

*Originalni članci/
Original articles*

UTVRĐIVANJE UTICAJA FAKTORA RIZIKA
NA DEBLJINU INTIMA-MEDIJA KOMPLEK-
SA KAROTIDNIH ARTERIJA

DETERMINE THE INFLUENCE OF RISK
FACTORS ON THE INTIMA-MEDIA THICK-
NESS OF CAROTID ARTERIES

Correspondence to:

Dr Anastazija Stojšić-Milosavljević
Institut za kardiovaskularne bolesti
Vojvodine,
Sremska Kamenica

e-mail: stazimil@gmail.com
Tel: 00381 (0)63/760 60 55

Željko Grubačić¹, Anastazija Stojšić-Milosavljević²,
Tanja Popov²

¹ Poliklinika "Megalab" Subotica, Srbija

² Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica,
Srbija

Ključne reči

debljina kompleksa intima-medija,
karotidne arterije, faktori rizika,
ultrazvučna dijagnostika,
kardiovaskularne bolesti.

Key words

carotid intima-media thickness,
risk factors, ultrasound diagnosis,
cardiovascular diseases

Abstract

Uvod: Merenje debljine kompleksa intime-medije (engl. intima-media thickness - IMT) se koristi za utvrđivanje i praćenje aterosklerotskog oboljenja, a u vodiču za lečenje arterijske hipertenzije Evropskog kardiološkog udruženja iz 2003. godine preporučuje se merenje IMT kod visoko rizičnih bolesnika u cilju procene oštećenja ciljnih organa.

Cilj rada: Utvrđivanje uticaja faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja na debljinu intima-medija kompleksa karotidnih arterija.

Metode rada: Istraživanje je sprovedeno u okviru sistematskog pregleda zaposlenih u „Mlekari Subotica” tokom septembra 2012. godine. Istraživanjem su obuhvaćeni ispitanici muškog pola, bez prisutnih hroničnih oboljenja pod terapijom. Merenje IMT karotidnih arterija učinjeno je ultrazvučnim pregledom, a vrednosti preko 0,9 mm su smatrane zadebljanjem. Prikupljeni su podaci o faktorima rizika za koronarnu bolest, serumske laboratorijske analize, antropometrijska merenja za svakog ispitanika.

Rezultati: Istraživanjem je obuhvaćeno 54 ispitanika, muškog pola, životne dobi 27 do 54 godina. Kod 20 (37%) ispitanika se nalazi zadebljanje intime-medije na karotidnim arterijama, dok je kod njih 34 (63%) nalaz normalan. Binarnom logističkom regresijom, posmatrano univarijantno, utvrđeno je da su prediktori zadebljanja intime-medije životna dob (OR 1,16 (1,05-1,28) p=0,003), nasleđe (OR 3,37 (1,00-11,38), p=0,05), glikemija (OR 3,48 (1,09-11,06), p=0,03), sistolni arterijski pritisak (OR 1,10 (1,04-1,17), p=0,001), dijastolni arterijski pritisak (OR 1,14 (1,048-1,24), p=0,002), indeks telesne mase (OR 1,16 (1,01 - 1,35), p=0,038), obim struka (OR 1,11 (1,04 - 1,19), p=0,003), vrednost kreatinina u serumu (OR 1,21 (1,09-1,35), p=0,000), koji je nezavisan prediktor zadebljanja intime-medije.

Zaključak: Na zadebljanje intime-medije utiču životna dob, nasleđe, glikemija, arterijski pritisak, indeks telesne mase, obim struka, a uočena je povezanost nivoa serumskog kreatinina i debljine intime-medije.

UVOD

Merenje debljine kompleksa intime-medije (engl. intima-media thickness - IMT) se koristi za utvrđivanje prisustva aterosklerotskog oboljenja, a sve se više istražuje primena merenja IMT u praćenju regresije, stagnacije ili progresije ateroskleroze [1]. Od devedesetih godina u mnogobrojnim farmakološkim studijama merenje IMT karotidne arterije se koristi kao zamena za procenu aterosklerotske kardiovasku-

larne bolesti. Brojnim istraživanjima je utvrđena povezanost karotidne IMT i stepena generalizovane ateroskleroze [2].

Evropsko udruženje kardiologa 2003. godine u vodiču za lečenje arterijske hipertenzije preporučuje merenje IMT kod visoko rizičnih pacijenata u cilju procene oštećenja ciljnih organa, a 2010. godine i Američka kardiološka asocijacija naglašava procenu IMT kod pacijenata sa umerenim rizikom ako je procena na osnovu uobičajenih faktora rizika nezadovoljavajuća [3].

Iako je debljina intime-medije snažno povezana sa aterosklerozom, debljanje intime-medije ne mora biti zbog ateroskleroze. Intimalno zadebljavanje je složen proces na koji utiču brojni faktori, uključujući lokalnu hemodinamiku, zidni stres, krvni pritisak. Promene u zidnom stresu mogu negativno uticati na endotelnu funkciju i doprineti transportu potencijalno aterogenih partikula u arterijski zid i formiranju plaka. Krvni pritisak može uticati na IMT preko remodelovanja krvnog suda ili hipertrofije zida kao odgovora na cirkumferentni pritisak. Varijacije IMT na različitim delovima arterijskog stabla, poput glavnog suda, bočnih grana, unutrašnjeg zida na krivini ili bifurkaciji, oslikavaju razlike u lokalnim hemodinamskim silama, ali u svakom slučaju, IMT preko 0,9-1,0 mm je gotovo uvek indikator ateroskleroze i povećanog rizika za kardiovaskularna oboljenja [4].

Ultrazvučna tehnika merenja debljine intime-medije može se sprovesti sondom sa površine tela na velikim arterijama, koje su relativno blizu površine kože, ili unutrašnjim endovaskularnim pristupom putem specijalnih katetera za ultrazvučnu vizuelizaciju krvnog suda iznutra. Karotidne arterije su konsenzusom eksperata Američkog ehokardiografskog udruženja 2007. godine definisane kao mesto za merenje IMT [5].

Prednosti eksterne ultrazvučne metode su: niža cena u poređenju sa drugim dijagnostičkim tehnikama, komforna je za pacijenta, neinvazivna, nema radijacije. Ultrazvučni pregled se može bezbedno ponavljati godinama, bez da se time ugrožava kratkoročno i dugoročno zdravstveno stanje pojedinca [2].

CILJ

Utvrđivanje uticaja faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja na debljinu intima-medija kompleksa karotidnih arterija.

METODE RADA

Istraživanje je sprovedeno u okviru sistematskog pregleda zaposlenih u "Mlekari Subotica" tokom septembra 2012. godine. Svi ispitanici su muškog pola, radno aktivni. Niko od ispitanika nije na redovnoj terapiji antihipertenzivima, antihiperlipemicima, hipolipemicima, niti pod terapijom drugih hroničnih oboljenja.

Pregled je obavljen ultrazvučnim aparatom Siemens Acuson X500, sa linearnom sondom od 7,5 MHz u B modu. Posmatran je zadnji zid početnog dela zajedničke karotidne arterije (ACC) i po tri puta uzastopno je merena debljina IMT na mestu sa najvećim dijametrom, sa preciznošću od 0,1 mm. Merenja su vršena obostrano i uzeta je srednja vrednost IMT za svaku stranu posebno, kao i veća vrednost od dobijene dve (leva i desna karotidna arterija), koja je korišćena u daljem računu, a označena kao IMT max. Za normalne vrednosti IMT su smatrane vrednosti 0,4-0,9 mm, a sve vrednosti preko 0,9 mm su smatrane zadebljanjem.

Za svakog ispitanika prikupljeni su podaci o porodičnoj anamnezi kardiovaskularnih bolesti, navici pušenja cigareta. Urađene su sledeće laboratorijske analize seruma po standardnom protokolu: ukupni holesterol, LDL holesterol, HDL holesterol, trigliceridi, glukoza, kreatinin. Prilikom pregleda ispitanika izmeren je arterijski pritisak (prosečna vrednost ponovljenih merenja na obe nadlaktice), izmerena

je telesna masa i visina, te izračunat indeks telesne mase (BMI), i izmeren obim struka (OS). Za svakog ispitanika je izračunat SCORE rizik za desetogodišnji kardiovaskularni mortalitet u skladu sa preporukama Evropskog udruženja kardiologa iz 2012. godine [6].

Statistička analiza podataka učinjena je primenom sledećih statističkih testova: T-test, X² test, linearna korelacija, linearna i logistička regresija. Izračunavanja su sprovedena programskim paketom SPSS 17.0, a za grafičko i tabelarno prikazivanje podataka korišćeni su programski paketi SPSS 17.0 i Microsoft Office – Excel.

REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 54 ispitanika. Svi su muškog pola, životne dobi 27 do 54 godina, prosečno 45,2 godine. Tabela 1 prikazuje vrednosti ispitivanih varijabli.

Tabela 1. Karakteristike ispitanika

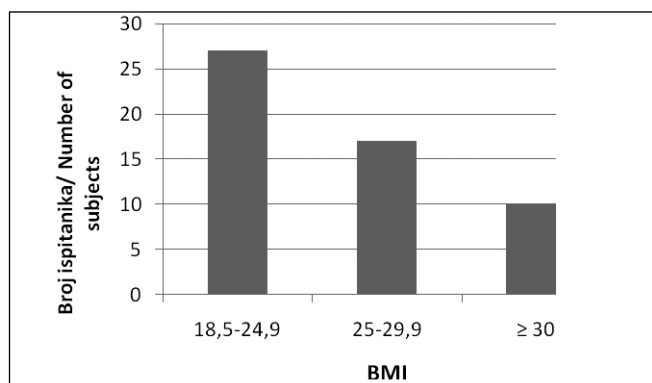
Table 1. Subjects characteristics

| Karakteristike ispitanika <i>Subjects characteristics</i> | Srednja vrednost ± SD <i>Mean ± SD</i> |
|--|---|
| Starost (godine)/ <i>Age (years)</i> | 45,18 ± 7,91 |
| Ukupni holesterol/ <i>Total cholesterol (mmol/l)</i> | 5,69 ± 1,15 |
| LDL (mmol/l) | 3,29 ± 1,02 |
| HDL (mmol/l) | 1,49 ± 0,44 |
| Trigliceridi/ <i>Triglycerides (mmol/l)</i> | 1,94 ± 1,00 |
| ŠUK/ <i>Glucose (mmol/l)</i> | 5,91 ± 0,89 |
| KP sistolni/ <i>Systolic BP (mmHg)</i> | 135,74 ± 13,82 |
| KP dijastolni/ <i>Diastolic BP (mmHg)</i> | 80,56 ± 8,67 |
| BMI (kg/m ²) | 26,50 ± 4,10 |
| Obim struka/ <i>Waist circumference (cm)</i> | 99,22 ± 10,82 |
| SCORE | 2,50 ± 2,46 |
| Kreatinin/ <i>Creatinine (mmol/l)</i> | 89,48 ± 12,00 |
| IMT CA levo/left (mm) | 0,87 ± 0,30 |
| IMT CA desno/right (mm) | 0,83 ± 0,28 |
| IMT CA max (mm) | 0,92 ± 0,34 |

SD - standard deviation, LDL - Low Density Cholesterol/Holesterol male gustine, HDL - High Density Cholesterol/Holesterol velike gustine, ŠUK - šećer u krvi, KP - krvni pritisak, BP - blood pressure, BMI - Body Mass Index/Index telesne mase, SCORE - kardiovaskularni rizik skor, cardiovascular risk score, IMT - Intima Media Thickness/Debljina intima media, CA - Carotid Artery/Karotidna arterija

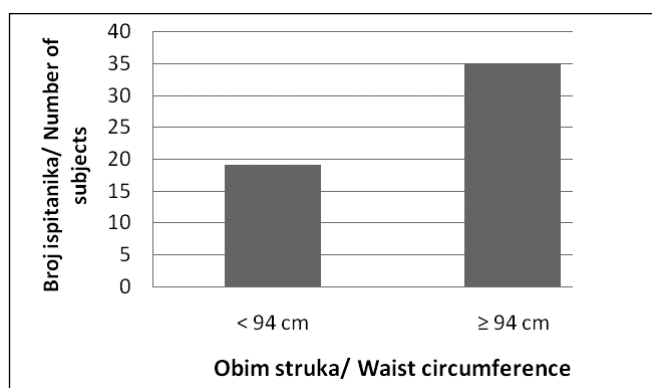
Među ispitivanim osobama naviku pušenja cigareta ima 26 (48%) ispitanika, dok su njih 28 (52%) nepušači. Podatak o pozitivnoj porodičnoj anamezi za bolesti srca i krvnih sudova dao je 31(57%) ispitanik, dok kod njih 23 (43%) nije bilo kardiovaskularnih bolesnika u porodici.

Analizom ispitanika u zavisnosti od indeksa telesne mase uočava se da je njih 27 (50%) normalne uhranjenosti - BMI 18,5-24,9; 17 ispitanika (31,5%) spada u grupu predgojaznih - BMI 25-29,9; dok su njih 10 (18,5%) gojazni - BMI preko 30, grafikon 1.



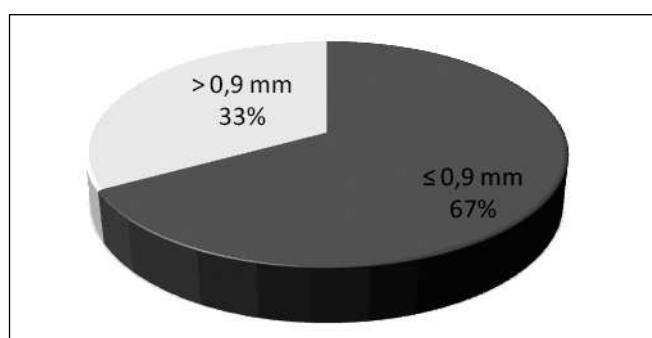
Grafikon 1: Distribucija ispitanika u zavisnosti od indeksa telesne mase (BMI)/ **Graph 3:** Distribution of body mass index

Obim struka je normalnih vrednosti (< 94 cm) kod 19 ispitanika (35,2%), dok je kod njih 35 (64,8%) obim struka iznad vrednosti koja se smatra normalnom za evropsku populaciju (≥94 cm) u skladu sa preporukama Svetske zdravstvene organizacije, grafikon 2.



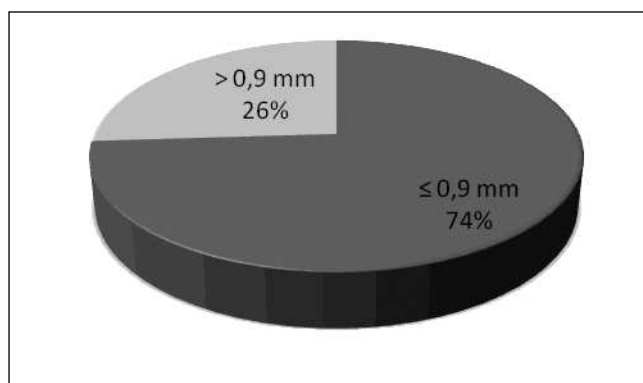
Grafikon 2: Distribucija ispitanika u zavisnosti od obima struka / **Graph 2:** Distribution of waist circumference

Debljina intime-medije na levoj karotidnoj arteriji kod ispitivanih osoba iznosi od 0,50 mm do 1,70 mm, prosečno $0,87 \pm 0,30$ mm. Zadebljanje intime-medije na levoj karotidnoj arteriji preko 0,9 mm ima 18 (33%) ispitanika, dok je kod njih 36 (67%) normalan nalaz, grafikon 3.



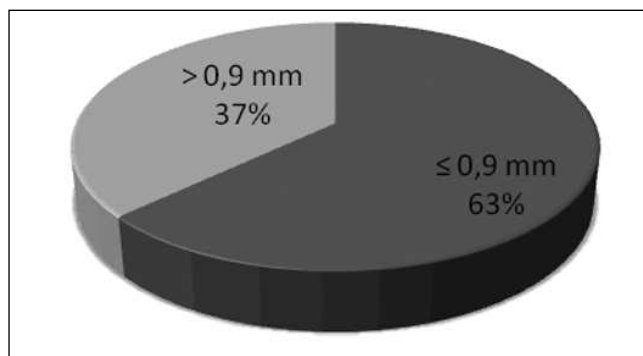
Grafikon 3: Debljina intime-medije na levoj karotidnoj arteriji / **Graph 3:** Intima media thickness of left carotid artery

Debljina intime-medije na desnoj karotidnoj arteriji kod ispitivanih osoba iznosi od 0,60 mm do 1,90 mm, prosečno $0,83 \pm 0,28$ mm. Zadebljanje intime-medije na desnoj karotidnoj arteriji preko 0,9 mm ima 14 (26%) ispitanika, dok je kod njih 40 (74%) normalan nalaz, grafikon 4.



Grafikon 4: Debljina intime-medije na desnoj karotidnoj arteriji / **Graph 4:** Intima media thickness of right carotid artery

Maksimalna debljina intime-medije na levoj i desnoj karotidnoj arteriji je od 0,60 mm do 1,9 mm, prosečno $0,92 \pm 0,34$ mm. Kod 20 (37%) ispitanika se nalazi zadebljanje intime-medije na karotidnim arterijama, dok je kod njih 34 (63%) nalaz normalan, grafikon 5.



Grafikon 5: Maksimalna debljina intime-medije na karotidnim arterijama/ **Graph 5:** Maximal intima-media thickness on carotid

Poređenjem grupe ispitanika kod kojih nije registrovano zadebljanje intime-medije u skladu sa ESC preporukama (debljina intime-medije ≤ 0,9 mm) i grupe ispitanika kod kojih je registrovano zadebljanje intime-medije (maksimalna debljina levo ili desno >0,9 mm) uočava se da se ove dve grupe značajno razlikuju u pogledu starosti ispitanika, i to ispitanici sa zadebljanjem intime-medije su u proseku stariji ($49,65 \pm 5,82$ godina naspram $42,56 \pm 7,86$ godina, $p < 0,05$). Ispitivane grupe se razlikuju i u pogledu glikemije našte, $6,32 \pm 1,28$ mmol/l naspram $5,67 \pm 0,39$ mmol/l, $p < 0,05$, glikemija je viša kod bolesnika sa zadebljanjem intime-medije. Ispitanici sa zadebljanjem intime-medije imaju u proseku više vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska, veći indeks telesne mase i obim struka, tabela 2. Procenjeni desetogodišnji rizik za fatalne neželjene kardiovaskularne događaje, SCORE, je veći u grupi sa zadebljanjem intime-medije ($3,83 \pm 3,07$ naspram $1,41 \pm 0,91$, $p < 0,05$). Prosečne vrednosti kreatinina su više u grupi sa zadebljanjem intime-medije ($99,20 \pm 13,12$ mmol/l naspram $83,76 \pm 6,41$ mmol/l, $p < 0,05$), tabela 2.

Binarnom logističkom regresijom, posmatrano univarijantno, utvrđeno je da na zadebljanje intime-medije utiču životna dob, porodična anamneza kardiovaskularnih bolesti, glikemija, sistolni i dijastolni arterijski pritisak, indeks telesne mase, obim struka, skor desetogodišnjeg rizika za fatalne kardiovaskularne događaje, vrednost kreatinina u

Tabela 2. Karakteristike ispitivanih varijabli u odnosu na debljinu intime-medije /
Table 2. Subject characteristics depending on intima-media thickness

| Ispitivane varijable Subjects characteristics | IMT ≤ 0,9 mm | IMT > 0,9 mm | P vrednost P value |
|--|----------------|----------------|-----------------------|
| Starost (godine)/ Age (years) | 42,56 ± 7,86 | 49,65 ± 5,82 | 0,001 |
| Anamneza KVB/ Family history of CVD | 16/34 (47,1%) | 15/20 (75%) | 0,085 |
| Pušenje cigareta/ Cigarette smoking | 14/34 (41,2%) | 12/20 (60%) | 0,291 |
| Ukupni holesterol/ Total cholesterol (mmol/l) | 5,47 ± 0,996 | 6,07 ± 1,31 | 0,065 |
| LDL (mmol/l) | 3,13 ± 0,82 | 3,58 ± 1,27 | 0,127 |
| HDL (mmol/l) | 1,54 ± 0,46 | 1,42 ± 0,397 | 0,336 |
| Trigliceridi/ Triglycerides (mmol/l) | 1,76 ± 0,80 | 2,23 ± 1,24 | 0,143 |
| ŠUK/ Glucose (mmol/l) | 5,67 ± 0,39 | 6,32 ± 1,28 | 0,039 |
| KP sistolni/ Systolic BP (mmHg) | 130,29 ± 10,87 | 145,00 ± 13,57 | <0,0005 |
| KP dijastolni/ Diastolic BP (mmHg) | 77,50 ± 7,51 | 85,75 ± 8,15 | <0,0005 |
| BMI (kg/m ²) | 25,59 ± 3,81 | 28,05 ± 4,21 | 0,032 |
| Obim struka/ Waist circumference (cm) | 95,44 ± 9,41 | 105,65 ± 10,18 | <0,0005 |
| SCORE | 1,41 ± 0,91 | 3,83 ± 3,07 | 0,004 |
| Kreatinin/ Creatinine (mmol/l) | 83,76 ± 6,41 | 99,20 ± 13,12 | <0,0005 |

KVB - kardiovaskularne bolesti, CVD - cardiovascular diseases, LDL - Low Density Cholesterol/Holesterol male gustine, HDL - High Density Cholesterol/Holesterol velike gustine, ŠUK - šećer u krvi, KP - krvni pritisak, BP - blood pressure, BMI - Body Mass Index/Index telesne mase, SCORE - kardiovaskularni rizik skor, cardiovascular risk score.

Tabela 3: Prediktori zadebljanja intime-medije, binarna logistička regresija: /
Table 3: Predictors of intima-media thickness, binary logistic regression:

| Analizirane varijable Subjects characteristics | P vrednost P value | Exp (B) | 95% C.I. for Exp (B) |
|---|-----------------------|---------|----------------------|
| Starost (godine)/ Age (years) | 0,003 | 1,160 | 1,050 - 1,282 |
| Anamneza KVB/ Family history of CVD | 0,050 | 3,375 | 1,001 - 11,383 |
| Pušenje cigareta/ Cigarette smoking | 0,184 | 2,143 | 0,695 - 6,604 |
| Ukupni holesterol/ Total cholesterol (mmol/l) | 0,082 | 1,617 | 0,941 - 2,777 |
| LDL (mmol/l) | 0,145 | 1,577 | 0,855 - 2,909 |
| HDL (mmol/l) | 0,334 | 0,500 | 0,122 - 2,043 |
| Trigliceridi/ Triglycerides (mmol/l) | 0,106 | 1,608 | 0,904 - 2,858 |
| ŠUK/ Glucose (mmol/l) | 0,034 | 3,485 | 1,099 - 11,056 |
| KP sistolni/ Systolic BP (mmHg) | 0,001 | 1,102 | 1,041 - 1,166 |
| KP dijastolni/ Diastolic BP (mmHg) | 0,002 | 1,140 | 1,048 - 1,240 |
| BMI (kg/m ²) | 0,038 | 1,165 | 1,008 - 1,346 |
| Obim struka/ Waist circumference (cm) | 0,003 | 1,112 | 1,037 - 1,192 |
| SCORE | 0,007 | 2,508 | 1,281 - 4,908 |
| Kreatinin/ Creatinine (mmol/l) | 0,000 | 1,212 | 1,090 - 1,347 |

KVB - kardiovaskularne bolesti, CVD - cardiovascular diseases, LDL - Low Density Cholesterol/Holesterol male gustine, HDL - High Density Cholesterol/Holesterol velike gustine, ŠUK - šećer u krvi, KP - krvni pritisak, BP - blood pressure, BMI - Body Mass Index/Index telesne mase, SCORE - kardiovaskularni rizik skor, cardiovascular risk score.

serumu, tabela 3. Posmatrano multivarijantno, vrednost kreatinina u serumu je nezavisni prediktor zadebljanja intime-medije (OR=1,136 (1,020-1,266), p=0,020).

DISKUSIJA

Promene u vidu zadebljanja intime-medije se mogu videti na arterijskim krvnim sudovima kod osoba sa različitim oboljenjima, a najčešće se pominju dijabetes melitus (DM), arterijska hipertenzija (HTA), hiperlipoproteinemije (HLP), gojaznost i to abdominalnog tipa. Pored navedenih postoje i drugi faktori rizika kao što su pušenje cigareta, konzumiranje alkohola, fizička neaktivnost kao i razni tipovi psihičkog stresa. Stepenn povezanosti faktora rizika kardiovaskularnih bolesti i debljine intime-medije karotidnih arterija (IMK) predmet je istraživanja velikog broja autora. Dokazana je vrlo visoka senzitivnost metode u komparaciji sa operativnim nalazom, 94-100% [7].

Savić i saradnici su ustanovili statistički visoko značajnu razliku u debljini IMK u zavisnosti od tipa poremećaja glikoregulacije, što se može objasniti faktorima rizika koji su prisutni istovremeno ili su prethodili manifestnom dijabetesu (dugi asimptomatski period hiperinsulinemije koja predhodi tip 2 DM; višegodišnje prisustvo aterogenih faktora rizika kod osoba sa predijabetesnim stanjem koje doprinosi riziku od makrovaskularnih komplikacija u istoj meri kao i dužina trajanja samog kliničkog DM [8]. Prisutnost insulinske rezistencije (IR) kod tipa 2 i tipa 2 de novo kao i kod gojaznih takođe je u direktnoj proporciji sa debljinom IMK. Kod tipa 2 DM češće su udruženi brojni faktori rizika: starije životno doba, HTA, HLP, proteinurija, gojaznost (centralnog tipa), pušenje cigareta pa su i zadebljanja IMK više zastupljena [9]. Ipak, treba imati u vidu da sa godinama dolazi do zadebljanja IMK i to od 0,008 do 0,010 mm godišnje kod oba pola, te da je starosna dob poznat faktor rizika za aterosklerozu i sa starenjem se povećava debljina IMK kao i broj plakova na karotidnim arterijama [10].

Analizom faktora rizika za kardiovaskularne bolesti na uzorku koji je obuhvaćen ovim istraživanjem, ustanovljeno je da su ispitanici sa zadebljanjem IMK u proseku starije životne dobi, da imaju više vrednosti glikemije našte, više vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, gojazni su i to po centralnom tipu i imaju više vrednosti kreatinina u serumu. Ova zapažanja treba da usmere preventivno delovanje lekara ka komponentama metaboličkog sindroma, ističući značaj njihove prevencije i lečenja u smislu redukcije

je kardiovaskularnog morbiditeta. Gojaznost po centralnom tipu i navika pušenja cigareta prisutni su kod preko 50% ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem što je slika radno aktivne populacije u našoj sredini i time još jedan apel javnosti na neophodnost intenzivnijeg delovanja u smislu redukcije faktora rizika i prevencije kardiovaskularnih oboljenja.

Rezultati istraživanja povezanosti faktora rizika i IMT na različitim lokacijama karotidne arterije su kontradiktorni. Espeland i saradnici su pokazali različit uticaj starosti i arterijske hipertenzije na različite delove zida karotidne arterije kod žena, dok je uticaj ostalih faktora rizika bio podjednak bez obzira na mesto [11]. Tell i saradnici su pokazali da životna dob, arterijska hipertenzija i pušenje cigareta podjednako utiču na sve delove zida karotidne arterije [12]. Dok su Skot i saradnici utvrdili da arterijska hipertenzija podjednako utiče na IMT kako zajedničke tako i unutrašnje karotidne arterije, ali to nije bio slučaj kada je u pitanju uticaj životne dobi ispitanika [13].

Brojni istraživači ističu da tradicionalni faktori rizika imaju mali uticaj na karakteristike arterijskog zida kod zdravih mladih osoba ili osoba srednje životne dobi, što je potvrđeno i ovim istraživanjem. Raste interesovanje za formiranje novih scoring sistema koji će omogućiti preciznu procenu kardiovaskularnog rizika kod svih starosnih grupa. SCORE kalkulator rizika za desetogodišnji kardiovaskularni mortalitet koji je korišćen u okviru ovog istraživanja pokazao se kao dobar prediktor zadebljanja IMK, ali kako su njime za adekvatnu procenu obuhvaćeni jedino ispitanici životne dobi preko 40 godina, mlađa populacija ostaje bez adekvatnog riziko skora. S obzirom na poznatu povezanost porasta IMT i rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet [14,15], kao i porast incidence kardiovaskularnih oboljenja u mlađoj populaciji, potrebno je proširiti scoring sisteme na ovu populaciju. Koje su dodatne varijable koje bi trebalo uključiti u scoring sistem, kojim bi adekvatno bili procenjeni i ispitanici koji su dosadašnjim vrednovanjem bili niskog rizika, pitanje je na koje još uvek nije dat adekvatan odgovor.

Lunder i saradnici su uočili da u populaciji sa niskim kardiovaskularnim rizikom postoji slaba povezanost između karakteristika arterijskog zida i tradicionalnih faktora rizika. Uzimajući u obzir uočeno, ustanovili su da tradicionalni faktori rizika u populaciji sa niskim kardiovaskularnim rizikom, utiču samo neznatno na varijacije strukturnih i funkcionalnih karakteristika arterijskog zida. Gledano na duge staze i prevedeno u kliničku praksu, ovo bi značilo da bi prediktivne skorove za procenu kardiovaskularnog rizika trebalo unaprediti unošenjem karakteristika arterijskog zida u postupak izračunavanja [16].

Takor i saradnici su, nastavljajući Framingamsku studiju, ustanovili da zapaljenski markeri poput C-reaktivnog proteina (CRP), interleukina (IL)-6, MCP-1, P-selektina, CD-40 liganda pozitivno koreliraju sa IMT [17]. Rajner i saradnici su ustanovili da IMT značajno korelira sa BMI, ukupnom masnom masom, sistolnim arterijskim pritiskom i CRP [18]. Ovim studijama je utvrđeno da gojaznost povećava nivo inflamatornih markera koji su mogući uzročnici insulinske rezistencije sa sledstvenim zadebljanjem intime-

medije. Kim i saradnici su pokazali da adolescentska gojaznost povećava insulinsku rezistenciju, prisustvo kardiovaskularnih riziko faktora, nivo IGF-1 (faktor rasta sličan insulinu), IGFBP-3 (vezujući protein faktora rasta sličnog insulinu) i IMT u prisustvu normoglikemije. Ovim istraživanjem je takođe utvrđeno da nivo fizičke utreniranosti negativno korelira sa gojaznošću, insulinskom rezistencijom i IMT kod korejskih adolescenata [19]. Povećana fizička aktivnost dovodi do smanjenja insulinske rezistencije i karotidne IMT na koje takođe utiče ukupna količina telesne masti. Desetogodišnjim praćenjem adolescenata u okviru YUSAD studije uočeno je značajno povećanje BMI i odnosa obima struk/kuk kod ispitanika tokom perioda praćenja, čime je istaknuto povećanje rizika za aterosklerozu već u ranoj životnoj dobi [20]. Stoga se povećanje fizičke aktivnosti preporučuje ne samo radi smanjenja gojaznosti, već i sa ciljem smanjenja insulinske rezistencije i prevencije kardiovaskularnih oboljenja.

Greb i saradnici su analizirajući uticaj zapaljenskih markera na rane aterosklerotske promene na karotidnim arterijama uočili pozitivnu korelaciju između IMT i životne dobi ispitanika, BMI, koncentracije LDL holesterola u serumu, triglicerida, homocisteina, fibrinogena i trombomodulina, kao i negativnu korelaciju sa vrednostima HDL holesterola. Kada su starost, BMI, LDL-holesterol, trigliceridi, trombomodulin, fibrinogen i homocistein analizirani multivarijantnom logističkom regresijom, samo su starost, BMI i fibrinogen značajno korelirali sa IMT zajedničke karotidne arterije. U zaključku oni su istakli da je utvrđena signifikantna povezanost između nivoa fibrinogena i ranih aterosklerotskih promena na zajedničkoj karotidnoj arteriji kod mladih zdravih osoba bez prisutnih drugih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti. Oni su time istakli da u populaciji sa niskim kardiovaskularnim rizikom, fibrinogen može poslužiti kao rani i visoko validan faktor predikcije ateroskleroze i kao doprinoseći činilac razvoju ranih aterosklerotskih promena na karotidnim arterijama [21]. Navedeno zapažanje trebalo bi da pronade mesto u svakodnevnoj praksi koja nas opominje rastućim brojem fatalnih kardiovaskularnih oboljenja kod osoba mlađe životne dobi. Pored toga, postoje dokazi da je fibrinogen prediktor infarkta miokarda i tromboze stenta kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom, što je dodatna potvrda njegovog značaja u evaluaciji kardiovaskularnog rizika u opštoj populaciji [22].

Različiti mehanizmi su identifikovani kao mogući putevi delovanja fibrinogena na proces ateroskleroze. Fibrinogen može da se veže za ICAM-1 receptore na endotelnim ćelijama što je okidač za oslobađanje vazokativnih medijatora [23,24]. Fibrinogen i njegovi degradacioni produkti modifikuju permeabilnost i podstiču migraciju endotelnih ćelija. Fibrinogen podstiče proliferaciju glatkomišićnih ćelija i hemotaksu monocita i utiče na formiranje penastih ćelija na taj način što olakšava transfer holesterola u monocite i makrofage [25,26].

Pad glomerulske filtracije je indikator porasta rizika za kardiovaskularna oboljenja i ukupni mortalitet. U velikim kohortnim studijama anemija, pad glomerulske filtracije i mikroalbuminurija su se pokazali kao nezavisni prediktori kardiovaskularnih bolesti, a kada su prisutni istovremeno,

kardiovaskularna oboljenja su uobičajena i preživljavanje je smanjeno [27]. Utvrđena je i kvantitativna povezanost glomerulske filtracije i kardiovaskularnog rizika: pacijenti sa umereno redukovanom bubrežnom funkcijom (hronična bubrežna insuficijencija (HBI) III stepena) imaju 2 do 4 puta veći rizik u poređenju sa osobama sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Rizik je povećan 4 do 10 puta kod HBI IV stepena, a 10 do 50 puta kod V stepena HBI [28]. Serumski kreatinin se i u ovom istraživanju pokazao kao nezavisni prediktor zadebljanja intime-medije, a može da posluži i kao marker, odnosno kao brzi indikator osoba koje su pod povećanim rizikom.

ZAKLJUČAK

Debljina intime-medije karotidnih arterija je pouzdan pokazatelj generalizovane ateroskleroze, a dostupna je i jednostavna za merenje, koje je bezbedno za ispitanika i ekonomično. Na zadebljanje intime-medije utiču životna dob, porodična anamneza kardiovaskularnih bolesti, glikemija našte, sistolni i dijastolni arterijski pritisak, indeks telesne mase, obim struka, a uočena je i značajna povezanost nivoa serumskog kreatinina i debljine intime-medije, stoga bi sve ove faktore pored uobičajenih faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja trebalo uzeti u obzir i prilikom procene rizika i, što je još važnije, u cilju prevencije kardiovaskularnih bolesti.

Abstract

Introduction: Measuring the thickness of the intima-media (IMT) is used for the identification and monitoring of atherosclerotic disease, and in the Guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology in 2003 there are recommendation for measurement of IMT in high-risk patients in order to assess target organ damage.

Objective: To determine the influence of risk factors for cardiovascular disease on the thickness of the intima-media complex of the carotid artery.

Methods: The study was conducted as part of a systematic examination of employees in "Subotica Dairy" in September 2012. The survey respondents included male sex, no history of chronic diseases under treatment. IMT thickness of carotid artery was measured by ultrasound, and the values of more than 0.9 mm were considered thickened. Data were collected on risk factors for coronary heart disease, serum laboratory tests, anthropometric measurements for each subject.

Results: The study included 54 subjects, male, aged 27 to 54 years. In 20 (37%) of the respondents there is intima-media thickening in the carotid artery, while in 34 of them (63%) findings are normal. Using binary logistic regression, univariate perspective, it was found that the predictors of intima-media thickening are age (OR 1.16 (1.05 to 1.28), $p = 0.003$), heritage (OR 3.37 (1.00 to 11.38), $p = 0.05$), fasting glucose (OR 3.48 (1.09 to 11.06), $p = 0.03$), systolic blood pressure (OR 1.10 (1.04 to 1.17), $p = 0.001$), diastolic blood pressure (OR 1.14 (1.048 to 1.24), $p = 0.002$), body mass index (OR 1.16 (1.01 to 1.35), $p = 0.038$), waist circumference (OR 1.11 (1.04 to 1.19), $p = 0.003$), the value of serum creatinine (OR 1.21 (1.09 to 1.35), $p = 0.000$) which is an independent predictor of intima-media thickening.

Conclusion: The thickening of intima-media is influenced by age, heredity, blood glucose, blood pressure, body mass index, waist circumference, and there is a connection between serum creatinine and intima-media thickness.

LITERATURA

1. De Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5 (5): 280–8.
2. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal* (2011) 32, 2851–2906.
3. Greenland P, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):2182-2199.
4. Filippo Molinari; Jasjit S. Suri; Chirinjeev Kathuria (2010). *Atherosclerosis Disease Management*. Berlin: Springer.
5. Stein JH, Korcarz CE, Hurst T, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008; 21 (2): 93-111.
6. 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). *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*. *European Heart Journal* (2012) 33, 1635–1701.
7. Ilić D, Koković T, Vučaj-Ćirilović V. Ultrazvučni kriterijumi određivanja hemodinamski značajne stenozije ekstrakranijalnog segmenta karotidne arterije. *MD-Medical Data* 2014;6(1): 033-038.
8. Savić Ž, Brajović M, Popović S, Canović F. Korelacija metaboličkih parametara sa promenama intima-medija kompleksa kod gojaznih nedijabetičara i bolesnika sa različitim poremećajima glikoregulacije. *Acta chirurgica iugoslavica*, 2008; 55(4):49-52.
9. Campbell P, Gerish J. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effects of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1114-8.
10. Touboul P-J, Mearis SP. Carotid artery intima-media thickness. In *Cerebrovascular ultrasound: theory, practise and future developments*, eds. By Michael G. Hennerici and Stephen P. Meairs. Cambridge University Press, 2001; 10: 152-159.
11. 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; 30:1047–1055.
12. Tell GS, Howard G, McKinney WM, Toole JF. Cigarette smoking cessation and extracranial carotid atherosclerosis. *JAMA*. 1989; 261:1178–1180.
13. Schott LL, Wildman RP, Brockwell S, et al. Segment-specific effects of cardiovascular risk factors on carotid artery intima-medial thickness in women at midlife. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:1951–1956.
14. Keo HH, Baumgartner I, Hirsch AT, Duval S, Steg PG, Pasquet B, Bhatt DL, Roether J, for the RRI: Carotid plaque and intima-media thickness and the incidence of ischemic events in patients with atherosclerotic vascular disease. *Vasc Med* 2011, 16(5):323–330.
15. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB: Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multiethnic study of atherosclerosis. *Stroke* 2011, 42(11):3017–3021.
16. Lunder M, Janic M, Kežar N, Sabovic M. Associations among different functional and structural arterial wall properties and their relations to traditional cardiovascular risk factors in healthy subjects: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2012, 12:29
17. Thakore AH, Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Lipinska I, Keaney JF Jr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2007;99:1598-602.
18. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism* 2006;55:113-8.
19. Kim ES, Park JH, Lee MK, Lee DH, Kang ES, Lee HC, Jekal Y, Jeon JY. Associations between Fatness, Fitness, IGF and IMT among Obese Korean Male Adolescents. *Diabetes Metab J* 2011;35:610-618.
20. Simeunović S, Nedeljković S, Milinčić Ž, Vukotić M, Novaković I, Majkić-Singh N, Nikolić D, Risimić D, Simeunović D, Petronić I, radlović V. Anthropometric and Lipid Parameters Trends in School Children: One Decade of YUSAD Study. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139(7-8):465-469
21. Grebe MT, Luu B, Sedding D, Heidt MC, Kemkes-Matthes B, Schaefer CA, Tillmanns HH, Gündüz D. Fibrinogen promotes early atherosclerotic changes of the carotid artery in young, healthy adults. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Oct 27;17(10):1003-8.
22. Popov T. *The Comparative Effectiveness of Percutaneous Coronary Angioplasty and Coronary Artery Bypass Graft Surgery for the Treatment of Ischemic Cardiomyopathy* [dissertation]. Novi Sad: Medical Faculty; 2012 (Serbian).
23. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: An update (2003) *Thrombosis and Haemostasis*, 89 (4), pp. 601-609.
24. Kannel WB. Overview of hemostatic factors involved in atherosclerotic cardiovascular disease (2005) *Lipids*, 40 (12), art. no. L9745, pp. 1215-1220.
25. Tyagi N, Roberts AM, Dean WL, Tyagi SC, Lominadze D. Fibrinogen induces endothelial cell permeability (2008) *Molecular and Cellular Biochemistry*, 307 (1-2), pp. 13-22.
26. Rybarczyk BJ, Lawrence SO, Simpson-Haidaris PJ. Matrix-fibrinogen enhances wound closure by increasing both cell proliferation and migration (2003) *Blood*, 102 (12), pp. 4035-4043.
27. McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, Chen SC, Li S, Singh A, Norris KC, Klag MJ, Bakris GL. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007;167:1122–1129.
28. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85–97.