

UDK 053.9
616.133-007-053.9-055.2

Ultrazvučna analiza utjecaja procesa starenja na širinu lumena zajedničke karotidne arterije u žena naše populacije

Ultrasonographic analysis of the influence of aging process on the width of the common carotid artery lumen in women from our population

Nikola Barić^{1*}, Eris Materljan², Sanja Barić-Santro³

¹Privatna ordinacija opće/obiteljske medicine Labin

²Katedra za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

³Istarski domovi zdravlja – ispostava dr. Lino Peršić, Labin

Primljeno: 24. 7. 2008.

Prihvaćeno: 12. 10. 2008.

Adresa za dopisivanje:

* Dr. sc. Nikola Barić, dr. med.,
Privatna ordinacija opće/obiteljske medicine Labin, Presika 153, 52 220 Labin
e-mail: nikola.baric@pu.htnet.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

SAŽETAK. Cilj: Na krvožilnom sustavu tijekom starenja, uz brojne druge promjene, dolazi i do širenja lumena zajedničke karotidne arterije. Cilj ovog ispitivanja bio je odrediti vrijednosti odnosa između širine unutrašnjeg promjera zajedničke karotide (ZKA-UP) i životne dobi ispitanika. Ubrzana stopa uvećanja te vrijednosti ukazuje na određene promjene i može poslužiti kao smjernica za pojačanu ateroprotekciju. **Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 97 uvjetno zdravih osoba ženskog spola, raspona dobi između 17 i 92 godine. Za ispitivanje je korišten "color duplex doppler" uređaj SA 6000C (KRETZTECHNIK A.G.) s linearnom sondom od 7,5MHz. Za mjerenje i analizu internog promjera ZKA korišten je uzdužni B-prikaz arterijalnog lumena. Mjerenje je obavljeno između odgovarajućih suprotnih točaka zidova udaljenih oko 1,0-1,5 cm od proksimalnog kraja bulbosa. **Rezultati:** Univariatnom linearnom regresijskom analizom dobivenih podataka dobivena je korelacija između širine UP-a i životne dobi. Statistički potvrđena značajnost tog odnosa određena je koeficijentom korelacije r (ZKA desna: $r=0,26275$; ZKA lijeva: $r=0,27167$) i vrijednošću p (ZKA desna: $p=0,00963<0,01$; ZKA lijeva: $p=0,00997<0,01$). Srednja vrijednost UP-a desno je $6,074 \pm 0,608$ mm, a lijevo $6,041 \pm 0,609$ mm. **Rasprava i zaključak:** Rezultati ukazuju kako je, s obzirom na dob, očit rast vrijednosti širine lumena arterije u skupini uvjetno zdravih žena. Dobivene vrijednosti odnosa UP/dob daju za svakodnevnu praksu dragocjen pokazatelj, odnosno prediktor budućeg tijeka starenja zida zajedničke karotide. Odstupanje od prikazanih linija regresije, što nalazimo kod karotidne i opće ateroskleroze, može biti znak za oprez i pojačanu ateroprotekciju.

Ključne riječi: ateroprotekcija, proces starenja, širina unutrašnjeg promjera, zajednička karotidna arterija

SUMMARY. Aim: During aging, along with other changes in the vascular system, the width of the arterial lumen of the common carotid artery enlarges. The aim of this study was to determine the relation between the common carotid artery internal diameter (CCA-ID) and age in conditionally healthy women. The possibly accelerated rate of this value increase indicates particular alterations and can serve as a valuable guideline for stronger atheroprotection. **Subjects and methods:** 97 conditionally healthy female ages 17-92 were included in the study. The investigation was performed by the ultrasound color duplex Doppler device SA 6000C (KRETZTECHNIK A.G.), with the 7,5 MHz linear transducer. The longitudinal B-mode image of the arterial lumen was used for the measurement and analysis of the CCA-ID. The measurement was performed between appropriate opposite wall points, 1.0-1.5 cm proximal to the bulb start point. **Results:** The correlation between the ID width and age was obtained by the univariate linear regression analysis of the results (CCA-ID right= $0,00963 \cdot \text{age} + 5,5597$; CCA-ID left= $0,00998 \cdot \text{age} + 5,5083$; results are present in mm). The statistically confirmed significance of this relation was determined by the correlation coefficient r (CCA right: $r = 0,26275$; CCA left: $r = 0,27167$) and p value (CCA right: $p = 0,00963, <0,01$; CCA left: $p = 0,00997, <0,01$). Right ID mean value is $6,074 \pm 0,608$ mm, and left $6,041 \pm 0,609$ mm. **Discussion and conclusion:** The results of this study indicate that the width of the arterial lumen of the common carotid artery increases with age in the group of conditionally healthy women. The values of CCA-ID/age are a valuable predictor of the process of aging of the common carotid artery.

Key words: aging process, atheroprotection, common carotid artery, internal diameter width

UVOD

Vezano uz uzajamne učinke fiziološkog i patološkog tijeka starenja, zid zajedničke karotidne arterije (ZKA – zajednička karotidna arterija) prolazi kroz cijeli splet anatomskih, histoloških, funkcionalnih i biokemijskih promjena. Te promjene imaju dokazan snažan utjecaj na lokalnu hemodinamiku i moguću pojavu aterosklerotskih oštećenja. Među njima ima istaknuto mjesto rast unutrašnjeg promjera arterije (UP-unutrašnji promjer). Bit te promjene leži u padu elasticiteta, a rastu krutosti, gustoće i debljine svih triju slojeva stijenke. Progresivan, uz dob vezan pad količine elastičnih niti, njihova sve intenzivnija fragmentacija i degradacija, uz istovremeni rast količine i gustoće kolagena uz njegovo unakrižno molekularno spajanje, čine bit te promjene. Dodatnu težinu daje progresivni gubitak tkivne vode, tj. dehidracija (slike 1,2 i 3)¹⁻⁵. Numerički parametri helikalne, neplanarne geometrije ZKA, njenog račvišta i grana (UKA – unutrašnja karotidna arterija, VKA – vanjska karotidna arterija) postaju sve više predmet intenzivnih istraživanja. S pravom se smatra da ta geometrija ima presudan utjecaj na pojavu i tijek procesa aterogeneze. U tom smislu razumljiv je i veliki interes za analizu unutrašnjeg promjera te arterije. De Syo i sur. naglašavaju da tijekom starenja lumen arterije ne biva sužen, naprotiv, on čak biva nešto proširen. Postoji sklonost povećanju promjera, izduženju i formiranju tortuoziteta (izvijuganosti)³. Analizirajući promjene arterijalne strukture, funkcije i sastava tijekom starenja, Najjar i sur. također daju naglasak na čestu dilataciju lumena². Schmidt-Trucksäss sa sur. posebno ističe dijastoličku arterijalnu dilataciju¹.

Jednadžba brzine protoka ($v = \Delta p \cdot r^2 / 8 \cdot \eta \cdot l$), gdje je Δp gradijent tlaka, r polumjer, η viskoznost, a l dužina žile, ukazuje da rastom promjera dolazi do ubrzanja toka. Ubrzanje dovodi do rasta smičnog naprezanja zida uz povoljne ateroprotektivne učinke na razini endotela (SNZ – smično naprezanje zida).

Usporenje toka rezultira manjim smičnim naprezanjem zida, uz dokazane aterogene učinke na endotelne strukture⁶. Vrijednosti smičnog naprezanja izražavaju se u paskalima ($1 \text{ Pa} = 10 \text{ dina/cm}^2$, $\text{SNZ} = 4 \cdot \eta \cdot Q / \pi \cdot r^3$, η = viskoznost, v = brzina krvi u

cm/sek , r = polumjer žile, Q = protok u cm^3/sek , $\pi = 3,14$ = Ludolphov broj). Usporenje toka dovodi i do produžetka vremena u kojem su krvlju nošene stanične i molekularne čestice u kontaktu sa zidom arterije što rezultira pojačan ulaz istih u arterijalni zid i njihova pojačana akumulacija. Pri pojačanoj aterogenezi naročito su važni monociti i LDL molekule⁷.

Sve šira primjena UZ-a u medicinskoj dijagnostici omogućila je brzu, djelotvornu i nimalo štetnu mogućnost ispitivanja krvožilnog sustava čovjeka.

Zidovi arterija tijekom starenja prolaze kroz splet anatomskih, histoloških, funkcionalnih i biokemijskih promjena koje, između ostalog, dovode i do rasta unutrašnjeg promjera arterije. Te promjene imaju snažan utjecaj na lokalnu hemodinamiku i moguću pojavu aterosklerotskih oštećenja. Njihov intenzitet u slučaju prisutne aterogeneze izrazito je povećan i može poslužiti kao dobar pokazatelj za predviđanje budućih patoloških zbivanja.

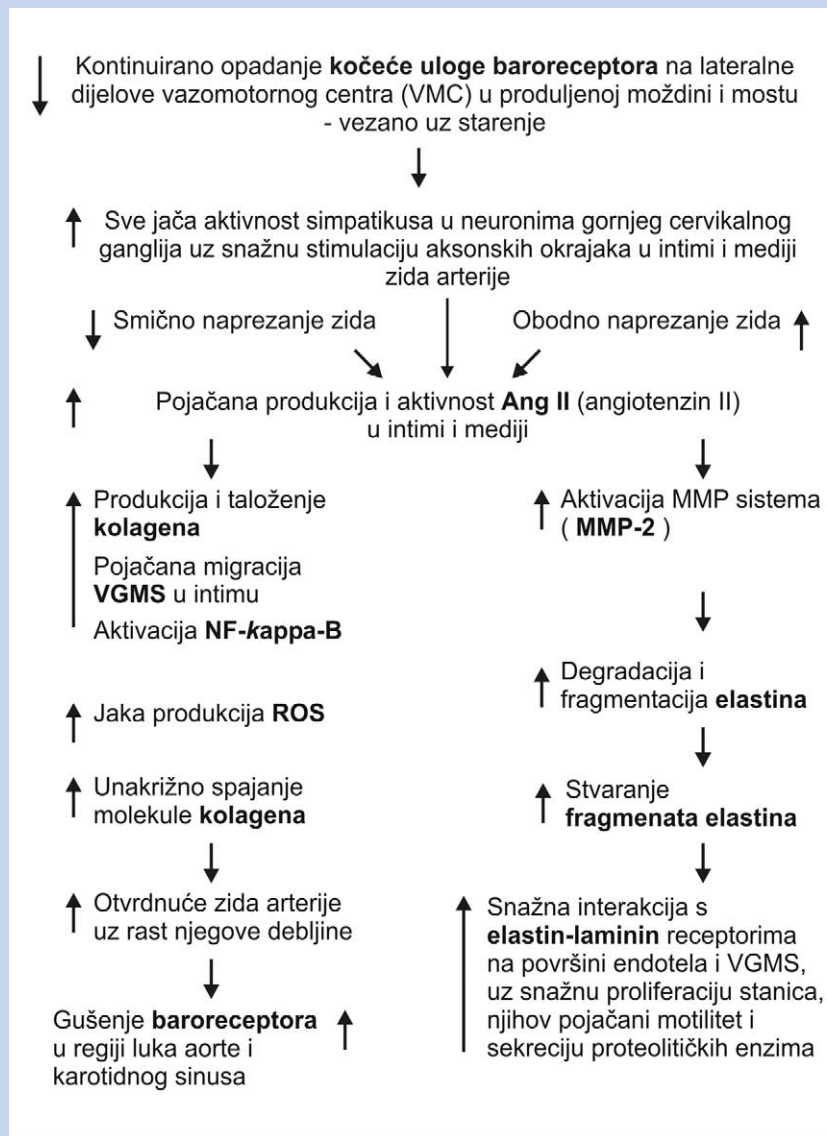
Pri analizi strukture arterijalnog zida, izgleda lumena i parametara protoka krvi, posebno mjesto ima "color duplex doppler" ultrasonografija koja je korištena kao metoda u prezentiranom istraživanju⁸.

Cilj ispitivanja bio je potvrditi već nađenu relaciju – širina lumena ZKA/životna dob, te statistički obrađene rezultate staviti u funkciju kompleksa ateroprotektivnih mjera važnih za očuvanje zdravlja i bolju kvalitetu života.

ISPITANICI I METODE

Prikazano istraživanje obavljeno je tijekom razdoblja od 1. prosinca 2006. do 6. kolovoza 2007. u privatnoj ordinaciji opće medicine prvoimenovanog nositelja ovoga rada. Od ukupno pregledanih 449 žena tijekom navedenog razdoblja, color duplex dopplerom pregledane su karotidne arterije 173 bolesnice. Metodom selekcije, a na osnovi prikazanih kriterija, odabran je uzorak od 97 uvjetno zdravih žena (tablica 1 i 2).

Uzorak ispitivanja sačinjen je od bolesnica koje su, zbog niza razloga, većinom svojevrijedno došle na ultrazvučni pregled karotidnih arterija. Mnoge



Slika 1. Shematski prikaz mogućeg mehanizma starenja zida elastične arterije.

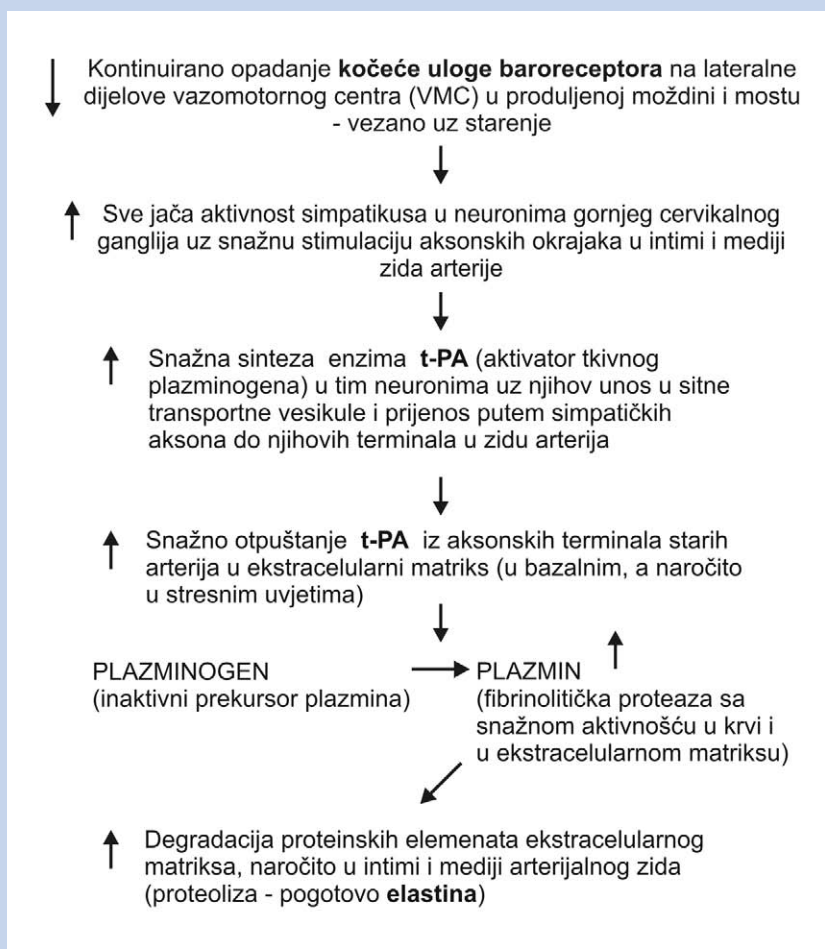
Figure 1. Schematic presentation of one of the mechanisms involved in aging process of artery wall.

Tumačenje:

VGMS = vaskularna glatka mišićna stanica; NF-kappa-B = nuklearni faktor kapa B; ROS = reaktivni metaboliti kisika; MMP-2 = matriks metaloproteaza -2

su bolesnice došle po preporuci svojih obiteljskih liječnika i po preporuci drugih specijalista. Jedan od razloga dolaska leži i u dugom čekanju na pregled karotidnih arterija u kompetentnim ustanovama. Dominantni razlog dolaska na pregled bile su smetnje povezane s cervikalnim i cervikobrahijalnim sindromima koje uključuju glavobolju, nestabilnost, vrtoglavicu, kao i strah od moždanog udara. Praktički sve ispitanice smatraju da vratne arterije imaju važnu ulogu za njihovo zdravlje.

U uzorak se nastojalo uključiti uvjetno što zdravije ispitanice. Detaljnim ultrasonografskim ispitivanjem kod spomenutih 97 ispitanica nisu ustanovljene jače aterosklerotske promjene na pregledu dostupnim nivoima sve tri karotidne arterije (dozvoljeno arbitrarno: stenoza umjerenog stupnja interne do 30%). Hemodinamika je kod svih ispitanica još bila uredna. Sljedeći kriterij uključivanja bio je ne znatnija alteracija vrijednosti krvnog tlaka, indeksa tjelesne mase, kolesterola,

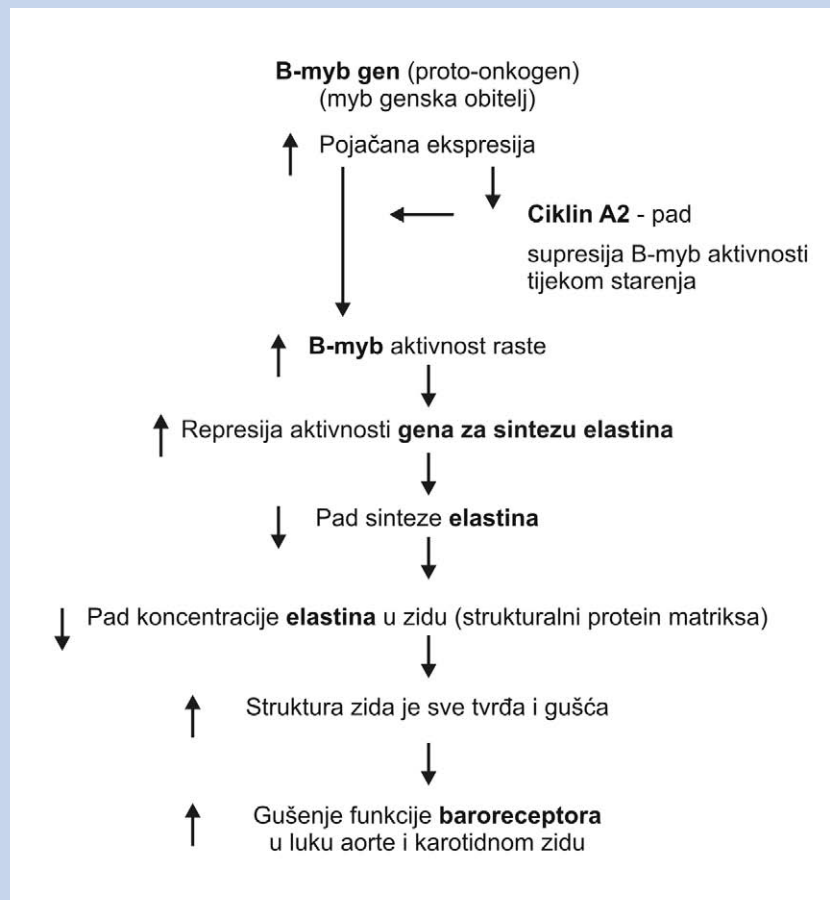


Slika 2. Shematski prikaz mogućeg mehanizma starenja zida elastične arterije

Figure 1. Schematic presentation of second possible mechanism of aging process of artery wall.

triglicerida i krvnog šećera. Vrijednosti GUK-a, totalnog kolesterola i triglicerida određene su u Medicinsko-biokemijskom laboratoriju u Labinu. GUK (mmol/L) je određen natašte metodom fotometrije s glukoza oksidazom. Referentni interval iznosio je 4,40-6,40 mmol/L. Totalni kolesterol i trigliceridi (mmol/L) također su određeni natašte metodom fotometrije s kolesterol oksidazom odnosno fotometrije s glicerofosfat oksidazom. Preporučena vrijednost totalnog kolesterola je < 5 mmol/L, a triglicerida 0,40-2,00 mmol/L. Sve vrijednosti iznad navedenih računaju se kao povećane (tablica 2). Arbitrarno je odlučeno da u uzorak zbog velike vjerojatnosti za štetne učinke aterogenih čimbenika na zid arterije ne budu uključene ispitanice sa ITM-om (indeks tjelesne mase/body mass index: težina u kg/visina u m²/weight in kg/height in m²) većim od 33,33 (na skali ITM-a uključene su ispitanice s normalnom

tjelesnom masom, umjerenom pretilošću i prvom trećinom teške pretilosti), sistoličkim tlakom većim od 179 mmHg, dijastoličkim tlakom većim od 109 mmHg (uključene su ispitanice koje na osnovi opće poznate klasifikacije hipertenzije – JNC 4,5 i 7 – imaju optimalan, normalan i visoko normalan tlak, te 1. i 2. stupanj hipertenzije – blaga i umjerena hipertenzija), GUK-om većim od 9,5 mmol/L, totalnim kolesterolom većim od 8,7 mmol/L i trigliceridima većim od 3,50 mmol/L. Isključeni su i pušači koji puše više od jedne kutije cigareta na dan (20 cigareta), kao i o inzulinu ovisni dijabetičari te verificirani kronični alkoholičari. Također su isključene sudionice sa širinom intima-medija kompleksa (ZKA-IMŠ) na mjestu mjerenja u ZKA većom od 1,00 mm (isključenje moguće evolucija plaka). Dob ispitivanih žena kretala se u rasponu od 17 do 92 godine. Prosječna starost uzorka bila je 53,41±16,59 godina. Sve



Slika 3. Jedan od mogućih mehanizama bitan za starenje zida arterije

Figure 3. One of the possible mechanism involved in aging process of artery wall.

žene bile su pokretne. Kako je već naglašeno, navedene vrijednosti kriterija su arbitrarne. Autori su ih, koristeći niz dostupnih podataka, a pogotovo vlastito iskustvo, uvrstili u postupak izbora uzorka. Idealan uzorak u našim je uvjetima praktički nemoguće dobiti. Ipak, autori su uspjeli postaviti relevantne okvire. Nesumnjivo je da su veliki

Cilj ovog ispitivanja bio je odrediti vrijednosti odnosa između širine unutrašnjeg promjera zajedničke karotidne arterije (ZKA) i životne dobi ispitanika. Rezultati ukazuju kako je, s obzirom na dob, očit rast vrijednosti širine lumena arterije u grupi zdravih ispitanika. Korelacija unutrašnjeg promjera ZKA i standardnih kardiovaskularnih čimbenika rizika ukazuje na to da ubrzano uvećanje te vrijednosti može biti koristan pokazatelj tijeka karotidne ateroskleroze i može poslužiti kao smjernica za pojačanu ateroprotekciju.

troškovi ovakvog ispitivanja jedan od ograničavajućih čimbenika izbora idealnog uzorka.

U sklopu cjelokupnog color duplex doppler pregleda karotidnih arterija posebna pažnja usmjerena je na mjerenje unutrašnjeg promjera zajedničke karotide i točno brojčano (u mm) određivanje te vrijednosti. Ispitivanje ispitanica obavljeno je u ležećem položaju sa standardnom uzdužnom pozicijom za ispitivanje karotida. Za ispitivanje korišten je color duplex doppler uređaj (SA 6000C KRETZTECHNIK A.G.) s linearnom sondom od 7,5 MHz. Dobiveni bilateralni uzdužni B-prikazi arterijalnog lumena korišteni su za mjerenje UP-a. Mjerenje je obavljeno u lumenu arterije korištenjem dviju standardnih linija na točkama udaljenim 1-1,5 cm od početka bulbusa. Pri svakom mjerenju nastojalo se adekvatnim pritiskom na tipku FREEZE uređaja dobiti što bolji B-prikaz presjeka u fazi dijastole (slika je jasnija nego u fazi sistole).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanog uzorka žena – prva skupina obilježja**Table 1.** Basic characteristics of female study group – first group of characteristics

Obilježje	Vrijednost
Broj ispitanica	97
Dob (godine)	53,41±16,59
Raspon dobi	17 – 92
GUK natašte (mmol/L)	5,15±0,77
Povećani GUK, broj (%)	4 (4,12)
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,48±1,23
Povećani kolesterol, broj (%)	49 (50,51)
Trigliceridi	1,17±0,59
Povećani trigliceridi, broj (%)	11 (11,34)
Visina (cm)	163,09±6,20
Težina (kg)	65,96± 9,54
ITM (težina-kg/visina ² -m)	24,82± 3,42
Sistolčki tlak (mm Hg)	125,38±17,4
Dijastolički tlak (mm Hg)	79,43± 9,54
Tlak pulsa (mm Hg)	45,95±12,29
Koristi antihipertenzive, broj (%)	19 (19,59)

Tablica 2. Osnovna obilježja ispitanog uzorka žena – druga skupina obilježja**Table 2.** Basic characteristics of female study group – second group of characteristics

Obilježje	Vrijednost
ZKA-IMŠ < 1,1 mm, broj ispitanica (%)	0
Ritam srca uredan (%)	96 (98,96)
Pokretljivost	97 (100,00)
Nikad nije bila pušač	78 (80,41)
Ranije je bila pušač	4 (4,12)
Aktualni pušač	15 (15,46)
Alkoholičari	0
Prijašnji (stari) infarkt miokarda	1 (1,03)
Prijašnji (stari) moždani udar	1 (1,03)
Dijabetes tip I (inzulin ovisan)	0
Dijabetes tip II (inzulin neovisan)	4 (4,12)
UKA bez stenoze (0,0 %)	86 (88,66)
UKA – blaga stenoza (0-15%)	9 (9,28)
UKA – umjerena stenoza (15-50%)	2 (2,06)
UKA – jaka stenoza (50-70%)	0
UKA – kritična stenoza (> 70%)	0
UKA – okluzija (100%),%	0
Uredna hemodinamika	97 (100,00)
ZKA-IMŠ desno, mm	0,455±0,135
ZKA-IMŠ lijevo, mm	0,472±0,143
ZKA-UP desno, mm	6,074±0,608
ZKA-UP lijevo, mm	6,041±0,609
Odnos ZKA-IMŠ/ZKA-UP desno	0,075±0,021
Odnos ZKA-IMŠ/ZKA-UP lijevo	0,078±0,024

Po općepriznatim kriterijima, unutrašnji promjer lumena ZKA mjeri se određivanjem razmaka između vodećeg ruba granice intima/lumen – bliži zid uzdužnog UZ-prikaza ZKA (na prikazu linija 2) i vodećeg ruba granice lumen/intima – dalji zid, istog prikaza (na prikazu linija 4) (slike 4 i 5). Dobivena vrijednost se izražava u mm. Zbog praktičnosti i nužne uštede vremena za svaki UP obavljeno je samo jedno mjerenje. Posebna pažnja bila je usmjerena na to da se ne mjeri na poziciji s eventualnim jačim zadebljanjem zida. Univariatnom linearnom regresijskom analizom dobivenih podataka učinjena je analiza korelacije između životne dobi i veličine unutrašnjeg promjera arterije. Statistička značajnost određena je korelacionim koeficijentom r i vrijednošću p . Zasebnim jednadžbama za lijevu i desnu stranu prikazana je mogućnost određivanja stupnja odstupanja nađene vrijednosti UP-a od idealne vrijednosti na liniji regresije.

Ispitivanje je provedeno sukladno uobičajenim etičkim normama. Od svakog ispitanika dobiven je usmeni pristanak za provođenje analize.

REZULTATI

Dobiveni rezultati prikazani su na slikama (slike 6 i 7). Dijagram rasapa i linija regresije ukazuju na to da rastom životne dobi raste i unutrašnji promjer zajedničke karotide.

Stopa rasta tog parametra iznosi po dekadi (10 godina) desno 0,096 mm, a lijevo 0,1 mm. Obostrane linije odnosa UP/starost imaju relativno malu strminu. Koeficijent korelacije r za desnu ZKA je 0,26275, a za lijevu ZKA 0,27167; p vrijednost desno je 0,00963 ($p < 0,01$), a lijevo 0,00997 ($p < 0,01$).

Srednja vrijednost UP ZKA desno je $6,074 \pm 0,608$ mm, a lijevo $6,041 \pm 0,609$ mm.

Jednadžba linearne funkcije:

$$Y = ax + b, Y = \text{UP (mm)}, x = \text{dob (u godinama)}$$

Desna ZKA: $a = 0,00963$, $b = 5,5597$,

Lijeva ZKA: $a = 0,00998$, $b = 5,5083$,

desni UP (mm) = $0,00963 * \text{dob} + 5,5597$,

lijevi UP (mm) = $0,00998 * \text{dob} + 5,5083$.

Prikazani grafikoni, koeficijenti korelacije i vrijednost p potvrđuju statističku značajnost relacije širine unutrašnjeg promjera zajedničke karotide (ZKA-UP) i životne dobi.

Jednadžba za određivanje stupnja odstupanja nađenog UP-a od idealne vrijednosti na liniji regresije:

$$\text{UP} * 100$$

$$\text{ZKA-UP desno} - \text{odstupanje u \%} = -100$$

$$0,00963 * \text{dob} + 5,559$$

$$\text{UP} * 100$$

$$\text{ZKA-UP lijevo} - \text{odstupanje u \%} = -100$$

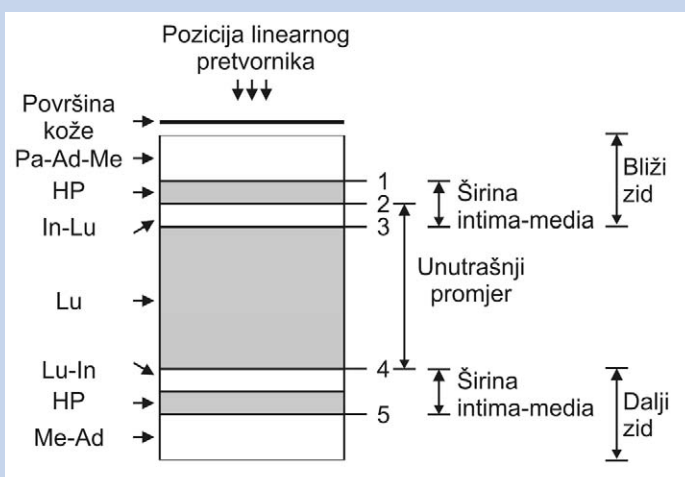
$$0,00998 * \text{dob} + 5,5083$$

Jednadžbe za proračun odstupanja UP-a ispitanika od vrijednosti na liniji regresije uvrštene su u odgovarajući računalni program. Potrebni unosni podatak je dob izražena u godinama, te vrijednosti lijevog i desnog UP-a izražene u mm. Dobije se odstupanje izraženo u postotku.

Standardna pogreška regresije ($Sy.x$):

$$\text{desno} = 0,583916; \text{lijevo} = 0,58348$$

Pojas od 2 $Sy.x$ oko linije regresije obostrano obuhvaća 95% slučajeva.



Slika 4. Shematski uzdužni ultrazvučni prikaz zajedničke karotidne arterije s crtama i točkama važnim za mjerenje unutrašnjeg promjera i širine intima-medija kompleksa

Figure 4. Schematic ultrasound presentation of common/carotid artery with lines and dots necessary for measurement of intima/media complex.

Tumačenje:

Pa-Ad-Me = granica između periadventicije, adventicije i medije; HP = hipoehogeni prostor; In-Lu = granica između intime i lumena; Lu = lumen karotidne arterije; 1 = stražnji rub granice periadventicija-adventicija - bliži zid; 2 = vodeći rub granice intima-lumen - bliži zid; 3 = stražnji rub granice intima-lumen - bliži zid; 4 = vodeći rub granice lumen-intima - dalji zid; 5 = vodeći rub granice medija-adventicija - dalji zid.

RASPRAVA

Dramatičan rast broja starih ljudi u populaciji u primarno visoko razvijenih zemalja, kako apsolutan tako i relativan, daje sve veći značaj borbi protiv, uz proces starenja usko vezane, ateroskleroze. Česta dilema oko pitanja jesu li određene promjene u organizmu čovjeka primarno inducirane fiziološkim ili normalnim tijekom starenja ili su rezultat djelovanja aterogenih čimbenika nameće aktualnu potrebu egzaktnog određivanja granice između tih zbivanja. U tom smislu postaje jasna i namjera prikazane studije da analizom što zdravijeg uzorka ispitanica pruži jasan uvid u zbivanja vezana uz strukture arterijalnog zida, gdje proces aterogeneze dovodi do često nepopravljivih šteta uz ozbiljne posljedice¹.

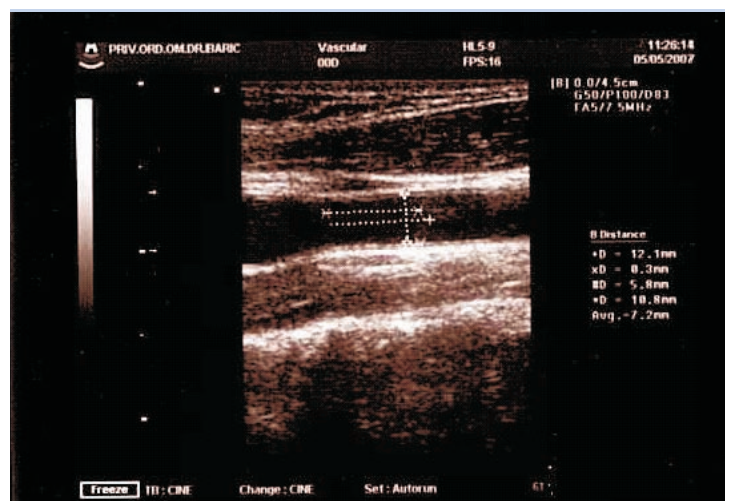
Jedno od tih zbivanja, usko vezano uz proces starenja i tijekom aterogeneze, stalno je uvećanje lumena elastičnih arterija, najbolje vidljivo ultrazvučnom analizom numeričkih vrijednosti njihovog UP-a. Zbog svoje važnosti i mogućnosti relativno jednostavnog pregleda, zajednička karotidna arterija, odnosno njen zid, idealno je mjesto za ta ispitivanja. Korištenjem potpuno bezopasne ultrazvučne tehnike ispunjeni su svi praktični uvjeti za detaljnu analizu spomenutog parametra. Ispitivanje bolesnika vrši se, nakon kraćeg mirovanja od desetak minuta, u ležećem položaju za standardnu analizu karotida. Dobiveni ultrazvučni bilateralni uzdužni B-prikazi arterijalnog lumena i zidova daju egzaktne numeričke vrijednosti izražene u mm. Mjerenje se u pravilu vrši korištenjem dviju standardnih linija (linija 2 i 4 na slici 4) na točkama udaljenim oko 1-1,5-2,0 cm od proksimalne granice bulbosa. Većina istraživača određuje vrijednost unutrašnjeg promjera u fazi dijastole. Za prikaz rezultata većina vrši mjerenje na više točaka uz naknadno određivanje srednje vrijednosti^{1,2,9}.

Prikaz analize odnosa – unutrašnji promjer ZKA/životna dob – po većini autora najbolje se postiže adekvatnim prikazom dijagrama rasapa i linije regresije. Gotovo svi autori koriste u tom smislu linearnu regresijsku analizu (slika 6 i 7)¹.

Niz istraživača u središte zbivanja važnih za rast unutrašnjeg promjera elastičnih arterija, posebno zajedničke karotide, stavlja zamor materijala, od-

nosno slabljenje, stanjivanje i fragmentaciju niti elastina, sastojka presudnog u elastičnom odgovoru zida na promjene tlaka i protoka. Njegovo slabljenje dovodi do posljedičnog rasta sistoličkog i dijastoličkog promjera. Popratno bujanje kolagena u cijelosti mijenja način odgovora zida, dovodeći vremenom do rasta njegove tvrdoće i pada popustljivosti. Brzina i tlak vala pulsa rastu. Val refleksije s periferije brže se vraća prema srcu i dovodi do rasta primarno kasnog sistoličkog tlaka. Intenzitet tih promjena u slučaju prisutne aterogeneze izrazito je povećan i može poslužiti kao dobar biljeg predviđanja budućih patoloških zbivanja. Zbivanja imaju veliku sličnost s promjenama IMŠ iste arterije^{1,2,4,10}.

Najnovija istraživanja te problematike daju sve veći značaj, uz tijek starenja zida arterija, u njemu dokazanoj elevaciji simpatičkog adrenergičnog tonusa. Dinunno i sur., ispitujući frekvenciju impulsa mišićne simpatičke živčane aktivnosti (*MSNA – muscle sympathetic nerve activity burst frequency*), utvrdili su 70% veće vrijednosti u starijih ljudi. Nalaz upućuje na snažan utjecaj tog fenomena na tijek starenja arterija¹¹. Najjar i sur. daju potvrdu te elevacije, kao i njenu vezu s Ang II signalnim putem (*Angiotensin II signaling*



Slika 5. Uzdužni ultrazvučni B-prikaz desne zajedničke karotide kod žene stare 24 godine.

Figure 5. Longitudinal ultrasound B-mode view of right common carotid artery of female age of 24.

Tumačenje:

Unutrašnji promjer iznosi 5,8 mm, a širina intima-medija kompleksa 0,3 mm

cascade). Utvrđena pojačana aktivnost Ang II u zidu arterije što stari dovodi do pojačane produkcije i taloženja kolagena, rasta aktivnosti NADPH oxidaze, TGF- β 1, NF- κ B, ROS produkata i MMP-2. MMP-2 dovodi do fragmentacije i degradacije vlakana elastina uz snažnu migraciju vaskularne glatke mišićne stanice (VGMS) u intimu.

Svi ti procesi čine bit starenja arterijalnog zida (slika 1)². Wang i sur. potvrđuju Najjarove stavove¹⁰.

Fragmentaciju i degradaciju vlakana elastina Jiang i sur. također objašnjavaju jačanjem tonusa simpatikusa tijekom starenja. Pojačani tonus prati snažno deponiranje i lučenje t-PA (engl. *tissue plasminogen activator*) iz aksonskih terminala simpatičkih niti, koje ga u sitnim mjehurićima dopremaju u tkivo zida iz gornjeg cervikalnog ganglija. Lučenje t-PA dovodi do prelaska inaktivnog plazminogena u aktivni plazmin uz snažnu degradaciju proteina matriksa (proteoliza), posebno

elastina (slika 2)^{12,13}. Najjar i sur. posebno ističu uz starenje vezanu B-myb genom izazvanu represiju gena za sintezu elastina (slika 3)².

Uz tijek starenja vezan linearan rast simpatičkog adrenergičnog tonusa i popratan rast srednjeg arterijalnog tlaka niz recentnih istraživanja i studija objašnjava padom osjetljivosti baroreceptora u luku aorte i karotidnom sinusu. Podaci ukazuju na činjenicu da pad popustljivosti zida u toj regiji dovodi do kontinuiranog slabljenja baroreceptorskog refleksa i sve slabijeg odgovora vaskularnog medularnog centra na rast tlaka (slika 1, 2 i 3)^{11,14-16}.

Komparacija naših linija regresije te vrijednosti koeficijenta korelacije r i vrijednosti p s linijom Schmidt-Trucksässa i sur. ukazuje na naš sporiji uzlaz i niže vrijednosti r i p (naši nalazi: desna ZKA-UP: $r=0,26275$, $p=0,00963$, $<0,01$; Schmidt-Trucksäss i sur.: desna ZKA-UP: $r=0,46$, $p=0,001$, $<0,01$). Dok smo mi ispitivali na ženskom uzorku, oni su ispitali 69 muškaraca. U oba ispitivanja pozornost je usmjerena na dijastoličku dilataciju¹.

Stopa rasta unutrašnjeg promjera desne zajedničke karotide po dekadi iznosi kod naših ispitanika 0,096 mm. Kod Schmidt-Trucksässa i sur. stopa je 0,17 mm. Očit je veći rast¹.

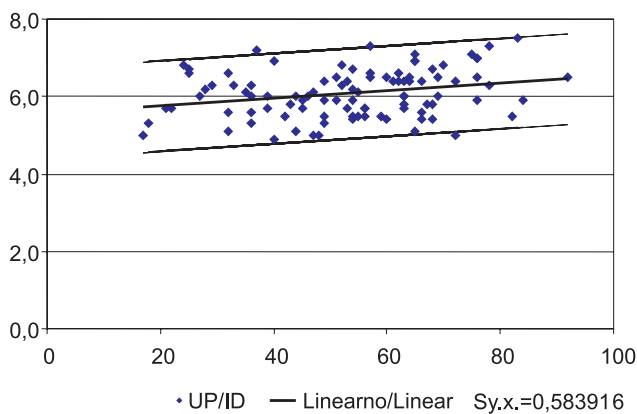
Pitanje je koliko je važna spolna razlika. Stopa rasta kod lijeve ZKA u našem ispitivanju iznosi 0,100 mm. Razlika među stranama je zanemariva.

Mannami i sur., uzevši u obzir srednju vrijednost desne i lijeve ZKA, nalaze kod zdravih žena stopu rasta UP-a po dekadi od 0,083 mm¹⁶. Nalaz je sličan našem nalazu. Kod zdravih muškaraca Mannami i sur. nalaze stopu rasta od 0,06 mm¹⁶. Ovdje je ona niža od stope kod žena. Također je niža od one u našem istraživanju, kao i u istraživanju Schmidt-Trucksässa i sur.^{1,16}.

Obradom 2.033 muškaraca i 2.354 žena u dobi od 30-89 godina (Suita studija), Mannami i sur. dobivaju srednju vrijednost ZKA-UP od 6,53 mm, odnosno 6,06 mm. Razlika vrijednosti među spolovima je 0,47 mm ili 7,20%. Vrijednost ženskog ZKA-UP usko se poklapa s našim nalazom (ZKA-UP kod nas desno je $6,074 \pm 0,608$ mm, a lijevo $6,041 \pm 0,609$ mm).

Ta skupina daje podatak o srednjoj vrijednosti zbroja desne i lijeve strane. Isto kao i u našem ispitivanju, za mjerenje se koristi zaustavljeni prikaz u fazi dijastole¹⁶.

Desno: ZKA-UP [mm]=0.00963*Dob+5.5597
Right: CCA-ID [mm]=0.00963*Age+5.5597



Slika 6. Korelacija između unutrašnjeg promjera desne zajedničke karotide i životne dobi ispitivanih žena

Figure 6. Correlation between internal radius of right common carotid artery among different life age.

Tumačenje:

Dob se kreće u rasponu od nula (0) do stotinu (100) godina, a unutrašnji promjer od nula (0) do osam (8,0) mm; $N = 97$; $r = 0,26275$; $p = 0,00963$, $p < 0,01$ (statistički značajna korelacija); UP = unutrašnji promjer zajedničke karotidne arterije – srednja vrijednost $6,074 \pm 0,608$ mm; $Sy.x.$ = standardna pogreška regresije 0,583916; pouzdanost 95%

Na osnovi univariatne analize odnosa unutrašnjeg promjera ZKA sa starošću, indeksom tjelesne mase, intenzitetom pušenja, konzumacijom alkohola, krvnim tlakom, kolesterolom, trigliceridima i IMŠ, Mannami i sur. nalaze kod oba spola snažnu statističku značajnost. Korelacija unutrašnjeg promjera ZKA i standardnih kardiovaskularnih čimbenika rizika, posebno povišenog krvnog tlaka i povećane IMŠ, ukazuje na to da taj promjer može biti koristan pokazatelj tijeka karotidne ateroskleroze¹⁷. Ista grupa istraživača ističe kako je uvećanje arterijalnog promjera kompenzacija rasta IMŠ. Bez tog kompenzatornog mehanizma došlo bi do suženja lumena uz promjenu brzine toka i destabilizaciju smičnog naprezanja. Proširenje lumena, kao odgovor na rast IMŠ, u biti vodi ka stabilizaciji te hemodinamičke sile. Izgleda da su promjene vanjskog promjera arterije izrazitije od promjena unutrašnjeg. Ta grupa također daje velik značaj učinku povećanog sistoličkog tlaka. Posebno se ističe uloga dugotrajnog cikličnog stresa u degradaciji i fragmentaciji vlakana elastična i otvrdnuću arterijalnog zida. Njihovi podaci ukazuju na veće vrijednosti UP-a kod muškaraca i sugeriraju kako je veće tijelo vezano uz veći ZKA promjer¹⁷. Rezultati Bonithon-Koppa i sur. (The EVA Study) također ukazuju na veći ZKA-UP kod muškaraca¹⁸. Kombinirana analiza uz dob vezanih vrijednosti ZKA-UP i ZKA-IMŠ može biti od velike važnosti u predikciji tijeka karotidne i opće ateroskleroze. Istodobni ubrzani rast ZKA-UP i ZKA-IMŠ u odnosu na dob, praćen rastom omjera ZKA-IMŠ/ZKA-UP, po nekim istraživanjima daje prognostički izrazito nepovoljan znak^{16,17,19-21}. Nužno je ponovno naglasiti kako veći ZKA-UP upućuje na mogućnost već postojeće koronarne bolesti ili njene pojave u budućnosti.

Zanimljivo je kako je vanjski ili međoadventicijski promjer iste arterije (ZKA -VP) u tom smislu izrazito snažniji prediktor^{2,17,21-24}.

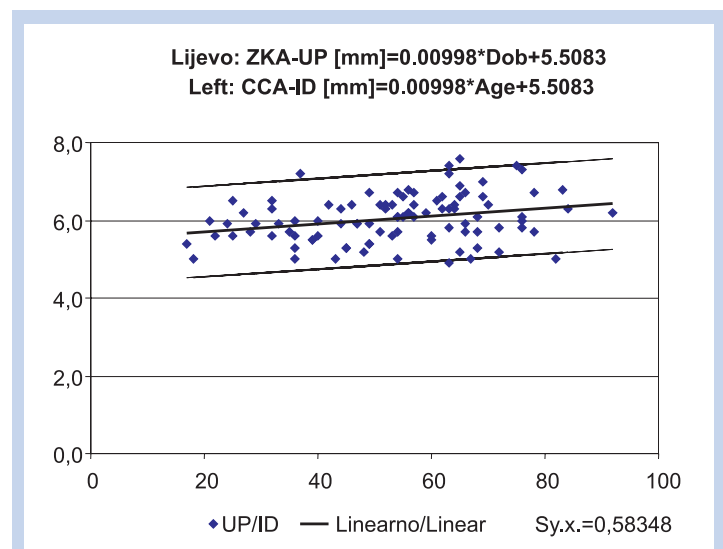
Za razliku od rasta ZKA-UP tijekom starenja, UKA-UP postaje sve manji. On ne prati adekvatno uz dob vezani rast debljine zida interne (UKA-IMŠ), pospješujući time suženje lumena UKA i pojavu plaka^{22,25}. Navedene pojave imaju nesumnjiv utjecaj na zid ZKA i njenu hemodinamiku^{6,26}.

Bez ulaženja u dublju analizu uzroka, uz proces starenja vezanog širenja lumena zajedničke karo-

tide, nužno je spomenuti osnovne postavke tzv. biomehaničke paradigme endotelne aktivacije. Interpolacijom u osnovna zbivanja uzrokovana djelovanjem simpatikusa, dvije osnovne hemodinamičke sile, smično naprezanje zida (engl. *wall shear stress*) i obodno ili cirkumferencijalno naprezanje (engl. *circumferential or tensile stress*), djeluju u smislu aktivacije i supresije aterogenih i ateroprotektivnih gena lociranih u jezgrama endotelnih stanica.

Jače smično a slabije obodno naprezanje dovodi preko cijeloga spleta receptora (kaveole, integri- ni, ionski kanali) do aktivacije ateroprotektivnih gena. Između niza bioloških učinaka usporava se rast IMŠ, odnosno rast tvrdoće i gustoće zida.

Slabije smično i jače obodno naprezanje dovodi do suprotnih učinaka. Spomenute sile, uz učinke baroreceptora i ishemijsku reakciju središnjeg živčanog sustava, imaju presudan utjecaj na kompenzatorne mehanizme proširenja lumena ZKA i tijek zbivanja vezan uz opću i lokalnu aterogenezu^{7,27-33}.



Slika 7. Korelacija između unutrašnjeg promjera lijeve zajedničke karotide i životne dobi ispitanih žena

Figure 7. Correlation between internal radius of left common carotid artery among different life age.

Tumačenje:

Dob se kreće u rasponu od nula (0) do stotinu (100) godina, a unutrašnji promjer od nula (0) do osam (8,0) mm; N = 97; r = 0,27167; p = 0,00997, p < 0,01 (statistički značajna korelacija); UP = unutrašnji promjer zajedničke karotidne arterije – srednja vrijednost 6,041±0,609 mm; Sx.y = standardna pogreška regresije 0,58348; pouzdanost 95%

ZAKLJUČAK

Tijek starenja zida elastične arterije složen je i multikauzalan proces. U biti se radi o primarno genetski programiranom procesu koji čini osnovu za njegovu fiziološku ili biološku sastavnicu. U taj prirodni proces interpolira se učinak spleta pojava uvjetovanih štetnim, patološkim čimbenicima. Tu se posebice ističe proces aterogeneze s dobro poznatim čimbenicima rizika. U praksi je teško točno odijeliti učinke te dvije sastavnice. S obzirom na njihov vidljiv i mjerljiv učinak na širinu lumena arterije, odnosno na veličinu njenog unutrašnjeg promjera, nameće se potreba da se taj pokazatelj i promjene njegove vrijednosti u normalnim i patološkim uvjetima što točnije definira. Prikazano ispitivanje ukazalo je na, s obzirom na dob, očit rast njegove vrijednosti u grupi uvjetno zdravih žena. Nedostaci studije presjeka svakako traže detaljno prospektivno istraživanje. Ipak, dobivene vrijednosti odnosa UP/dob daju za svakodnevnu praksu dragocjeni pokazatelj, odnosno prediktor budućeg tijeka starenja zida zajedničke karotidne arterije. Odstupanje od prikazanih linija regresije, što nalazimo kod karotidne i opće ateroskleroze, može biti znak za oprez i pojačanu ateroprotekciju.

LITERATURA

- Schmidt-Trucksäss A, Grathwohl D, Schmid A, Boragk R, Upmeier C, Keul J et al. Structural, functional and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1091-7.
- Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005;46:454-62.
- De Syo D, Podobnik-Šarkanji S, Despot I, Ferencić Ž. Patologija okluzivne cerebrovaskularne bolesti. U: Demarin V (ur.) *Moždani krvotok – klinički pristup*. Zagreb: Naprijed, 1994;26-50.
- O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005;45:652-8.
- Guyton AC. *Sistemska cirkulacija (poglavlje 19.)* U: Guyton AD (ur.) *Medicinska fiziologija*, IV. izdanje. Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga, 1973;227-38.
- Powis RL, Schwartz RA. Building a model of blood flow. In: Mitchell CM, Grayson TH (eds). *Practical Doppler ultrasound for the clinician*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991;35-61.
- Traub O, Berk BC. Laminar shear stress – mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;1: 677-85.
- Barić N, Barić-Santro S. Vrijednost analize helikalnog toka krvi u dijagnostici ateroskleroze. U: Mazzi B (ur.) *Zbornik Šesti kongres Hrvatskog društva obiteljskih doktora Hrvatskog liječničkog zbora*. Rovinj, listopad 2006. Zagreb: Hrvatsko društvo obiteljskih doktora, 2006;289-306.
- Stensland-Bugge E, Bønna KH, Joakimsen O. Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial thickness: the Tromso study. *Stroke* 1997;28:1972-80.
- Wang M, Zhang J, Spinetti G, Jiang LQ, Monticone R, Zhao D et al. Angiotensin II activates matrix metalloproteinase type II and mimics age-associated carotid arterial remodeling in young rats. *Am J Pathol* 2005;167: 1429-42.
- Dineno 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:H1205-10.
- Berk BC, Haendeler J, Sottile J. Angiotensin II, atherosclerosis, and aneurysms. *J Clin Invest* 2000;105:1525-6.
- Jiang X, Hand AR, Shen S, Cone RE, O'Rourke J. Enhanced tissue plasminogen activator synthesis by the sympathetic neurons that innervate aging vessels. *J Neurosci Res* 2003;71:567-74.
- Lábrová R, Honzíkova N, Fišer B, Madérová, Vysočanová P, Nováková Z et al. The relationship between the carotid intima media thickness, baroreflex sensitivity, variability in blood pressure and heart rate, and ejection fraction in normotensives and hypertensives. *Scr Med (Brno) Scripta Medica* 2005;78:121-32.
- Ford GA. Ageing and the baroreflex. *Age and Ageing* 1999;28:337-8.
- Thrasher TN. Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:819-27.
- Mannami T, Baba S, Ogata J. Potential of carotid enlargement as a useful indicator affected by high blood pressure in a large general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* 2000;31:2958-65.
- Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Magne C, Ducimetière P. Factors of carotid arterial enlargement in population aged 59 to 71 years: the EVA study. *Stroke* 1996;27:654-60.
- Barić N, Materljan E, Barić-Santro S. Korelacija između životne dobi i debljine intima-medija kompleksa zajedničke karotide, kao markera aterogeneze. U: Mazzi B (ur.) *Zbornik Sedmi kongres Hrvatskog društva obiteljskih doktora Hrvatskog liječničkog zbora*. Rovinj, listopad 2007. Zagreb: Hrvatsko društvo obiteljskih doktora, 2007;111-28.
- Barić N, Materljan E, Barić-Santro S. Utjecaj procesa starenja na širinu lumena zajedničke karotidne arterije (CCA). U: Materljan E (ur.) *Zbornik Hrvatski dani primarne zdravstvene zaštite*, Labin 2007. Labin: Istarski domovi zdravlja – ispostava "dr. Lino Peršić" Labin, 2007;295-307.
- Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JCM. Common carotid intima-media thickness and risk of acute myocardial infarction. *Stroke* 2005;36:762-7.
- Terry JG, Tang R, Espeland MA, Davis DH, Vieira JL, Mercuri MF et al. Carotid arterial structure in patients with

- documented coronary artery disease and disease-free control subjects. *Circulation* 2003;107:1146-51.
23. Polak JF, Kronmal RA, Tell GS, O'Leary DH, Savage PJ, Gardin JM et al. Compensatory increase in common carotid artery diameter. Relation to blood pressure and artery intima-media thickness in older adults. *Stroke* 1996;27:2012-5.
 24. Jensen-Urstad K, Jensen-Urstad M, Johansson J. Carotid artery diameter correlates with risk factors for cardiovascular disease in a population of 55-year-old subjects. *Stroke* 1999;30:1572-6.
 25. Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P et al. Arterial enlargement in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. In vivo quantification of carotid arterial enlargement. The ARIC Investigators. *Stroke* 1994;25:1354-9.
 26. Demarin V. Dopler sonografija. U: Demarin V (ur.) *Moždani krvotok – klinički pristup*. Zagreb: Naprijed, 1994;103-32.
 27. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherogenesis. *Am J Pathol* 1999;155:1-5.
 28. Gimbrone MA Jr, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 1997;99:1809-13.
 29. Schlegel A, Volonte D, Engelman JA, Galbiati F, Mehta P, Zhang XL et al. Crowded little caves: structure and function of caveolae. *Cell Signal* 1998;10:457-63.
 30. Nagel T, Resnick N, Dewey CF Jr, Gimbrone MA Jr. Vascular endothelial cells respond to spatial gradients in fluid shear stress by enhanced activation of transcription factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1825-34.
 31. Rizzo V, Sung A, Oh P, Schnitzer JE. Rapid mechanotransduction in situ at the luminal cell surface of vascular endothelium and its caveolae. *J Biol Chem* 1998;273:26323-9.
 32. Calderwood DA, Shattil SJ, Ginsberg MH. Integrins and actin filaments: reciprocal regulation of cell adhesion and signaling. *J Biol Chem* 2000;275:22607-10.
 33. Jiang Y, Kohara K, Hiwada K. Association between risk factors for atherosclerosis and mechanical forces in carotid artery. *Stroke* 2000;31:2319-24.