

Ultrazvučna procjena promjena u stijenci arterija tijekom starenja

Rumora, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:921047>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-16**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Klara Rumora

**Ultrazvučna procjena promjena u stijenci
arterija tijekom starenja**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Klara Rumora

**Ultrazvučna procjena promjena u stijenci
arterija tijekom starenja**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju, KBC-a Zagreb, Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Branka Malojčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Mentor rada: prof.dr.sc. Branko Malojčić

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

AIM = akutni infarkt miokarda

ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities

ASE = American Society of Echocardiography

BH4 = tetrahidrobiopterin

BMI = indeks tjelesne mase, *eng. body mass index*

CB = bulbus karotidne arterije, *eng. carotid bulb*

CCA = zajednička karotidna arterija, *eng. common carotid artery*

cIMT = debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije, *eng. carotid intima-media thickness*

CRP = C reaktivni protein

DM = šećerna bolest, *eng. diabetes melitus*

ECA = vanjska karotidna arterija, *eng. external carotid artery*

eNOS = endotelna sintetaza dušičnog monoksida

ET -1 = endotelin-1

GUK = glukoza u krvi

GFR = brzina glomerularne filtracije, *eng. glomerular filtration rate*

HDL = lipoprotein visoke gustoće, *eng. high density lipoprotein*

ICA = unutarnja karotidna arterija, *eng. internal carotid artery*

IL-6 = interleukin 6

IMT = debljina intima-medija kompleksa, *eng. intima-media thickness*

KBB = kronična bolest bubrega

KBS = koronarna bolest srca

KVB = kardiovaskularna bolest

LB = bulbus lijeve karotidne arterije

LCCA = lijeva zajednička karotidna arterija

LDL = lipoprotein niske gustoće, eng. *low density lipoprotein*

MCP-1 = monocit kemotaksni protein -1, eng. *monocyte chemoattractant protein 1*

MU = moždani udar

NF= *Kb* - nuklearni faktor-*Kb*

NRI = eng. *net reclassification index*

NO = dušični monoksid

OGTT = oralni test za toleranciju na glukozu

RB = bulbus desne karotidne arterije

RCCA = desna zajednička karotidna arterija

SBP = sistolički krvni tlak, eng. *systolic blood pressure*

SCORE Systematic COronary Risk Evaluation

SD = standardna devijacija

SIRT1 = sirtuin 1

TM = tjelesna masa

TNF- α = faktor tumorske nekroze α

SADRŽAJ

I. SAŽETAK	i
II. SUMMARY	ii
1. UVOD	1
2. PROMJENE STRUKTURE I FUNKCIJE ARTERIJA TIJEKOM STARENJA ...	4
3. TEHNIKE MJERENJA cIMT	7
4. TABLICE ZA PROCJENU RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....	12
5. POVEZANOST cIMT I SMANJENJA TJELESNE MASE U PRETILIH	21
6. HIPOTEZA.....	23
7. ISPITANICI I METODA.....	23
8. REZULTATI I RASPRAVA.....	25
9. ZAKLJUČAK.....	31
10. ZAHVALE	32
11. LITERATURA.....	33
12. ŽIVOTOPIS	45

I. SAŽETAK

Koronarna bolest srca (KBS) i moždani udar (MU) su vodeći uzroci smrti u svijetu. Uspješno prepoznavanje pacijenata s povišenim rizikom za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti (KVB) omogućava poduzimanje mjera primarne prevencije. Međutim, metode procjene rizika zasnovane na tradicionalnim čimbenicima rizika (npr. Framinghamska ljestvica, SCORE) nisu se pokazale dovoljno pouzdanima u otkrivanju najčešćeg uzroka KVB – ateroskleroze. Starenje je jedan od značajnijih ireverzibilnih rizičnih čimbenika za razvoj KVB. Dovodi do postupne promjene strukture i funkcije krvnih žila koja počinje rano u životu. Većina složenih podležućih degenerativnih mehanizama se isprepliće s mehanizmima koji dovode do ateroskleroze. Ukupna debljina intime i medije stijenke karotidnih arterija (eng. cIMT=*carotid intima-media thickness*) mjerena ultrazvukom u B-načinu rada je pouzdana, neinvazivna i relativno jeftina metoda otkrivanja subkliničke ateroskleroze koja se može ponavljati bez nuspojava za pacijenta. Epidemiološka istraživanja su pokazala značajnu i neovisnu korelaciju cIMT s kardiovaskularnim incidentima. Usprkos tome, još uvijek je upitno poboljšanje stratifikacije rizika ubrajanjem cIMT među tradicionalne rizične čimbenike za KVB. Na temelju dobno- i spolno- specifične percentilne vrijednosti cIMT, kronološka dob se može preračunati u tzv. vaskularnu dob, koncept koji označava težinu aterosklerotske bolesti.

Kontrola čimbenika rizika za KVB mogla bi dovesti do usporavanja razvoja ranih aterosklerotskih promjena. Pretilost je značajni i neovisni čimbenik rizika za KVB te je povezana s višom vrijednosti i ubrzanom progresijom cIMT. Stoga smo na skupini pretilih osoba ispitali hipotezu da smanjenje tjelesne mase (TM) reducira cIMT u pretilih osoba. Istraživanje je pratilo 19 pretilih ispitanika, sudionika programa za smanjenje TM pod liječničkim nadzorom. Nakon 6 mjeseci ispitanici su podijeljeni u tri skupine prema uspješnosti gubitka TM. Rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajnu razliku smanjenja cIMT između skupina.

Ključne riječi: debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije (cIMT), ultrazvučni u B-načinu rada, kardiovaskularni rizik, pretilost, gubitak tjelesne mase

II. SUMMARY

Ultrasound assessment of age-related arterial wall changes

Klara Rumora

Coronary heart disease and stroke are the leading causes of death in the world. Primary prevention measures can reduce the risk of cardiovascular disease after a patient has been accurately assessed. However, risk assessment methods based on traditional risk factors (i.e. Framingham risk score, SCORE) fail to directly reveal the presence of the most common cause of cardiovascular disease – atherosclerosis. Ageing is considered a major and irreversible risk factor for cardiovascular disease. Age-related gradual changes of vascular structure and function start early in life. Most of the complex mechanisms that lead to degenerative changes in the arterial wall are common with those mediating atherosclerosis. B-mode ultrasound measurement of carotid intima-media thickness (cIMT) is a reproducible, noninvasive and relatively low-cost method of determining the presence of subclinical atherosclerosis without any known adverse effects. Epidemiological studies have shown that cIMT is significantly and independently correlated with future cardiovascular events. Nevertheless, the usefulness of adding cIMT to the traditional risk factors is still questionable as risk stratification improvement is limited. On the basis of the estimated age- and sex-specific percentile of cIMT, patients' chronological age can be adjusted for their atherosclerotic burden, a concept that is called vascular age. Reducing risk factors for cardiovascular disease could lead to slower progression of early atherosclerotic changes. Obesity is a significant and independent risk factor for cardiovascular disease and it is related to the increased value and faster progression of cIMT. The objective of this paper is to investigate whether weight loss reduces cIMT in obese subjects. The study followed 19 obese subjects which participated in weight reduction program under medical supervision. At six-month follow-up subjects were divided into three groups based on the extent of weight loss. However, results did not find statistically significant differences between groups.

Keywords: carotid intima-media thickness (cIMT), carotid B-mode ultrasound, cardiovascular risk, obesity, weight loss

1. UVOD

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, koronarna bolest srca (KBS) i moždani udar (MU) vodeći su uzroci mortaliteta i morbiditeta u svijetu posljednjih 15 godina. U 2015. g. od kardiovaskularnih bolesti (KVB) umrlo je 15 milijuna osoba (1). Starenjem populacije u razvijenim zemljama sve su više opterećeni sustavi prevencije akutnog infarkta miokarda (AIM) i MU. Najveći izazov u primarnoj prevenciji je prepoznavanje osoba s povišenim rizikom za razvoj navedenih bolesti kako bi se na vrijeme interveniralo terapijskim mjerama i promjenom životnih navika. Kako distribucija rizika u općoj populaciji slijedi oblik Gaussove krivulje prema kojoj je najmanji broj onih s najvišim i onih s najmanjim rizikom, ukupno najveći broj neželjenih ishoda dogodit će se u populaciji sa srednjim stupnjem rizika. Jedna od najznačajnijih epidemioloških studija o čimbenicima rizika za KVB je Framingham Heart Study koja traje i danas. Framinghamska ljestvica rizika izvedena je iz rezultata proučavanja tri generacije stanovnika Framinghama i predviđa desetogodišnji rizik za obolijevanje od KVB. Dijeli ispitanike prema rizičnim faktorima (dob, spol, ukupni kolesterol, HDL, sistolički krvni tlak, pušenje, šećerna bolest) u kategorije niskog, srednjeg, i visokog rizika (2).

Ateroskleroza je najčešća etiologija KBS dok u ishemijskim MU uzrokuje oko 20-25% slučajeva. Prve promjene stijenke arterija nastaju u ranoj životnoj dobi, potom progresivno napreduju (3). Kako je u ranim fazama bolest asimptomatska, klinička slika ne može pomoći njenom ranom otkrivanju i primarnoj prevenciji životno ugrožavajućih, akutnih tromboza na mjestu ruptуре ili erozije aterosklerotskog plaka (4). Zbog trenda porasta prevalencije pretilosti i metaboličkog sindroma u djece i mlađih osoba, pridaje se sve veća važnost ranom otkrivanju ubrzane progresije aterosklerotske bolesti (5). Već spomenuta Framinghamska ljestvica i slične metode stupnjevanja rizika (SCORE, ASSIGN) nisu se pokazale dovoljno pouzdanima u selekciji osoba s visokim stupnjem rizika za razvoj ateroskleroze (6). Jedan od nedostataka Framinghamske ljestvice je dodjeljivanje istog broja bodova svakom ispitaniku određene dobi neovisno o stupnju ateroskleroze (7). Zbog toga je sve raširenija primjena brojnih biomarkera poput C reaktivnog proteina (CRP), genetskih

markera te neinvazivnih slikovnih pretraga koje omogućavaju analizu strukture stijenke arterija i detekciju najranijih faza razvoja aterosklerotskih promjena.

Ukupna debljina intime i medije stijenke karotidnih arterija (cIMT= eng. *carotid intima-media thickness*) mjerena ultrazvukom u B-načinu rada (eng. *Brightness mode*) je pouzdana, neinvazivna i relativno jeftina metoda otkrivanja subkličičke ateroskleroze koja se može ponavljati bez nuspojava za pacijenta. Ultrazvučni pregled karotidnih arterija daje dobar uvid u stanje koronarnih arterija budući da im je stupanj ateroskleroze najčešće sličan (8). Dobra je metoda za otkrivanje nestenozirajuće ateroskleroze koja je uzrok velikog broja kardiovaskularnih incidenta (9). Također, istraživanja su potvrdila značajnu pozitivnu korelaciju između cIMT i kardiovaskularnih bolesti (KVB), neovisno o drugim čimbenicima (10,11). Primjera radi, ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) kohortno istraživanje je obuhvatilo 13,145 osobe između 45 do 64 godine iz četiri zajednice u SAD-u koji su praćeni 4-7 godina. Istraživanje je pokazalo da viša vrijednost cIMT i prisutnost plaka korelira s višom incidencijom KBS (11). Pored toga, prema meta-analizi koju su Lorenz i sur. proveli na temelju osam kliničkih studija, apsolutna razlika cIMT od 0,1 mm povećava rizik za MU za 13-18% i 10-15% za AIM (12).

Usprkos tome, još uvijek je upitno poboljšanje stratifikacije rizika ubrajanjem cIMT među tradicionalne rizične čimbenike za KVB (13). Podaci iz ARIC istraživanja pokazuju da je određivanje cIMT korisna metoda u razjašnjavanju kardiovaskularnog rizika, a posebno je vrijedna u kategoriji srednjeg rizika (11).

Nadalje, American Society of Echocardiography (ASE) (14) predlaže da bi se sljedeći pacijenti mogli razmotriti kao kandidati za mjerenje cIMT u svrhu procjene kardiovaskularnog rizika:

- 1) pacijenti s obiteljskom anamnezom rane KVB (u muškaraca je to prije 55. godine, a kod žena prije 65. godine)
- 2) mlađi od 60 godina s izrazitom abnormalnošću jednog čimbenika rizika (npr. obiteljska dislipidemija)
- 3) žene mlađe od 60 godina s barem dva čimbenika rizika.

Također, pretraga bi se mogla primijeniti u slučaju razjašnjavanja nedoumica oko započinjanja terapije, ali ne preporuča se izvoditi u pacijenata s već dokazanom aterosklerozom (14).

Na temelju izmjerene cIMT, spoli, etničke pripadnosti i kronološke dobi može se statističkim modelima procijeniti tzv. vaskularna dob (eng. *vascular age*), koncept koji označava težinu aterosklerotske bolesti u usporedbi sa zdravim osobama (15). Vaskularna dob je definirana kao kronološka dob za koju prosjek cIMT (mjeren s više segmenata karotidne arterije) pojedinog ispitanika predstavlja 50. percentilu s obzirom na dob, spol i etnicitet (15). Pojašnjavanje stupnja rizika pacijentu pomoću tog podatka šalje jasniju i razumljiviju poruku nego apsolutni desetogodišnji rizik abstraktno izražen u postocima (16).

Utvrđena je efikasnost nekih lijekova (statina, niacina i kolestipola) u usporavanju progresije cIMT (17,18). Usprkos tome, nema nikakvih dokaza koji bi potvrdili da je prihvatljivo mjeriti cIMT u svrhu praćenja učinka terapije (19). Šira primjena cIMT je trenutno ograničena različitostima protokola što onemogućuje pouzdano reproduciranje mjerenja. Epidemiološke prospektivne studije definirale su percentilne vrijednosti cIMT ovisno o dobi, spolu i etničkoj pripadnosti (10,20,21). Vrijednost cIMT iznad 75. percentile označava visoki rizik, između 25. i 75. srednji, a ispod 25. niski rizik za obolijevanje od KVB (14). Godišnje promjene cIMT su male i razlika između 25. i 75. percentile manja je od 1 mm pa je potrebna velika preciznost u mjerenju (22). Razvojem i implementacijom programa za automatiziranu detekciju rubova u B-načinu rada suvremenih ultrazvučnih dijagnostičkih uređaja poboljšana je reproducibilnost mjerenja cIMT (23).

2. PROMJENE STRUKTURE I FUNKCIJE ARTERIJA TIJEKOM STARENJA

Starija dob je jedan od značajnijih ireverzibilnih rizičnih čimbenika za razvoj KVB. To su potvrdile brojne epidemiološke studije koje su povezale nagli rast incidencije i prevalencije koronarne bolesti srca, srčanog zatajenja, arterijske hipertenzije i moždanog udara sa starenjem (24). Čak i u idealnom stanju kardiovaskularnog sustava bez pridruženih rizičnih čimbenika, starenje dovodi do progresivnog narušavanja kardiovaskularne homeostaze (25). Postupan proces promjene strukture i mehaničkih svojstava stijenki arterija počinje rano u životu. Tome su pridružene i funkcionalne promjene koje dovode do smanjenja elastičnosti i popustljivosti arterija te disfunkcije endotela. Mehanizmi bioloških promjena kroz koje prolaze arterije tijekom starenja nisu potpuno razjašnjeni (26).

Starije krvne žile imaju deblju stijenku, većeg su promjera i povećane krutosti (27). Povećana krutost stijenke je važno obilježje starijih arterija te većina složenih podležećih mehanizama se isprepliće s mehanizmima koji dovode do ateroskleroze. Prema tome, valja razlikovati arteriosklerozu, posljedicu degenerativnog procesa, od ateroskleroze (27). Ateroskleroza i arterioskleroza često su istovremeno prisutne u starijih osoba, što otežava razlikovanje promjena povezanih sa samim starenjem i uzrokovanih okolišnim čimbenicima (27).

Jedan od jasnije definiranih pokazatelja utjecaja starenja na strukture krvnih žila je povećanje vrijednosti cIMT (28,29,30,31). cIMT se linearno povećava kod muškaraca i žena (cca. 5 μ m godišnje) (28,31). Uz aterosklerozu, arterijska hipertenzija može značajno doprinijeti zadebljanju stijenke karotidne arterije što je posljedica prilagodbe na povećanu napetost na stijenkama (29). Komponente metaboličkog sindroma, inzulinska rezistencija, abdominalna pretilost, dislipidemija i arterijska hipertenzija također imaju sinergistički učinak na povećanje cIMT (32).

Iako su istraživanja usredotočena najčešće na karotidne arterije, povećanje IMT je u sličnoj mjeri zabilježeno i u arterijama gornjih i donjih udova (33,34).

Ta činjenica je od posebne važnosti jer se ateroskleroza rijetko razvija u brahijalnoj arteriji (29). Primijećeno je i da dolazi da povećanja promjera centralnih i perifernih arterija u starijih osoba (35). Starenjem dolazi do gubljenja i produljenja elastinskih vlakana te povećanja udjela kolagena u arterijskim stijenkama. Posljedično gube svoj elastični kapacitet zbog čega arterije postaju kruće i šire (36).

Starenjem dolazi do disfunkcije endotela i u odsutnosti KVB, odnosno neovisno o drugim čimbenicima rizika za KVB (37,38). Disfunkcija endotela se može ugrubo opisati kao neravnoteža između njegovih protektivnih i štetnih produkata. Podležeci mehanizmi nisu još dovoljni razjašnjeni, ali prema najzastupljenijoj teoriji dolazi do smanjenja biološke raspoloživosti dušičnog monoksida (NO). NO ima centralnu ulogu u regulaciju tonusa glatkih mišićnih stanica krvnih žila, a nastaje u endotelu djelovanjem NO sintetaze (eNOS) iz aminokiseline L-arginina. Djeluje vazoprotektivno i kardioprotektivno te ima protuupalni, antioksidativni i antitrombotski učinak (39). Eksperimentalna istraživanja su pokazala direktnu povezanost između povećanog oksidativnog stresa i disfunkcije endotela sa smanjenim djelovanjem NO (40,41,42). Povećanje koncentracije slobodnih radikala poput O_2^- dovodi do inaktivacije NO i stvaranja novih slobodnih radikala $ONOO^-$ čime se podržava začarani krug oksidativnog stresa (43). Povećana aktivnost arginaze i posljedična deficijencija L-arginina (44) te smanjena sinteza tetrahidrobiopterina (BH4) (45), kofaktora sinteze NO, su još neki od predloženih mehanizama koji bi mogli objasniti smanjenu biološku raspoloživost NO u starijoj dobi.

Uz nedovoljnu vazodilataciju u starijih osoba, neka istraživanja su pokazala i poremećaje u mehanizmima vazokonstrukcije posebice u putu endotelina-1 (ET-1). Primjera radi, u starijih muškaraca se javlja izraženija dilatacija arterija nogu u slučaju blokade ET-1 receptora što govori u prilog većem utjecaju ET-1 u regulaciji tonusa glatkih mišićnih stanica (46). Također, povećani oksidativni stres i upala u starijoj dobi doprinose vaskularnoj disfunkciji. Tu tvrdnju podupiru istraživanja koja su pronašla povišene razine upalnih proteina, poput proinflamatornog nuklearnog faktora- κ B (NF- κ B) kao i citokina (IL-6, TNF- α , MCP-1) (47,48) te povišene razine markera oksidativnog stresa poput nitrotirozina u starijih osoba (49).

Što se tiče molekularnih mehanizama, u vezu s vaskularnom disfunkcijom dovodi se i starenje (eng. *senescence*) stanice, odnosno ireverzibilno zaustavljanje staničnog ciklusa, kao posljedica kritično kratkih telomera ili utjecaja vanjskih štetnih učinaka poput oksidativnog stresa (50). Takve stanice pokazuju veću učestalost stanične smrti, odnosno apoptoze, poremećenu sposobnost diobe, inhibiciju eNOS i povišene koncentracije markera upale (48,51). Nadalje, epigenetske promjene, acetilacija i metilacija histona, su povezane s razvojem preuranjenog starenja (52) i ateroskleroze (53). Prema tome, sirtuini koji su histon deacetilaze bi mogli imati važnu ulogu u molekularnoj regulaciji promjena arterija koje se javljaju sa starenjem (54,55). Povećana ekspresija SIRT1 (sirtuin-1) gena je povezana sa sporijim starenjem stanice što se objašnjava smanjenim oksidativnim stresom, povećanom biološkom raspoloživosti NO te nižom razinom upale (54,55).

Usprkos uvriježenom mišljenju da su posljedice starenja na arterije ireverzibilne, potpunije razumijevanje patofizioloških mehanizama i razvijanje suvremenih metoda ranog prepoznavanja moglo bi omogućiti razvoj ciljanih terapijskih mjera i time usporiti progresiju degenerativnog procesa (26).

Kao prvu mjeru za usporavanje negativnog učinka starenja na krvne žile preporuča se aerobno vježbanje jer ima protektivni učinak na njihovu strukturu i funkciju. Aerobno vježbanje može smanjiti utjecaj drugih čimbenika rizika za razvoj KVB te djelovati na podležće mehanizme: oksidativni stres, upala, strukturalne promjene i smanjenje raspoloživosti NO (56).

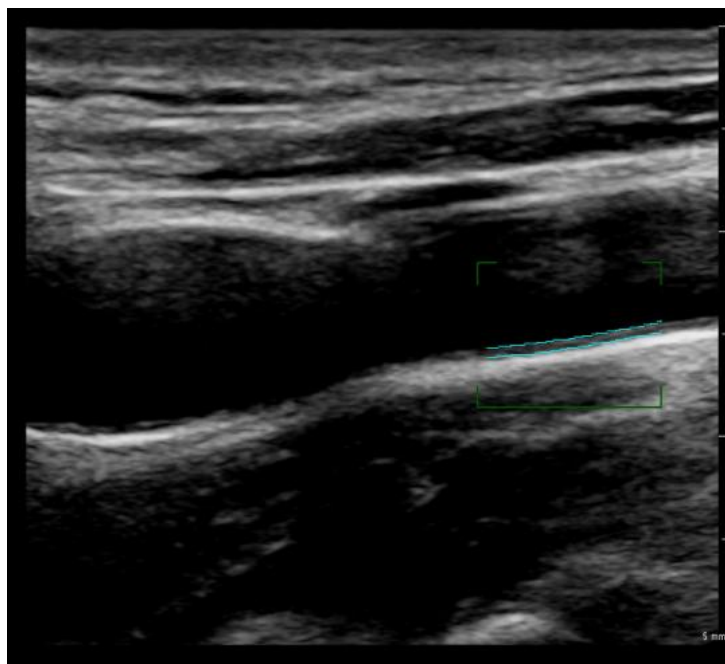
Iako je kronološka dob neovisni rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti, ona nas ne informira o vaskularnoj dobi pacijenta. Ponavljano izlaganje noksi tijekom života može posljedično dovesti do disocijacije kronološke i vaskularne dobi. Primjerice, 45-ogodišnji muškarac, bijele rase kojem cIMT iznosi 0,8 mm nalazi se na 90. percentili za svoju dob, spol i rasu, ali i na 50. percentili za 60-ogodišnjeg muškarca, bijele rase. Drugim riječima, njegova vaskularna dob je 60 godina (21). Dakle, vaskularna dob koja uzima u obzir cIMT označava dob za koju ispitanikova vrijednost cIMT predstavlja 50. percentilu s obzirom na dob, spol i rasu (15,21).

3. TEHNIKE MJERENJA cIMT

Ultrazvučni B-način rada visoke rezolucije omogućava neinvazivnu procjenu stijenke karotidne arterije, mjerenje cIMT te može otkriti prisutnost i morfologiju aterosklerotskog plaka (57). Točnost mjerenja cIMT ultrazvukom u B-načinu rada je potvrđena usporedbom s mikroskopskim mjerenjima histoloških preparata (58). Intima je unutarnji sloj arterije koji je u direktnom kontaktu s krvlju. Sastoji se od jednog sloja endotelnih stanica te je unutarnjom elastičnom membranom odvojena od medije koju pretežno čine koncentrični slojevi glatkih mišićnih stanica. Adventicija je vanjski sloj stijenke arterije građen uglavnom od kolagena te je vanjska elastična membrana dijeli od medije.

Posljednji nadopunjeni Mannheimski konsenzus je precizno definirao razliku između cIMT i aterosklerotskog plaka (59). cIMT je udaljenost između granica lumen-intima i medija-adventicija karotidne arterije koje su u odsutnosti aterosklerotskog plaka prikazane kao dvije paralelne hiperehogene linije odvojene hipoehoganim područjem (59) (Slika 1). Rane aterosklerotske promjene u arterijskoj stijenci primarno se nalaze u intimi, no trenutni standardni ultrazvučni aparati nemaju rezolucijsku sposobnost pojedinačno mjeriti debljinu intime i medije (14). Osim ateroskleroze, povećanje cIMT može biti posljedica povišenog tlaka zbog kojeg nastaje kompenzatorna hipertrofija i/ili hiperplazija glatkih mišićnih stanica medije, ali i skleroze povezane sa starenjem (60,61).

Plak je također neovisni čimbenik rizika za KVB (62) te je bolji pretkazatelj rizika za AIM od cIMT (63) što ne začuđuje jer je izravni dokaz uznapredovale ateroskleroze. Definiran je kao fokalna struktura koja protrudira u lumen ili najmanje 0,5 mm ili 50% debljine okolnog IMT, ili IMT debljine najmanje 1,5 mm. cIMT je potrebno mjeriti na mjestima bez plaka (59). Međutim, prijelazne faze između povećanja cIMT i razvoja aterosklerotskog plaka ne mogu se točno prepoznati ultrazvukom (59). Druga mogućnost je mjeriti cIMT u kontinuitetu te uključiti i područja stijenke s plakom (64).

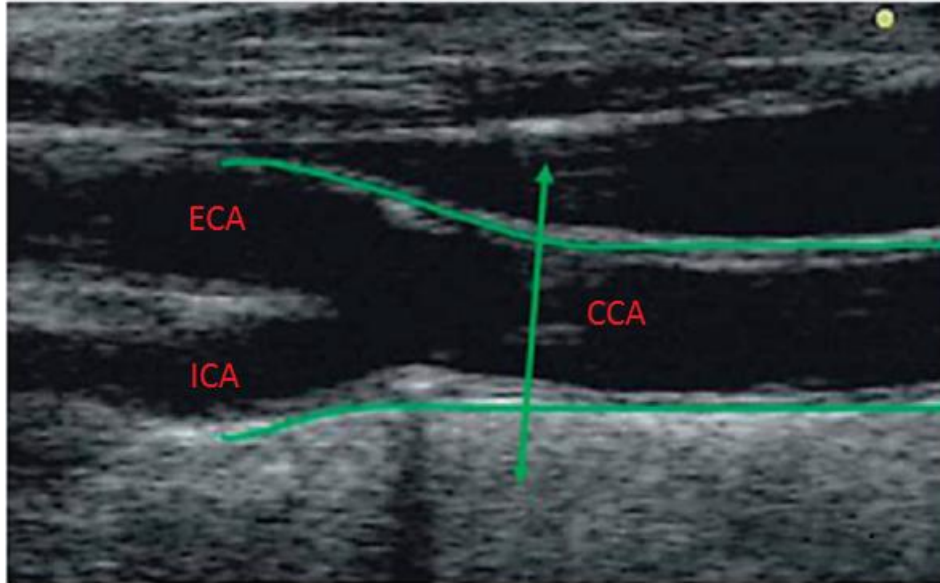


Slika 1. Intima-media kompleks zajedničke karotidne arterije (CCA). Prikazan je distalni odsječak CCA te je cIMT naznačen na slici. Ljubaznošću prof.dr.sc. Malojčić B. i sur., KBC Zagreb, (2018.)

Karotidna arterija se dijeli tipično u tri segmenta prilikom mjerenja cIMT. Najproksimalniji segment je 1 cm zajedničke karotidne arterije (eng. *common carotid artery*=CCA) neposredno prije bifurkacije. Prema distalno se nadovezuje bulbus karotide (eng. *carotid bulb*=CB), koji se vidi kao proširenje lumena na mjestu bifurkacije dugo otprilike 1 cm. Najdistalniji segment je proksimalnih 1 cm unutarnje karotidne arterije (eng. *internal carotid artery*=ICA) (Slika 2). Ultrazvukom se mogu vizualizirati proksimalna i distalna stijenka karotidne arterije, no usporedbom s histološkim preparatima utvrđena je veća preciznost mjerenja distalne stijenke (58).

Kako lokalizacija ateroskleroze ovisi o hemodinamskim silama smicanja, napetosti na stijenkama te lokalnim predisponirajućim faktorima (65), postoje razlike u distribuciji i progresiji cIMT i plaka među segmentima karotidne arterije. Zbog laminarnog toka, plak rijetko nastaje u CCA segmentu dok je najčešći u području bifurkacije, zatim u ICA segmentu (66). Istraživanje na općoj populaciji (British Regional Heart Study) je pokazalo različitu korelaciju cIMT i rizičnih čimbenika za KVB ovisno o segmentu. Rezultati istraživanja pokazuju da CCA-cIMT korelira bolje s čimbenicima rizika i

prevalencijom za MU te s povišenim sistoličkim krvnim tlakom, a CB-clMT i aterosklerotski plak s čimbenicima rizika i prevalencijom za KBS (67).



Slika 2. Dvodimenzionalni prikaz ultrazvukom u B-načinu rada račvišta zajedničke karotidne arterije (CCA), na unutarnju karotidnu arteriju (ICA) i na vanjsku karotidnu arteriju (ECA). Ljubaznošću prof.dr.sc. Malojčić B. i sur., KBC Zagreb, (2018.)

Odluka o tome koji će se segmenti karotidne arterije uzimati u obzir, pod kojim kutevima će se izvoditi mjerenje i hoće li se koristiti prosjek ili maksimalna vrijednost clMT varira od studije do studije. Iako se ateroskleroza brže razvija u CB i ICA, radi potrebe standardizacije ASE preporuča mjerenje clMT s CCA segmenta (14). Budući da je CCA tubularne strukture i postavljena je okomito na ultrazvučne zrake, određivanje clMT tog segmenta je pouzdanije i reproducibilnije (14). Prema Mannheimskom konsenzusu može se mjeriti i IMT bifurkacije karotidnih arterija te CB u područjima bez plaka (59). Podaci IMT različitih segmenata se trebaju zasebno zabilježiti (59). Računa se prosječna vrijednost CCA-clMT distalne stijenke lijeve i desne karotidna arterije (eng. *mean-mean*). Alternativno se mogu uračunati u prosjek i prosječne vrijednosti clMT distalne stijenke CB i ICA segmenta lijeve i desne karotidne arterije što je primijenjeno u ARIC istraživanju (11). Također, može se određivati prosjek maksimalnih vrijednosti svakog segmenta (eng. *mean-maximum*).

Iz konačne vrijednosti cIMT određuje se percentila kojoj ispitanik pripada ovisno o dobi, spoli i etničkoj pripadnosti. Referentne vrijednosti moraju biti dobivene istom metodom mjerenja cIMT. Vrijednost cIMT iznad 75. percentile označava visoki rizik, između 25. i 75. srednji, a ispod 25. niski rizik za KVB (14).

Kao početni korak potrebno je pronaći ravninu u kojoj se istovremeno mogu prikazati bifurkacija karotidne arterije, CB i distalni odsječak CCA. Pacijenti se postavljaju u supinacijski položaj s ekstenziranim vratom i glavom okrenutom kontralateralno od promatrane arterije. CCA segment bi trebao biti prikazan potpuno vodoravno na zaslonu uz dobro vidljiv uzorak dvostruke linije pri čemu obje stijenke moraju biti vizualizirane. Za dobivanje što reprezentativnijeg rezultata, prema ASE smjernicama cIMT se mjeri iz još dva kuta, otprilike 45 stupnjeva anteriorno i posteriorno iz početne ravnine (14). Potrebno je i koristiti linearnu sondu s frekvencijom od barem 7 MHz za ultrazvučni pregled karotidnih arterija. Korištenjem niže frekvencije može doći do precjenjivanja rezultata. Većini ispitanika mogu se vizualizirati karotidne arterije na dubini do 4 cm, no pojedinim pacijentima s debljim vratom ili s dublje smještenim arterijama potrebno je povećati dubinu mjerenja čime se rezolucija smanjuje. To je važno jer i male pogreške u mjerenju mogu ispitanika svrstati u krivu kategoriju rizika za kardiovaskularne bolesti (14). U slučaju izrazite tortuoznosti karotidne arterije prikladna slika se može postići ekstenzijom i blagom rotacijom vrata. Nadalje, ako pulsacija jugularne vene stvara artefakte pri vizualizaciji karotidne arterije, zadržavanje daha u inspiriju može stabilizirati sliku (14).

S ciljem povećanja osjetljivosti pretrage (68), potreban je cjelovit pregled obje karotidne arterije kako bi se otkrio plak. Pod tim se podrazumijeva pretraga cijele cirkumferencije CCA, CB i ICA segmenta karotidne arterije iz svih kuteva. Pažljivo izvođenje pretrage omogućava otkrivanje homogenih plakova i na bližoj stijenci (14). Na mjestima nagle promjene u širini lumena i gdje stijenka ne stoji okomito na ultrazvučne zrake, poput prijelaza CCA u CB, može doći do pojave artefakata i privida fokalnog zadebljanja. U tom slučaju se može primijeniti Color Doppler pretraga s kojom se može otkriti nepravilno punjenje arterije ili nepravilna površina stijenke (14). Određivanje prisutnosti ili odsutnosti aterosklerotskog plaka uz mjerenje CCA-cIMT bolje procjenjuje subkliničku aterosklerozu i rizik za obolijevanje od

kardiovaskularnih bolesti nego samo mjerenje cIMT (14). ARIC studija je pokazala značajno poboljšanje stratifikacije rizika ubrajanjem plaka i cIMT među tradicionalne čimbenike rizika za KVB s 9,9% NRI (eng. *net reclassification index*) u cjelokupnom uzorku uz najizraženiji pomak u kategoriji srednjeg rizika (21,7% NRI) (11).

Osim prisutnosti plaka, prema Mannheimskom konsenzusu potrebno je evidentirati i lokaciju te odrediti debljinu i površinu plaka u longitudinalnom i poprečnom presjeku (59). No, zbog trodimenzionalne strukture stratifikacija rizika temeljena na veličini plaka se ne preporuča. Osim toga, pouzdano određivanje sastava plaka i karakteristika nestabilnosti (ulceracije, tanki fibrozni pokrov) nije moguće sa standardnim ultrazvučnim aparatima (69).

4. TABLICE ZA PROCJENU RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI

U kliničkoj praksi postoji više načina za procjenu individualnog rizika za obolijevanje od KVB u svrhu primarne prevencije. S obzirom da je kardiovaskularni rizik rezultat međudjelovanja više rizičnih čimbenika važno je, pri računanju ukupnog rizika, uzimati u obzir više varijabli (70). Stoga su osmišljeni algoritmi za procjenu rizika čija bi svrha bila prepoznavanje ugroženih pojedinaca kojima bi se preporučila agresivnija terapija s ciljem sprječavanja ili odgode razvoja bolesti.

Korištenje tablica procjena rizika ima svoje prednosti poput brzine i jednostavnosti primjene, no i nedostatke kao što je ograničen broj rizičnih čimbenika. Tablice procjene rizika razlikuju značajne čimbenike na koje možemo utjecati (pušenje duhanskih proizvoda, povišeni krvni tlak, povišeni ukupni i LDL kolesterol, šećerna bolest) i čimbenike rizika na koje ne možemo utjecati (dob, spol, etnicitet). Drugi predisponirajući (abdominalna pretilost, obiteljska anamneza anamneza rane kardiovaskularne bolesti, psihosocijalni čimbenici) i uvjetovani rizični čimbenici (povišena razina homocisteina, CRP-a, triglicerida) se uglavnom ne uzimaju u obzir. No, u zadnje vrijeme se sve više predlaže uključivanje dodatnih markera i dijagnostičkih slikovnih pretraga u algoritme za procjenu rizika. Postoji jaka i neovisna povezanost značajnih rizičnih čimbenika (eng. *major risk factors*) s povišenom incidencijom kardiovaskularnih incidenata kao što su AIM, ishemijski MU i ukupna smrtonosna KVB koji često predstavljaju primarne promatrane ishode u kliničkim istraživanjima. Ostali rizični čimbenici kvantitativno manje doprinose ukupnom riziku te im patogenetska uloga nije jasno definirana, ali su važni u individualnom pristupu pacijentu i često predstavljaju sekundarne promatrane ishode istraživanja (71).

Prvo istraživanje na temelju kojeg je osmišljen model za predviđanje rizika je već spomenuto Framinghamsko koje je započelo 1948. godine. Istraživanje je pratilo tri kohorte različitih generacija, ukupno 14,428 stanovnika tog grada u Massachusettsu u SAD-u (24). Na temelju tog istraživanja su identificirani značajni rizični čimbenici za KVB te se neki od njih (dob, spol, ukupni kolesterol, LDL, sistolički krvni tlak, pušenje,

šećerna bolest, antihipertenzivna terapija) koriste kao varijable za procjenu 10-ogodišnjeg rizika za obolijevanje od KVB (2). Potencijalno važni rizični čimbenici poput indeksa tjelesne mase (eng. *body mass index*=BMI), socioekonomskog statusa, razine tjelesne aktivnosti i obiteljske anamneze su izostavljeni što je jedan od nedostataka ove metode procjene (72).

Nakon Framinghamske ljestvice nastao je velik broj tablica i kalkulatora za individualnu procjenu rizika od koronarne bolesti srca ili ukupnog kardiovaskularnog rizika koji uključuje i cerebrovaskularne bolesti. Modeli procjene rizika su najpouzdaniji ako se koriste na populaciji koja je što sličnija populaciji iz kojih su razvijeni, a prije primijene na drugu populaciju potrebno ih je prvo testirati. Framinghamska tablica procjene rizika je temeljena na istraživanju relativno male populacije iz SAD-a većinom bijele rase te iz toga proizlazi potreba za prilagodbom (kalibracijom) pri primijeni na populaciju drugih zemalja (24). Brindle i sur., uspoređujući rezultate Framinghamske procjene rizika iz 1991. i British Regional Heart Study istraživanja, su došli do zaključka o značajnom precjenjivanju rizika i nepouzdanosti rezultata čak i nakon kalibracije (73). Kao glavni uzrok se smatra smanjenje rizika za obolijevanje od KVB u populaciji otkad je počelo Framinghamsko istraživanje, što je dijelom posljedica smanjenja prevalencije rizičnih čimbenika, poput pušenja kao i poboljšanja učinkovitosti terapije (74).

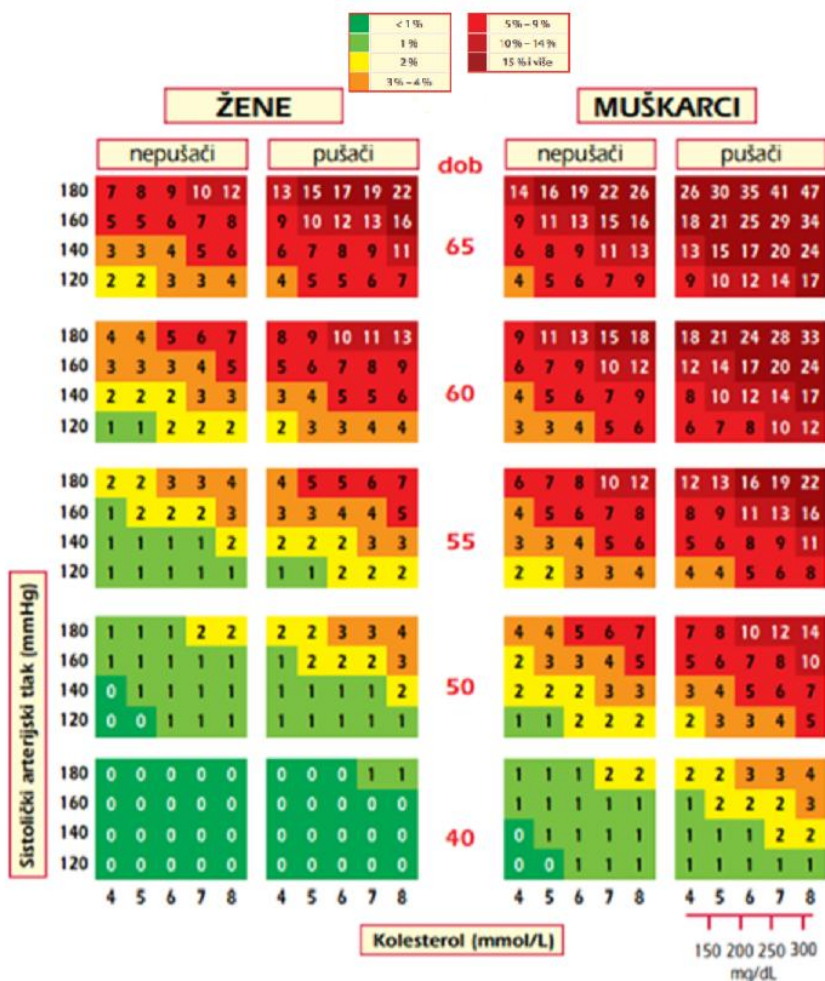
I druga opažajna istraživanja su ustanovila da korištenjem Framinghamske ljestvice na europsku populaciju dolazi do precjenjivanja rizika (75,76,77) posebice u zemljama s nižom incidencijom KBS (npr. Danska, Njemačka). Zbog toga je Europsko kardiološko društvo (European Society of Cardiology) razvilo SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) sustav za procjenu 10-ogodišnjeg rizika za smrtni ishod od KVB te je namijenjen za stratifikaciju rizika u primarnoj prevenciji (78). SCORE ljestvica se temelji na velikoj bazi podataka skupljenoj iz 12 europskih kohortnih istraživanja koji su uključivali 205,178 pacijenata između 45. i 64. godine života i 2,7 milijuna osoba-godina. SCORE sustav vodi također računa o multifaktorijalnoj prirodi KVB te uzima dob, spol, ukupni kolesterol ili omjer ukupnog i HDL kolesterola, sistolički krvni tlak i pušenje kao varijable.

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2012. godine, treba ispitanicima odrediti i koncentraciju HDL- kolesterola u serumu (79). Za izračun rizika uzete su relevantne vrijednosti HDL-kolesterola od 0,8 mmol/L, 1 mmol/L, 1,4 mmol/L i 1,8 mmol/L te su prema tim vrijednostima osmišljene i četiri različite tablice. Prema izračunatom riziku po SCORE tablici ispitanici se dijele na četiri kategorije: vrlo visokog rizika ($\geq 10\%$), visokog (5%-10%), umjerenog (1%-5%) i niskog (<1%) rizika za smrtonosni KVB događaj u sljedećih 10 godina (78). Iako je šećerna bolest povezana sa značajno većim apsolutnim kardiovaskularnim rizikom (dvostruko ili više u muškaraca i četverostruko u žena) (80), SCORE sustav nema mogućnost određivanja rizika posebno za pacijente sa šećernom bolesti tipa 2. Jedan od razloga je nepouzdanost informacija dobivenih od samih ispitanika ili nedostupnost informacije o postojanju dijagnoze šećerne bolesti. Stoga se, prema smjernicama Europskog kardiološkog društva, ispitanici sa šećernom bolesti tipa 2 i oštećenjem ciljnih organa (npr. proteinurija) ili s jednim od značajnijih čimbenika rizika svrstavaju u kategoriju vrlo visokog rizika, a ostali ispitanici sa šećernom bolesti tipa 2 bez čimbenika rizika u kategoriju visokog (81). Kategorije rizika prema smjernicama Europskog kardiološkog društva prikazane su u tablici (Tablica 1). SCORE tablice se mogu koristiti za pacijente s šećernom bolesti tipa 1, ali bez oštećenja organa (81). Nadalje, SCORE tablica rizika bi mogla podcjenjivati rizik u ispitanika sa sjedilačkim načinom života, pretilih (posebno centralnog tipa), obiteljskom anamnezom rane KVB te socijalno ugroženih, s niskim HDL kolesterolom, visokim razinama triglicerida, fibrinogena, CRP-a i homocisteina (72).

Tablica 1. Kategorije rizika prema smjernicama Europskog kardiološkog društva. KVB=kardiovaskularna bolest, KBB=kronična bolest bubrega, GFR (eng. *glomerular filtration rate*)=brzina glomerularne filtracije, SCORE=Systematic Coronary risk estimation, DM (eng. *diabetes melitus*)=šećerna bolest. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva za prevenciju kardiovaskularnih bolesti (2016.) (81).

Vrlo visoki rizik	<ul style="list-style-type: none"> • Preboljena KVB • Šećerna bolest s oštećenjem organa ili s značajnim čimbenikom rizika (npr. pušenje) • Teška KBB (GFR<30 mL/min/1.73 m²) • SCORE ≥10%.
Visoki rizik	<ul style="list-style-type: none"> • Izrazito povećan pojedini čimbenik rizika (npr. obiteljska hiperkolesterolemija) • Šećerna bolest bez KVB rizika (osim mladih oboljelih od DM tip 1: umjereni ili niski rizik) • Umjerena KBB (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²) • SCORE ≥5% i <10%.
Umjereni rizik	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE ≥1% i <5%.
Niski rizik	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE <1%.

U odnosu na Framinghamsku ljestvicu postoji nekoliko razlika. Kao prvo, zbog varijacija u definiranju bolesti, primarni promatrani ishod je smrtonosni kardiovaskularni događaj uzrokovan komplikacijama ateroskleroze (koronarna bolest srca i cerebrovaskularna bolest) kao i nekoronarnom bolesti srca. Također, važna značajka SCORE procjene rizika je što procjenjuje rizik od obolijevanja i od smrtonosnih nekoronarnih KVB te je time primjenjiva i u državama s nižim stopama mortaliteta KBS. Tako se razlikuju tablice procjene za države s nižim (Andora, Austrija, Belgija, Cipar, Danska, Francuska, Finska, Grčka, Italija, Luksemburg, Malta, Njemačka, Nizozemska, Norveška, Portugal, San Marino Slovenija, Španjolska, Švedska, Švicarska i Ujedinjeno Kraljevstvo) i višim rizikom (ostale europske države među kojima je i Hrvatska) (Slika 3) (78). Dakle, cilj SCORE projekta je bio stvoriti metodu procjene rizika koja se može primijenjivati na nacionalnoj razini.



Slika 3. Tablica procjene rizika za KVB prema SCORE modelu. Određuje desetogodišnji rizik smrtonosnih kardiovaskularnih događaja u populaciji s visokim rizikom KVB. Prilagođeno prema: Conroy, Pyorala, Fitzgerald i sur. (2003.) (78).

ASSIGN ljestvica za procjenu rizika je razvijena u Škotskoj prema rezultatima kohortnog istraživanja s 13,297 ispitanika. Vrijedna je spomena jer prva uključuje socioekonomski status i obiteljsku anamnezu u algoritam. Također, pušenje je kvantitativna varijabla jer uračunava broj popušanih cigareta u danu. No, ASSIGN ljestvica još nije validirana u nezavisnom kohortnom istraživanju (82).

QRISK je noviji model procjene rizika za Englesku i Wales koji je nastao iz do sada najveće baze podataka. Kohorta koju je pratilo istraživanje je uključivala 1.3 milijuna ispitanika između 35. i 74. godine, a podaci su dobiveni iz zdravstvenih kartona britanske obiteljske medicine. S obzirom na to da su podaci iz rutinske kliničke prakse, manji je utjecaj odstupanja uzorkovanja (eng. *selection bias*). Procjenjuje 10-

ogodišnji rizik za kardiovaskularne incidente (KBS, MU i tranzitorna ishemijska ataka), a kao varijable u svojoj prvoj verziji (QRISK1) uzima spol, dob, sistolički krvni tlak, omjer ukupnog i HDL kolesterola, pušenje, šećernu bolest, socioekonomski status određen prema prebivalištu, obiteljsku anamnezu KBS, BMI i antihipertenzivnu terapiju (83). Istraživanje je naišlo na poteškoću u prikupljanju podataka o svim rizičnim čimbenicima pa je bilo potrebno statističko modeliranje kako bi se smanjio utjecaj odstupanja. Neovisna analiza je pokazala pouzdanije rezultate korištenja QRISK1 u odnosu na Framinghamski algoritam na britansku populaciju (84). Autori su objavili kasnije revidirane verzije, QRISK2 i QRISK3. QRISK2 je još inkorporirao u svoj algoritam sljedeće varijable: samoprocijenjenu etničku pripadnost, šećernu bolest tip 2, liječenu arterijsku hipertenziju, reumatoidni artritis, bubrežnu bolest i atrijsku fibrilaciju (85). U trećoj verziji, QRISK3, autori su nastojali još više personalizirati rizik ubrajanjem i kronične bubrežne bolesti, migrene, uzimanja kortikosteroida, atipičnih antipsihotika, dijagnozu sistemskog eritematoznog lupusa, teške mentalne bolesti, erektilne disfunkcije i mjeru varijabilnosti sistoličkog krvnog tlaka (86).

Osim određivanja apsolutnog rizika za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti, za procjenu rizika koristi se i vaskularna dob. Kao rezultat Framinghamske studije, u 2008. godini je objavljena tablica za procjenu rizika koja je uključivala i vaskularnu dob (87). Ona je izračunata kao dob koju bi ispitanik imao da ima jednaki apsolutni kardiovaskularni rizik, ali s normalnim vrijednostima rizičnih faktora (relativni rizik). Također je pomoću SCORE sustava izračunata vaskularna dob za države višeg i nižeg rizika (88). Prednost ovog pristupa za kliničare je lakše objašnjavanje pacijentu situacije u kojoj se nalazi i možda bolje pridržavanje propisane terapije za kontrolu promjenjivih rizičnih čimbenika. Primjera radi, 40-ogodišnji muškarac, pušač s povišenim krvnim tlakom ima apsolutni rizik od 5%, a vaskularna dob mu je 63 godine. Taj pacijent će lakše razumjeti poruku da iako nema visoki apsolutni rizik, zbog pušenja i povišenog tlaka stariji je za 23 godine s vaskularne perspektive. Korištenje relativnog rizika se zato preporuča u mlađih osoba zbog toga što tablice često podcjenjuju apsolutni rizik u mlađoj populaciji (72,81).

Iako je individualizirani pristup pacijentu svrha tablica procjene rizika, postoje ograničenja u njihovoj primjeni. Većina ispitanika s jednim ili više rizičnih čimbenika

neće oboljeti od KBS što dovodi do bespotrebnog propisivanja terapije (70). S druge strane, većina kardiovaskularnih incidenata pogađa skupinu s nižim rizikom iz jednostavnog razloga što su u većem broju te posljedično nisu prepoznati ovom metodom (72). Također, tablice procjene rizika ne uzimaju u obzir duljinu trajanja izloženosti rizičnom čimbeniku s izuzetkom tablice procjene rizika Europskog društva za hipertenziju (European Society of Hypertension) (89). Osim u mlađih osoba, pokazano je da tablice procjene rizika podcjenjuju rizik i u starijoj populaciji. Većina modela procjene kardiovaskularnog rizika su nastali iz kohorti ispitanika većinom srednjih godina, te je primjena na osobe starije od 65 godina stoga problematična (70).

Da bi se neka pretraga uzela u obzir kao novi rizični čimbenik trebala bi se jednostavno i pouzdano izvoditi te bi morala reklasificirati značajan broj ispitanika sa srednjim rizikom u višu kategoriju rizika. Također, trebala bi biti neovisni pretkazatelj kardiovaskularnih incidenata kod ispitanika sa srednjim rizikom (npr. SCORE 5%) bez anamneze manifestne aterosklerotske bolesti (90). Otkrivanje subkliničke ateroskleroze bilo gdje u vaskularnom sustavu je od iznimne važnosti te su slikovne dijagnostičke pretrage posebno korisne jer izravno detektiraju prisutnost ateroskleroze (72).

Ultrazvučna procjena cIMT u B-načinu rada je neinvazivna, relativno jeftina metoda procjene subkliničke ateroskleroze bez poznatih nuspojava. Vaskularna dob, odnosno kronološka dob za koju bi ispitanikova vrijednost cIMT bila na 50. percentili, se predlaže kao zamjenski indeks za procjenu progresije ateroskleroze (15). Također, cIMT bi se trebala procjenjivati prema normogramima za dob, spol i etničku pripadnost.

U nastojanju za standardizacijom metode, kolaboracija „Reference Values for Arterial Measurements Collaboration“ je provela multicentrično istraživanje (24 istraživačka centra diljem svijeta) na temelju kojeg su nastali referentni intervali cIMT zajedničke karotide arterije (CCA-cIMT) prema dobi i spolu (31). Mnogi normogrami do tada su nastali na temelju računanja prosječne vrijednosti ili medijana u općoj populaciji bez razlikovanja ispitanika s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima i/ili već postojećom bolesti. Prema tome, istraživači su odabrali zdravu subpopulaciju u kojoj ispitanici nisu zadovoljavali nijedan od slijedećih kriterija: 1) KVB u anamnezi, 2)

uzimanje antihipertenziva, antilipemika, i/ili hipoglikemika 3) hipertenzija (sistolički krvni tlak ≥ 140 mmHg i/ili dijastolički krvni tlak ≥ 90 mmHg), 4) pušenje, 5) šećerna bolest (samoprijavljena i/ili glukoza u krvi (GUK) na tašte $\geq 7,0$ mmol/L i/ili GUK dva sata nakon početka OGTT (oralni test za toleranciju na glukozu) ≥ 11 mmol/L), 6) ukupni kolesterol > 6.2 mmol/L, 7) HDL kolesterol < 1.17 mmol/L (za muškarce) ili $< 1,30$ mmol/L (za žene), 8) BMI ≥ 30 kg/m² (31).

Kako bi ustanovili povezanost rizičnih čimbenika s CCA-cIMT percentilom, stratificirali su ukupnu populaciju prema povijesti KVB u anamnezi te su skupinu bez povijesti KVB stratificirali prema korištenju antihipertenziva, antilipemika i/ili hipoglikemika.

Statističkom analizom došli su do jednadžbi koje procjenjuju prosjek i standardne devijacije (SD) CCA-cIMT zdrave subpopulacije za muškarce:

$$\text{prosjekek}_{\text{CCA-cIMT}}(\mu\text{m}) = 323.5 + 5.201 \times \text{dob},$$

$$\text{SD}_{\text{CCA-cIMT}}(\mu\text{m}) = 57.24 + 0.9027 \times \text{dob},$$

i žene:

$$\text{prosjekek}_{\text{CCA-cIMT}}(\mu\text{m}) = 321.7 + 4.971 \times \text{dob},$$

$$\text{SD}_{\text{CCA-cIMT}}(\mu\text{m}) = 54.50 + 0.8256 \times \text{dob}$$

Što se tiče povezanosti rizičnih čimbenika i CCA-cIMT, u populaciji koja nije uzimala spomenutu terapiju i nije imala KVB u anamnezi utvrđena je pozitivna devijacija CCA-cIMT (viša Z-vrijednost) u odnosu na prosjek zdrave subpopulacije, a značajno je povezana s povišenim krvnim tlakom, pušenjem, šećernom bolesti, omjerom ukupnog i HDL kolesterola i BMI. S druge strane, u liječenoj subpopulaciji bez prijašnje KVB, šećerna bolest te omjer ukupnog i HDL kolesterola nisu ustanovljene kao neovisne odrednice CCA-cIMT Z-vrijednosti. U ispitanika s povijesti KVB, sistolički krvni tlak je bio glavna odrednica CCA-cIMT Z-vrijednosti, a kod muškaraca i BMI te korištenje antilipemika. Zabilježena je i viša vrijednost CCA-cIMT u muškaraca u zdravoj populaciji, ali i sličnu brzinu rasta, 5,2 μm godišnje u muškaraca i 5 μm godišnje u žena (31).

Zaključno, ovo istraživanje je odredilo dobno- i spolno- specifične percentilne vrijednosti CCA-clMT u zdravoj populaciji i procjenilo utjecaj rizičnih faktora za KVB na CCA-clMT Z-vrijednosti (31).

Iako je povezanost između clMT i kardiovaskularnih incidenata neupitna (10), za sada nije sasvim jasna vrijednost ubrajanja clMT u svrhu predviđanja rizika za KVB u kliničkoj praksi (13). Prema dosadašnjim saznanjima, razjašnjavanje rizika korištenjem clMT bi moglo biti korisno u ispitanika u srednjoj kategoriji rizika prema Framinghamskoj ljestvici, ali rezultati analiza nisu konzistentni. Rezultati ARIC istraživanja su pokazali značajan broj reklasificiranih ispitanika ubrajanjem clMT i aterosklerotskog plaka među tradicionalne rizične faktore. U uzorku od 13,145 ispitanika između 45 i 64 godine, reklasificirano je njih 23%, posebno u skupini srednjeg rizika (11). S druge strane, podaci iz Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) (91) istraživanja nisu pokazali značajno poboljšanje procjene rizika ubrajanjem clMT u Framingham i SCORE modele sa samo 1,41% NRI. Iz toga proizlazi potreba za daljnim testiranjem clMT kao varijable za procjenu rizika za KVB u velikim kohortnim istraživanjima u budućnosti.

5. POVEZANOST cIMT I SMANJENJA TJELESNE MASE U PRETILIH

Pretilost je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema te je u posljednjih nekoliko desetljeća poprimila epidemijske razmjere. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji prevalencija pretilosti se skoro utrostručila u razdoblju između 1975. i 2016. godine (92). Pretilost je kronični metabolički poremećaj karakteriziran prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva te je neovisni i promjenjivi čimbenik rizika za KVB (93).

Definirana je indeksom tjelesne mase (BMI) te s obzirom na BMI možemo je podijeliti u 3 stupnja. Prvom stupnju pretilosti pripadaju osobe s BMI između 30 i 34,9 kg/m², drugom stupnju pretilosti pripadaju osobe s BMI između 35 i 39,9 kg/m² dok trećem stupnju osobe s BMI većim od 40 kg/m² (94).

Postoji značajna povezanost povišenog BMI s manifestacijama KVB, posebice s AIM i MU (95,96). Također, viši BMI je povezan s razvojem i pogoršanjem drugih kardiovaskularnih čimbenika rizika poput arterijske hipertenzije, inzulinske rezistencije, šećerne bolesti i dislipidemije (97). Pored toga, u podlozi povećane incidencije KVB u pretilih čini se da ulogu imaju i endotelna disfunkcija te subklinička upala (98). Kronično upalno stanje koje se javlja u pretilosti i šećernoj bolesti može ubrzati razvoj ateroskleroze (99).

Istraživanja su pokazala povišene vrijednosti i ubranu progresiju cIMT kod pretilih u usporedbi s ispitanicima normalne tjelesne mase (100,101). Prema istraživanju Charakida i sur., ispitanici s dugotrajnijom pretilošću su imali veće vrijednosti cIMT i nepovoljniji kardiovaskularni rizik što ukazuje na kumulativan učinak pretilosti (102). S druge strane, smanjenje tjelesne mase ima pozitivan utjecaj na druge rizične čimbenike za KVB te može usporiti napredovanje aterosklerotskih promjena (103,104). Prema istraživanju Karason i sur., smanjenje BMI u pretilih može usporiti progresiju cIMT za tri puta u CB segmentu (105). Također, studija na pretiloj djeci je ukazala na reverzibilnost ranih aterosklerotskih promjena i smanjenje cIMT u slučaju značajnog smanjenja tjelesne mase (106). Zabilježeno je i smanjenje cIMT kod ispitanika u dobi od 60 do 64 godine koji su promjenom životnih navika uspjeli ući u nižu kategoriju pretilosti (102). Mehanizmi koji bi mogli objasniti utjecaj smanjenja tjelesne mase na stijenke arterija se još uvijek nagađaju. Među njima su smanjenje

rezistencije na inzulin, mobilizacija slobodnih masnih kiselina, smanjenje razine upalnih citokina i adipokina, hormonalne promjene i poboljšanje drugih kardiovaskularnih čimbenika (107).

6. HIPOTEZA

Cilj ovog rada je ispitati hipotezu da smanjenje tjelesne mase (TM) reducira cIMT u pretilih osoba.

7. ISPITANICI I METODA

Ispitanici su sudionici programa za smanjenje tjelesne mase pod liječničkim nadzorom na Zavodu za endokrinologiju, KBC-a Zagreb. U tu svrhu primijenjen je bihevioralni multidisciplinarni pristup. U prospektivno kohortno istraživanje uključeno je ukupno 19 pretilih pacijenata (6 muških i 13 ženskih ispitanika) koji su zadovoljili kriterij BMI veći od 30 kg/m^2 . U pravilu su pripadali 2. stupnju pretilosti, ali prioritet su imali ispitanici s BMI iznad 40 kg/m^2 . Prosječna dob ispitanika je 49 godina (22-79). Cilj programa je bio postići klinički značajno smanjenje tjelesne mase (TM), odnosno barem 5% od početne vrijednosti u razdoblju od šest mjeseci. U svrhu procjene promjene cIMT, ishodišno i nakon šest mjeseci su se u istraživanju bilježili BMI, TM i cIMT. BMI se računao tako da se tjelesna masa (u kg) podijelila s kvadriranom visinom (u m^2).

Ispitanici su se razvstali u tri skupine prema uspješnosti smanjenja TM. U skupini "A" su ispitanici kojima se TM značajno smanjila ($\geq 5\%$), u skupini "B" su svrstani ispitanici kojima se TM smanjila manje od 5% dok u skupini "C" ispitanici koji nisu izgubili na tjelesnoj masi (Tablica 2).

Tablica 2. Skupine ispitanika prema gubitku tjelesne mase.

A	Značajno smanjenje tjelesne mase $\geq 5\%$
B	Smanjenje tjelesne mase $< 5\%$
C	Bez smanjenja tjelesne mase

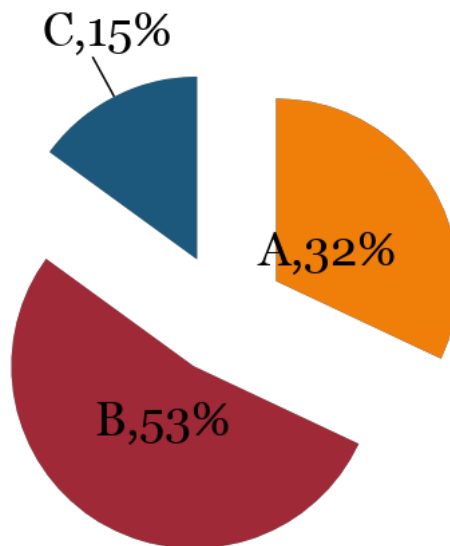
cIMT se određivao prema preporukama Mannheimskog konsenzusa (59).

Ultrazvukom u B-načinu rada karotidna arterija se prikazivala longitudinalno te se cIMT distalne stijenke CCA i CB segmenta mjerio obostrano pomoću programa za

automatiziranu detekciju rubova (Philips QLAB 10.8.20). cIMT je definirana kao udaljenost između granica lumen-intima i medija-adventicija u stijenci karotidne arterije. Određivao se prosjek cIMT oba segmenta iz dva mjerenja pojedinačno za lijevu i desnu karotidnu arteriju. Korištena je ultrazvučna linearna sonda, frekvencije 3-12 MHz, te se mjerenje izvodilo postavljanjem sonde u lateralni položaj u odnosu na ispitanika. Ispitanici su se postavljali u supinacijski položaj s ekstenziranom vratom i glavom blago okrenutom kontralateralno od promatrane arterije. Određivala se percentilna vrijednost cIMT lijeve (LCCA) i desne (RCCA) zajedničke karotidne arterije temeljena na referentnim intervalima iz istraživanja Engelen i sur. (31).

8. REZULTATI I RASPRAVA

Nakon šest mjeseci trajanja programa, 19 ispitanika je podijeljeno u prije opisane tri skupine prema gubitku TM (Tablica 2). Skupini "A" je pripalo 6 ispitanika (32%), skupini "B" 10 ispitanika (53 %), a skupini "C" 3 ispitanika (15%) (Slika 4).



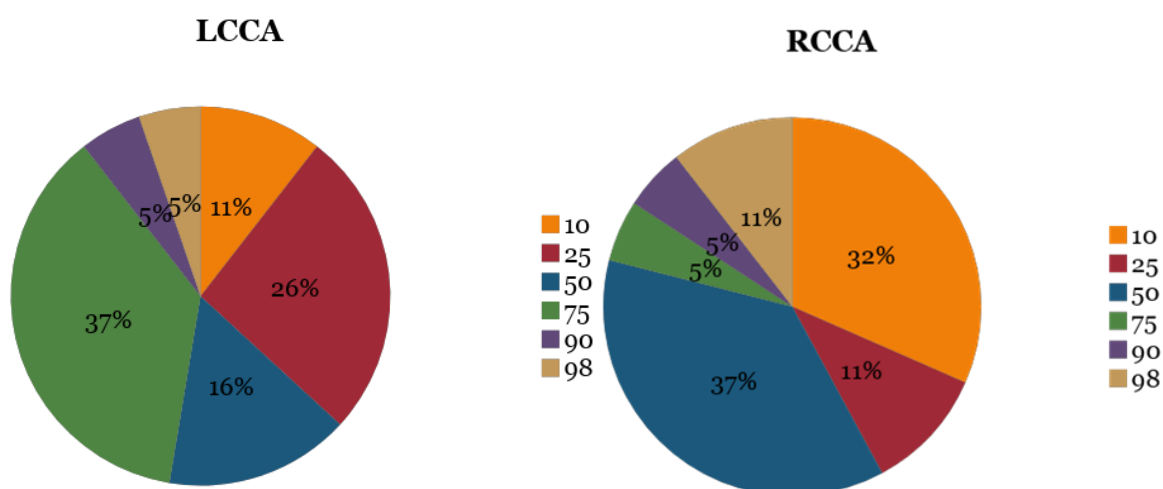
Slika 4. Udjeli ispitanika po skupinama prema gubitku TM.

U tablici su prikazane prosječne vrijednosti TM i raspon vrijednosti TM izražene u kilogramima po skupinama na početku istraživanja i na kontrolnom mjerenju nakon 6 mjeseci (Tablica 3). Iz podataka se može izračunati da je u skupini "A" prosječni gubitak TM 12,58 kg, u skupini "B" 3.45 kg dok je u skupini "C" zabilježeno prosječno povećanje TM za 1.3 kg u razdoblju od šest mjeseci.

Tablica 3. Prikazane su prosječne vrijednosti TM i raspon vrijednosti TM izražene u kilogramima po skupinama na početku istraživanja i na kontrolnom mjerenju nakon 6 mjeseci. V0 – prvi pregled, V1 – kontrolni pregled nakon 6 mjeseci, A – skupina s gubitkom TM više od 5% B – skupina s gubitkom TM manje od 5% C – skupina bez gubitka TM.

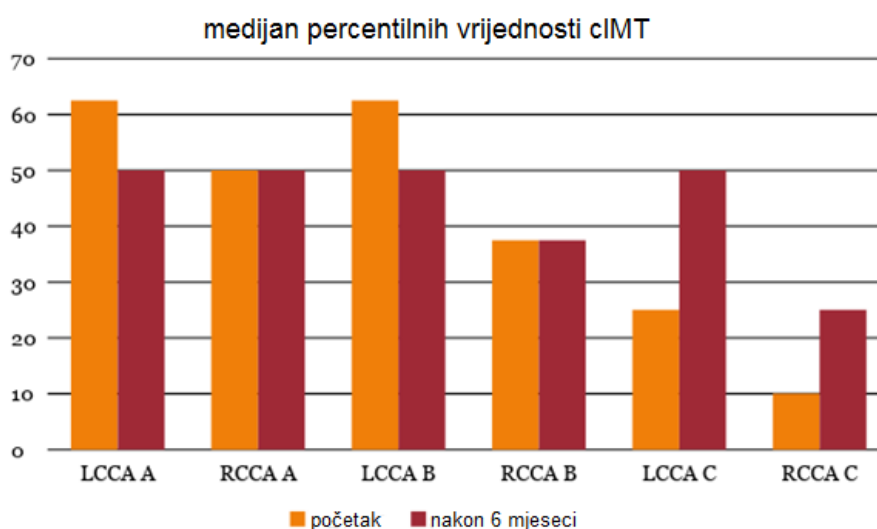
	V0	V1
A	129,13±39,56 (81,2-202,0)	116,55±32,95 (76,0-177,0)
B	132,04±37,65 (87,5-195,0)	128,59±35,42 (85,0-188,0)
C	125,27±40,93 (78,9-156,4)	126,57±42,17 (79,0-159,0)

Udjeli percentilnih vrijednosti cIMT prema dobi i spoli LCCA i RCCA ispitanika na početku istraživanja su prikazani na dijagramima (Slika 5). Promatrajući LCCA-cIMT može se uočiti da je 52.6% ispitanika bilo ispod ili jednako 50. percentili, a 47.4% ispitanika iznad ili jednako 75. percentili. Što se tiče RCCA, 78.9% ispitanika je bilo ispod ili jednako 50., a 21.1% iznad ili jednako 75. percentili. Drugim riječima, značajan dio pretilih ispitanika je pod visokim rizikom za KVB (cIMT iznad 75. percentile).



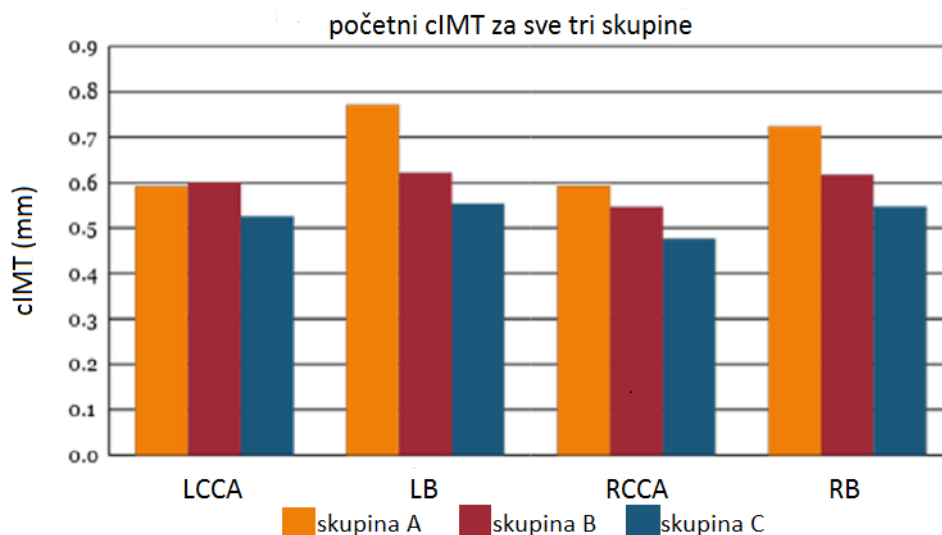
Slika 5. Grafički prikaz udjela percentilnih vrijednosti LCCA i RCCA kod ispitanika.

Određio se medijan percentilnih vrijednosti CCA-clMT lijevo i desno te je grafički prikazana promjena u šestomjesečnom razdoblju prema skupinama ispitanika (Slika 6). Analizirajući ove podatke može se uočiti u skupini "A" smanjenje medijana LCCA-clMT s 62. percentile na 50. tj. 19.3 %. Zabilježeno je i slično smanjenje u skupini "B" usprkos manjem smanjenju TM. Medijan percentilnih vrijednosti RCCA-clMT u skupini "A" i "B" je ostao nepromijenjen nakon 6 mjeseci. Promatrajući skupinu "C" u kojoj ispitanici nisu gubili na tjelesnoj masi, uočava se povećanje medijana LCCA-clMT s 25. na 50. percentilu i RCCA-clMT s 10. na 25. percentilu.



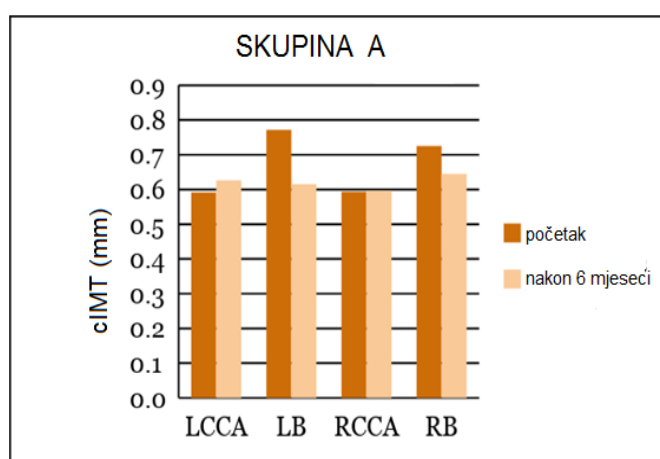
Slika 6. Grafički prikaz usporedbe medijana percentilnih vrijednosti clMT LCCA i RCCA na početku istraživanja i nakon 6 mjeseci po skupinama ispitanika.

Prosječne vrijednosti clMT CCA i CB segmenata lijeve i desne karotidne arterije na početku istraživanja su prikazane grafički za sve tri skupine posebno (Slika 7). Temeljem analize podataka može se uočiti prosječno veća vrijednost clMT u CB segmentu nego u CCA obostrano, što se može objasniti većom silom smicanja i utjecajem račvanja arterije na hemodinamiku. Važnost CB segmenta za određivanje KVB rizika je naglašeno u istraživanju Hulthe i sur., koje je pokazalo bolju korelaciju ateroskleroze u koronarnim arterijama s CB-clMT nego s CCA-clMT (108).



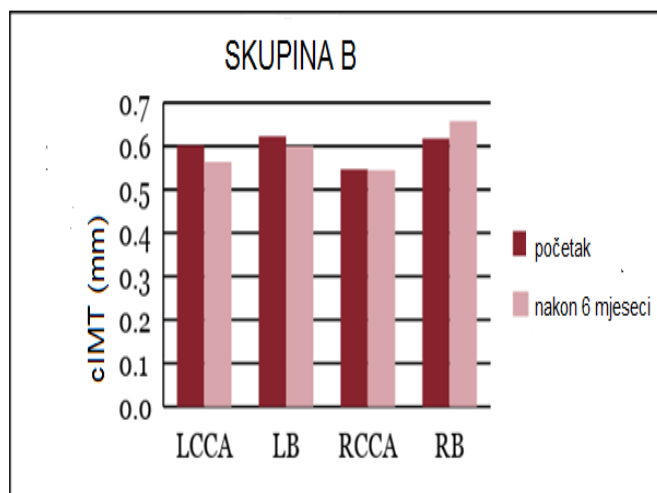
Slika 7. Grafički prikaz prosječnih vrijednosti cIMT u mm LCCA, LB (CB segment lijevo), RCCA i RB (CB segment desno) prema skupinama A, B i C na početku.

Kako bi se ustanovilo da smanjenje TM zaista smanjuje cIMT, usporedile su se prosječne vrijednosti cIMT CCA i CB segmenata obostrano s početka istraživanja i nakon razdoblja od 6 mjeseci. Podaci su prikazani grafički za svaku skupinu ispitanika (Slika 8,9 i 10). Analizom ovih podataka nisu dobiveni u potpunosti konzistentni rezultati. U skupini "A" u lijevom CB segmentu uočava se smanjenje prosjeka cIMT za 20%, a desnostrano nešto manji udio. Za razliku od toga, klinički značajnim smanjenjem TM nije se postigla redukcija CCA-cIMT, naprotiv čak i blago povećanje lijevostrano.

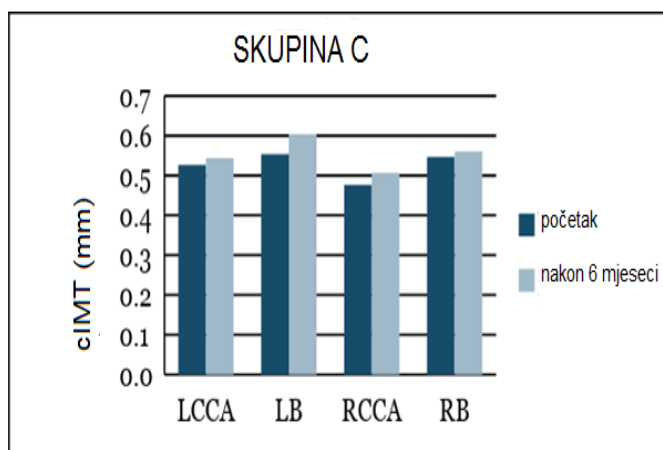


Slika 8. Grafički prikaz prosjeka cIMT CCA i CB segmenta obostrano na početku i nakon 6 mjeseci za skupinu "A".

U skupini "B" nisu se zabilježile značajne promjene cIMT. U lijevom CCA segmentu primijećeno je tek blago smanjenje prosjeka cIMT, a u desnom stagnacija. Što se tiče CB segmenta lijevostrano je došlo do blagog smanjenja od 4%, a desnostrano povećanje cIMT istog razmjera. Analiza podataka za skupinu "C" ukazuje na blago povećanje prosjeka cIMT u svim segmentima.



Slika 9. Grafički prikaz prosjeka cIMT CCA i CB segmenta obostrano na početku i nakon 6 mjeseci za skupinu "B".



Slika 10. Grafički prikaz prosjeka cIMT CCA i CB segmenta obostrano na početku i nakon 6 mjeseci za skupinu "C".

Navedeni rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajne razlike između tri skupine. Ipak, prikazan je trend smanjivanja cIMT u skupinama koje su gubile na tjelesnoj masi u odnosu na skupinu koja nije gubila tjelesnu masu. Kako je istraživanje provedeno na relativno malom uzorku od 19 ispitanika koji su se pratili

tek 6 mjeseci, nužno je proširiti istraživanje većim brojem ispitanika te ih pratiti kroz
dulje razdoblje za dobivanje što pouzdanijeg rezultata.

9. ZAKLJUČAK

Na temelju ovih podataka može se primijetiti da je značajan udio ispitanika s pretilošću pod visokim rizikom za obolijevanje od KVB s obzirom na početnu cIMT percentilu. Može se uočiti i prosječno veća vrijednost cIMT u CB segmentu nego u CCA obostrano.

Promatrajući promjenu cIMT u razdoblju od 6 mjeseci ne nalaze se konzistentni rezultati. U skupini koja je izgubila značajno na tjelesnoj masi može se primijetiti smanjenje medijana cIMT percentile LCCA segmenta, ali ne i RCCA segmenta. Zabilježeno je i slično smanjenje u skupini "B" usprkos manjem smanjenju TM. Najuočljivija promjena prosjeka cIMT u skupini "A" je u CB segmentu, dok je CCA segment ostao nepromijenjen. U skupini koja nije izgubila na tjelesnoj masi uočava se porast medijana cIMT percentile i blagi porast prosječne vrijednosti cIMT u svim segmentima.

Zaključno, rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajne razlike između tri skupine te su potrebna daljnja istraživanja s većim brojem ispitanika i duljim razdobljem praćenja.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru, prof. dr.sc. Branku Malojčiću na stručnoj pomoći, korisnim savjetima i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju tijekom cijelog školovanja.

Zahvaljujem se i svim mojim prijateljima te posebno Luki na zajedničkim trenucima i potpori.

11. LITERATURA

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheet No. 310. Geneva: WHO
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837-47.
3. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT, Zieske A i sur. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery: PDAY research group, Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:836-45.
4. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, i sur. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113(6):e85_151.
5. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, i sur. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009;119(4):628–647.
6. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease:a systematic review. *Heart* 2006;92:1752_9.
7. Grundy SM. Coronary plaque as a replacement for age as a risk factor in global risk assessment. *Am J Cardiol* 2001;88: 8-11E.
8. Young W, Gofman J, Tandy R, Malamud N, Waters E. The quantitation of atherosclerosis III: the extent of correlation of degrees of atherosclerosis with and between the coronary and cerebral vascular beds. *Am J Cardiol* 1960;8:300-8.

9. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, i sur. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to moderate coronary artery disease? *Circulation*.1988;78(5 pt 1):1157–1166.
10. O’Leary D, Polak J, Kronmal R, Manolio T, Burke G, Wolfson S Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: cardiovascular health study. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
11. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K. Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and the presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk in Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 April 13; 55(15): 1600–1607
12. 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: 459–467
13. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The Value of Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Cardiovascular Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30:182-185.
14. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force 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(2):93-111
15. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: integrating carotidintima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol* 2004;27(7):388-92.
16. Cuende JI. Vascular Age Versus Cardiovascular Risk: Clarifying Concepts.*Rev Esp Cardiol*. 2016;69(3):243–246
17. Blanehorn DH, Selzer RH, Crawford DW i sur. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two- and four year reduction of intima-media measured by ultrasound. *Circulation* 1993;88(1):20–28

18. Ozaki K, Kubo T, Imaki R, et al. The anti-atherosclerotic effects of lipid lowering with atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2006;13(4):216–219
19. Chan Joo Lee, Sungha Park. The Role of Carotid Ultrasound for Cardiovascular Risk Stratification beyond Traditional Risk Factors, *Yonsei Med J* 55(3):551-557, 2014
20. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention conference V: beyond secondary prevention; identifying the high-risk patient for primary prevention, noninvasive tests of atherosclerotic burden—writing group III. *Circulation* 2000;101:E16-22
21. Howard G, Sharrett A, Heiss G, Evans G, Chambless L, Riley W, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC investigators. *Stroke.*1993;24:1297-304
22. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2014;7:1025-1038.
23. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997;28:665–71.
24. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008.
25. Lakatta EG, Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Part I: Aging Arteries: A “Set Up” for Vascular Disease. 2003;107(1):139-46.
26. Laina A, Stellos K, Stamatelopoulos K. Vascular ageing: Underlying mechanisms and clinical implications. *Experimental Gerontology* 2016, doi: 10.1016/j.exger.2017.06.007
27. Cavalcante JL, Lima JAC, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic Stiffness: Current Understanding and Future Directions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(14):1511-22
28. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke.*2001; 32: 830–835.

29. Tanaka H, Dinenno FA, Monahan KD, DeSouza CA, Seals DR. Carotid artery wall hypertrophy with age is related to local systolic blood pressure in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21: 82–87.
30. van den Munckhof I, Scholten R, Cable NT, Hopman MT, Green DJ, Thijssen DH. Impact of age and sex on carotid and peripheral arterial wall thickness in humans. *Acta Physiol (Oxf).* 2012;206: 220–228.
31. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S. Reference Values for Arterial Measurements C Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J.*2013.;34: 2368–2380.
32. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, i sur.. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1388–1395.
33. Dinenno FA, Jones PP, Seals DR, Tanaka H. Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*2000.; 278: H1205–H1210.
34. Green DJ, Swart A, Exterkate A, Naylor LH, Black MA, Cable NT, Thijssen DH. Impact of age, sex and exercise on brachial and popliteal artery remodelling in humans. *Atherosclerosis.*2010;210,: 525–530.
35. van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP Boudier HA, vanBortel LM. Effect of age on, brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension.* 2000;35: 637–642.
36. Fritze O, Romero B, Schleicher M, Jacob MP, Oh DY, Starcher B, Schenke-Layland K, Bujan J, Stock UA. Age-related changes in the elastic tissue of the human aorta. *J Vasc Res.*2012; 49; 77–86.
37. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(2):471-6.
38. Eskurza I, Monahan KD, Robinson JA, Seals DR. Effect of acute and chronic ascorbic acid on flowmediated dilatation with sedentary and physically active human ageing. *J Physiol.* 2004;556(Pt 1):315-24.

39. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1149-60.
40. Donato AJ, Eskurza I, Silver AE, Levy AS, Pierce GL, Gates PE, et al. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-kappaB. *Circ Res.* 2007;100(11):1659-66.
41. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, et al. Age-Related Reduction of NO Availability and Oxidative Stress in Humans. *Hypertension.* 2001;38(2):274-9.
42. Newaz MA, Yousefipour Z, Oyekan A. Oxidative stress-associated vascular aging is xanthine oxidase- dependent but not NAD(P)H oxidase-dependent. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;48(3):88-94.
43. Yang YM, Huang A, Kaley G, Sun D. eNOS uncoupling and endothelial dysfunction in aged vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(5):H1829-36.
44. Kim JH, Bugaj LJ, Oh YJ, Bivalacqua TJ, Ryoo S, Soucy KG, et al. Arginase inhibition restores NOS coupling and reverses endothelial dysfunction and vascular stiffness in old rats. *J Appl Physiol.* 2009;107(4):1249-57.
45. Pierce GL, Larocca TJ. Reduced vascular tetrahydrobiopterin (BH4) and endothelial function with ageing: is it time for a chronic BH4 supplementation trial in middle-aged and older adults? *J Physiol.* 2008; 586:2673–2674
46. Thijssen DH, Rongen GA, van Dijk A, Smits P, Hopman MT. Enhanced endothelin-1-mediated leg vascular tone in healthy older subjects. *J Appl Physiol.* 2007;10:3852–857.
47. Donato AJ, Black AD, Jablonski KL, Gano LB, Seals DR. Aging is associated with greater nuclear NFκB, reduced IκBα, and increased expression of proinflammatory cytokines in vascular endothelial cells of healthy humans. *Aging Cell.* 2008;7: 805–812
48. Rippe C, Blimline M, Magerko KA, Lawson BR, LaRocca TJ, Donato AJ, Seals DR. MicroRNA changes in human arterial endothelial cells with senescence: relation to apoptosis, eNOS and inflammation. *Exp Gerontol.* 2012;47: 45–51.
49. Gano LB, Donato AJ, Pierce GL, Pasha HM, Magerko KA, Roeca C, Seals DR. Increased proinflammatory and oxidant gene expression in circulating

- mononuclear cells in older adults: amelioration by habitual exercise. *Physiol Genomics*.2011;43: 895–902.
50. Kovacic JC, Moreno P, Hachinski V, Nabel EG, Fuster V. Cellular senescence, vascular disease, and aging: Part1 of a 2-part review. *Circulation*. 2011;123:1650–1660.
 51. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2015; 89: 122–135.
 52. Calvanese V, Lara E, Kahn A, Fraga MF. The role of epigenetics in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2009;8(4):268-76.
 53. Lund G, Zaina S. Atherosclerosis: an epigenetic balancing act that goes wrong. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(3):208-14.
 54. Cencioni C, Spallotta F, Mai A, Martelli F, Farsetti A, Zeiher AM, Gaetano C. Sirtuin function in aging heart and vessels. *J Mol Cell Cardiol*.2015; 83, 55–61.
 55. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Molecular pathways of arterial aging. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 128: 69–79.
 56. Santos-Parker JR, LaRocca TJ, Seals DR Aerobic exercise and other healthy lifestyle factors that influence vascular aging *Adv Physiol Educ*. 2014 Dec;38(4):296-307.
 57. Ravani A, Werba JP, Frigerio B, Sansaro D, Amato M, Tremoli E and Baldassarre D. Assessment and Relevance of Carotid Intima-Media Thickness (C-IMT) in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *Current Pharmaceutical Design*, 2015; 21:1164-1171
 58. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, i sur. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-14
 59. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N i sur. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011 *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6.
 60. Roman MJ, Saba PS, Pini R, i sur. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 1992;86:1909–18.

61. Chironi GN, Simon A, Bokov P, Levenson J. Correction of carotid intima-media thickness for adaptive dependence on tensile stress: implication for cardiovascular risk assessment. *J Clin Ultrasound* 2009;37:270–5.
62. Hunt KJ, Sharrett AR, Chambless LE, Folsom AR, Evans GW, Heiss G. Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts CHD. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:357–365.
63. 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;220:128–33.
64. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997 146:483–94;.
65. Carallo C, Irace C, Pujia A, De Franceschi MS, Crescenzo A, Motti C, et al. Evaluation of common carotid hemodynamic forces. Relations with wall thickening. *Hypertension*.1999;34(2):217—21.
66. Li R, Duncan BB, Metcalf PA, Crouse JR III, Sharrett AR, Tyroler HA, et al. B-mode-detected carotid artery plaque in a general population. *Stroke* 1994;25:2377-83.
67. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walke M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30(4):841—50.
68. Wyman RA, Fraizer MC, Keevil JG, Busse KL, Aeschlimann SE, Korcarz CE, et al. Ultrasound-detected carotid plaque as a screening tool for advanced subclinical atherosclerosis. *Am Heart J* 2005;150:1081-5.
69. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:943-54.

70. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinicians. *J Am Coll Cardiol.*2009;54:1209–7.
71. Tocci G, Valenti V, Sciarretta, S, Volpe, M. Multivariate risk assessment and risk score cards in hypertension. *Vascular Health and Risk Management.* 2007.3(3);313–320.
72. Mureddu GF, Brandimarte F, Faggiano P, Rigo F, Nixdorff U. Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice?. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 201;14, Issue 5:401–416,
73. Brindle P, Emberson J, Lampe F, i sur. Predictive accuracy of the Framingham coronary heart risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ,* 2003;327:1267–70.
74. Luepker RV. US trends.In: Marmot M, Elliot P. *Coronary heart disease epidemiology.* Oxford: Oxford University Press; 2005.
75. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, i sur. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high-risk men. *Heart,* 1999.81:40–6.
76. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J,* 2000.21:365–70
77. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, i sur. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol,* 2002.31:817–22
78. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, i sur. for the SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J,* 2003.24:987–1003
79. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG).

- 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(13):1635-701.
80. Wood DA, De Backer G, Faergeman O *et al*. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434–503.
81. Massimo F Piepoli, Arno W Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, Carlos Brotons, Alberico L Catapano, Marie-Therese Cooney, Ugo Corrà, Bernard Cosyns, Christi Deaton, Ian Graham, Michael Stephen Hall, F D Richard Hobbs, Maja-Lisa Løchen, Herbert Löllgen, Pedro Marques-Vidal, Joep Perk, Eva Prescott, Josep Redon, Dimitrios J Richter, Naveed Sattar, Yvo Smulders, Monica Tiberi, H Bart van der Worp, Ineke van Dis, W M Monique Verschuren, Simone Binno, ; 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), *European Heart Journal*.2016; 37: 2315–2381,
82. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*.2007;93:172–6.
83. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, *et al*. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335:136.
84. Collins GS, Altman DG. An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study. *BMJ*. 2009;339:b2584.

85. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, i sur. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475–82.
86. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study. *BMJ*; 357:j2099
87. D'Agostino Sr RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, i sur. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743–53
88. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation, *European Heart Journal*.2010;31: 2351–2358
89. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ i sur. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension task force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–58.
90. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C i sur. Emerging Risk Factors for Coronary Heart Disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2009;151:496–507.
91. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart* 2010; 31: 2041–2048.
92. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. 18th October 2017 – [pristupljeno 29.05.2018.]. Dostupno na: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
93. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2002;4(6):448-453.
94. Aronne LJ. Classification of obesity and assessment of obesity- related health risks. *Obes Res* 2002; 10 (Supl. 2): 105-15.

95. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-977
96. Shinton R, Shipley M, Rose G. Overweight and stroke in the Whitehall study. *J Epidemiol Community Health*. 1991;45:138 –142.
97. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
98. Rossi R, Iaccarino D, Nuzzo A, et al. Influence of body mass index on extent of coronary atherosclerosis and cardiac events in a cohort of patients at risk of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(2):86-93.
99. Lüscher AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-241.
100. Karason K, Wikstrand J, Sjöström L, Wendelhag I. Weight loss and progression of early atherosclerosis in the carotid artery: a four-year controlled study of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23:948–956.
101. Kotsis VT, Stabouli SV, Papamichael CM, Zakopoulos NA. Impact of Obesity in Intima Media Thickness of Carotid Arteries. *Obesity*.2006;14: 1708-1715. doi:10.1038/oby.2006.196
102. Charakida M, Khan T, Johnson W, Finan N, Woodside J, Whincup PH, et al. Lifelong patterns of BMI and cardiovascular phenotype in individuals aged 60-64 years in the 1946 British birth cohort study: an epidemiological study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:648–654.
103. Reisin E, Abel R, Modan M, Silverberg D, Eliahou H, Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978; 298: 1 ± 6.
104. Sjöström CD, Lissner L, Sjöström L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study. Swedish Obese Subjects. *Obes Res*. 1997; 5: 519 ± 530
105. Karason K, Wikstrand J, Sjöström L, Wendelhag I. Weight loss and progression of early atherosclerosis in the carotid artery: A four-year controlled study of obese subjects. *International journal of obesity and related metabolic*

- disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 1999; 23. 948-56. 10.1038/sj.ijo.0801024.
106. Wuncsh R, de Sousa G, Toshke AM,Reinehr T. Intima-Media Thickness in Obese Children Before and After Weight Loss. *Pediatrics*. 2006;118(6):2334-40.
107. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 61–74.
108. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyte PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis *Stroke* 1997; 28:1189 ± 1194.

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25.11.1993. godine u Splitu. Nakon završene prirodoslovno-matematičke III. gimnazije u Splitu, 2012. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam demonstrator anatomije i kliničke propedeutike. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najbolju studenticu pete godine (2016./17.) te sam tokom studija bila stipendistica Sveučilišta u Zagrebu i Grada Splita. Odlično poznajem engleski jezik, a služim se i njemačkim.