

Učinak uvećanog totalnog kolesterola na zid zajedničke karotidne arterije u žena

Effects of elevated total cholesterol on the common carotid artery wall in women

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

¹Privatna ordinacija opće/obiteljske medicine Labin

²Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

³Istarski domovi zdravlja – ispostava dr. Lino Peršić Labin

Primljeno: 19. 11. 2009.

Prihvaćeno: 2. 2. 2010.

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: S obzirom na poznate učinke kolesterola na zid arterije, cilj prikazanog istraživanja bio je, koristeći ultrazvučnu tehniku, odrediti odnos razine totalnog kolesterola (TK) i triju važnih strukturalno-funkcionalnih pokazatelja stanja zida zajedničke karotidne arterije (ZKA): širine intima-medija kompleksa (ZKA-IMŠ), širine unutarnjeg promjera (ZKA-UP) i brojčane vrijednosti kvocijenta relacije ZKA-IMŠ/ZKA-UP. **Ispitanici i metode:** Ispitivanjem je obuhvaćen uzorak od 97 uvjetno zdravih žena, dobnog raspona od 17 do 92 godine, prosječne starosti 53 ± 17 godina. Kriteriji uključenja u uzorak postavljeni su arbitrarno, a isključene su sve žene s većim vrijednostima specifičnih obilježja od dogovorenih. Kriteriji su postavljeni na osnovi analiza podataka iz niza sličnih studija. Tijekom istraživanja korišten je UZ kolor dopler dupleks uređaj SA 6000C (KRETZTECHNIK A. G.) s linearnom sondom od 7,5 MHz. **Rezultati:** Za analizu rezultata korištena je univariatna linearna regresijska analiza. Rezultati linearne regresijske analize ukazuju kod svih odnosa na blago pozitivnu statistički neznačajnu korelaciju ($P > 0,05$). **Rasprava i zaključak:** Rezultati regresijske analize ukazuju na to da između razine TK i tri analizirane parametra postoji slaba pozitivna, statistički neznačajna veza. Dobiveni rezultati, adekvatno primijenjeni, mogu poslužiti kao markeri, odnosno prediktori lokalne i opće ateroskleroze. Povećane vrijednosti totalnog kolesterola imaju nesumnjivo destruktivan učinak na zid arterije, pogotovo u slučaju dugoročne ekspozicije.

Cljučne riječi: hiperkolesterolemija, oksidacijski stres, parametri tjeka karotidne ateroskleroze, zajednička karotida

Summary. Aim: The aim of the presented investigation was to determine ultrasonographically the relationship between total cholesterol level and three important structural/functional common carotid artery (CCA) wall state markers (intima-media thickness (IMT), internal diameter width (ID), and IMT / ID ratio) with the ultrasonic technique. This investigation was carried out with reference to the effects of the total cholesterol on the arterial wall. **Subjects and methods:** 97 healthy women aged 17-92 (average age 53 ± 17 years) were included in the investigation. The criteria for inclusion in the sample were determined randomly, and all women with higher specific characteristic values were eliminated. Criteria were determined according to the analysis of data from a number of similar studies. During the investigation the ultrasound color Doppler duplex device SA 6000C (KRETZTECHNIK A. G.) with a 7,5 MHz linear transducer was used. **Results:** The univariate linear regression analysis of the obtained results indicates a slightly positive statistically nonsignificant correlation in all three cases ($P > 0.05$). **Discussion and conclusion:** The results of linear regression analysis indicate that between the three analysed parameters and total cholesterol level there is a slight positive statistically nonsignificant relation. Obtained results, adequately applied, can serve as markers, ie. predictors of local or generalized atherosclerosis. The elevated total cholesterol levels have a certain destructive effect on the arterial wall, especially in the case of long-term exposition.

Key words: atherosclerosis course parameters, common carotid artery, hypercholesterolemia, oxidative stress

UVOD

Niz najnovijih laboratorijskih, kliničkih i epidemioloških istraživanja utjecaja konvencionalnih čimbenika rizika na razvoj i tijek ateroskleroze daje sve veći značaj nađenim povećanim vrijednostima totalnog kolesterola (TK), a pogotovo LDL-kolesterola (LDL-K)¹⁻⁵.

Bit učinka hiperkolesterolemije na aterogenezu leži u povećanom ulazu LDL čestica, naročito oksidiranih (OxLDL), u citoplazmu endotelnih stanica arterije, gdje putem složenog mehanizma lipidne peroksidacije, uvjetovane reaktivnim metabolitima kisika (engl. *reactive oxygen species*; ROS), bivaju razgrađene uz pojavu tzv. oksidativnog stresa. Hiperkolesterolemija uvjetuje u zidu arterije lokalni upalni odgovor, a direktnim i posrednim učinkom na određene receptore stanične membrane (LDLR, LOX-1, AT1-R, α 2-adrenoceptor) pridonosi njenoj sve većoj nestabilnosti, povećanoj poroznosti te sve većem direktnom ulazu niza krvnih stanica (primarno monocita) u subendotel, a čestica lipoproteina mehanizmom endocitoze u citoplazmu ili direktnim prolazom između stanica dublje u subendotel. Krajnji rezultat te, velikim dijelom upalne reakcije u arterijalnom zidu, je fragmentacija i degradacija niti elastina, a bujanje i sve jače unakrižno spajanje niti kolagena pod utjecajem ROS čimbenika. Rezultira sve jačim ukrućenjem zida uz jaki pad njegove elastičnosti i popustljivosti. Ti procesi čine podlogu aterogeneze^{1,6-13}.

Sve veći broj ultrazvučnih (UZ) studija o odnosu životne dobi i širine intima-medija kompleksa (IMŠ) i unutarnjeg promjera (UP) zajedničke karotidne arterije (ZKA) kod uvjetno zdravih žena ukazuje na statistički značajnu pozitivnu korelaciju. Uplitanje čimbenika rizika za aterosklerozu uvjetuje evidentne promjene tog odnosa. Vrijednosti ZKA-IMŠ pod utjecajem tih čimbenika rastu u odnosu na životnu dob i mogu poslužiti kao marker momentalnih oštećenja ili kao prediktor oštećenja u budućnosti. Unutarnji promjer (UP) isto se mijenja, ali neki čimbenici rizika, kao npr. hiperkolesterolemija, uvjetuju nakon dulje ekspozicije najprije rast, a zatim, zbog sve veće krutosti zida, i usporenje rasta ili čak i smanjenje. Nekorigirana hipertenzija uvjetuje očit rast njegove vrijednosti.

Kombinirana analiza, uz životnu dob vezanih brojčanih vrijednosti kvocijenta ZKA-IMŠ/ZKA-UP, u slučaju nekorigirane hipertenzije s očekivanim padom, a u slučaju duljeg trajanja hiperkolesterolemije rastom, trebala bi dati dodatne markere mogućih oštećenja¹⁴⁻²¹.

Analiza brojčanih vrijednosti kvocijenta ZKA-IMŠ/ZKA-UP u strogo odabranom uzorku uvjetno zdravih žena ukazala je na to da, sukladno životnoj dobi, on pravilno i linearno raste. Evidentni mogući suprotni učinci nekorigirane hipertenzije i

Istraživanje ukazuje da između razine totalnog kolesterola i tri analizirana parametra zida zajedničke karotidne arterije (širina intima-medija kompleksa, širina unutarnjeg promjera i brojčane vrijednosti kvocijenta relacije intima-medija kompleksa s unutarnjim promjerom) postoji slaba pozitivna, statistički neznačajna veza. Dobiveni rezultati, adekvatno primijenjeni, mogu poslužiti kao markeri, odnosno prediktori lokalne i opće ateroskleroze.

dugotrajne hiperkolesterolemije nameću potrebu analize te diskrepancije i mogućnost njenog korištenja u procjeni momentalnog stanja kao i u predikciji tijeka budućih patoloških zbivanja²².

Prikazana studija imala je cilj ispitati postoji li kod uvjetno zdravih žena, s gornjom granicom totalnog kolesterola od nešto ispod 9 mmol/L (arbitrarno gornja granica zaokružena na 8,7 mmol/L), veza između njegove razine i ultrazvukom mjerljivih strukturalnih parametara zida ZKA. Širi cilj studije bio je dati doprinos saznanju o učinku totalnog kolesterola na zid zajedničke karotide u uvjetima što bližim fiziološkom ili prirodnom starenju čovjeka.

ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno na odabranom uzorku uvjetno zdravih žena; metodom univarijatne linearne regresijske analize tražena je veza između vrijednosti TK i IMŠ, UP i kvocijenta relacije IMŠ-ZKA/UP-ZKA. Uzorak, sastavljen na osnovi strogo postavljenih kriterija^{22,23}, činilo je 97 ispitanica dobnog raspona od 17 do 92 godine. Prosječna starost bila je 53 ± 17 godina (tablica 1).

Vrijednosti laboratorijskih parametara određene su u medicinsko-biokemijskom laboratoriju u La-

Tablica 1. Dogovoreni kriteriji kao uvjet za uključenje u uzorak ispitivanja
Table 1. Arbitrary determined criteria as a condition for inclusion in the examining sample

Samostalnost u kretanju
Obostrano uredna hemodinamika u ZKA, VKA i UKA
Dozvoljena umjerena stenoza UKA do 30 %
Širina intima-medija kompleksa u ZKA ne veća od 1,1 mm
Indeks tjelesne mase do 33,5
Sistolčki tlak krvi ispod 180 mmHg
Dijastolički tlak krvi ispod 110 mm Hg
Pravilni ritam rada srca
GUK do 9,5 mmol/L
Totalni kolesterol do 8,7 mmol/L
Trigliceridi do 3,50 mmol/L
Dozvoljeno pušenje do jedne kutije cigareta na dan (20 cigareta)
Isključenje bolesnika sa šećernom bolesti Tip I (IDDM)

binu. GUK je određen natašte metodom fotometrije s glukoza oksidazom. Totalni kolesterol određen je natašte metodom fotometrije s kolesterol oksidazom, a trigliceridi metodom fotometrije s glicerofosfat oksidazom.

Referentne vrijednosti iznosile su: 4,40 – 6,40 mmol/L, < 5 mmol/L, 0,40 – 2,00 mmol/L.

Navedene vrijednosti prikazanih parametara odabrane su na temelju stroge selekcije ispitanica suspektih na kardiovaskularnu bolest, posebno na izrazitije oštećenje zida karotide. U tom smislu postavljena je i gornja granica totalnog kolesterola na 8,7 mmol/L, jer je opažena veća učestalost spomenute bolesti, odnosno oštećenja zida, praćena većim vrijednostima tog parametra.

Tijekom istraživanja korišten je kolor dopler duplex UZ uređaj SA 6000C (KRETZTECHNIK A. G.) s linearnom sondom od 7,5 Mhz. Za analizu korišten je standardni uzdužni B-prikaz lumena ZKA. Vrijednosti ZKA-IMŠ i ZKA-UP izražene su u mm. Detalji nužni za mjerenje UP, IMŠ i relacije IMŠ/UP iscrpno su ranije obrađeni (slika 1)²³.

Za analizu dobivenih rezultata korištena je univariatna linearna regresijska analiza.

Vlastiti računalni program korišten je za prikaz apsolutnog i relativnog odstupanja triju ispitanih parametara /IMŠ, UP i IMŠ/UP/ od uvjetno urednih vrijednosti u uzorku (slika 2 i 3).

REZULTATI

Rezultati istraživanja analizirane relacije između vrijednosti totalnog kolesterola i odgovarajućih vrijednosti ZKA-IMŠ, ZKA-UP i ZKA-IMŠ/ZKA-UP prikazani su odgovarajućim grafikonima (slika 4 – 9).

Dijagram rasapa i linija regresije na svim slikama ukazuje na postojeći blagi trend rasta svih triju ispitanih parametara ovisno o rastu razine totalnog kolesterola. Iako sve linije regresije imaju uzlazan, pozitivan trend, ni u jednom odnosu nije određena statistička značajnost.

RASPRAVA

Destruktivni učinak hiperkolesterolemije na strukturu i funkcije arterijskog zida u tijesnoj je vezi s pojačanom produkcijom i aktivnošću reaktivnih metabolita kisika (ROS). Ti, inače normalni nusprodukti staničnog metabolizma, posebno u mitohondrijima oksidativne fosforilacije, u stvari su ioni kisika, slobodni radikali i peroksidi. Zbog prisutstva u vanjskoj elektronskoj ljusci jednog neparenog elektrona, ti ioni i male molekule posjeduju veliki kvantum slobodne energije i nastoje taj negativni naboj neutralizirati u neposrednoj okolini. Oksidacijom niza bliskih molekula, posebno višestruko nezasićenih masnih kiselina, oni ih razaraju i pritom stvaraju nove reaktivne metabolite uz pokretanje tzv. oksidativnog stresa. To stanje u biti je posljedica sve veće produkcije tih spojeva, a sve manje mogućnosti zaštitnih staničnih mehanizama da ih deaktiviraju i poprave nastala oštećenja. Lipidi uključeni u navedena zbivanja su nativni LDL i pogotovo oksidirani LDL (OxLDL)^{1,4,7}.

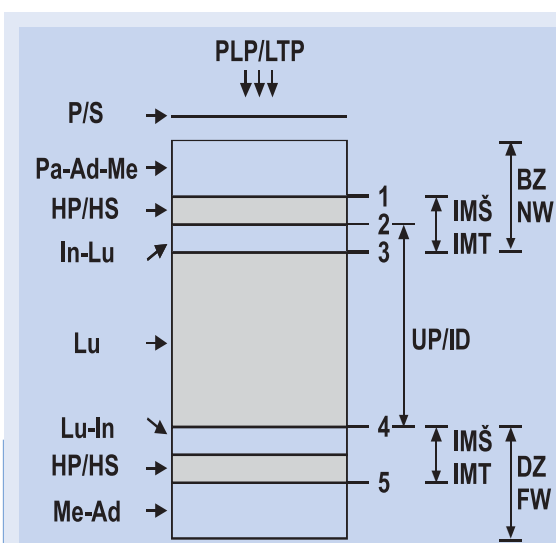
Način ulaska lipidnih čestica u citoplazmu endotelnih stanica jedan je od ključnih problema vezan uz aterogenezu. Složena ispitivanja na razini molekularne biologije tu pridaju presudan značaj spletu specifičnih transmembranskih proteinskih receptora koji, prepoznavši adekvatne lipidne čestice, vrše njihovu internalizaciju na osnovi endocitoze. To su, za LDL LDL receptori (engl. *low density lipoprotein receptor*; LDLR), a za OxLDL LOX-1 (engl. *lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1*). Niz ispitivanja ukazuje da hiperkolesterolemija uvjetuje sve jače vezivanje lipidnih čestica za adekvatne pozicije ekstracelularnog

lanca receptora (*ligand binding domain*) i njihov transmembranski prijelaz u citoplazmu^{16,24,25}. Dokazano je da OxLDL aktivacijom LOX-1 izaziva ekspresiju ACE gena²⁶.

Oksidativna razgradnja lipida nakon njihovog ulaza u endotelnu stanicu stalan je i normalan proces. Nastali reaktivni metaboliti kisika, posebno slobodni radikali, zaštitnim celularnim mehanizmima hvataju se i deaktiviraju. Postoji određena, dobrim dijelom programirana ravnoteža između nastajanja i deaktiviranja tih spojeva. No, u slučaju povećanog oksidativnog stresa, u ovom slučaju uvjetovanog hiperkolesterolemijom, dolazi do lančane reakcije nepovoljnih zbivanja koja u krajnjoj instanci ubrzava proces starenja ili pospješuje ateroskleroze^{6,7}.

Istovremeno, prateći pojačani ulaz LDL i OxLDL čestica u endotelne stanice, odvija se i pojačani prolaz tih čestica direktno, kroz međustanični prostor, u subendotel. U tom području dolazi isto do oksidacije LDL i rasta koncentracije OxLDL. Raste produkcija i aktivnost reaktivnih metabolita kisika. Sve intenzivnije je kemotaktično privlačenje monocita i njihovo pretvaranje u makrofage. Rast broja receptora čistača na njihovoj membrani (engl. *scavenger receptors*) pojačava endocitozu okolnih OxLDL čestica i njihovo gomilanje u citoplazmi. Razvijaju se pjenaste stanice (engl. *foam cells*). Sve veća aktivnost ROS uvjetuje pojavu unakrižnog spajanja dugačkih molekula u intersticiju (primarno kolagen) uz rast krutosti, tvrdoće i nepopustljivosti zida. Zbog već spomenute degradacije i fragmentacije niti elastina i transformacije vaskularnih glatkih mišićnih stanica dolazi do istovremenog pada elastične snage zida.

Niz ispitivanja ukazuje da hiperkolesterolemija dovodi određenim mehanizmom do snažne ekspresije AT1-R (engl. *angiotensin II type 1 receptor*), a time i do sve jačih učinaka angiotenzina II (Ang II). Nužno je spomenuti neke od tih učinaka: vazokonstrikcija, proupalno djelovanje, generiranje slobodnih radikala, ekspresija VCAM-1, MCP-1 i ICAM-1, otpuštanje citokina i interleukina, debljanje vaskularnih mišićnih stanica i njihova transformacija u sekretorni tip, stimulacija otpusta superoksida iz NAD(P)H oksidaze, te još niz učinaka koji pospješuju lokalnu upalu, uvećavaju krutost zida i smanjuju mu popustljivost. Važno je nagla-



Slika 1. Shematski uzdužni ultrazvučni prikaz presjeka zajedničke karotidne arterije (ZKA) s nužnim elementima za mjerenje unutarnjeg promjera (UP), širine intima-medija kompleksa (IMŠ) i vrijednosti kvocijenta relacije IMŠ-ZKA/UP-ZKA.

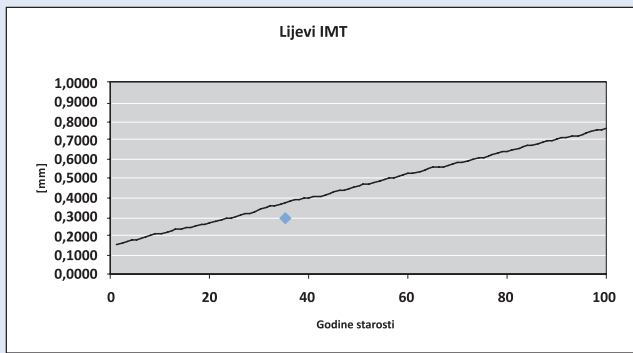
Figure 1. Schematic longitudinal ultrasonic common carotid artery (CCA) presentation with necessary elements for the measurement of internal diameter (ID), intima-media thickness (IMT) and the relation quotient value of IMT-CCA / ID-CCA

Tumačenje: PLP/LTP = pozicija linearnog pretvornika, P/S = površina kože; Pa-Ad-Me = odjeka granice između periadventicije, adventicije i medije; HP/HS = hipoehogeni prostor; In-Lu = odjeka granice između intime i lumena; Lu = lumen; Lu-In = odjeka granice između lumena i intime; Me-Ad = odjeka granice između medije i adventicije; BZ/NW = bliži zid; DZ/FW = dalji zid; linija 2, 4 i 5 čine vodeći rub odgovarajućeg odjeka; linije 1 i 3 čine stražnji rub odgovarajućeg odjeka; razmak 2 do 4 daje UP; razmaci 1 do 3 i 4 do 5 daju gornju odnosno donju vrijednost IMŠ; razmak 1 do 5 daje vanjski promjer (VP)

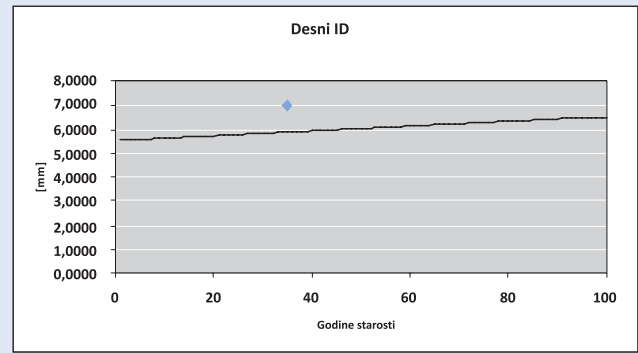
siti da $\alpha 2$ -adrenoceptor povećava učinke AT1-R (simpatikus, noradrenalin)^{6,8,27-29}.

Dobiveni rezultati ove studije pokazuju pozitivnu korelaciju između razine krvnog kolesterola (TK) i obostranih vrijednosti ZKA-IMŠ, ZKA-UP i kvocijenta relacije ZKA-IMŠ/ZKA-UP, ali ona nije na razini statističke značajnosti. Linija regresije relacije totalni kolesterol ZKA-UP ima nešto blaži uspon od druge dvije. Nalaz je u skladu sa spoznajom o učinku kolesterola na rast gustoće i tvrdoće, kao i pad popustljivosti zida arterije¹².

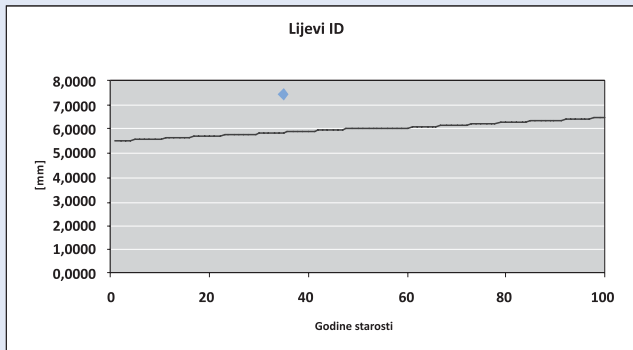
Pozitivni trend linije regresije odnosa totalnog kolesterola i triju ispitivanih parametara (IMŠ, UP, IMŠ/UP) ukazuje na to kako među njima postoji



Mjereni lijevi IMT	0,30 [mm]	IMT/ID mj.	0,040
Statistički lijevi IMT	0,37 [mm]	IMT/ID st.	0,063
Odstupanje	-18,26 [%]	Odst. [%]	-36,16



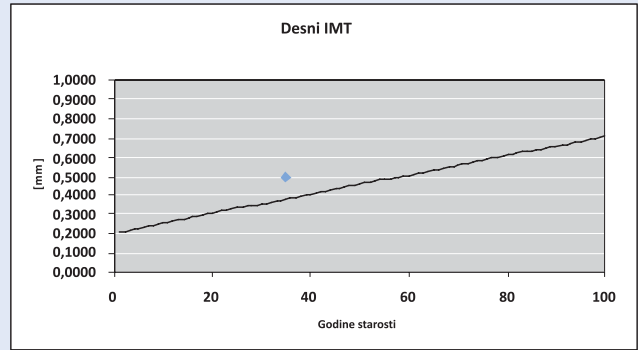
Mjereni desni ID	7,00 [mm]	žene
Statistički desni ID	5,90 [mm]	
Odstupanje	18,71 [%]	



Mjereni lijevi ID	7,50 [mm]	žene
Statistički lijevi ID	5,86 [mm]	
Odstupanje	28,04 [%]	

Slika 2. Grafički prikaz rezultata računalne analize na lijevoj karotidi

Figure 2. Graphic presentation of computer analysis results on the left carotid



Mjereni desni IMT	0,50 [mm]	IMT/ID mj.	0,071
Statistički desni IMT	0,38 [mm]	IMT/ID st.	0,065
Odstupanje	31,45 [%]	Odst. [%]	10,74

Slika 3. Grafički prikaz rezultata računalne analize na desnoj karotidi

Figure 3. Graphic presentation of computer analysis results on the right carotid

određena veza koja u studiji presjeka, kod nas uvjetno zdravog uzorka, nema statistički značajnu težinu. Gornja granica vrijednosti totalnog kolesterola u uzorku od 8,7 mmol/L, odabrana u težnji k uvjetno što zdravijem uzorku, uz jednokratno mjerenje njegove vrijednosti po svemu sudeći ne može dati snažniju vezu.

Niz studija daje velik značaj ultrazvučnom mjerenju ZKA-IMŠ kao valjanom pokazatelju tijeka lokalne i generalizirane aterogeneze. Odstupanje njene vrijednosti od standardnih vrijednosti u odnosu na dob ima dokazanu snažnu prediktivnu moć određivanja postojeće ili buduće patologije^{17,19,21,30-35}. Tromsø studija ukazuje na to da dob, krvni tlak, indeks tjelesne mase, totalni kolesterol, HDL kolesterol i trigliceridi čine neovisne, dugoročne pretkazivače ponašanja ZKA-IMŠ kod žena. Analiza odnosa

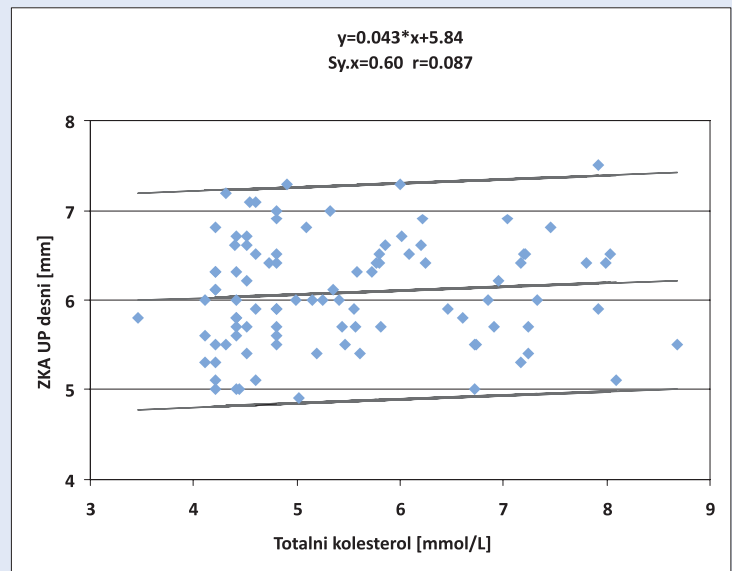
vrijednosti totalnog kolesterola i srednjih vrijednosti ZKA-IMŠ kod ispitanica s niskim i visokim krvnim tlakom daje u toj studiji pravilnu pozitivnu korelaciju. Ispitanice sa srednjim vrijednostima totalnog kolesterola i srednjim vrijednostima krvnog tlaka daju nešto promijenjen odnos, ali u biti on ne odstupa od ranije spomenutog odnosa kod nižih i viših vrijednosti kolesterola i tlaka²⁹. Naša analiza ukazuje da veće vrijednosti totalnog kolesterola daju veći trend rasta ZKA-IMŠ (r desno je 0,20, a lijevo 0,17), ali nema statističke značajnosti.

Nađena razlika između naših rezultata i Tromsø studije, gdje totalni kolesterol kao čimbenik rizika ima statistički značajan učinak na ZKA-IMŠ, može se s priličnom sigurnošću objasniti. Naša studija je studija presjeka (*cross-sectional study*) u kojoj je TK mjeren jednokratno u momentu određiva-

nja IMŠ. Tromsø studija je longitudinalna studija (15-year follow-up study) i praćenje čimbenika rizika za IMŠ sigurno je vjerodostojnije. Naše jednokratno mjerenje TK može u sebi skrivati mogućnost greške s obzirom na raniju izloženost tom čimbeniku rizika. Ipak, nužno je primijetiti da statistička značajnost odnosa IMŠ-TK, pogotovo za desnu stranu, kod nas iznosi $p = 0,052$, što se iz praktičnog gledišta može smatrati značajnim.

Analiza odnosa širine unutarnjeg promjera ZKA s čimbenicima rizika kardiovaskularnih bolesti u nizu studija također ukazuje na statistički značajnu vezu^{16,18,35,36}. Mannami nalazi univariatnom analizom pozitivnu statistički značajnu vezu širine unutarnjeg promjera s dobi, ITM (BMI), pušenjem, sistoličkim i dijastoličkim tlakom, trigliceridima, GUK-om i ZKA-IMŠ. Negativna statistički značajna veza je s HDL-kolesterolom. Totalni kolesterol daje pozitivnu ali statistički beznačajnu vezu ($r=0,05$). Multipla regresiona analiza, uz iste čimbenike, za totalni kolesterol daje negativnu statistički značajnu vezu ($r=-0,06$; $P<0,005$). Za razliku od pozitivne statistički beznačajne veze rasta unutarnjeg promjera i viših vrijednosti razine totalnog kolesterola, Mannami nalazi za vanjski promjer ZKA (interadventicijski promjer) snažnu pozitivnu statistički značajnu vezu ($r=0,13$; $P<0,001$). Rast arterijalne mase pod utjecajem totalnog kolesterola zbiva se primarno u smjeru suprotnom od lumena. Multipla regresijska analiza ukazuje za vanjski promjer negativnu, statistički beznačajnu vezu ($r=-0,03$). Mannami smatra da ZKA-UP svakako predstavlja koristan indikator karotidne ateroskleroze¹⁸. Pozitivnu statistički značajnu vezu između totalnog kolesterola i širine ZKA-UP, te njenu važnost u predikciji rizika kardiovaskularne bolesti, naglašava i Jensen-Urstad³⁶. Naši rezultati dobiveni univariatnom analizom slični su rezultatu Mannamija i sur. Koeficijent r desno kod nas je 0,087, a lijevo 0,11. Radi se također o pozitivnoj, statistički beznačajnoj vezi.

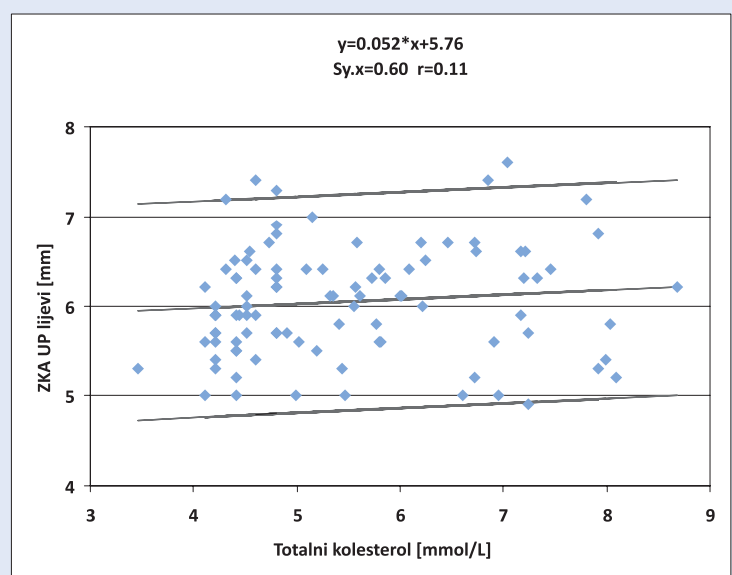
Odstupanje vrijednosti kvocijenta relacije ZKA-IMŠ/ZKA-UP od linije regresije u odnosu na dob, dobivene na uzorku uvjetno zdravih žena, može ukazati na određeni poremećaj i imati izvjesnu težinu u predikciji aterogeneze^{11,31}. Bots nalazi pravilan rast tog kvocijenta do jedne kritične granice širine ZKA-IMŠ od 1,1 – 1,2 mm. Nakon toga dolazi do naglog rasta vrijednosti kvocijenta.



Slika 4. Korelacija između unutarnjeg promjera desne zajedničke karotide i vrijednosti totalnog kolesterola

Figure 4. Correlation between the right common carotid arterial internal diameter and the total cholesterol value

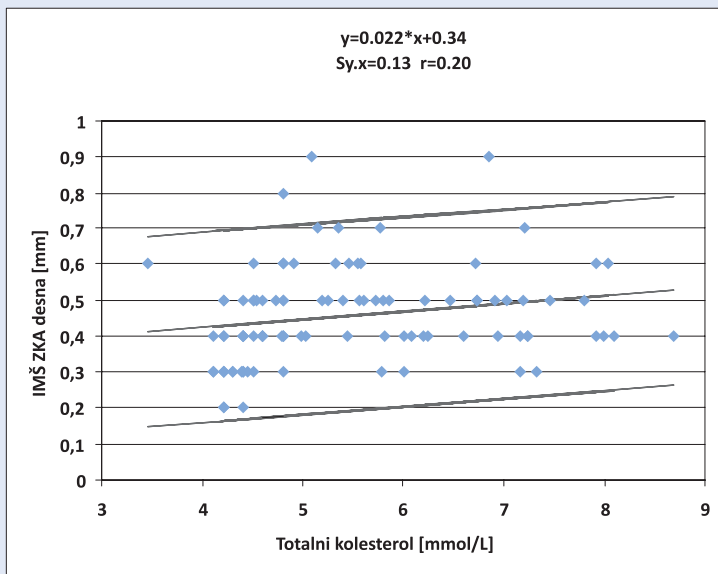
Tumačenje: Vrijednosti totalnog kolesterola (apscisa – os X) kreću se u rasponu od 3 do 9 mmol/L, a vrijednosti desnog unutarnjeg promjera (ordinata – os Y) od 4 do 8 mm; $N = 97$; $r = 0,09$; $p = 0,39$; $Sy. x. =$ standardna pogreška regresije = 0,60; $2Sy. x. = 1,21$; pouzdanost 95 %.



Slika 5. Korelacija između lijevog unutarnjeg promjera zajedničke karotide i vrijednosti totalnog kolesterola

Figure 5. Correlation between the left common carotid arterial internal diameter and the total cholesterol value

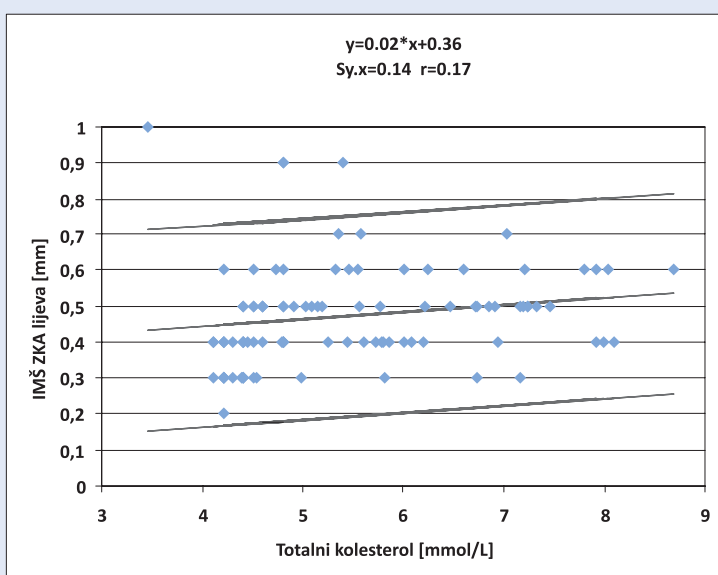
Tumačenje: Vrijednosti totalnog kolesterola (apscisa – os X) kreću se od 3 do 9 mmol/L, a vrijednosti lijevog unutarnjeg promjera (ordinata – os Y) od 4 do 8 mm; $N = 97$; $r = 0,11$; $p = 0,31$; $Sy. x. =$ standardna pogreška regresije = 0,60; $2Sy. x. = 1,21$; pouzdanost 95 %.



Slika 6. Korelacija između vrijednosti intima-medija kompleksa desne zajedničke karotide i vrijednosti totalnog kolesterola

Figure 6. Correlation between the right intima media complex and the total cholesterol value

Tumačenje: Vrijednosti totalnog kolesterola (apscisa – os X) kreću se od 3 do 9 mmol/L, a vrijednosti intima-medija kompleksa (ordinata – os Y) od 0,1 do 1,0 mm; N = 97; r = 0,20; p = 0,052; Sy. x. = standardna pogreška regresije = 0,13, 2 Sy. x. = 0,26; pouzdanost 95 %.



Slika 7. Korelacija između vrijednosti intima-medija kompleksa lijeve zajedničke karotide i vrijednosti totalnog kolesterola

Figure 7. Correlation between the left intima media complex and the total cholesterol value

Tumačenje: Vrijednosti totalnog kolesterola (apscisa – os X) kreću se od 3 do 9 mmol/L, a vrijednosti intima-medija kompleksa (ordinata – os Y) od 0,1 do 1,0 mm; N = 97; r = 0,17; p = 0,093; Sy. x. = standardna pogreška regresije = 0,14, 2 Sy. x. = 0,28; pouzdanost 95 %.

Uzrok je u sve većem usporenju rasta, odnosno u mogućem padu vrijednosti ZKA-UP, baziranom na snažnom rastu krutosti, gustoće i nepopustljivosti zida ZKA. Bots smatra da navedeni kvocijent, po pitanju predikcije akutnog infarkta miokarda, ima ipak znatno manju snagu od ZKA-IMŠ³¹.

Ovdje je nužno naglasiti kako je u našem istraživanju gornja granica ZKA-IMŠ bila ispod 1,1 mm. Razlog tome je, kako je već naglašeno, bio u težnji k uvjetno što zdravijem uzorku. Za razliku od našeg pristupa gdje je obavljeno jednokratno mjerenje IMŠ na donjem (daljem) zidu, kao i jednokratno mjerenje ZKA-UP, Bots i sur. određuju IMŠ kao srednju vrijednost zbroja njene vrijednosti na oba zida. UP određuju kao srednju vrijednost iz 3 uzastopna mjerenja. Naš pristup zasnovan je na činjenici da je IMŠ prednjeg zida više puta nejasnog prikaza, kao i da jednokratno mjerenje UP nije insuficijentno u odnosu na tri uzastopna mjerenja. Dobivena vrijednost je praktički ista. Dok Bots i sur. zamrzavaju prikaz u fazi R-vala na EKG-u, mi smo to činili u fazi krajnje diastole. Važnost rasta sličnog kvocijenta, kao prediktora uvećanog rizika budućih kardiovaskularnih događaja kod starije populacije, u svojoj studiji detaljno iznose Scuteri i sur. Jednadžba koju oni koriste glasi: $W/L = 2 * CCA - IMT / CCA - ID$. Nađene vrijednosti relacije kombiniraju se zatim s vaskularnom masom VM (VM = vascular mass = $\rho * \pi * IMT^2$, gdje je ρ gustoća zida, tj. 1,06 g/cm³). Komparacijom nađenih vrijednosti W/L i VM s vrijednostima prethodno definiranih uzorka (analogno našem uzorku uvjetno zdravih žena), ta grupa istraživača definira četiri seta geometrijskih karotidnih obilježja (CGP = carotid geometric pattern): CGP1 = normalan W/L i VM, CGP2 = arterijsko remodeliranje uz povećani W/L i normalni VM, CGP3 = arterijalna hipertrofija s povećanim W/L i VM, CGP4 = arterijska hipertrofija praćena dilatacijom, normalnim W/L i povećanim VM. CGP3 i CGP4 obilježeni su tvrdim zidom, većom brzinom vala pulsa, većim augmentacionim indeksom i smanjenom popustljivošću. Kod te dvije grupe postoji izrazito veći rizik od budućih kardiovaskularnih oštećenja. CGP3 grupa praćena je i povećanim vrijednostima totalnog kolesterola. ZKA-IMŠ je ovdje definirana kao srednja vrijednost zbroja njene maksimalne širine na donjem zidu desne i lijeve ZKA. UP je određen kao srednja vrijednost zbroja

minimalne razlike razmaka između suprotnih mjer-nih točaka dvaju unutarnjih odjeka³⁷.

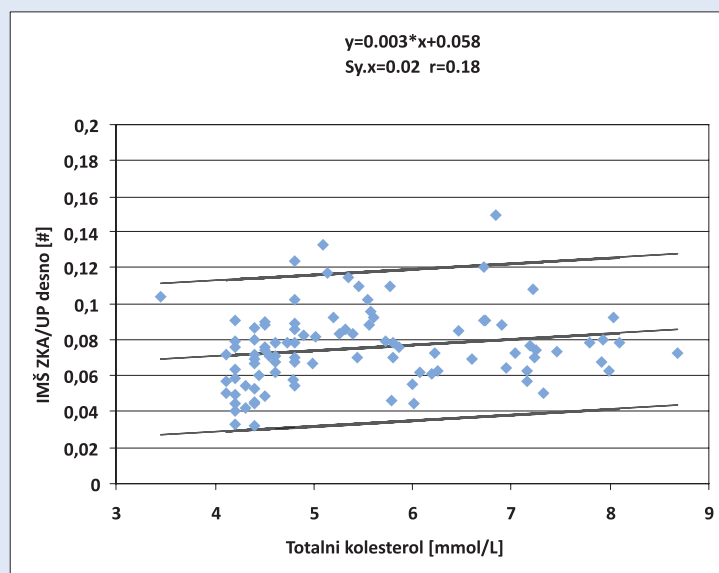
Naši rezultati, dobiveni linearnom regresijskom analizom, ukazuju na određenu asocijaciju uvećanih vrijednosti totalnog kolesterola s uvećanim vrijednostima tog kvocijenta. Uzme li se u obzir uvećani totalni kolesterol kao snažan prediktor buduće kardiovaskularne bolesti, može se pronaći analogija i za značaj navedenog kvocijenta.

Nađena razlika između naših rezultata i rezultata Botsa i sur. posljedica je u strogo definiranoj gornjoj granici IMŠ, koja je kod nas ispod 1,1 mm. Isključenje iz uzorka svih žena s nađenim IMŠ 1,1 mm i više, zbog težnje k uvjetno što zdravijem uzorku, nije dopustilo mogući nalaz bržeg rasta ispitivanog kvocijenta kod većeg oštećenja zida ZKA. Već je naglašeno da se studija primarno bavi promjenama vezanim uz uvjete što bliže fiziološkom ili normalnom tijeku starenja.

Ne ulazeći u detalje, jer to i nije cilj ove studije, nužno je spomenuti momente koji dovode do hiperkolesterolemije. Nesumnjivo je snažan utjecaj nasljednih faktora. Evidentan primjer je familijarna hiperkolesterolemija. Cijeli niz sekundarnih uzroka također uvjetuje visoke vrijednosti kolesterola. Nužno ih je spomenuti: šećerna bolest, metabolički sindrom, nefrotski sindrom, hipotireoidizam, anoreksija nervoza, obilan unos hranom zasićenih masti ili rafiniranih ugljikohidrata te debljina.

ZAKLJUČAK

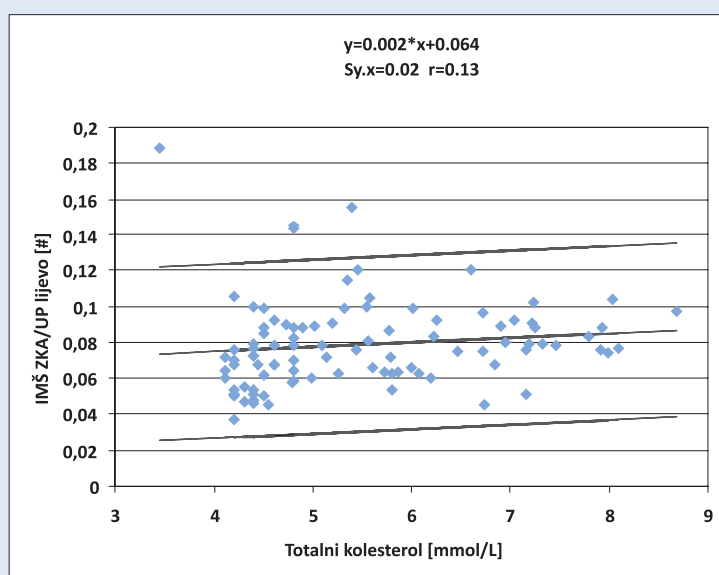
Uvećane vrijednosti totalnog kolesterola, odnosno hiperkolesterolemija, imaju nesumnjivo određeni utjecaj na strukturu i funkciju zida zajedničke karotidne arterije. Uvećanjem i ubrzanjem tijeka niza intracelularnih i ekstracelularnih nepovoljnih, destruktivnih biokemijskih procesa, primarno oksidativnog stresa, hiperkolesterolemija uvjetuje u zidu arterije upalnu reakciju praćenu snažnom ekspresijom Ang II, VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, citokina i reaktivnih metabolita kisika. Rezultira sve jačim nakupljanjem monocita na površinu endotela i njihovim ulazom u zid. Aktivacija Ang II pokreće cijeli splet zbivanja uz oštećenje bioloških membrana, migraciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica u subendotel, njihovu transformaciju u sekretorni tip te popratno ukrućivanje zida, njegovo debljanje i gubitak elastičnosti. Hiperkolesterolemija je nužan čimbenik aterogeneze. Uredne vrijednosti koleste-



Slika 8. Korelacija između vrijednosti kvocijenta odnosa IMŠ-ZKA/UP i vrijednosti totalnog kolesterola u desnoj zajedničkoj karotidi

Figure 8. Correlation between the CCA-IMT / CCA-ID ratio value and the total cholesterol value in the right common carotid artery

Tumačenje: Vrijednosti totalnog kolesterola (apskisa – os X) kreću se od 3 do 9 mmol/L, a vrijednosti kvocijenta odnosa IMŠ-ZKA/UP (ordinata – os Y) od 0 do 0,2; N = 97; r = 0,18; p = 0,08; Sy. x. = standardna pogreška regresije = 0,021, 2 Sy. x. = 0,04; pouzdanost 95 %.



Slika 9. Korelacija između vrijednosti kvocijenta odnosa ZKA-IMŠ/UP i vrijednosti totalnog kolesterola u lijevoj zajedničkoj karotidi

Figure 9. Correlation between the CCA-IMT/CCA-ID ratio value and the total cholesterol value in the left common carotid artery

Tumačenje: Vrijednosti totalnog kolesterola (apskisa – os X) kreću se od 3 do 9 mmol/L, a vrijednosti kvocijenta odnosa ZKA-IMŠ/UP (ordinata – os Y) od 0,02 do 0,2; N = 97; r = 0,13; p = 0,22; Sy. x. = standardna pogreška regresije = 0,024, 2 Sy. x. = 0,048; pouzdanost 95 %.

rola usporavaju razvoj i tijek ateroskleroze. Prikazana studija daje potvrdu saznanju o nepovoljnom učinku viših vrijednosti totalnog krvnog kolesterola na parametre arterijalnog zida vezane uz rizik faktore lokalne i generalizirane ateroskleroze, kao i kardiovaskularnu bolest u cjelini. Dobiveni rezultati mogu poslužiti kao korisno sredstvo u predikciji tijeka ateroskleroze i time pridonijeti mjerama primarne i sekundarne prevencije teških komplikacija ateroskleroze. Za svakodnevnu praksu važno je naglasiti da se dobiveni podaci vrijednosti ZKA-IMŠ i ZKA-UP mogu ubaciti u računalni program koji daje njihov obostrani slikovni i brojčani prikaz, vrijednosti kvocijenta njihovog odnosa, te odstupanja (izražena u %) od idealnih vrijednosti dobivenih u već spomenutom uzorku uvjetno zdravih žena.

LITERATURA

- Karner I. Patofiziologija ateroskleroze. *Acta clin Croat* 2002;41(Suppl. 3):16-8.
- Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E. Novije spoznaje o patofiziologiji ateroskleroze. *Liječ Vjesn* 2001;123:26-31.
- Počanić D. Mjesto i uloga endotela u hipertenziji i aterosklerotskim procesima. *Liječ Vjesn*. 2006;128:396-8.
- Šimundić AM. Ateroskleroza – poligenetska bolest. *MEDIX* 2006;12:108-11.
- Galešić K. Protuaterosklerotski učinci antihipertenziva. *Liječ Vjesn* 2006;128:341-5.
- Petnehazy T, Stokes KY, Russell JM, Granger DN. Angiotensin II type-1 receptor antagonism attenuates the inflammatory and thrombogenic responses to hypercholesterolemia in venules. *Hypertension* 2005;45:209-15.
- Klepac R. Biologija starenja. U: Duraković Z (ur.) Gerijatrija – medicina starije dobi. Zagreb: C. T. – Poslovne informacije d.o.o., 2007;6-14.
- Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, Schmid A, Schieffer B, Böhm M et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res* 2004;94:534-41.
- Athanikar JN, Osborne TF. Specificity in cholesterol regulation of gene expression by coevolution of sterol regulatory DNA element and its binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4935-40.
- Chen J, Liu Y, Liu H, Hermonat PL, Mehta JL. Molecular dissection of angiotensin II-activated human LOX-1 promoter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1163-8.
- Morawietz H, Rueckschloss U, Niemann B, Duerschmidt N, Galle J, Hakim K et al. Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 1999;100:899-902.
- Murphy JE, Vohra RS, Dunn S, Holloway ZG, Monaco AP, Homer-Vanniasinkam S et al. Oxidized LDL internalization by the LOX-1 scavenger receptor is dependent on a novel cytoplasmic motif and is regulated by dynamin-2. *J Cell Sci* 2008;121:2136-47.
- Chen M, Narumiya S, Masaki T, Sawamura T. Conserved C-terminal residues within the lectin-like domain of LOX-1 are essential for oxidized low-density-lipoprotein binding. *Biochem J* 2001;355:289-96.
- Barić N, Materljan E, Barić-Santro S. Korelacija između životne dobi i debljine intima-medija kompleksa zajedničke karotide, kao markera ateroskleroze. U: Mazzi B (ur.) Zbornik Sedmi kongres Hrvatskog društva obiteljskih doktora, Hrvatskog liječničkog zbora, Rovinj, listopad 2007. 2007 Oct 4 – 6; Rovinj. 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 2007; 2007 Oct 25 – 27; Rabac. Labin: Istarski domovi zdravlja – ispostava Dom zdravlja Labin, 2007;295-307.
- Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:310-6.
- Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstad K, Zetterling M, Carlström C. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke* 1998;29:1378-82.
- 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 a population aged 59 to 71 years: the EVA study. *Stroke* 1996;27:654-60.
- Samijo SK, Willigers JM, Barkhuysen R, Kitslaar PJ, Reneman RS, Brands PJ et al. Wall shear stress in the human common carotid artery as function of age and gender. *Cardiovasc Res* 1998;39:515-22.
- Uthoff H, Staub D, Meyerhans A, Hochuli M, Bundi B, Schmid HP et al. Intima-media thickness and carotid resistive index: progression over 6 years and predictive value for cardiovascular events. *Ultraschall Med* 2008;29:604-10.
- Barić N, Materljan E, Juretić M, Barić-Santro S, Sergio M. Utjecaj procesa starenja na odnos širina intima-medija/unutarnji promjer u zajedničkoj karotidnoj arteriji u žena. U: Mazzi B (ur.) Zbornik Osmi kongres Hrvatskog društva obiteljskih doktora, Hrvatskog liječničkog zbora, Rovinj, listopad 2008. 2008 Oct 2 – 4; Rovinj. Rovinj: Hrvatsko društvo obiteljskih doktora – Hrvatski liječnički zbor, 2008;77-94.
- Barić N, Materljan E, Barić-Santro S. Ultrazvučna analiza utjecaja procesa starenja na širinu lumena zajedničke karotidne arterije u žena naše populacije. *Medicina*. 2008;44:268-79.
- Falconi M, Biocca S, Novelli G, Desideri A. Molecular dynamics simulation of human LOX-1 provides an explanation for the lack of OxLDL binding to the Trp150Ala mutant. *BMC Struct Biol*. 2007;7:73.
- Jeon H, Shipley GG. Vesicle-reconstituted low density lipoprotein receptor. Visualization by cryoelectron microscopy. *J Biol Chem* 2000;275:30458-64.
- Li D, Singh RM, Liu L, Chen H, Singh BM, Kazzaz N et al. Oxidized-LDL through LOX-1 increases the expression of angiotensin converting enzyme in human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2003;57:238-43.

27. Jackson EK, Gao L, Zhu C. Mechanism of the vascular angiotensin II/alpha2-adrenoceptor interaction. *Pharmacol Exp Ther* 2005;314:1109-16.
28. Toikka JO, Niemi P, Ahotupa M, Niinikoski H, Viikari JS, Rönnemaa T et al. Large-artery elastic properties in young men : relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:436-41.
29. Stensland-Bugge E, Børnaa KH, Joakimsen O, Njølstad I. Sex differences in the relationship of risk factors to subclinical carotid atherosclerosis measured 15 years later : the Tromsø study. *Stroke* 2000;31:574-81.
30. Zureik M, Ducimetière P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1622-9.
31. Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Common carotid intima-media thickness and risk of acute myocardial infarction: the role of lumen diameter. *Stroke* 2005;36:762-7.
32. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
33. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262-9.
34. 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;32:830-5.
35. 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.
36. 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.
37. Scuteri A, Manolio TA, Marino EK, Arnold AM, Lakatta EG. Prevalence of specific variant carotid geometric patterns and incidence of cardiovascular events in older persons. The Cardiovascular Health Study (CHS E-131). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:187-93.