ispunjavali UZV kriterij supkliničke ateroskleroze. Rezultati upućuju na dobru podudarnost CV rizika procijenjenog na temelju CVRF-a (FRS-a) i UZV markera ateroskleroze – kod ispitanika obaju spolova značajno je veći FRS kod osoba s prisutnim karotidnim plakom i

CIMT-om većim od 75-og centila kontrolne skupine ($p < 0,001$). U sličnoj usporedbi Touboul i sur. su kod ispitanika bez aterosklerotskih plakova utvrdili da je CIMT < 0,75 mm bio udružen s niskim 10-godišnjim rizikom prema FRS-u, dok je CIMT > 0,75 mm bio udružen s FRS-om > 10% (239). U istraživanju japanskih autora supklinička ateroskleroza, definirana IMT-om i brojem aterosklerotskim plakova u CCA i ICA, u predikciji koronarne smrti pokazala se sukladnom CV riziku procijenjenom na temelju preporuka Japanskog društva za aterosklerozu (240). Pozitivna povezanost CIMT-a i prisutnosti karotidnog aterosklerotskog plaka s porastom rizične kategorije prema FRS-u je u znanstvenoj literaturi već prikazana (99, 225, 226). U našem istraživanju proporcija ispitanika s CIMT-om manjim od 75-og centila kontrolne grupe i bez aterosklerotskog plaka pada porastom rizične kategorije prema FRS-u i obrnuto, kod osoba s CIMT-om ≥ 75-og centila i s prisutnim karotidnim plakom raste. Prema UZV kriterijima u našem istraživanju 58,3% ispitanica niskorizične grupe (prema FRS-u) ima supkliničku aterosklerozu, a kod muškaraca je to značajno manje – 12,5%. Koristeći iste kriterije Naqvi i sur. detektirali su nešto veću proporciju supkliničke ateroskleroze kod ispitanika obaju spolova pripadnika niskorizične FRS kategorije – 66% (110). Prema FRS kategorijama CV rizika ispitanice u našem istraživanju najvećim su brojem u nižoj srednjerizičnoj grupi, a muškarci u višoj srednjerizičnoj kategoriji. Nejednaka distribucija ispitanika u srednjerizičnim kategorijama je mogući razlog razlike prevalencije karotidnih plakova kod ispitanika srednjerizičnih grupa kod Barda i sur. (55%) (241) u odnosu na naše istraživanje (81,8% kod žena i 78,6% kod muškaraca). Dokaz podudarnosti intenziteta UZV nalaza supkliničke ateroskleroze i FRS-a porast je proporcije naših ispitanika koji ispunjavaju oba UZV kriterija ateroskleroze s porastom kategorije CV rizika. U našim rezultatima vidi se da je CIMT kriterij supkliničke ateroskleroze senzitivniji, odnosno da detektira više supkliničkih ateroskleroza kod CV niskorizičnih ispitanika nego karotidni plak. U novije vrijeme sve je učestalija pojava znanstvenih istraživanja kojima je veličina ili broj karotidnih aterosklerotskih plakova manje važan podatak u predikciji kliničkih CV događaja, a pozornost se fokusira na sastav odnosno strukturu aterosklerotskih plakova. To je dijelom i zbog većih mogućnosti vizualnog prikaza koji nude noviji poboljšani UZV aparati.

Praktičnost primjene i utemeljenost na velikoj populacijskoj studiji prednosti su FRS-a, a nedostatak je u propuštanju detekcije povećanog ili visokog CV rizika kod nekih kategorija ljudi (91). Učinjenom ROC analizom predikcije karotidnog aterosklerotskog plaka, kao jasne aterosklerotske lezije s potencijalom progresije do klinički manifestne, dokazali smo dobru predikciju FRS-om (AUC 0,775) – bolju nego RRS-om. FRS-om procijenjeni desetogodišnji

CV rizik > 6,3% detektiran je kao granična vrijednost koja najbolje razlučuje postojanje ili nepostojanje karotidnog plaka. U drugom sličnom istraživanju na populaciji s uglavnom niskim CV rizikom predikcija karotidnog plaka FRS-om bila je nešto slabija (AUC 0,62) (110).

U cilju ocjene pouzdanosti funkcionalnih UZV parametara u predikciji supkliničke ateroskleroze, prethodno definirane prema CIMT-u i karotidnom plaku, kod pripadnika rizičnih skupina učinjena je ROC analiza. Kod ispitanika ženskog i muškog spola AUC indeks krutosti ß i indeks elastičnosti arterijske stijenke DC upućuju na dobru prediktivnost za postojanje supkliničke ateroskleroze (kod žena 0,890 i 0,887, odnosno kod muškaraca 0,798 i 0,806). Granične vrijednosti testova koje najbolje diskriminiraju ispitanike sa i bez supkliničke ateroskleroze za oba su UZV testa nešto veće kod muškaraca. Popustljivost arterijske stijenke (CC) također se pokazala kao dobar prediktor supkliničke ateroskleroze (AUC kod žena 0,842, kod muškaraca 0,784). Inferiornost u detekciji supkliničke ateroskleroze, u odnosu na spomenute indekse elastičnosti i krutosti, pokazao je YEM, osobito kod muškaraca (AUC 0,513, p = 0,858). U literaturi nismo evidentirali sličnu usporedbu UZV testova funkcionalnih karakteristika karotidnih arterija u predikciji supkliničke ateroskleroze. Usporedbom razlika između površina ispod ROC krivulje, DC, ß i CC pokazali su se statistički značajno boljim prediktorima supkliničke ateroskleroze u odnosu na YEM.

Svrha rizičnih skala je na temelju dobi, spola i prisutnih CV rizičnih faktora identificirati osobe s povišenim rizikom za CV događaj, ali to nije uvijek sukladno stvarnoj prisutnosti ateroskleroze kod tih osoba, pa prema tome i ocjena rizika nije adekvatna. Aktualna je znanstvena debata koliko CIMT i karotidni aterosklerotski plak mogu pridonijeti poboljšanju predikcije rizika za CVD. U većini istraživanja u koja su u procjenu individualnog CV rizika tradicionalnom rizičnom skalom (najčešće FRS-om) dodani podaci CIMT-a i plaka došlo se do sličnih rezultata – značajno je poboljšanje predikcije CV rizika reklasifikacijom u višu ili nižu rizičnu kategoriju i to osobito osoba koje su prema tradicionalnim rizičnim skorovima u srednjerizičnim (intermedijarnim) grupama (99, 148, 149). Naqvi i sur. usporedili su dva dodatna UZV kriterija i procijenili da je za oko 35% bolja predikcija CV incidenta FRS-om i plakom nego FRS-om i CIMT-om (242), a slično je mišljenje Polaka i sur. da detektirani karotidni aterosklerotski plak ima bolji reklasifikacijski indeks između rizičnih kategorija FRS-a nego CIMT (243).

U našem istraživanju reklasifikacije CV rizika, od žena pripadnica niže srednjerizične u višu srednjerizičnu kategoriju po kriteriju plaka reklasificirano je 77%, a po kriteriju CIMT-a 70% ispitanica, dok je u nižu kategoriju reklasificirano 8% odnosno 12%. Iz srednjerizične kategorije u kategoriju visokog rizika (rizik CV incidenta > 20%), po mnogima najvažnijem segmentu reklasifikacijskog postupka, gdje prema FRS-u nije bilo niti jedne naše ispitanice, prema obama dodatnim UZV kriterijima reklasificirano je blizu petine ispitanica. U studiji na nešto više od 400 asimptomatskih nedijabetičnih ispitanika s hiperlipidemijom, prethodno kategoriziranih u CV rizične kategorije prema FRS-a, Junyent i sur. detektirali su široku disperziju karotidnog IMT-a ispitanika po rizičnim kategorijama, odnosno značajnu nepodudarnost s FRS klasifikacijom u rizične skupine. U tom istraživanju 59% ukupnog broja ispitanika ispunjavalo je UZV kriterije za reklasifikaciju u druge rizične skupine, a od njih 80% u više rizične kategorije (244). U sličnom istraživanju asimptomatskih niskorizičnih (prema FRS-u) ispitanika, korištenjem CIMT-a kao dodatnog kriterija, Naqvi i sur. u više su rizične kategorije reklasificirali 42% ispitanika (110).

Ukupna proporcija reklasificiranih ispitanika muškaraca u našem istraživanju (ako se zanemari reklasifikacija unutar dviju srednjerizičnih kategorija) je 42% uz dodatni kriterij CIMT te 47% na temelju karotidnog plaka. Od tog broja prema višoj kategoriji rizika na temelju CIMT-a reklasificirano je 64%, a na temelju plaka 86% ispitanika. U prikazima podataka iz literature vidljivo je da je smjer reklasifikacije rizika ispitanika u našem istraživanju odgovarajući istraživanjima drugih autora – više ispitanika reklasificira se u više rizične kategorije nego u niže, a isto je tako i proporcija ispitanika kojima se mijenja rizična kategorija značajna. Te dvije činjenice mogu imati značajan utjecaj na medikamentozne i druge preporuke u okviru primarne prevencije CVD-a. Preciznije usporedbe proporcije reklasificiranih ispitanika u odnosu na druga istraživanja nisu izvedive zbog različitog definiranja kategorije srednjeg rizika (jedna ili dvije posebne kategorije). Oprečno gore citiranim znanstvenim radovima, Folsom i sur. i Plantinga i sur. smatraju da aktualniji sustavni prikazi uloge CIMT-a u stratifikaciji CV rizika, u odnosu na standardne rizične skale kao FRS i SCORE, ne upućuju na bitno poboljšanje (107, 245). Folsom i sur. su na temelju praćenja (prosječno 5,3 godine) inicijalno CV zdravih osoba, zaključili da u predikciji CVD-a AUC nije značajno veća nakon dodavanja CIMT-a modelu s multiplim rizičnim faktorima (AUC 0,77 za rizične faktore, AUC 0,78 za rizične faktore + CIMT). U dostupnoj literaturi nismo pronašli znanstveno istraživanje koje relativizira ili osporava značenje prisutnosti

karotidnog aterosklerotskog plaka kao prihvatljivog dodatnog UZV kriterija u predikciji CVD.

U literaturi se u znanstvenim radovima s temom determiniranja CV rizika pojavljuje termin „vaskularne dobi“, ali je vrlo šarolik način definiranja tog termina (99, 101). U našem istraživanju napravili smo linearni regresijski model za predikciju vaskularne dobi na temelju vrijednosti CIMT-a ispitanika kontrolne skupine (odvojeno za žene i muškarce) i odredili je za svakog ispitanika. Cilj nam je bio da korištenjem CIMT-a kao prihvaćenog UZV biomarkera ateroskleroze kao jedinog kriterija aktualni arteriosklerotski status karotidnih arterija ispitanika pretočimo u vaskularnu dob. Mišljenja smo da je kriterij određivanja dobi koji smo koristili odraz svih mogućih, poznatih i nepoznatih čimbenika i utjecaja, a koji nije podložan varijacijama u kraćem vremenu, kao npr. određivanje kardiovaskularne dobi uključivanjem CVRF-a u kalkulaciju (prema FRS-u), gdje su moguće i veće varijacije tako određene dobi s obzirom na to da dijelom ovise o aktualno izmjerenim vrijednostima krvnog tlaka i lipoproteina. Neovisno o prisutnosti ili odsutnosti rizičnih faktora prosječna vaskularna (ultrazvučna) dob kod naših je ispitanica bila za 3,2, a kardiovaskularna za 5,9 godina veća od kronološke. Kod muškaraca odnosi su isti, uz nešto izraženiju razliku između kardiovaskularne i kronološke dobi (9,7 godina). Naqvi i sur. su kod niskorizičnih asimptomatskih ispitanika na temelju CIMT-a odredili vaskularnu dob, koja je bila značajno veća od kronološke dobi (prosječno 61,6 prema 57,4 godine) (110). U svim rizičnim grupama u našem istraživanju odnos između vaskularne, kardiovaskularne i kronološke dobi isti je u oba spola – vaskularna je dob između kronološke i kardiovaskularne, odnosno dob procijenjena na temelju CVRF-a (kardiovaskularna) veća je od dobi procijenjene na temelju aktualnog UZV kriterija. U svim rizičnim grupama kod obaju spolova utvrdili smo značajne razlike u navedenim kategorijama dobi, osim kod hipertenzivne skupine ispitanica. Najveću razliku prema kronološkoj dobi dobili smo za skupinu muškaraca pušača određivanjem kardiovaskularne dobi na temelju CVRF-a – 14,8 godina. Sličnu razliku kardiovaskularne prema kronološkoj dobi kod asimptomatskih ispitanika s hiperlipoproteinemijom dobili su Junyent i sur. – 14,5 godina (244). Booth i sur. izvijestili su da je za osobe s dijabetesom ta razlika uobičajena u rasponu od 10 – 15 godina (38). U našem istraživanju za dijabetične ispitanike kod žena je razlika bila 13, a kod muškaraca 11,5 godina. Mišljenja smo da je određivanje vaskularne dobi prema CIMT kriteriju objektivan i lako dostupan pokazatelj arterijskog statusa pojedinca, u kojemu su sadržani svi dotadašnji utjecaji na strukturu arterijske stijenke, uključujući kronološku dob. Za argumentiranije zaključke o svrsishodnosti

procjene vaskularne dobi potrebno je višegodišnje praćenje ispitanika (jednim ili više UZV testova) s jasno definiranim CV ishodima.

Procjenom rizika za CVD kada smo u kalkulaciju prema FRS-u umjesto kronološke uključili pripadajuću procijenjenu vaskularnu dob ispitanika, a uzimajući kao bitnu promjenu intenziteta rizika promjenu rizičnog skora za najmanje 5%, približno četvrtini dijabetičnih ispitanica bitno se povećao CV rizik. Kod muškaraca je bitan porast procijenjenog desetogodišnjeg rizika za CVD zabilježen u svim trima grupama ispitanika s rizičnim faktorom kod slične proporcije ispitanika kao kod žena (23 – 31%).

ROC analizom utvrdili smo dobru prediktivnost kronološke, kardiovaskularne i vaskularne dobi za postojanje karotidnog aterosklerotskog plaka. Prediktivnost svih triju dobi za plak je iz nama nepoznatih razloga bolja kod ispitanika muškog spola. Najbolju prediktivnost za plak ima kardiovaskularna dob bazirana na glavnim CVRF-ima definiranim u FRS-u (kod žena AUC 0,763, kod muškaraca 0,843). Moguće obrazloženje nešto slabije prediktivnosti vaskularne dobi (temeljene na CIMT-u) prema kardiovaskularnoj može biti činjenica da je zadebljavanje arterijske stijenke difuzni spori proces, dobro povezan sa starenjem i remodeliranjem arterija, a da su aterosklerotski plakovi kao fokalna aterosklerotska lezija više u vezi s glavnim rizičnim faktorima (inicijacija i progresija fokalne lezije). Rezultati istraživača koji su ustanovili bolju korelaciju ICA IMT-a s rizičnim čimbenicima i nekima od CVD-a u odnosu na CCA IMT (126, 127) mogu upućivati na potencijalno poboljšanje predikcije karotidnog aterosklerotskog plaka (a time i kliničkih implikacija) na temelju vaskularne dobi ukoliko bi se određivala korištenjem IMT-a u ICA (a ne u CCA) te na većem broju zdravih ispitanika.

U našem istraživanju ispitali smo moguću povezanost biokemijskih parametara (za koje postoje znanstveni dokazi o utjecaju na aterosklerotski proces) s UZV markerima strukturnih i funkcionalnih promjena stijenke karotidnih arterija u ovisnosti o prisutnom rizičnom čimbeniku.

Povezanost serumske razine urične kiseline s CIMT-om nismo detektirali niti u jednoj rizičnoj skupini. Za razliku od našeg nalaza, Caliskan i sur. izvijestili su značajno veći CIMT kod osoba s većom razinom urata. ROC analizom utvrdili su da je serumska razina urata značajan prediktor za visok CIMT (246). Rezultati Bae i sur. nešto su sličniji našima, nisu detektirali udruženost CIMT-a i serumske razine urata, ali su ocijenili da je razina urata važan rizični faktor za razvoj karotidne krutosti (247). Mi smo detektirali značajnu umjerenu

povezanost serumske razine uričnе kiseline s markerima krutosti i elastičnosti karotidne arterije (ß, DC) u skupini pušača, a nešto slabiji stupanj povezanosti u hipertenzivnoj i grupi ispitanika bez rizičnog faktora (Tablica 5.27.). Kao i Wijnands i sur. nismo detektirali povezanost arterijske krutosti karotidnih arterija i razine uričnе kiseline u grupi dijabetičnih ispitanika (248).

U našem istraživanju nije pronađena značajna povezanost razine serumskog homocisteina s ispitivanim UZV parametrima (CIMT, PS, DC, ß) ovisno o rizičnom čimbeniku, osim slabe do umjerene povezanosti sa svim UZV parametrima u skupini pušača. Kod CV niskorizične populacije ispitanika Zawada i sur. nisu našli korelaciju CIMT-a i homocisteina (povezanost su našli između metabolita homocisteina i CIMT-a) (249). Za razliku od naših rezultata, drugi autori su u istraživanjima povezanosti homocisteina i supkliničke karotidne aterosklerotske bolesti registrirali veću razinu CIMT-a kod osoba s povišenim razinama serumskog homocisteina (181, 250). Osim toga, uočili su da je kod hipertenzivnih ispitanika razina homocisteina bila značajno veća u grupi onih s prisutnim karotidnim aterosklerotskim plakom (250). S obzirom na to da smo u skupini pušača uočili povezanost razine homocisteina i PS-a, usporedili smo serumske razine homocisteina između pušača s karotidnim plakom i bez plaka, te dobili (kao i Catena i sur. kod hipertenzivnih ispitanika) značajno veću razinu homocisteina kod osoba s plakom ($p = 0,027$). Taj nalaz može upućivati na ulogu homocisteina u razvoju aterosklerotskih plakova kod pušača u supkliničkoj fazi.

U istraživanju nismo detektirali značajnu povezanost CIMT-a i aktualne razine ukupnog kolesterola, odgovarajuće istraživanju Coll i sur. na sličnoj populaciji s niskim i nižim intermedijarnim CV rizikom (225). Za HDL kolesterol utvrdili smo slabu, ali značajnu ($p < 0,05$) korelaciju s UZV parametrima elastičnosti karotidne stijenke u hipertenzivnoj i grupi pušača (pozitivna s DC, negativna s ß). Ren i sur. su u istraživanju karotidne elastičnosti kod hemodijaliziranih ispitanika srednje i starije dobi dobili drugačiji nalaz – nije bilo povezanosti DC-a i HDL kolesterola (251). U skupini hipertenzivnih ispitanika detektirali smo slabu pozitivnu korelaciju LDL kolesterola s PS-om, dok u ostalim rizičnim grupama i prema ostalim UZV parametrima nije uočena povezanost. Dahlen i sur. u longitudinalnom istraživanju dijabetične populacije nisu ustanovili prediktivnu vrijednost LDL kolesterola za supkliničku aterosklerozu (252). Neuvjerljivi nalazi povezanosti serumske razine lipoproteina s UZV pokazateljima supkliničke ateroskleroze u našem istraživanju dijelom se mogu objasniti nedostatno vrijednim biokemijskim podatkom, koji smo dobili jednokratnim

određivanjem, a onda pokušali povezati sa sporim višegodišnjim procesom. Kod dijela ispitanika, osobito dijabetičnih, terapija hipolipemicima uobičajena je i obično višegodišnja, te se ne može isključiti učinak na arterijske strukture.

Značaj koji se pridaje hsCRP-u u aterosklerotskom procesu može se ilustrirati činjenicom da ESH i ESC preporučuju uključivanje vrijednosti hsCRP-a u standardnu procjenu kardiovaskularnog rizika kod hipertenzivnih bolesnika (180), a AHA kod osoba s intermedijarnim CV rizikom i povišenim razinama hsCRP-a preporučuje UZV skrining karotidnih arterija (179, 253). U našem smo istraživanju ispitali povezanost serumske razine hsCRP-a s UZV parametrima supkliničke ateroskleroze između dviju skupina ispitanika uz kriterij granične vrijednosti hsCRP-a 3 mg/L (prema aktualnim preporukama povišena razina hsCRP-a se definira vrijednošću > 3 mg/L (253). U grupi ispitanika s većim hsCRP-om vrijednosti svih UZV markera pokazuju alteraciju prema aterosklerotskim promjenama, ali bez značajnosti razlika. Za razliku od naših rezultata Shroff i sur. izvijestili su pozitivnu povezanost vaskularne krutosti (na temelju ß indeksa krutosti karotidnih arterija) i hsCRP-a (178). Više autora detektiralo je povezanost vaskularne inflamacije, definirane razinom hsCRP-a, s početnim statusom i progresijom aterosklerotskih plakova i/ili stenoze karotidnih arterija (173, 177). Iako nismo detektirali značajnu razliku PS-a između skupina s normalnom i povišenom razinom hsCRP-a, razlika hsCRP-a između ispitanika bez i s detektiranim karotidnim plakom bila je značajna, što korespondira s dijelom rezultata Schillingera i sur. (173). Zanimljivo istraživanje provedeno je u SAD-u na općoj nedijabetičnoj populaciji ispitanika starijih od 45 godina. Na temelju vrijednosti hsCRP-a < 1 mg/L i > 3 mg/L autori su u susjednu nižu ili višu FRS rizičnu kategoriju reklasificirali 67% žena i 64% muškaraca (210). Kao i u slučaju reklasifikacije na temelju UZV kriterija, koju smo proveli u našem istraživanju, opravdanost reklasifikacijskih postupaka argumentirano se može provjeriti jedino višegodišnjim praćenjem incidencije CVD-a.

Određivanjem Pearsonovog korelacijskog koeficijenta ustanovljena je slaba značajna pozitivna povezanost BMI-a (globalni pokazatelj uhranjenosti) i WC-a (indikator abdominalne debljine) s CIMT-om, VM-om i PS-om. Također, detektirali smo značajnu pozitivnu korelaciju navedenih antropometrijskih pokazatelja s ß, a negativnu s DC-om, što može upućivati na povezanost stanja uhranjenosti s funkcionalnim osobinama stijenki karotidnih arterija. U znanstvenoj literaturi uglavnom su prikazani slični rezultati. Najviše je proučavana veza indikatora pretilosti sa CIMT-om, a uobičajen je nalaz pozitivne korelacije (254, 255). U istraživanju provedenom na indijskoj populaciji mladih ljudi (17 – 25 godina)

autori su detektirali jaku korelaciju BMI-a i WC-a s arterijskom krutošću (256), a slični su rezultati Rodrigueza i sur. na populaciji odraslih zdravih te hipertenzivnih i dijabetičnih ispitanika (255). U različitim istraživanjima, pa i navedenima, istraživači su se koristili različitim dijagnostičkim postupcima/parametrima za procjenu arterijske krutosti. Kod osoba srednje dobi s dijabetesom tipa 2 Dahlen i sur. utvrdili su da je u komparaciji s WC-om, mjerenje sagitalnog dijametra abdomena prediktivnije za razvoj arterijske krutosti (252).

Ograničenje je studije dizajn istraživanja kao presječnog, a veći uzorak ispitanika omogućio bi bolje zaključke. Dislipidemija, odnosno hiperkolesterolemija, kao jedan od četiriju glavnih rizičnih faktora za aterosklerozu, u ovom istraživanju nije formulirana kroz posebnu skupinu ispitanika zbog uloge LDL kolesterola u patogenezi aterosklerotskog procesa koja je nedvojbeno vrlo značajna, ali vjerojatno vrlo slična u prisutnosti različitih rizičnih faktora. Osim toga, u usporedbi s drugim ispitivanim rizičnim faktorima, kod ispitanika nije bilo moguće utvrditi približno vrijeme početka patološki povišenih vrijednosti LDL-a, a time i trajanje rizika.

Kod ispitanika sa šećernom bolešću i arterijskom hipertenzijom nije uzet u obzir dosadašnji intenzitet bolesti niti razina uspješnosti dosadašnje medikamentozne kontrole bolesti. S obzirom na minimalno trajanje dijabetesa od 5 godina, hemoglobin A1c ne daje dovoljno relevantan podatak o tome. U dijabetičnu skupinu ispitanika uključeno je više osoba koje prema aktualnim terapijskim smjernicama za tretman prehipertenzivnih vrijednosti krvnog tlaka kod dijabetičnih bolesnika (192) u medikamentoznoj terapiji imaju antihipertenziv u maloj dozi, a do istraživanja (anamnestički te u dostupnoj medicinskoj dokumentaciji) i pri aktualnom mjerenju krvnog tlaka kod njih nisu zabilježene hipertenzivne vrijednosti krvnog tlaka. Ranijim istraživanjima učinka nekih od tradicionalnih antihipertenzivnih lijekova utvrđeno je da reduciraju krutost arterijske stijenke uglavnom smanjenjem srednjeg arterijskog tlaka te na temelju toga ne bi trebali bitno utjecati na UZV rezultate ispitivanja utjecaja dijabetesa na arterijsku stijenku (118). Zbog do sada ipak još nedovoljnih spoznaja, nisu mogli biti uzeti u obzir potencijalno drugačiji utjecaji različitih antihipertenzivnih medikamenata u dugotrajnijoj terapiji na strukturne ili funkcionalne promjene stijenki velikih elastičnih arterija, osobito u fazi supkliničke arterioskleroze. Kod većine ispitanika tijekom višegodišnjeg antihipertenzivnog liječenja korišteni su medikamenti iz različitih skupina u monoterapiji ili politerapiji.

S obzirom na to da je jedan od ispitivanih čimbenika rizika pušenje cigareta, kod ispitanika nepušača (uključujući i ispitanike iz kontrolnih skupina) nije uzeto u obzir pasivno pušenje cigareta.

U mnogo studija s CIMT-om prepoznata je bitna razlika UZV mjerenja između više istraživača – sonografičara uključenih u istraživanje i zbog toga značajan utjecaj na zaključke (257). U našem istraživanju ta pogreška je izbjegnuta, s obzirom na to da je UZV mjerenja proveo jedan istraživač. Prema istom principu kao u našem istraživanju, i u svim ranijim publiciranim istraživanjima mjerenje CIMT-a provodilo se iz multiplih kutova ili na više lokacija što prema Naqvi i sur. omogućava bolju detekciju asimetrične prirode ateroskleroze nego mjerenje samo na jednom mjestu (242).

Potencijalno ograničenje UZV aparata korištenog u istraživanju je u načinu mjerenja CIMT-a, gdje zbog tehničkih karakteristika aparata nije moglo biti izvedeno semiautomatsko mjerenje. Neke recentne studije, međutim, i dalje koriste standardizirani manualni pristup, koji može biti pouzdan kao i semiautomatsko mjerenje (141, 161, 217, 218). U međusobnoj usporedbi semiautomatska tehnika tendira većim rezultatima CIMT-a nego manualna tehnika (141, 161). Ranijim istraživanjima postavljeni su normativi vrijednosti CIMT-a korištenjem manualne tehnike, stoga Stein i sur. u istraživanjima gdje se planira komparacija rezultata preporučuje isti način mjerenja CIMT-a (100). Semiautomatska tehnika zahtijeva manje vremena, smatra se preciznijom, ali se preporučuje kod visokokvalitetnih UZV prikaza i manje iskusnim sonografičarima (100). Slično je mišljenje i O'Leary i sur. da u situacijama manje jasnog prikaza graničnih linija intime i medije prema lumenu i adventiciji manualna metoda može biti superiornija (257). S druge strane, semiautomatsko mjerenje kod manjeg dijela ispitanika u ovom istraživanju ne bi bilo moguće adekvatno učiniti zbog blagog tortuoziteta završnog dijela CCA, jer je za semiautomatsko mjerenje potrebno jasno prikazati ravni segment arterijske stijenke duljine najmanje 10 mm (136). Kako je provedeno i u našem istraživanju, Magnussen i sur. u svom su istraživanju manualno mjerili CIMT te sistolički i dijastolički dijametar CCA u svrhu određivanja DC-a (202).

Kod prikaza pokretnih struktura novijim generacijama UZV aparata automatski se u M-prikazu mogu odrediti dimenzije ispitivanih struktura, što tehničke mogućnosti našeg UZV aparata nisu dopuštale. Glavni problem mjerenja u M-prikazu otežano je određivanje linije medija-adventicija (258), što redovno rezultira značajno većim rezultatima izmjerenog dijametra nego kod mjerenja u B-prikazu (165). U ovom istraživanju mjerenje oscilacija

širine lumena karotidnih arterija učinjeno je u B-prikazu, što je značajno produžilo vrijeme svakog UZV pregleda. Prednost B-prikaza prema M-prikazu je bolji prikaz strukture arterijske stijenke uz mogućnost uvećanja slike pri mjerenju, te mogućnost pretraživanja prethodno pohranjenih snimaka radi eventualne korekcije izmjerenih vrijednosti (161, 200, 202). Cuadrado Godia i sur. mišljenja su da UZV mjerenje sistoličkog i dijastoličkog promjera karotidnih arterija može biti pouzdano i u B-prikazu i u M-prikazu, ali su utvrdili da i nebitne razlike u mjerenjima dijametra između dvaju sonografičara mogu imati veliki učinak na izračun funkcionalnih svojstava arterija i dovesti do nepuzdanih rezultata (165). Kanters i sur. usporedili su rezultate mjerenja strukturnih i funkcionalnih UZV markera supkliničke arterioskleroze karotidnih arterija i zaključili da su mjerenja u B-prikazu i M-prikazu prihvatljiva, da je varijabilnost mjerenja manja ako je mjerenje provedeno na obje strane te od strane jednog, a ne više sonografičara (258), kako je provedeno i u našem istraživanju.

Zbog tehničke nemogućnosti neinvazivnog mjerenja krvnog tlaka nad karotidnim arterijama, u kalkulaciju funkcionalnih UZV parametara su, zajedno s izmjerenim vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog karotidnog dijametra, uvrštene vrijednosti krvnog tlaka izmjerene nad brahijalnim arterijama (na nadlakticama). U svim dosadašnjim sličnim istraživanjima ta je pogreška prepoznata, ali nije mogla biti izbjegnuta (178).

7. ZAKLJUČCI

UZV pregledom karotidnih arterija osoba bez kliničkih manifestacija aterosklerotske bolesti mogu se detektirati strukturne i funkcionalne promjene arterijske stijenke koje odgovaraju supkliničkoj arteriosklerozi.

Svi strukturni UZV parametri karotidnih arterija (debljina stijenke, vaskularna masa, površina poprečnog presjeka stijenke, omjer debljine stijenke i lumena), pokazuju najveću patološku arteriosklerotsku alteraciju kod ispitanika s dijabetesom (u odnosu na hipertenzivne ispitanike i pušače cigareta).

Funkcionalni UZV pokazatelji karotidne stijenke upućuju na značajno smanjenje elastičnosti i povećanje krutosti kod hipertenzivnih i dijabetičnih ispitanika. Od funkcionalnih UZV testova koeficijent rastezljivosti (DC) i indeks krutosti (ß) arterijske stijenke imaju najbolju prediktivnu vrijednost za supkliničku karotidnu aterosklerozu.

Značajnost negativnog utjecaja pušenja cigareta na svojstva karotidne arterijske stijenke u supkliničkoj fazi arterioskleroze kod žena nije utvrđena, dok je utjecaj pušenja cigareta na smanjenje elastičnosti i povećanje krutosti arterijske stijenke utvrđen kod muškaraca i u odsutnosti značajnih razlika u strukturnim UZV parametrima.

Proces remodeliranja karotidnih arterija u prisutnosti različitih CVRF-a nije identičan.

Svim UZV testovima supkliničke arterioskleroze utvrđene su značajne spolne razlike u smislu izraženijih arteriosklerotskih promjena kod muškaraca. U oba spola UZV markeri supkliničke arterioskleroze pokazuju značajnu pozitivnu povezanost s dobi, neovisno o prisutnosti CVRF-a.

Vaskularna je dob procijenjena na temelju debljine stijenke karotidnih arterija kod ispitanika s CVRF-om, za razliku od ispitanika bez rizika, značajno veća od kronološke.

Pozitivna je povezanost stupnja procijenjenog CV rizika sa zadebljanjem karotidne arterijske stijenke i prisutnošću karotidnog aterosklerotskog plaka kao kriterijima supkliničke ateroskleroze. Dodavanjem UZV kriterija u procjenu individualnog CV rizika Framinghamskoj rizičnoj skali, značajna je proporcija reklasificiranih i to većim dijelom prema višim rizičnim kategorijama.

Prisutnost karotidnog aterosklerotskog plaka povezana je s većom razinom hsCRP-a, a kod ispitanika pušača utvrđena je povezanost serumske razine urata i homocisteina s UZV markerima supkliničke ateroskleroze.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Glavni cilj istraživanja bio je ispitati specifičnosti pojedinih strukturnih i funkcionalnih ultrazvučnih (UZV) pokazatelja supkliničke arterioskleroze u ovisnosti o najznačajnijim čimbenicima rizika za aterosklerozu, dobi i spolu. Dodatni cilj bio je ispitati eventualnu povezanost UZV markera supkliničke arterioskleroze s ljestvicama procjene kardiovaskularnog (CV) rizika i njihov mogući utjecaj na klasifikaciju pojedinaca u rizične kategorije.

ISPITANICI I METODE: U istraživanje, koje je dizajnirano kao presječno, bilo je uključeno 245 CV zdravih ispitanika (125 žena) raspona životne dobi između 32 i 59 godina, srednje dobi 49,5 godina. Odvojeno po spolu formirane su grupe ispitanika prema kriteriju prisutnosti jednog od triju CV rizičnih čimbenika (arterijska hipertenzija, dijabetes melitus tip 2, pušenje cigareta), te dvije kontrolne skupine ispitanika bez rizičnih čimbenika. Između formiranih skupina ispitanika nije bilo značajne dobne razlike. Na temelju UZV pregleda karotidnih arterija u B-prikazu detektirani su strukturni pokazatelji, a istovremenim mjerenjem krvnog tlaka i pulsatilnih oscilacija lumena izračunati su indeksi elastičnosti i krutosti arterijske stijenke.

REZULTATI: Debljina stijenke (CIMT), vaskularna masa, površina poprečnog presjeka stijenke i omjer debljina stijenke/lumen karotidnih arterija pokazuju najveću alteraciju u dijabetičnim skupinama, odnosno prema kontrolnim skupinama statistički su značajno promijenjeni u dijabetičnim i hipertenzivnim skupinama ($p < 0,001$). Koeficijent rastezljivosti (DC), koeficijent popustljivosti i ß indeks krutosti upućuju na smanjenje elastičnosti i povećanje krutosti karotidne stijenke kod dijabetičnih i hipertenzivnih ispitanika obaju spolova ($p < 0,001$). Između žena pušačica i kontrolne skupine nije utvrđena značajnost razlika UZV markera supkliničke arterioskleroze ($p > 0,05$), dok su kod muškaraca pušača DC i ß značajno različiti od rezultata kontrolne skupine ($p < 0,05$). Pozitivna je povezanost dobi i rezultata UZV testova kod ispitanika obaju spolova (Pearsonov koeficijent korelacije 0,472 – 0,608, $p < 0,001$). Između žena i muškaraca približno iste dobi utvrđena je značajna razlika ($p < 0,001$) u smislu izraženijih arteriosklerotskih promjena kod muškaraca. Korištenjem CIMT-a kao dodatnog kriterija u procjeni CV rizika Framinghamskom rizičnom skalom približno 70% žena reklasificirano je u višu, a oko 10% u nižu rizičnu kategoriju, a

korištenjem karotidnog aterosklerotskog plaka kao dodatnog kriterija iz više srednjerizične u kategoriju visokog rizika reklasificirano je oko 80% muškaraca.

ZAKLJUČAK: Ultrazvuk karotidnih arterija omogućava detekciju ranih strukturnih i funkcionalnih promjena arterijske stijenke koje odgovaraju supkliničkoj arteriosklerozi.

KLJUČNE RIJEČI: arterioskleroza; ateroskleroza; rizični faktori; karotidne arterije; ultrazvuk, Doppler;

9. SUMMARY

Carotid ultrasonography in the evaluation of subclinical arteriosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis

OBJECTIVES: The main objective of the research was to examine the specifics of individual structural and functional ultrasonography indicators of subclinical arteriosclerosis, depending on the most important risk factors for atherosclerosis, age and gender. An additional objective was to examine the possible relation of ultrasound markers of subclinical arteriosclerosis charts with assessment of cardiovascular (CV) risks and their possible impact on the classification of individuals into risk categories.

PARTICIPANTS AND METHODS: The study, designed as a cross-sectional study, included 245 CV healthy subjects (125 women) age ranging from 32 to 59 years; mean age was 49.5 years. Patients were distributed in gender groups according to the criteria of the presence of one of the three CV risk factors (hypertension, type 2 diabetes mellitus, cigarette smoking), and two control groups of patients without any risk factors. Significant age difference was not found in any of the formed groups. Carotid ultrasound examinations in the B-mode marked structural indicators. Simultaneous measurement of blood pressure and pulsatile fluctuation of lumen enabled the calculation of the elasticity index and the arterial wall stiffness.

RESULTS: Carotid intima-media thickness (CIMT), vascular mass, cross-sectional area and the ratio of wall thickness / lumen of the carotid arteries show the highest alteration in diabetic groups, i.e. according to the control groups these parameters were significantly altered in diabetic and hypertensive groups ($p < 0.001$) respectivelly. Distensibility coefficient (DC), compliance coefficient (CC) and beta stiffness index (β) indicate a reduction in elasticity and increase in the stiffness of the carotid wall material in diabetic and hypertensive subjects of both sexes ($p < 0.001$). A significant diference in ultrasound markers of subclinical arteriosclerosis has not been found in comparison of women smokers and control groups ($p > 0.05$), while in male smokers DC and ß are significantly different than in the control group ($p < 0.05$). There is a positive correlation between age and the results of ultrasound tests in the subjects of both sexes (Pearson correlation coefficient from 0.472 to 0.608, $p < 0.001$). A significant diference has been found when comparing women and men of the same age in

terms of pronounced arteriosclerosis change, wich is higher in men ($p < 0.001$). Introducing CIMT as the additional criteria in assessing CV risk by Framingham Risk Score led to reclassification of approximately 70% of women to a higher, and about 10% in a lower risk category. The use of carotid atherosclerotic plaque as an additional criteria led to reclassification of approximately 80% of men from medium-risk category to the high risk category.

CONCLUSION: Carotid ultrasonography enables early detection of structural and functional alterations of the arterial wall material that match subclinical arteriosclerosis.

KEY WORDS: arteriosclerosis; atherosclerosis; risk factors; carotid arteries; ultrasonography, Doppler;

10. LITERATURA

1. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, i sur. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2010;56:2182-99.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, i sur. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2009;119(3):e21-e181.
3. Singh RB, Mengi SA, Xu Y-J, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. Exp Clin Cardiol 2002;7(1):40-53.
4. Legein B, Temmerman L, Biessen EAL, Lutgens E. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. Cell Mol Life Sci 2013;70(20):3847-69.
5. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26.
6. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012;32:2045-51.
7. Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. Curr Opin Hematol 2007;14(1):55-61.
8. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol 2006;47:13-8.
9. Hegele RA. The patogenesis of atherosclerosis. Clin Chim Acta.1996;246(1-2):21-38.
10. Stary HC, Chandler AB, Glagov SV, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, i sur. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1994;89:2462-78.
11. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, i sur. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995;92:1355-74.
12. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, i sur. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.

Executive summary: heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125:188-97.

13. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, i sur. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics 2014 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2014;129:e28-e292. doi:10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
14. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. Eur Heart J 2013;34:3028-34.
15. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository, Mortality and global health estimates: Life expectancy. (30 August 2013): WHO; 2013.
16. Perk J, DeBacker G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, i sur. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2012;33:1635-701.
17. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, i sur. (2012). European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis.
18. Hrabak-Žerjavić V, Šerić V, Kralj V, Silobrčić-Radić M. Epidemiologija moždanog udara. Medicus 2001;10(1):7-12.
19. Kadojić D, Babuš V, Trkanjec Z, Kadojić M, Mihaljević I, Dikanović M. Mortality of cerebrovascular diseases in Croatia – 1958-1997. Coll Antropol 2005;29(1):121-5.
20. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, i sur. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation 2011;123(8):933-44.
21. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, i sur. On behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee and Stroke Council. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. Stroke 2013;44:2361-75.
22. Howard G, Goff DC. Population shifts and the future of stroke: forecasts of the future burden of stroke. Ann N Y Acad Sci 2012;1268:14-20.

23. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, i sur. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003;290:898-904.
24. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, i sur. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:517-84.
25. Smith SC, Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O, i sur. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention. A scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. Circulation 2004;109:3112-21.
26. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, i sur. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. Circulation 2010;121:586-613.
27. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, i sur. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. Circulation. 2006;113:791-8.
28. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, i sur. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. JAMA 1999;282:2012-8.
29. Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS, Murabito JM, Wolf PA, Hayes MK, i sur. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. J Am Geriatr Soc 2005;53:1944-50.
30. Mensah GA, Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ. Major coronary risk factors and death from coronary heart disease: baseline and follow-up mortality data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). Am J Prev Med 2005;29(suppl 1): 68-74.
31. Daviglus ML, Stamler J, Pirzada A, Yan LL, Garside DB, Liu K, i sur. Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality. JAMA 2004;292:1588-92.
32. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. Hypertension 2005;46:280-6.

33. Nielsen WB, Vestbo J, Jensen GB. Isolated systolic hypertension as a major risk factor for stroke and myocardial infarction and an unexploited source of cardiovascular prevention: a prospective population-based study**.** J Hum Hypertens 1995;9(3):175-80.
34. Franklin SS, Larson MG, Khan SA,Wong ND, Leip EP, Kannel WB, i sur. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. Circulation 2001;103:1245-9.
35. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. Arch Intern Med 2007;167:1145–51.
36. National Diabetes Information Clearinghouse. National diabetes statistics. Available at: http://www.diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index.htm. Accessed November 1, 2007.
37. World Health Organization. Jakab Z. Delivering for diabetes in Europe. 8 December 2010. Brussels, Belgium.
38. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. Lancet 2006;368(9529):29-36.
39. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, i sur. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke 2001;32:280-99.
40. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease. Mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34:509-15.
41. US Department of Health and Human Services. 2004 Surgeon General's Report—The Health Consequences of Smoking. Atlanta, Ga: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004. Available at: http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_2004/index.htm. Accessed October 29, 2006.
42. Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, Boyko V, Matetzky S, Shotan A, i sur. Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. Arch Intern Med 2003;163:2301-5.
43. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial

infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ 1998;316:1043-7.

44. US Department of Health and Human Services. Fact Sheet: Health Effects of Cigarette Smoking. Atlanta, Ga: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; updated January 2008. Accessed March 13, 2008.
45. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010;8:917-32.
46. Karttunen V, Alfthan G, Hiltunen L, Rasi V, Kervinen K, Kesaniemi YA, i sur. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. Eur J Neurol 2002;9:625-32.
47. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. BMJ 1997;315:973-80.
48. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, i sur. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. Int J Epidemiol 2003;32:563-72.
49. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, i sur. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke 2003;34:623-31.
50. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, Freire de Concalves A, Inzitari D, i sur. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. J Epidemiol Community Health 2002;56(suppl 1):19-24.
51. Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, Tracy RP, Orchard T, Fried LP, i sur. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: the Cardiovascular Health Study. J Am Geriatr Soc 2004;52:1639-47.
52. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. Atherosclerosis 2008;196:489-96.
53. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. Hypertension 2008;52:818-27.
54. Vasan RS, Massaro JM, Wilson PW, Seshadri S, Wolf PA, Levy D, i sur. Antecedent blood pressure and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. Circulation 2002;105:48-53.

55. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. J Hypertens 2009;27:963-75.
56. Poljičanin T, Džakula A, Musić Milanović S, Šekerija M, Ivanković D, Vuletić S. The changing pattern of cardiovascular risk factors: the CroHort Study. Coll Antropol 2012;36(suppl.1):9-13.
57. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
58. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes and Prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
59. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, i sur. Smoking Prevalence and Cigarette Consumption in 187 Countries, 1980-2012. JAMA 2014;311(2):183-92. doi:10.1001/jama.2013.284692.
60. Blackwell D, Lucas J, Clarke T. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2012. Vital Health Stat 10. 2014;260:1-161.
61. Padjen I, Dabić M, Glivetić T, Biloglav Z, Biočina-Lukenda D, Lukenda J. The analysis of tobacco consumption in Croatia--are we successfully facing the epidemic? Cent Eur J Public Health 2012;20(1):5-10.
62. Samardžić S, Vuletić G, Tadijan D. Five-year cumulative incidence of smoking in adult croatian population: the CroHort Study. Coll Antropol 2012;36(suppl.1):99-103.
63. Tolonen H, Keil U, Ferrario M, Evans A. Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. Int J Epidemiol 2005;34(1):181-92.
64. Toth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. J Clin Lipidol 2012;6(4):325-30.
65. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. N Engl J Med 2001;345:479-86.
66. Nieto FJ, Alonso J, Chambless LE, Zhong M, Ceraso M, Romm FJ, i sur. Population awarness and control of hypertension and hypercholesterolemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Arch Intern Med 1995;155:677-84.

67. Franse LV, Di Bari M, Shorr RI, Resnick HE, van Eijk JTM, Bauer DC, i sur. Type 2 diabetes in older well-functioning people: who is undiagnosed? data from the Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetes Care 2001;24:2065-70.
68. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, i sur. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. Diabetes Care 2009;32:287-94.
69. Norhammar A, Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, i sur. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. Lancet 2002;359:2140-4.
70. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, i sur. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med 2008;359:2105-20.
71. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, i sur. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med 2010;363:2211-9.
72. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart 2012;98:177-84.
73. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. JAMA. 2006;295:1549-55.
74. Betriu-Bars A, Fernandez-Giraldez E. Carotid ultrasound for the early diagnosis of atherosclerosis in chronic kidney disease. Nefrologia 2012;32(1):7-11.
75. Lauer MS. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk. JAMA 2007;297:1376-8.
76. Kozlov S, Balachonova T, Machmudova H, Tripoten M, Andreevskaya M, Rogoza A, i sur. Carotid atherosclerosis, endothelial disfunction, and arterial stiffness in young and midle-aged men with coronary artery disease. Int J Vasc Med 2012;950130. Published online 2012 Feb 28. doi:10.115/2012/950130.
77. Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? Eur Heart J 2009;30:1027-9.
78. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch A, Fornage M, George MG, Howard G, i sur. On behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes and Research, and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the

decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke Published online December 5, 2013. doi:10.1161/01.str.0000437068.30550.cf.

79. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.
80. Song YM, Cho HJ. Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking: a cohort study in Korean men. Stroke 2008;39:2432.8.
81. Mackay DF, Irfan MO, Haw S, Pell JP. Meta-analysis of the effect of comprehensive smoke-free legislation on acute coronary events. Heart 2010;96:1525-30.
82. World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916.
83. O'Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: with the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:58-60.
84. Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. Circulation 2012;125:987-95.
85. Artero EG, Espańa-Romero V, Lee DC, Sui X, Church TS, Lavie CJ, i sur. Ideal cardiovascular health and mortality: Aerobics Center Longitudinal Study. Mayo Clin Proc 2012;87:944-52.
86. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. N Engl J Med 2000;343:16-22.
87. Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. Circulation 2006;114:160-7.
88. Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, Djousse L, Mukamal KJ, Siscovick D. Lifestyle risk factors and new-onset diabetes mellitus in older adults: the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med 2009;169:798-807.
89. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991;83:356-62.

90. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, i sur. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. Can J Cardiol 2009;25(10):567-79.
91. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: Can We, Does It Matter, and Should We? J Am Coll Cardiol 2010;56:98-105.
92. Lackland DT, Elkind MSV, D'Agostino R, Sr, Dhamoon MS, Goff DC, Jr, Higashida RT, i sur. Inclusion of Stroke in Cardiovascular Risk Prediction Instruments: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2012;43:1998-2027.
93. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA 2007;297:611-9.
94. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. Circulation 2008;118:2243-51.
95. Raiko JRH, Magnussen CG, Kivimäki M, Taittonen L, Laitinen T, Kähönen M, i sur. Cardiovascular risk scores in the prediction of subclinical atherosclerosis in young adults: Evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17(5):549-55.
96. Juonala M, Kähönen M, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, i sur. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Eur Heart J 2008;2:1198-206.
97. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, i sur. Estimation often-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987-1003.
98. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, i sur. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159-219.
99. Nambi V**,** Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, i sur. Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary

Heart Disease Risk. The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. JACC 2010; 55:1600-7.

100. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, i sur. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:93-111.
101. Groenewegen KA, Den Ruijter HM, Pasterkamp G, Polak JF, Bots ML, Peters SAE. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. Eur J Prev Cardiol 2047487314566999, first published on January 21, 2015.
102. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr, Gibbons R, i sur. 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;63(25_PA). doi:10.1016/j.jacc.2013.11.005.
103. Robinson JG, Fox KM, Bullano MF, Grandy S; SHIELD Study Group. Atherosclerosis profile and incidence of cardiovascular events: a population-based survey. BMC Cardiovasc Disord 2009;15:9-46. doi:10.1186/1471-2261-9-46.
104. Sillesen H, Falk E. Why not screen for subclinical atherosclerosis? Lancet 2011;378:645-6.
105. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD,Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, i sur. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. JACC Cardiovasc Imaging 2009;2(6):675-88.
106. Budolf MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Moler TP, Tseng PH, i sur. Long-term prognosis associated with coronary calcification. Observations from a registry of 25,253 patients. J Am Col Cardiol 2007;49:1860-70.
107. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, i sur. Coronary artery calcification compared with carotis intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Arch Intern Med 2008;168:1333-9.
108. Detrano R**,** Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, i sur. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med 2008;358:1336-45.

109. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, i sur. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. J Am Coll Cardiol Img 2009;2:692-700.
110. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, Gransar H, Guerra M, Lepor N, i sur. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. J Am Soc Echocardiogr 2010;23:809-15.
111. Preis SR, Hwang SJ, Fox CS, Massaro JM, Levy D, Hoffmann U, i sur. Eligibility of individuals with subclinical coronary artery calcium and intermediate coronary heart disease risk for reclassification (from the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 2009;103:1710-5.
112. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all cause mortality. Radiology 2003;228:826-33.
113. Johnson KM, Dowe DA, Brink JA. Traditional clinical risk assessment tools do not accurately predict coronary atherosclerotic plaque burden: a CT angiography study. Am J Roentgenol 2009;192:235-43.
114. Khandelwal P, Kumar K, Singh BK, Singh RP. A review on medical image modalities. International Journal of Computer Science and Management Research 2012;1(4):844-53.
115. Shung KK. Diagnostic ultrasound: past, present, and future. J Med Biol Eng 2011;31(6):371-4.
116. Kremkau FW. Doppler color imaging. Principles and instrumentation. Clin Diagn Ultrasound 1992;27:7-60.
117. Hill CR, Bamler JC, ter Haar GR. Physical principles of medical ultrasonics, 2nd Edition. John Wiley & Sons, January 2004.
118. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007;34:665-71.
119. Bortolotto LA**,** Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S, Girerd X. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries**.** Hypertension 1999;34:889-92**.**
120. Hanon O, Luong V, Mourad JJ, Bortolotto LA, Jeunemaitre X, Girerd X. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans. Hypertension 2001;38:1185-9.

121. Touboul PJ, Labreuche J, Bruckert E, Schargrodsky H, Prati P, Tosetto A, i sur. HDL-C, triglycerides and carotid IMT: A meta-analysis of 21,000 patients with automated edge detection IMT measurement. Atherosclerosis 2014;232:65-71.
122. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, et al. Increased carotid artery intima-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. Circulation 1998;98:1504-9.
123. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. Swiss Med Wkly 2012;142:w13705. doi:10.4414/smw.2012.13705.
124. Bia D, Zocalo Y, Farro I, Torrado J, Farro F, Florio L, i sur. Integrated evaluation of age-related changes in structural and functional vascular parameters used to assess arterial aging, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular risk in Uruguayan adults: CUiiDARTE Project. Int J Hypertens 2011. doi:10.4061/2011/587303.
125. Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, Pencina KM, Brown LS, Wolf PA, i sur. Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT. Ultrasound Med 2010;29(12):1759–68.
126. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Buehler A, von Kegler S, Markus HS, i sur. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. Stroke 2004;35(9):2150-4.
127. Bartels S, Franco AR, Rundek T. Carotid intima-media thickness (cIMT) and plaque from risk assessment and clinical use to genetic discoveries. Perspective in medicine 2012;9:139-45. doi:10.1016/j.permed.2012.01.006.
128. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, i sur. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence on hypertension and atherosclerosis: comparision between occidental and Chinese communities. Am J Pathol 1991;139:1119-29.
129. Wilson PWF, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, i sur. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. N Engl J Med 1997;337:516-22.
130. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, i sur. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. Stroke 1999;30:841-50.

131. Espeland MA, Tang R, Terry JG, Davis DH, Mercuri M, Crouse JR III. Associations of risk factors with segment specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. Stroke 1999;30:1047-55.
132. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, i sur. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-prikaze ultrasound. ARIC Investigators. Stroke 1993;24:1297-304.
133. Crouse JR 3rd. Thematic review series: Patient-oriented research. Imaging atherosclerosis: state of the art. J Lipid Res 2006;47:1677-99.
134. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation 2007;115:459-67.
135. Belhassen L, Carville C, Pelle G, Monin JL, Teiger E, Duval-Moulin AM, i sur. Evaluation of carotid artery and aortic intima-media thickness measurements for exclusion of significant coronary atherosclerosis in patients scheduled for heart valve surgery. J Am Coll Cardiol 2001;39:1139-44.
136. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, i sur. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). Cerebrovasc Dis 2007;23:75-80.
137. Espeland MA, O'Leary DH, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2005;6(1):3. doi:10.1186/1468-6708-6-3.
138. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. Int J Clin Prac 2008;62(8):1246-54.
139. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:1282-92.
140. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, i sur. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. Circulation 2001;103:934-40.
141. Alipour M, Masri D, Mofazzali A, Chitsazan M. Carotid artery intima-media thickness in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Arch Cardiovasc Image 2013;1:26-30.

142. Kawai T, Ohishi M, Takeya Y, Onishi M, Ito N, Oguro R, i sur. Carotid plaque score and intima media thickness as predictors of stroke and mortality in hypertensive patients. Hypertens Res 2013; 36:902-9. doi:10.1038/hr.2013.61.
143. Johnsen SH**,** Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. Curr Cardiol Rep 2009;11(1):21-7.
144. Wyman RA, Mays ME, McBride PE, Stein JH. Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. Vasc Med 2006;11:123-30. doi:10.1191/1358863x06vm666ra.
145. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, i sur. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. Atherosclerosis 2011;219(2):917-24.
146. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. Atherosclerosis 2012;220(1):128-33.
147. Novo S, Visconti CL, Amoroso GR, Corrado E, Novo G. Asymptomatic carotid lesions add to cardiovascular risk prediction. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17:514-8.
148. Karim R, Hodis HN, Detrano R, Liu CR, Liu CH, Mack WJ. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. Am J Cardiol 2008;102:825-30.
149. Baldassarre D**,** Amato M, Pustina L, Castelnuovo S, Sanvito S, Gerosa L, i sur. Measurement of carotid intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. Atherosclerosis 2007**;**191:403-8.
150. Humphrey JD. Mechanisms of arterial remodeling in hypertension: coupled roles of wall shear and intramural stress. Hypertension 2008;52:195-200.
151. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Haudenschild CC, Clarijs RJG, Becker AE. The relation of arterial geometry with luminal narrowing and plaque vulnerability: the remodeling paradox. J Am Coll Cardiol 1998;32:655-62.
152. Sharrett AR, Ding J, Criqui MH, Saad MF, Liu K, Polak JF, i sur. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in the associations with subclinical atherosclerosis: The Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis 2006;186:441-7.
153. Blacher J, Safar ME. Large-artery stiffness, hypertension, and cardiovascular risk in older patients. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2:450-5.

154. Laurent S, Ai T, Boutouyrie P. Pulse pressure reduction and cardiovascular protection. J Hypertens Suppl 2006;24(3):S13-8.
155. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, i sur. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. Circulation 2003;108:2230-5.
156. Eigenbrodt ML, Bursac Z, Tracy RE, Mehta JL, Rose KM, Couper DJ. B-prikaze ultrasound common carotid artery intima-media thickness and external diameter: cross-sectional and longitudinal associations with carotid atherosclerosis in a large population sample. Cardiovasc Ultrasound 2008;5:6-10. doi:10.1186/1476-7120-6-10.
157. Haluska BA, Jeffriess L, Brown J, Downey M, Carlier SG, Marwick TH. Derivation of the distensibility coefficient using tissue Doppler as a marker of arterial function. Clin Sci 2008;114:441-7.
158. Juo S, Rundek T, Liu H, Cheng R, Lan M, Huang JS, i sur. Heritability of carotid artery distensibility in Hispanics the Nothern Manhattan Family Study. Stroke 2005;36:2357-61.
159. Nunez F, Martinez-Costa C, Sanchez-Zahonero J, Morata J, Chorro FJ, Brines J. Carotid artery stiffness as an early marker of vascular lesions in children and adolescents with cardiovascular risk factors. Rev Esp Cardiol 2010;63:1253-60.
160. Myers CW, Farquhar WB, Forman DE, Williams TD, Dierks DL, Taylor A. Carotid distensibility characterized via the isometric exercise pressor response. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;283:2592-8.
161. Prado SS, Ribeiro ML, Cardoso GP, Bousquet-Santos K, Velarde LG, Nobrega AC. Carotid artery structural and functional evaluation in relatives of type 2 diabetic patients. Arq Bras Cardiol 2009;92:186-92.
162. Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: A population study. Hypertension 2000;35:637-42.
163. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I. Aging arteries: A „set up“ for vascular disease. Circulation 2003;107:139-46.
164. Lovett JK, Howard SC, Rothwell PM. Pulse pressure is independently associated with carotid plaque ulceration. J Hypertension 2003;21:1669-76.
165. Cuadrado Godia E, Madhok R, Pittman J, Trocio S, Ramas R, Cabral D, i sur. Carotid Artery Distensibility. J Ultrasound Med 2007;26(9):1157-65.

166. Charvat J, Chlumsky J, Zakovicova E, Kvapil M. Common carotid artery intima-media thickness is not increased but distensibility is reduced in normotensive patients with type 2 diabetes compared with control subjects. J Int Med Res 2010;38:860-9.
167. Liang YL, Shiel LM, Teede H, Kotsopoulos D, McNeil J, Cameron JD, i sur. Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function. Hypertension 2001;37:6-11.
168. Yamagishi T, Kato M, Koiwa Y, Hasegawa H, Kanai H. Usefulness of measurement of carotid arterial wall elasticity distribution in detection of early-stage atherosclerotic lesions caused by cigarette smoking. J Med Ultrasonics 2006;33:203-10.
169. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, i sur. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. Circulation 2006;13:657-63.
170. Kullo IJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. J Am Coll Cardiol 2007;49:1413-26.
171. Agrawal N, Singh SK, Singh N, Kalra S, Khare S, Batra P. Oxidation of LDL: Role in Atherosclerosis. The Internet Journal of Geriatrics and Gerontology 2009;6:1.
172. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Iokaemidis N, Aggeli C, i sur. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. Circulation 2005;112:2193-200.
173. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Nikowitsch R, i sur. Inflammation and carotid artery – Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). Circulation 2005;111:2203-9.
174. Shulze Horn C, Ilg R, Sander K, Bickel H, Briesenick C, Hemmer B, i sur. High-sensitivity C-reactive protein at different stages of atherosclerosis: results of the INVADE study. J Neurol 2009;256(5):783-91.
175. Jefferis BJ, Lowe GD, Welsh P, Rumley A, Lawlor DA, Ebrahim S, i sur. Secondhand smoke (SHS) exposure is associated with circulating markers of inflammation and endothelial function in adult men and women. Atherosclerosis 2010;208:550–6.
176. Devaraj S, Rogers J, Jialal I. Statins and biomarkers of inflammation. Curr Atheroscler Rep 2007;9:33-41.
177. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Mezzani A, Novo G, i sur. The predictive role of C-reactive protein in patients with hypertension and subclinical atherosclerosis. Intern Med J 2009;39:539-45.

178. Shroff GR, Cen YY, Duprez DA, Bart BA. Relationship between carotid artery stiffness index, BNP and high-sensivity CRP. J Hum Hypertens 2009;23(12):783-7. doi:10.1038/jhh.2009.17.
179. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. J Am Coll Cardiol 2006;48:33-46.
180. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, i sur. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertension 2009;27:2121-58.
181. McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL, Hung J. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening: the Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). Circulation 1999;99:2383-8.
182. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, i sur. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. Stroke 2003;34:632-6.
183. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev 2009;4:CD006612.
184. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, i sur. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. JAMA 2010;303:2486-94.
185. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, i sur. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. Arch Intern Med 2010;170:1622–31.
186. Coutinho TD, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy PF 2nd, Kullo IJ, i sur. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. Am J Hypertens 2007;20:83-9.
187. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Nagai R, Yamakodo M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1038-44.
188. Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, McGovern PG, Nieto FJ. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities. Ann Epidemiol 1996;6:331-40.

189. Krishnan E, Pandya B, Chung L, Dabbous O. Hyperuricaemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis – data from a prospective observational cohort study. Arthritis Res Ther 2011;13(2):R66. doi:10.1186/ar3322.
190. Simon A, Chironi G, Levenson J. Performance of subclinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. Hypertension 2006;48:392-6.
191. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. Eur Heart J 2007;28:2967-71.
192. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, i sur. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28:1462-536.
193. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, i sur. The Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-72.
194. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, i sur. AHA Scientific Statement. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Circulation 2005;111:697-716.
195. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. Diabetes Care 2011;34:511-61.
196. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Kondo K, Matsushita K, i sur. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. Ultrasound Med Biol 2003;29:367-71.
197. Nagai Y, Kitagawa K, Yamagami H, Kondo K, Hougaku H, Hori M, i sur. Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes. Ultrasound Med Biol 2002;28(10):1239-43.
198. Ikeda N, Kogame N, Iijima R, Nakamura M, Sugi K. Carotid artery intima-media thickness and plaque score can predict the SYNTAX score. Eur Heart J 2012;33:113-9.
199. Yigit F, Sezgin AT, Demircan S, Tekin G, Erol T, Muderrisoglu H. Slow coronary flow is associated with carotid artery dilatation. Tohoku J Exp Med 2006;209:41-8.
200. Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, Pujia A. Carotid distension and distensibility impairment in individuals affected by familial combined hyperlipidemia. Atherosclerosis 2010;212:177-80.

201. Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Tanabe Y, Sugawara J, Aijsaka R, i sur. Effects of curcumin intake and aerobic exercise training on arterial compliance in postmenopausal women. Artery Res 2013;7:67-72.
202. Magnussen CG, Thomson R, Juonala M, Viikari JSA, Dwyer T, Raitakari OT, i sur. Use of B-prikaze ultrasound to examine preclinical markers of atherosclerosis. J Ultrasound Med 2011;30:363-9.
203. Belghazi J, El Feghali RN, Moussalem T, Rejdych M, Asmar RG. Validation of four automatic devices for self-measurement of blood pressure according to the International Protocol of the European Society of Hypertension. Vasc Health Risk Manag 2007;3:389-400.
204. Altunkan S, Ilman N, Kayatürk N, Altunkan E. Validation of the Omron M6 (HEM-7001-E) upper-arm blood pressure measuring device according to the International Protocol in adults and obese adults. Blood Press Monit 2007;12:219-25.
205. Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, Safar M, Mancia G, Laurent S. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients. J Am Coll Cardiol 1998;31:1064-73.
206. Scuteri A, Manolio TA, Marino EK, Arnold AM, Lakatta EG. Prevalence of specific variant carotid geometric patterns and incidence of cardiovascular events in older persons. J Am Coll Cardiol 2004;43:187-93.
207. Eigenbrodt ML, Bursac Z, Eigenbrodt EP, Couper DJ, Tracy RE, Mehta JL. Mathematical estimation of the potential effect of vascular remodelling/dilatation on B-prikaze ultrasound intima-media thickness. Q J Med 2004;97:729-37.
208. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. Am J Hypertens 2002;15:426-44.
209. Dijk JD, Algra A, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. Eur Heart J 2005;26:1213-20.
210. Cushman M, McClure LA, Howard VJ, Jenny NS, Lakoski SG, Howard G. Implications of increased C-reactive protein for cardiovascular risk stratification in black and white men and women in the US. Clin Chem 2009;55(9):1627-36.
211. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in Eastern Finnish men. J Int Med 1991;229:225-31.

212. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The Value of Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Cardiovascular Risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:182-5.
213. Sibal L, Agarwal SC, Home PD. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2011;4:23-34.
214. Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. Diabet Med 2006;23(6):609-16.
215. Chironi G, Gariepy J, Denarie N, Balice M, Megnien JL, Levenson J, i sur. Influence of Hypertension on Early Carotid Artery Remodeling. Thromb Vasc Biol. 2003;23:1460-4.
216. Stensland-Bugge E, Bønaa KH, Joakimsen O, Njølstad I. Sex Differences in the relationship of risk factors to subclinical carotid atherosclerosis measured 15 years later: The Tromso Study. Stroke 2000;31;574-81.
217. Mahmoud MZ. Effects of cigarettes smoking on common carotid arteries intima media thickness in current smokers. Ozean Journal of Applied Sciences 2012;5(4):259-69.
218. Mieczkovska J, Mosiewicz J, Sak J, Grzybowskii A, Terlecki P, Barud W, i sur. Effects of cigarette smoking, metabolic syndrome and dehydroepiandrosterone deficiency on intima-media thickness and endothelial function in hypertensive postmenopausal women. Med Sci Monit 2012;18(4):225-34.
219. Fan AZ, Paul-Labrador M, Merz CNB, Iribarren C, Dwyer JH. Smoking status and common carotid artery intima-medial thickness among middle-aged men and women based on ultrasound measurement: a cohort study. BMC Cardiovasc Disord 2006;6:42. doi:10.1186/1471-2261-6-42.
220. Kozakova M, Palombo C, Morizzo C, Højlund K, Hatunic M, Balkau B, i sur. (on behalf of the RISC Investigators). Obesity and carotid artery remodeling. Nutr Diabetes 2015;5:e177. doi:10.1038/nutd.2015.26 Published online 24 August 2015.
221. London GM, Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP. Cardiovascular risk in end-stage renal disease: vascular aspects. Nephrol Dial Transplant 2000;15(suppl 5):97-105.
222. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano AI, Laloux B, Laurent S. Carotid and Aortic Stiffness Determinants of Discrepancies. Hypertension 2006;47:371-6.
223. Gepner AD, Korcarz CE, Colangelo LA, Hom EK, Tattersall MC, Astor BC. Longitudinal Effects of a Decade of Aging on Carotid Artery Stiffness. The Multiethnic Study of Atherosclerosis. Stroke 2014;45:48-53.

224. Buljan K, Butković Soldo S, Jančuljak D, Kadojić D, Čandrlić M, Benšić M, i sur. Relationship between Age and Thickness of Carotid Arteries in a Population without Risk Factors for Atherosclerosis. Coll Antropol 2015;39(3):779-84.
225. Coll B, Betriu A, Feinstein SB, Valdivielso JM, Zamorano JL, Fernandez E. The Role of Carotid Ultrasound in Assessing Carotid Atherosclerosis in Individuals at Low-to-intermediate Cardiovascular Risk. Rev Esp Cardiol 2013;66:929-34. doi:10.1016/j.rec.2013.05.030.
226. Postley JE, Prez A, Wong ND, Gardin JM. Prevalence and distribution of sub-clinical atherosclerosis by screening vascular ultrasound in low and intermediate risk adults: the New York Physicians Study. J Am Soc Echocardiogr 2009;22:1145-51.
227. Denarie N, Gariepy J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Salomon J, i sur. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. Atherosclerosis 2000;148:297-302.
228. Chien CY, Liu CC, Po HL, Yen CH, Hou CJY, Kuo JY, i sur. The Relationship among Carotid Artery Remodeling, Cardiac Geometry, and Serum N-Terminal Pro–B-Type Natriuretic Peptide Level in Asymptomatic Asians: Sex-Differences and Longitudinal GEE Study. PLoS ONE 2015;10(7):e0131440. doi:10.1371/journal.pone.0131440.
229. Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. J Pathol 2007;211:157-72.
230. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. Hypertension 2000;35:1049-54.
231. Koskinen J, Magnussen CG, Viikari JS, Kähönen M, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, i sur. Effect of age, gender and cardiovascular risk factors on carotid distensibility during 6-year follow-up. The cardiovascular risk in Young Finns study. Atherosclerosis 2012;224(2):474-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.004.
232. Marlatt KL, Kelly AS, Steinberger J, Dengel DR. The influence of gender on carotid artery compliance and distensibility in children and adults. J Clin Ultrasound 2013;41:340-6.
233. Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, Smit AJ, i sur. (on behalf of the IMPROVE Study Group): Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events. J Am Coll Cardiol 2012;60(16):1489-99.
234. Eigenbrodt ML, Evans GW, Rose KM, Bursac Z, Tracy RE, Mehta JL, i sur. Bilateral common carotid artery ultrasound for prediction of incident strokes using intima-media

thickness and external diameter: an observational study. Cardiovasc Ultrasound 2013;15:11-22. doi:10.1186/1476-7120-11-22.

235. Kozakova M, Morizzo C, Bianchi C, Di Filippi M, Miccoli R, Paterni M, i sur. Glucose-related arterial stiffness and carotid artery remodeling: a study in normal subjects and type 2 diabetes patients. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(11):2362-6. doi:10.1210/jc.2014-2028.
236. Liao ZY, Peng MC, Yun CH, Lai YH, Po HL, Hou CJ, i sur. Relation of carotid artery diameter with cardiac geometry and mechanics in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Heart Assoc 2012;1:e003053. doi: 10.1161/JAHA.112.003053.
237. Godia EC, Madhok R, Pittman J, Trocio S, Ramas R, Cabral D, i sur. Carotid artery distensibility: a reliability study. J Ultrasound Med 2007;26:1157-65.
238. Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, Entrekin R, Garcia M, Falk E, i sur. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis. J Am Coll Cardiol Img 2012;5:681-9.
239. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaut E, Amarenco P; GENIC Investigators. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. Stroke 2005;36(8):1741-5.
240. Kadota A, Miura K, Okamura T, Fujiyoshi A, Ohkubo T, Kadowaki T, i sur. Collective Name: SESSA Research Group; Collective Name: NIPPON DATA80/90 Research Group. Carotid intima-media thickness and plaque in apparently healthy Japanese individuals with an estimated 10-year absolute risk of CAD death according to the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines 2012: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). J Atheroscler Thromb 2013;20(10):755-66.
241. Bard RL, Kalsi H, Rubenfire M, Wakefield T, Fex B, Rajagopalan S, i sur. Effect of carotid atherosclerosis screening on risk stratification during primary cardiovascular disease prevention. Am J Cardiol 2004;93:1030-2.
242. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. J Am Coll Cardiol Img 2014;7(10):1025-38. doi:10.1016/j.jcmg.2013.11.014.
243. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. N Engl J Med 2011;365:213-21.
244. Junyent M, Zambón D, Gilabert R, Núñez I, Cofán M, Ros E. Carotid atherosclerosis and vascular age in the assessment of coronary heart disease risk beyond the Framingham Risk Score. Atherosclerosis 2008;2:803-9.

245. Plantinga Y, Dogan S, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness measurement in cardiovascular screening programmes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:639-44.
246. Caliskan M, Guven A, Ciftci O, Gunday M, Barutcu I. Serum uric acid and carotid artery intima media thickness in patients with masked hypertension. Acta Cardiol 2014;69(4):417-23.
247. Bae JS, Shin DH, Park PS, Choi BY, Kim MK, Shin Mh, i sur. The impact of serum uric acid level on arterial stiffness and carotid atherosclerosis: the Korean Multi-Rural Communities Cohort study. Atherosclerosis 2013; 231(1):145-51. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.017.
248. Wijnands JM, Boonen A, van Sloten TT, Schram MT, Sep SJ, Koster A, i sur. Association between serum uric acid, aortic, carotid and femoral stiffness among adults aged 40-75 years without and with type 2 diabetes mellitus: The Maastricht Study. J Hypertens 2015;33:1642-50. doi:10.1097/HJH.0000000000000593.
249. Zawada AM, Rogacev KS, Hummel B, Berg JT, Friedrich A, Roth HJ, i sur. S-adenosylhomocysteine is associated with subclinical atherosclerosis and renal function in a cardiovascular low-risk population. Atherosclerosis 2014;234(1):17-22.
250. Catena C, Colussi G, Url-Michitsch M, Nait F, Sechi LA. Subclinical carotid artery disease and plasma homocysteine levels in patients with hypertension. J Am Soc Hypertens 2015;9(3):167-75.
251. Ren H, Chen G, Cai Q, Li Y, Han S, Li L. Risk factors for carotid artery distensibility in middle-aged and elderly hemodialysis patients. World J Emerg Med 2011;2(2):137-40.
252. Dahlén EM, Bjarnegård N, Länne T, Nystrom FH, Östgren CJ. Sagittal abdominal diameter is a more independent measure compared with waist circumference to predict arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes - a prospective observational cohort study. Cardiovascular Diabetol 2013;Mar 28;12:55. doi:10.1186/1475-2840-12-55.
253. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, i sur. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association.Circulation 2003;107(3):499-511.
254. Maher V, O'Dowd M, Carev M, Markham C, Byrne A, Hand E, i sur. Association of central obesity with early Carotid intima-media thickening is independent of that from other risk factors. Int J Obes (Lond) 2009;33(1):136-43. doi:10.1038/ijo.2008.254.

255. Rodriguez JIR, Marcos MAG, Alonso MCP, Conde CA, Sanchez ER, Ortiz LG, i sur. (for the Vasorisk group). Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. BMC Cardiovasc Disord 2012;12:3.
256. Vajiravelu S, Sengottaiyan A, Gurusamy S, Radhakrishnan S. Assessment of relationship between measures of obesity and arterial stiffness in young healthy adults. Trop J Med Res 2014;17:37-41.
257. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima–media thickness. Eur Heart J 2010;31:1682-9. doi:10.1093/eurheartj/ehq185.
258. Kanters SD, Elgersma OE, Banga JD, van Leeuwen MS, Algra A. Reproducibility of measurements of intima-media thickness and distensibility in the common carotid artery. Eur J Vasc Endovasc Surg 1998;16(1):28-35.

11. ŽIVOTOPIS

KRUNOSLAV BULJAN rođen je 24. veljače 1962. godine u Osijeku. Osnovnu školu završio je u Vuki, a srednju školu pohađanjem gimnazije „Sara Bertić“ i Centra za usmjereno obrazovanje „Braća Radić“ u Osijeku. Studij medicine u Osijeku Medicinskog fakulteta Sveučilišta Zagreb upisao je 1981. godine, a diplomirao 25. lipnja 1987. godine. Diplomski rad pod nazivom „Profesionalne bolesti na području općine Osijek u petogodišnjem razdoblju“ publiciran je u znanstvenom časopisu. Nakon pripravničkog staža u Medicinskom centru Našice državni ispit položio je 1989. godine. Tijekom sljedeće 4 godine radio je kao odjelni liječnik na Internom i Kirurškom odjelu Opće bolnice Našice. Nositelj je Spomenice domovinskog rata za sudjelovanje u Domovinskom ratu kao pripadnik 132. brigade HV. Specijalizaciju iz neurologije započeo je 1993. godine u KB-u Osijek, a nastavio u KBC-u Zagreb. Tijekom specijalizacije pohađao je stručni poslijediplomski studij kliničke neurologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Specijalistički ispit položio je 1. srpnja 1996. godine. Od 1996. do 2003. godine radio je kao rukovoditelj Pododjela neurologije u OB-a Našice. Od 2003. godine zaposlenik je Klinike za neurologiju KBC-a Osijek, s radnim mjestom odjelnog liječnika na Kliničkom odjelu za cerebrovaskularne bolesti.

Edukaciju iz elektroencefalografije i epileptologije završio je 1996. godine u Referentnom centru Ministrastva zdravstva za epilepsiju KBC-a Zagreb. Tijekom 2003. i 2004. godine je u Referentnom centru Ministarstva zdravlja za neurovaskularne bolesti KBC-a Sestre Milosrdnice provodio edukaciju iz obojenog doplera ekstrakranijske moždane cirkulacije. U organizaciji Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu 2008. godine je završio poslijediplomski tečaj „Planiranje i pisanje znanstvenog rada“. U KBC-u Sestre Milosrdnice je 2008. godine završio edukaciju iz dopler sonografije intrakranijske cirkulacije.

Tijekom stručnog i znanstvenog usavršavanja završio je više poslijediplomskih tečajeva. Aktivno je sudjelovao na nizu hrvatskih i međunarodnih znanstvenih skupova. Nagrada za najbolju postersku prezentaciju dodijeljena mu je na Prvom kongresu hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje i Drugom kongresu hrvatskog društva za prevenciju moždanog udara („Epidemiology of stroke – hospitalized patients at Našice General County Hospital 1997 – 2001“, Osijek, 2002.). Nagrada za drugu najbolju postersku prezentaciju dodijeljena mu je na 5. Hrvatskom kongresu iz neurorehabilitacije i restauracijske neurologije

s međunarodnim sudjelovanjem („Vascular mass and cardiovascular risk factors in healthy people“, Osijek, 2015.). Kao istraživač-suradnik sudjelovao je u internacionalnoj multicentričnoj studiji „General anesthesia versus local anesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial 1999 to 2008“ rezultati koje su objavljeni u Lancetu 2008. godine. Recenzent je u znanstvenim časopisima: Journal of Vascular Medicine & Surgery, Internal Medicine: Open Access, Alternative & Integrative Medicine te Rheumatology: Current Research.

Član je Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog neurološkog društva i Hrvatske udruge za neurorehabilitaciju i restauracijsku neurologiju. Sudjeluje u provođenju vježbi studenata u nastavi iz Neurologije Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku. U naslovno suradničko zvanje asistenta na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta u sastavu Sveučilišta J. J. Strossmayera izabran je 22. travnja 2013. godine.

OBJAVLJENI ZNANSTVENI I STRUČNI RADOVI

a) Znanstveni radovi objavljeni u časopisima koji se indeksiraju u Current Contents:

1. Buljan K, Hegeduš I, Gilman Kuric T, Salha T, Tomić S, Butković Soldo S, i sur. Type I persistent proantlantal artery associated with fusiform subclavian artery aneurysm. Report of one case. Rev Med Chile 2015;143:1081-4.

b) Znanstveni radovi objavljeni u časopisima koji se indeksiraju u SCI ili SSCI:

1. Buljan K, Butković Soldo S, Jančuljak D, Gmajnić R, Poljaković Z, Čandrlić M, i sur. Basilar artery occlusion treated conventionally with good outcome. Med Glas (Zenica) 2011;8(2):296-8.

2. Buljan K, Buljan V, Hegeduš I, Palić Kramarić R, Petek M, Kristek B, i sur. Subclavian fusiform aneurysm causing partial subclavian steal syndrome. Case report. Med Ultrason 2014;16(1):75-7. doi:10.11152/mu.2014.2066.161.sbs1bk2.

c) Radovi objavljeni u časopisima koji se indeksiraju u drugim međunarodnim indeksnim publikacijama:

1. Buljan K, Butković Soldo S, Jančuljak D, Kadojić D, Čandrlić M, Benšić M, i sur. Relationship between Age and Thickness of Carotid Arteries in a Population without Risk Factors for Atherosclerosis. Coll Antropol 2015;39(3):779-84.
2. Mišković M, Buljan K. Profesionalne bolesti na području općine Osijek u petogodišnjem razdoblju. Annals of the Institute for Scientific and Art Research Work in Osijek, Knj. 7 (1989) ISBN 8640700478. –str.171-199. Urednici Dušan Čalić, Đuro Berber.

d) Sažetci kongresnih priopćenja objavljeni u časopisima koji se indeksiraju u Current Contents:

1. Čandrlić M, Kadojić D, Buljan K, Bradvica I. Duration of diabetes mellitus and the occurrence of cerebrovascular disease. Eur J Neurol 2005;12(suppl 2):177.
2. Kadojić D, Čandrlić M, Buljan K, Palić R, Dikanović M. Carotid arterial disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Neurol Sci 2005;238(suppl 1):407.
3. Jančuljak D, Palić R, Buljan K, Štenc Bradvica I. Clinical and ultrasonographic features in patients with internal carotid kinking. Knjiga sažetaka 10. Kongresa Europske federacije neuroloških društava u Glasgowu 2006, Eur J Neurol 2006;13(suppl 2):184-5.

4. Jančuljak D, Hegeduš I, Sušak R, Soldo Butković S, Vukašinović D, Buljan K, i sur. Epileptic Seizures in Patients With Ischemic Stroke. Int J Stroke 2006;1(suppl 1):59.
5. Buljan K, Jančuljak D, Soldo Butković S, Kadojić D, Čandrlić M, Vukašinović Soljačić DŠ. Intima media thickness of carotid arteries and risk factors for arteriosclerosis. Knjiga sažetaka 11. Kongresa Europske federacije neuroloških društava u Bruxellesu 2007, Eur J Neurol 2007;14(suppl 1):167-8.
6. Buljan K, Butković Soldo S, Pribić S. Artery plaque score and arterial hypertension. Selected abstracts. Second International Symposium on Hypertension Translational Medicine in Hypertension. Kidney Blood Press Res 2010;33:413-441(416).
7. Buljan K, Jančuljak D, Butković Soldo S, Čandrlić M, Kadojić D, Hegeduš I. Ischemic stroke in young adults and genetic thrombophilic mutations – a case series. European Stroke Conference. Cerebrovasc Dis 2011;31(suppl 2):321.
8. Hegeduš I, Drenjančević I, Buljan K, Radanović B. Cerebrovascular reactivity and systemic haemodynamics parameters in response to acute hyperoxia in stroke and diabetic patients with stroke. J Neurol Sci 2013;333(suppl 1):e183.

e) Ostala kongresna priopćenja

1. Jančuljak D, Palić R, Buljan K, Štenc Bradvica I, Hanižjar Berlančić J, Mišir M, i sur. Klinička i ultrasonografska obilježja u bolesnika s presavinućem (kinking) unutarnje karotidne arterije. Lijec Vjesn 2006;128(suppl 6):54.
2. Čandrlić M, Kadojić D, Buljan K, Štenc Bradvica I, Palić R. Trajanje šećerne bolesti i karakteristike cerebrovaskularne bolesti. Neurol Croat 2005;54(suppl 4):110.
3. Kadojić D, Vladetić M, Radanović B, Čandrlić M, Buljan K, Palić R. Oštećenja kognitivnih funkcija nakon moždanog udara. Acta Clin Croat 2004;43(suppl 1):153.
4. Bradvica I, Titlić M, Buljan K, Jančuljak D, Palić R, Lušić I, i sur. Comparative study of three modifiable risk factors for ischemic stroke in two regional hospital centres. Neurol Croat 2003;52(suppl 2):109-10.

5. Kadojić D, Čandrlić M, Buljan K, Štenc Bradvica I. Prevalence and characteristics of cerebrovascular atherosclerotic disease in patients with diabetes mellitus type 2. Acta Neuropsychiatr / Malhi, G.S. (ur.) Oxford, UK, 2008:72.
6. Kadojić D, Dikanović M, Palić R, Mišir M, Kadojić M, Čandrlić M, Buljan K. Kratkoročni ishod moždanog udara. Med Vjesn 2004; suppl 1:64.
7. Kadojić D, Dikanović M, Palić R, Mišir M, Kadojić M, Čandrlić M, Buljan K. Usporedba kratkoročnog ishoda različitih podtipova moždanog udara. Acta Clin Croat 2004;43(suppl 1):173-4.
8. Kadojić D, Palić R, Čandrlić M, Buljan K, Dikanović M. Regionalne razlike u zastupljenosti hiperlipidemije kao čimbenika rizika u bolesnika s akutnim moždanim udarom. Acta Clin Croat 2004;43(suppl 1):145-6.
9. Pribić S, Buljan K, Gmajnić R. Regulation of hypertension in managerial population. Abstract book of the Second International Symposium on Hypertension Translational Medicine in Hypertension, 2010, 123-9.
10. Buljan K, Kadojić D, Čandrlić M, Jančuljak D, Vukašinović D. Čimbenici rizika za aterosklerozu i debljina arterijske stijenke. Neurol Croat 2005;54(suppl 4):88.
11. Jančuljak D, Titlić M, Bradvica I, Buljan K, Soldo Butković S, Palić R, i sur. Different pattern of three risk factors for ischemic stroke in coastal and continental Croatia. Abstract book of the Second Mediterranean Congress of Neurology, Nicosia, Cipar, 2004:25.
12. Buljan K, Hlavati M. Epidemiology of stroke – hospitalized patients at Našice General County Hospital 1997-2001. Acta Clin Croat 2002;41(suppl 3):56.
13. Kadojić D, Babuš V, Čandrlić M, Buljan K, Palić R, Dikanović M, i sur. Secular mortality trends of cerebrovascular diseases in Croatia. Abstracts of 5th World Stroke Congress, Vancouver, Canada, 2004:254.
14. Vukašinović D, Soldo Butković S, Hegeduš I, Jančuljak D, Kovač B, Buljan K, i sur. Treatment with Interferon beta in patients with a relapsing remitting multiple sclerosis. Abstracts of 45th International Neuropsychiatric Congress. Neurol Croat 2005;54(suppl 2):119.
15. Čandrlić M, Buljan K, Kadojić D, Štenc Bradvica I. Karotidna ateroskleroza u bolesnika s inzulin-neovisnom šećernom bolešću. Neurol Croat 2009;(suppl 3):60-1.
16. Buljan K, Čandrlić M, Kadojić D, Butković Soldo S. Plak skor karotidnih arterija i glavni čimnbenici rizika za aterosklerozu. Abstracts of 3rd Croatian Congres on

Neurorehabilitation and Restoration Neurology with International Participation. Neurol Croat 2010;59(suppl 1):101-2.

17. Buljan K, Butković Soldo S, Kadojić D, Čandrlić M, Czersky Hafner D. Nasljedne trombofilije i ishemijski moždani inzult: prikaz serije bolesnika. Abstrascts of 2nd Croatian Congress on Dilemmas in Neurology with International Participation. Neurol Croat 2010;59(suppl 3):51-2.
18. Hegeduš I, Buljan K, Sušak R, Mišir M, Radanović B.Subacute spongiform encephalopathy: case report. Abstrascts of 3nd Croatian Congress on Dilemmas in Neurology with International Participation. Neurol Croat 2012;61(suppl 5):1-62.
19. Buljan V, Bilić Kirin V, Jarić Klinovski Z, Jakić M, Leko V, Kovač Juretić D, Jukić S, Buljan K. Sexual behaviour of college students of osijek-baranya county. Knjiga sažetaka IV hrvatskog kongresa školske i sveučilišne medicine, Split, 2012.
20. Buljan K, Petek M, Butković Soldo S, Hegeduš I, Petek Erić A, Buljan V. Hemodinamske promjene kod okluzivnih procesa vertebralnih arterija: prikaz slučaja bolesnice s lateralnim medularnim sindromom (Wallenberg). Zbornik sažetaka Šestog kongresa Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora, Zagreb 2012.
21. Buljan K, Butković Soldo S, Hegeduš I, Pučić T, Buljan V, Čandrlić M. Pušenje cigareta i karotidna ateroskleroza. Neurol Croat 2013;62(suppl 1):81-2.
22. Hegeduš I, Buljan K, Radanović B, Mišir M, Vukašinović Soljačić DŠ, Berlančić Hanižjar J, i sur. Folow-up of patients with venous sinus thrombosis and inner ear infection. Neurol Croat 2013;62(suppl 1):85.
23. Buljan K, Petek M, Butković Soldo S, Hegeduš I, Petek Erić A, Buljan V. Hemodinamske promjene kod stenotičnih i okluzivnih procesa vertebralnih arterija; prikaz slučaja. Neurol Croat 2013;62(suppl 1):79-81.
24. Buljan K, Hlavati M, Čubra M, Sitaš U, Butković Soldo S. Subclavian fusiform aneurysm causing partial subclavian steal syndrome (case report). Neurol Croat 2015;64(Suppl.2):79-80.
25. Buljan K, Hlavati M, Czersky Hafner D, Šarić Sučić J, Butković Soldo S. Vascular mass and cardiovascular risk factors in healthy people. Neurol Croat 2015;64(suppl 2):80-1.
26. Čubra M, Petek M, Tusić R, Popović Z, Buljan K, Zrno N, i sur. Spinalna duralna arteriovenska fistula: prikaz slučaja. Neurol Croat 2015;64(suppl 2):82-3.

27. Hlavati M, Buljan K. Bilateral internal carotid artery occlusion (case report). Neurol. Croat 2015;64(Suppl.2):84-5.

f) Ostala znanstvena i stručna djelatnost

- Istraživač – suradnik u multicentričnoj studiji:

GALA Trial Collaborative Group, Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, Colam B, Rothwell PM, Torgerson D, i sur. General anesthesia versus local anesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial 1999 to 2008. Lancet 2008;372:2132-42. doi:10.1016/S0140-6736(08)61699-2. Epub 2008 Nov 27.

- Recenzije u znanstvenim časopisima:

1. Journal of Vascular Medicine & Surgery (2014). Naslov rada: „Double steal syndrome: Two Case Presentations“ Ref.: Ms. No. Medical Science-14-642.
2. Internal Medicine: Open Access (2014). Naslov rada: „Increased hs-CRP and proinflammatory cytokines serum levels in patients with coronary heart disease“ Ref.: Ms. No. Medical Science-14-1351.
3. Alternative & Integrative Medicine (2014). Naslov rada: „The Efficacy of Wet Cupping on Blood Pressure Among Hypertension Patients in Jeddah, Saudi Arabia: A Randomised Controlled Trial Pilot Study“ Ref. Ms. No. Medical Science -14-1432.
4. Reumatology: Current Research (2015). Naslov rada: „Is there a connection between homocystein levels in CKD and subclinical atherosclerosis?“ Ref. Ms. No. Medical Science-15-870.