

Uloga mjerenja debljine intime-medije te "echo-tracking" u dijagnostici pretkliničke ateroskleroze karotidnih arterija u HIV-om zaraženih bolesnika

*Klaudija VIŠKOVIC¹, dr. sc., dr. med.,
specijalist radiologije
Ivan KROLO², prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist radiologije, specijalist uže
specijalnosti-ultrazvuka
Zoran BRNIC³, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist radiologije, specijalist uže
specijalnosti-ultrazvuka
Dijana PODOREŠKI², dr. med.,
specijalist radiologije
Lorna STEMBERGER¹, dr. med.
Josip BEGOVAC¹, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog*

¹Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

²Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice", Zagreb

³Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice "Merkur", Zagreb

Ključne riječi

*HIV
vaskularna ultrazvučna dijagnostika
debljina intime-medije karotidnih arterija
beta indeks krutosti*

Key words

*HIV
vascular ultrasound diagnostics
carotid intima-media thickness
beta stiffness index*

Primljeno: 2010-03-09

Received: 2010-03-09

Prihvaćeno: 2010-03-23

Accepted: 2010-03-23

Pregledni članak

Kardiovaskularne bolesti se sve češće pojavljuju kao značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u HIV-om zaraženih bolesnika koji uzimaju antiretrovirusne lijekove (ARL). Ta se pojava različito objašnjava, kao posljedica toksičnosti ARL-a, imunodeficijencije i/ili upale uzrokovane HIV-om. Mjerenje debljine intime-medije (IMT) karotidnih arterija B-mod ultrazvukom je važan čimbenik u procjeni ranog stadija ateroskleroze. Pretklinička ateroskleroza karotidnih arterija može se mjeriti brojem i površinom aterosklerotskih plakova i određivanjem arterijske krutosti. Beta indeks krutosti je jedan od često korištenih kliničkih markera ateroskleroze. Echo-tracking je nova ultrazvučna tehnologija koja koristi radio-frekvencijski signal za dobivanje visoke rezolucije od 0,01 mm uz transmisiju i prijem putem linearne ultrazvučne sonde visoke frekvencije od 10 MHz. Ta tehnologija ne troši puno vremena i koristi se u procjeni arterijske krutosti. Na Odjelu za radiologiju i ultrazvuk Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, u suradnji s HIV/AIDS centrom, započeli smo s kontinuiranim mjerenjem karotidnog IMT-a i površine i broja aterosklerotskih plakova u HIV-om zaraženih bolesnika od srpnja 2009. Također smo echo-trackingom pregledali skupinu HIV-om zaraženih bolesnika visokorizičnih za razvoj kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja. U našem ćemo prospektivnom istraživanju procjenjivati zamjenske markere ateroskleroze koji mogu uspješno identificirati i opisati HIV-om zaraženu populaciju s visokim rizikom razvoja kardiovaskularnih bolesti i utvrditi terapijske postupke.

The role of Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) Measurement and Echo-tracking in the Assessment of Preclinical Carotid Artery Atherosclerosis in HIV-infected Patients

Review article

Cardiovascular (CV) disease has progressively emerged as a significant cause of morbidity and mortality among HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy (cART). This has been variably attributed to cART toxicity, immunodeficiency and/or HIV-associated inflammation. Carotid intima-media thickness (CIMT) measurement by B-mod ultrasound is an important tool for evaluation of early stages of atherosclerosis. Subclinical atherosclerosis of carotid arteries can also be detected by measuring the number and area of present plaques and arterial stiffness assessment. Beta stiffness index is one of the most commonly used clinical markers of atherosclerosis. Echo-tracking is a new ultrasound technology that uses a radio frequency signal to provide high accuracy of 0.01 mm resolution at 10 MHz transmission/reception. Echo-tracking is a non-time consuming tool for diagnostic routine evaluation of arterial stiffness parameters. From July 2009, in collaboration with the HIV/AIDS Center, we started with a continuous CIMT and plaque area measurements in HIV-infected patients at the Department of Radiology and Ultrasound of the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb. We also used the echo-tracking to examine a group of HIV-infected patients who are at high-risk for CV diseases. In our prospective research we shall try to assess surrogate markers for atherosclerosis that can efficiently identify and describe HIV-infected population at high risk for CV disease development and investigate therapeutic regimens.

1. Povezanost upalnih čimbenika, čimbenika endotelijalne aktivacije i debljine intime i medije karotidnih arterija u općoj populaciji i u HIV-om zaraženih bolesnika

Suvremena istraživanja utvrdila su da su HIV-om zaražene osobe u većem riziku za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti u usporedbi s osobama u općoj populaciji [1]. Etiologija povećanog rizika ostaje nejasna. Neki podaci sugeriraju da upravo dugotrajno uzimanje inhibitora proteaze povećava navedeni rizik [2–4], dok druge studije navode tradicionalnije faktore rizika, kao što je pušenje, dislipidemia i uznapredovala životna dob [5, 6]. Mjerenje debljine intime i medije karotidnih arterija (engl. *carotid intima-media thickness*, CIMT) je prihvaćena, neinvazivna metoda praćenja pretkliničke ateroskleroze, a povećanje CIMT-a je u korelaciji s povećanim rizikom kardiovaskularnih bolesti kao što su infarkt miokarda i moždanog udara u općoj populaciji [7–9].

Postoje brojne studije koje podržavaju ulogu upale i endotelijalne aktivacije i disfunkcije u razvoju i formaciji aterosklerotskog plaka te razvoju ateroskleroze u općoj populaciji [10–11]. Na primjer, povećane vrijednosti interleukina (IL)-6 i C-reaktivnog proteina (CRP) udružene su s pretkliničkom aterosklerozom i imaju prediktivnu vrijednost za procjenu razvoja kardiovaskularnih bolesti u budućnosti [10]. Nadalje, faktor tumorske nekroze (engl. *Tumor necrosis Factor*, TNF- α) ima određenu ulogu u miokardijalnoj disfunkciji nakon akutnih koronarnih sindroma [12, 13]. Efekt TNF- α ispoljava se putem dvaju receptora: TNFR I i TNFR II [12]. Oba receptora su topljiva u plazmi, lako se mogu mjeriti i odražavaju aktivnost TNF- α . Mijeloperoksidaza, enzim pronađen u leukocitima koji se oslobađa nakon aktivacije leukocita također se smatra neovisnim prediktorom ranog rizika infarkta miokarda u bolesnika s bolom u grudnom košu [13]. Također, razine dviju cirkulirajućih adhezijskih molekula kao i razine antigena von Willebrandovog faktora rastu zbog proteolize aktiviranih endotelijalnih stanica te su korisni markeri za povećanu aktivaciju endotelijalnih stanica u razvoju ateroskleroze [1].

Nekoliko studija analiziralo je odnos upalnih markera i endotelijalne aktivacije te mjerenja CIMT-a [6, 10]. Offspring Cohort studija, kao dio Framingham Heart studije otkrila je povezanost upalnih markera i IMT-a [14]. Povećane razine upalnih markera i dokaz endotelijalne disfunkcije evidentni su i kod HIV-om zaraženih osoba [15–18] i mogu biti povezani s većom učestalošću cerebrovaskularnih oboljenja. Čak i kod bolesnika koji primaju antiretrovirusne lijekove (ARL), razine inflamatornih citokina nikad se u potpunosti ne normaliziraju u usporedbi s vrijednostima u normalnoj populaciji [18], što upućuje na činjenicu da upalni proces i dalje traje bez obzira na nedektabilnu razinu virusa.

2. Metaboličke i antropometrijske abnormalnosti koje utječu na povećan rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti u HIV-om zaraženih bolesnika

U HIV-om zaraženih bolesnika manifestiraju se brojne metaboličke i antropometrijske abnormalnosti, uključujući dislipidemiju, rezistenciju na inzulin i lipodistrofiju, koje doprinose povećanim kardiovaskularnim rizicima [19–21]. Metaboličke abnormalnosti mogu nastati zbog same HIV infekcije, zbog ARL-a, ali i čimbenika okoline (način života, prehrana, povećanje tjelesne težine zbog poboljšanja općeg zdravstvenog stanja nakon početka ARL-a).

Metaboličke promjene u HIV-om zaraženih bolesnika su često heterogene i mogu biti povezane sa specifičnom kombinacijom ARL-a [22], a razlikuju se unutar spolova, rasa i dobnih skupina.

Abnormalnosti lipida javljaju se već u ranoj fazi HIV infekcije, s redukcijom lipoproteina visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*, HDL) i lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*, LDL) te porastom vrijednosti triglicerida i lipoproteina vrlo niske gustoće (engl. *very-low-density lipoprotein*, VLDL) [20]. Ovakav efekt može biti proaterogen, iako sam mehanizam promjena nije u cijelosti jasan [23].

Prije uporabe ARL-a, HIV infekcija je bila karakterizirana kaheksijom i gubitkom mišićne mase [24]. Uvođenjem ARL-a, longitudinalne studije koje su pratile bolesnike od početka trošenja ARL-a navode gubitak potkožnog masnog tkiva ekstremiteta i nagomilavnje visceralnog masnog tkiva, osobito u onih koji su trošili nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRT) [25]. Presječne studije su također potvrdile navedene promjene distribucije masnog tkiva [19, 26].

Promjene renalne funkcije koje nastaju zbog HIV-infekcije također povećavaju rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti [27]. Mikroalbuminurija je pet puta češća među HIV-om zaraženim bolesnicima nego onima koji nisu zaraženi i udružena je s drugim čimbenicima rizika nastanka kardiovaskularnih bolesti [27].

3. Epidemiološke studije o povezanosti ARL-a i čimbenika povećanog rizika nastanka kardiovaskularnih bolesti

Epidemiološki podaci o povezanosti HIV-infekcije, ARL-a i kardiovaskularne bolesti dolaze iz brojnih izvora, uključujući retrospektivna kohortna istraživanja, prospektivna kohortna istraživanja i randomizirane kliničke pokuse [28, 29]. Podaci iz istraživanja koja uključuju nezaražene kontrole, govore o 1,5 do 2 puta većem porastu koronarnih srčanih bolesti u HIV-om zaraženih bolesnika

u usporedbi s kontrolnom skupinom [4, 5]. Limitirajući faktor u takvim istraživanjima može biti izbor odgovarajuće kontrolne skupine koja ima slične demografske karakteristike (dob, rasa, način života).

Važno je naglasiti da su HIV-om zaraženi bolesnici češće pušači u usporedbi s nezaraženim ispitanicima iz opće populacije [30]. Ostali, tradicionalni čimbenici rizika kao što su muški spol, starija životna dob i šećerna bolest približno su jednako zastupljeni u HIV-om zaraženih bolesnika i kontrolnoj skupini osim dislipidemije koja je češća u HIV-om zaraženih osoba [4].

U SMART (Strategies for mangment of Antiretroviral Therapy) istraživanju [31] od 2006. godine, HIV-om zaraženi bolesnici su randomizirani u dvije skupine: prvu koja je kontinuirano koristila ARL i drugu koja je intermitentno koristila ARL i to na osnovi ranije određenih viroloških parametara. Istraživanje je prekinuto prije završetka zbog povećane smrtnosti, progresije AIDS-a i neočekivanih porasta kardiovaskularnih oboljenja u skupini bolesnika koja je intermitentno koristila ARL. Ovi podaci potiču pitanje postoji li ipak povoljno djelovanje kontinuiranog uzimanja ARL-a na kardiovaskularne rizične čimbenike uključujući razine lipida i upalne procese koji utječu na povećanje stope kardiovaskularnih oboljenja.

4. Djelovanje HIV infekcije i ARL-a na srce i vaskulaturu

HIV infekcija može djelovati na srce i krvne žile putem parakrinog i sistemskog otpuštanja citokina [20]. U nastavku, alteracije metabolizma lipida mogu poticati formiranje plaka. Pridružene metaboličke promjene uključujući rezistenciju na inzulin i redistribuciju masti također djeluju na funkciju miokarda i endotela krvnih žila [32]. Disfunkcija lijevog ventrikla česta je u HIV-om zaraženih bolesnika i može biti neprepoznata ili "maskirana" konkurentnom bolešću [32].

Endotelijalna disfunkcija je prisutna u HIV-om zaraženih bolesnika koji ne uzimaju ARL, i sasvim se malo popravlja s uvođenjem liječenja [33]. Razlog tome može biti negativni efekt specifičnog ARL-a, zatim endotelijalna aktivacija u kojoj je medijator viralni protein ili poremećaj regulacije kemokina s aktivacijom makrofaga i glatkih mišićnih stanica te pojačanom formacijom plaka [34, 35]. Podaci o izravnom djelovanju infekcije na krvne žile su zasad ograničeni [34]. Plućna hipertenzija prisutna je u jednog od 200 HIV-om zaraženih odraslih osoba i znak je loše prognoze u tijeku bolesti [36, 37].

Postoje studije koje govore o toksičnom efektu pojedinih skupina ARL-a na srce i krvožilni sustav [38]. Na primjer, zidovudin i stavudin mogu izazvati negativne efekte na miokard djelovanjem na depleciju mitohondrijske DNA [38]. Ostali potencijalni mehanizmi uključuju

prekid unosa glukoze u stanice miokarda kod uporabe specifičnih inhibitora proteaze, uključujući indinavir [39].

5. Mjerenje karotidnog IMT-a, površine i volumena plaka u određivanju stupnja ateroskleroze

Ultrazvučne tehnike visoke rezolucije omogućuju evaluaciju stijenke krvnih žila i mjerenje debljine IMT-a arterija kao ranog pokazatelja pretkliničke ateroskleroze [9, 40]. Povećan IMT udružen je s povećanim rizikom razvoja bolesti kardio-vaskularnog sustava i može se usporediti s Framinghamovom skalom [41, 42]. Osobe sa zadebljanjem IMT-a imaju veći rizik razvoja infarkta miokarda i moždanog infarkta [42]. Karotidni IMT je ispitivan B-mod ultrazvukom u općoj populaciji u velikim studijama kao što su Cardiovascular Health Study (CHS), Rotterdam Study i Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) [43–46]. U CHS studiji, u kojoj je sudjelovalo 4 476 ispitanika iznad 65 godina bez kliničkih znakova kardiovaskularnih bolesti u trenutku mjerenja, zadebljan karotidni IMT pokazao je povezanost s pojavom novih kardiovaskularnih incidenata tijekom sljedećih 6 godina praćenja [44].

Ultrazvučno mjerenje sastoji se od standardiziranog skeniranja i očitavanja mjerenih vrijednosti. Ispitanici se postave u ležeći položaj s glavom rotiranom za 45 stupnjeva. Ultrazvučna visokofrekventna linearna sonda (13 MHz) rotira se za 90 stupnjeva oko središnje linije kako bi se dobio uzdužni prikaz karotidne arterije i karotidnog bulbosa. Skenira se u tri segmenta: 1. oko 10 mm proksimalno od bifurkacije, 2. na samoj bifurkaciji i 3. oko 10 mm od račvišta u području unutarnje karotidne arterije [8]. Svako mjerenje se ponavlja tri puta i pohranjuje. Postoje analitički kompjuterski programi za automatsko ili poluautomatsko mjerenje i izračunavanje, a moguće je i ručno mjerenje IMT-a. Mjeri se samo u segmentima koji ne sadrže aterosklerotski plak. Aterosklerotski plak se definira kao područje žarišnog zadebljanja ili žarišne protruzije stijenke u lumen karotidne arterije koje je 50 % veće od okolnog IMT-a [47].

Površina i volumen plaka određuju se u istom položaju bolesnika i položaju sonde kao kod mjerenja IMT-a. Elektronskim kaliperom označi se površina plaka, a kompjuterski programi samog ultrazvučnog aparata izračunavaju površinu ili volumen [47, 48].

6. Karotidni IMT i površina plaka u HIV-om zaraženih bolesnika

Istraživanja Kaplana i Curriera i njihovih suradnika [5, 49] nisu pokazala značajne razlike u karotidnom IMT-u u HIV-om zaraženih ispitanika u odnosu na kontrolnu sku-

Tablica 1. Pregled novijih istraživanja o karotidnom IMT-u i plaku u HIV-om zaraženih bolesnika**Table 1.** A review of recently published studies on CIMT and plaque area in HIV-infected patients

| Autori/Authors | Populacija / Population | Ispitanici (n)/ Examinees (n) | Daljnje praćenje/ Follow up | Rezultati/Results |
|-------------------------------|-----------------------------------|---|--------------------------------|---|
| Kaplan i sur. [49] 2008. | *WHIS | 1931 | ne | CIMT nije bio značajno različit kod HIV-om zaraženih ispitanika i kontrolne skupine (0,722 mm nasuprot 0,716 mm; p= 0,17). |
| Lorenz i sur. [50] 2008. | Franfurtska HIV kohorta | 292 ispitanika 1168 kontrola | ne | Karotidni CIMT bio je veći u HIV-om zaraženih ispitanika nego u kontrolnoj skupini (Apsolutna razlika iznosila je 0,044 mm, 95 % CI 0,021 do 0,066 mm; p = 0,0001). |
| Currier i sur. [5] 2005. | §ACTG studija | 89 HIV-om zaraženih ispitanika 45 kontrola | 3 godine | Progresija karotidnog IMT-a nije bila značajno različita u HIV-om zaraženih ispitanika koji su uzimali inhibitore proteaze i onih koji nisu. Također nije bilo razlike između HIV-om zaraženih ispitanika i kontrola. |
| Hsue i sur. [51] 2004. | ±SCOPE | 143 HIV-om zaraženih ispitanika 63 kontrola | 1 godina | Karotidni CIMT povećao se u HIV-om zaraženih bolesnika nego u kontrola (0,074 ± 0,13 mm nasuprot 0,006 mm ± 0,05 mm; p = 0,002). |
| Depairon i sur. [52] 2001. | Švicarska HIV kohortna studija | 168 HIV-om zaraženih ispitanika 68 kontrola | ne | HIV-om zaraženi ispitanici imali su brojnije plakove u karotidnim i femoralnim arterijama u usporedbi s kontrolama (61 % u odnosu na 46 %; p = 0,03). |

*WHIS-women's Integracy HIV Study

§ACTG-AIDS Clinical Trials Group

±SCOPE-Study of the Consequences of the Protease Era

pinu. U ostalim istraživanjima autora Lorenza, Hsu i Depariona te njihovih suradnika uočene su veće vrijednosti karotidnog IMT-a, brža progresija ateroskleroze u istim vremenskim intervalima i veći broj plakova u karotidnim arterijama u HIV-om zaraženih bolesnika [50–52]. U radu P. Hsue i koautora kao prediktori progresije navedeni su dob, hispano-američka etnička skupina i broj CD4 stanica ≤ 200 stanica/μL [51].

7. Beta indeks krutosti (engl. *beta stiffness index, BSI*) – mjera za opisivanje pretkliničke ateroskleroze i tehnologija echo-trackinga

Kao što je već navedeno, pretklinička ateroskleroza karotidnih arterija može se utvrditi mjerenjem IMT-a, zatim mjerenjem površine i volumena ateromatoznih plakova te određivanjem indeksa krutosti (engl. *beta stiffness index, BSI*) [53, 54]. Indeks krutosti je jedna od klinički najčešće upotrebljivanih mjera za opisivanje mehaničkih svojstava arterija i pojave pretkliničke ateroskleroze [53]. Echo-tracking je ultrazvučna tehnologija koja mjeri

ekspanziju arterije u ejskijskoj fazi i izravno evaluira njezinu elastičnost [55]. Krvna žila se smatra normalno elastičnom kad postoji velika razlika između dijametra u sistoli i dijametra u diastoli, a krutom kad je ta razlika mala [55].

Položaj bolesnika i položaj te vrsta sonde istovjetni su kao što je opisano u odlomku 5 o mjerenju karotidnog IMT-a i plaka. Dijametar krvne žile mjeri se setom elektronskih kalipera postavljenih u točkama najvećeg i najmanjeg dijametra žile. Najmanja mjerljiva razlika je 0,1 mm. Kod izražene ateroskleroze i krutih arterija razlika minimuma i maksimuma je mala te se koristi radio-frekventni (RF) signal koji predstavlja bazu za video signal [55]. On se procesira u ultrazvučnoj dijagnostičkoj jedinici u B i M modu i zatim se zapisuje [55]. Razlika u vremenskoj fazi tranzicije RF signala pretvara se u udaljenost izraženu u realnom vremenu (engl. *real-time*) [55]. Podaci o promjenama promjera krvnih žila prenose se u interno računalo ultrazvučnog aparata koje automatski izračunava beta indeks krutosti iz podataka o minimumu i maksimumu promjera krvnih žila te vrijednosti krvnog tlaka ispitanika. Rezultati se prikazuju na ekranu ultrazvučnog aparata.



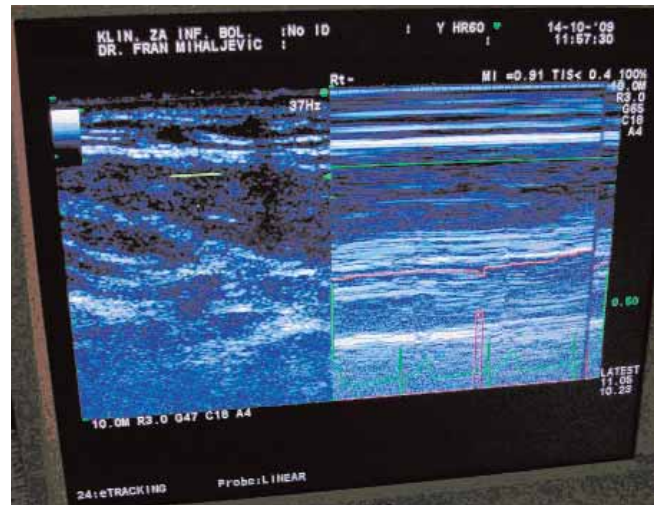
Slika 1. Prikaz stijenke karotidne arterije i mjerenja beta indeksa krutosti u B i M ultrazvučnom modu na ekranu ultrazvučnog aparata (slika dobivena ljubaznošću Dr. Giovanna Ferraioli, Jedinica za ultrazvuk, Odjel za zarazne i tropske bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Paviji, Italija)

Figure 1. The image of the carotid artery wall and measurement of beta stiffness index in B and M ultrasound mode at the ultrasound machine screen (with courtesy of dr. Giovanna Ferraioli, Unit for Ultrasound Diagnostics, Department for Tropical and Infectious Diseases, University of Pavia, Medical School, Italy)



Slika 2a) Položaj ispitanika i visokofrekventne ultrazvučne sonde kod primjene echo-trackinga

Figure 2a) The position of participant and high frequency ultrasound probe during the echo-tracking measurement



Slika 2b) Položaj elektronskih kalipera prilikom određivanja elastičnosti karotidnih arterija, na ekranu ultrazvučnog aparata kod istog ispitanika

Figure 2b) The position of electronic calipers during the assessment of carotid arterial stiffness, at the ultrasound machine screen, in the same patient

ta. Za kvalitetnu analizu potrebno je mjerenje u najmanje pet uzastopnih srčanih ciklusa [54].

Do sada postoji mali broj radova o vrijednostima dobrih standarda beta indeksa u normalnoj populaciji u Hrvatskoj i nekim evropskim zemljama [53, 54] te više studija na velikom broju ispitanika u Kini i Japanu [56, 57]. Glavni utjecaj na vrijednost beta indeksa imaju životna dob i vrijednosti krvnog tlaka [53].

8. Zaključak

Na Odjelu za radiologiju i ultrazvuk Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" od 2009. godine, u suradnji s HIV/AIDS Centrom kontinuirano se vrše ultrazvučna mjerenja karotidnog IMT-a i površine plaka u HIV-om zaraženih bolesnika kojima se utvrđuje postojanje pretkliničke ateroskleroze u HIV-om zaraženih bo-

lesnika. Uz tehnološku pomoć kolega Jedinice za ultrazvuk, Odjela za zarazne i tropske bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Paviji u Italiji, tijekom 2009. godine učinjen je i echo-tracking karotida jedne skupine HIV-om zaraženih bolesnika, koji za sada ne predstavlja rutinsku metodu, a trebao bi ukazati na postojanje prekliničke ateroskleroze prije zadebljanja IMT-a ili formiranja plaka.

9. Zahvala

Autori zahvaljuju gospođama Korneliji Goedike, višoj medicinskoj sestri i Miri Brkić, medicinskoj sestri; djelatnicama HIV/AIDS centra te gospodi Ivanu Martinoviću, Ivanu Grbavcu i Slobodanu Jovanoviću, inženjerima medicinske radiologije, djelatnicama Odjela za radiologiju i ultrazvuk Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, na pomoći u ostvarenju ovog rada.

Literatura

- [1] Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C i sur. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009;23:1841–9.
- [2] Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM i sur. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360:1747–8.
- [3] Obel N, Thomsen HF, Kronborg G i sur. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44:1625–31.
- [4] Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506–12.
- [5] Currier JS, Kendall MA, Zackin R i sur. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005;19:927–33.
- [6] Mangili A, Jacobson DL, Gerrior J, Polak JF, Gorbach SL, Wanke CA. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2007;44:1368–74.
- [7] de Freitas EV, Brandao AA, Pozzan R, Magalhães ME, Castier M, Brandao AP. Study of the intima-media thickening in carotid arteries of healthy elderly with high blood pressure and elderly with high blood pressure and dyslipidemia. *Clin Interv Aging* 2008;3:525–34.
- [8] Rundek T, Demarin V. Carotid Intima-Media Thickness (IMT): A Surrogate Marker of Atherosclerosis. *Acta Clin Croat* 2006;45:45–51.
- [9] Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke* 2003;34:2985–94.
- [10] Pai JK, Pischon T, Ma J i sur. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599–610.
- [11] Amar J, Fauvel J, Drouet L i sur. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. *J Hypertens* 2006;24:1083–8.
- [12] Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–65.
- [13] Brennan ML, Penn MS, Van Lente F i sur. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595–604.
- [14] Thakore AH, Guo CY, Larson MG i sur. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2007;99:1598–602.
- [15] Ross AC, Rizk N, O'Riordan MA i sur. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2009;49:1119–27.
- [16] Wohl DA, Kendall MA, Owens S i sur. The safety of discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus (CMV) retinitis and incidence of immune recovery uveitis following potent antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2005;6:136–46.
- [17] Tabib A, Leroux C, Mornex JF, Loire R. Accelerated coronary atherosclerosis and arteriosclerosis in young human-immunodeficiency-virus-positive patients. *Coron Artery Dis* 2000;11:41–6.
- [18] Aukrust P, Muller F, Lien E i sur. Tumor necrosis factor (TNF) system levels in human immunodeficiency virus-infected patients during highly active antiretroviral therapy: persistent TNF activation is associated with virologic and immunologic treatment failure. *J Infect Dis* 1999;179:74–82.
- [19] Viskovic K, Richman I, Klasnic K i sur. Assessment of ultrasound for use in detecting lipotrophy in HIV-infected patients taking combination antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23:79–84.
- [20] Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP i sur. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation* 2008;118:198–210.
- [21] Begovac J. Guidelines for antiretroviral treatment of adult patients in Croatia in 2009. *Infektol Glas* 2008;28 (suppl 1):3–20.
- [22] Serna-Candel C, Portilla J, Matias-Guiu J. Carotid artery disease and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Neurologia* 2009;24:318–30.
- [23] Foin N, Evans P, Krams R. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins – new developments in imaging of inflammation of the vulnerable plaque. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:98–100.
- [24] Grunfeld C, Pang M, Shimizu L, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Resting energy expenditure, caloric intake, and short-term weight change in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1992;55:455–60.
- [25] Dube MP, Parker RA, Tebas P i sur. Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naive subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. *AIDS* 2005;19:1807–18.
- [26] Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C i sur. Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:121–31.
- [27] Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R i sur. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS* 2007;21:1003–9.
- [28] Lekakis J, Ikonomidis I, Palios J i sur. Association of highly active antiretroviral therapy with increased arterial stiffness in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Hypertens* 2009;22:828–34.

- [29] Currier JS, Taylor A, Boyd F i sur. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:506–12.
- [30] Saves M, Chene G, Ducimetiere P i sur. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003;37:292–8.
- [31] El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD i sur. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283–96.
- [32] Maggi P, Quirino T, Ricci E i sur. Cardiovascular risk assessment in antiretroviral-naive HIV patients. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23:809–13.
- [33] Ren Z, Yao Q, Chen C. HIV-1 envelope glycoprotein 120 increases intercellular adhesion molecule-1 expression by human endothelial cells. *Lab Invest* 2002;82:245–55.
- [34] Conaldi PG, Serra C, Dolei A i sur. Productive HIV-1 infection of human vascular endothelial cells requires cell proliferation and is stimulated by combined treatment with interleukin-1 beta plus tumor necrosis factor-alpha. *J Med Virol* 1995;47:355–63.
- [35] Toniolo A, Serra C, Conaldi PG, Basolo F, Falcone V, Dolei A. Productive HIV-1 infection of normal human mammary epithelial cells. *AIDS* 1995;9:859–66.
- [36] Seoane L, Shellito J, Welsh D, de Boisblanc BP. Pulmonary hypertension associated with HIV infection. *South Med J* 2001;94:635–9.
- [37] Nunes H, Humbert M, Sitbon O i sur. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433–9.
- [38] Lewis W, Kohler JJ, Hosseini SH i sur. Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supporting the DNA pol gamma hypothesis. *AIDS* 2006;20:675–84.
- [39] Harmon WG, Dadlani GH, Fisher SD, Lipshultz SE. Myocardial and Pericardial Disease in HIV. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2002;4:497–509.
- [40] Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS* 2004;18:1037–41.
- [41] Spence JD. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque-patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:611–9.
- [42] Blacher J, Safar ME. Large-artery stiffness, hypertension and cardiovascular risk in older patients. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:450–5.
- [43] Bots ML, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Left, right, near or far wall common carotid intima-media thickness measurements: associations with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 1997;50:801–7.
- [44] 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.
- [45] Kuller L, Borhani N, Furberg C i sur. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1164–79.
- [46] Chambless LE, Heiss G, Folsom AR i sur. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–94.
- [47] Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002;33:2916–22.
- [48] Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. On quantifying plaque size and intima-media thickness in carotid and femoral arteries. Comments on results from a prospective ultrasound study in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:843–50.
- [49] Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ i sur. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS* 2008;22:1615–24.
- [50] Lorenz MW, Stephan C, Harmjan A i sur. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:720–6.
- [51] Hsue PY, Lo JC, Franklin A i sur. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004;109:1603–8.
- [52] Depairon M, Chessex S, Sudre P i sur. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals – focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;15:329–34.
- [53] Jurasic MJ. Beta Stiffness-Setting Age Standards. *Acta Clin Croat* 2009;48:253–7.
- [54] Carerj S, Nipote C, Zimbalatti C. Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. *Eur J Echocardiogr* 2006;S49:1–4.
- [55] Cinthio M, Ahlgren AR, Jansson T, Eriksson A, Persson HW, Lindstrom K. Evaluation of an ultrasonic echo-tracking method for measurements of arterial wall movements in two dimensions. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:1300–11.
- [56] Li LH, Li Y, Huang QF, Sheng CS, Staessen JA, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension and arterial stiffness in a Chinese population. *Blood Press Monit* 2008;13:157–9.
- [57] Maebuchi D, Arima H, Ninomiya T i sur. Arterial stiffness and QT interval prolongation in a general population: the Hisayama study. *Hypertens Res* 2008;31:1339–45.