Značenje ultrazvučnih pokazatelja krutosti i debljine arterijske stijenke u perifernoj arterijskoj bolesti

Vrkić Kirhmajer, Majda

Doctoral thesis / Disertacija

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:085529

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Majda Vrkić Kirhmajer

Značenje ultrazvučnih pokazatelja krutosti i debljine arterijske stijenke u perifernoj arterijskoj bolesti

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Majda Vrkić Kirhmajer

Značenje ultrazvučnih pokazatelja krutosti i debljine arterijske stijenke u perifernoj arterijskoj bolesti

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Ljiljana Banfić
Klinika za bolesti srca i krvnih žila
Klinički bolnički centar Zagreb i
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Ljiljani Banfić na pomoći i strpljenju pri izradi ove disertacije, te na nesebično podijeljenom znanju i iskustvu.

Zahvalna sam svim djelatnicima i kolegama Klinike za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb, koji su doprinijeli izradi ovog rada.

Sadržaj

1 Uvod i svrha rada 1

1.1 Aterosklerotska periferna arterijska bolest 1

1.2 Pristup polivaskularnom bolesniku, problem polivaskularne bolest 4

1.2.1 Probir i dijagnoza 4

1.2.2 Prognoza polivaskularne bolesti 5

1.3 Vaskularni biomarkeri 7

1.3.1 Pedobrahijalni indeks 9

1.3.1.1 ABI kao dijagnostička metoda PAB-a 9

1.3.1.2 ABI kao arterijski biomarker i prognostički parametar 13

1.3.2 Debljina intima medija 15

1.3.2.1 IMT u asimptomatske populacije 17

1.3.2.2 IMT u epidemiološkim i intervencijskim studijama 18

1.3.2.3 IMT i stratifikacija kardiovaskularnog rizika 19

1.3.2.4 IMT i periferna arterijska bolest 20

1.3.3 Krutost arterijske stijenke 21

1.3.3.2 Arterijska krutost u epidemiološkim i intervencijskim studijama 26

1.3.3.3 Arterijska krutost i stratifikacija kardiovaskularnog rizika 27

1.3.3.4 Arterijska krutost i periferna arterijska bolest 28

2 Hipoteza 30

3 Ciljevi ispitivanja 31

4 Ispitanici i metode 32

4.1 Ispitanici 32

4.2 Metode 33

4.3 Statističke metode 37

5 Rezultati 38

5.1 Sociodemografske varijable između ispitivanih skupina obzirom na prisutnost PAB, koronarne i karotidne ateroskleroze 39

5.2 Vaskularni biomarkeri između ispitivanih skupina obzirom na prisutnost PAB, koronarne i karotidne ateroskleroze 44

5.3 Povezanost cIMT i arterijske krutosti s rizičnim faktorima ateroskleroze 51

5.4 Povezanost cIMT i arterijske krutosti sa simptomima i težinom PAB 53

5.5 Karotidni IMT i arterijska krutost u izolirane PAB i polivaskularne bolesti 58

5.6 Povezanost karotidnog IMT i arterijske krutosti 61

5.7 Karotidni IMT, parametri arterijske krutosti i predikcija polivaskularne bolesti 62

5.8 Regresijski model predikcije polivaskularne bolesti 69

6 Rasprava 71

7 Zaključci 79

8 Sažetak 80

9 Summary 81

10 Literatura 83

11 Životopis 91

Popis kratica

ABI	pedobrahijalni indeks (engl. ankle brachial index)
AC	arterijska popustljivost (engl. arterial compliance)
ACC	zajednička karotidna arterija (lat. arteria carotis communis)
ACC/AHA	engl. American College of Cardiology/American Heart Association
ACE	angiotenzin konvertirajući enzim
ACE	vanjska karotidna arterija (lat. arteria carotis externa)
ACI	unutarnja karotidna arterija (lat. arteria carotis interna)
ADP	lat. arteria dorsalis pedis
AI	augmentacijski indeks (engl. augmentation index)
ASA	acetil salicilna kiselina (engl. acetyl salicylic acid)
ATP	lat. arteria tibialis posterior
BMI	indeks tjelesne mase (engl. body mass index)
CAD	koronarna bolest (engl. coronary artery disease)
CI	interval pouzdanosti (engl. confidence interval)
cIMT	debljina karotidne intime i medije (engl. carotid intima media thickness)
CT	kompjutorizirana tomografija (engl. computed tomography)
DSA	digitalna suptrakcijska angiografija
EF	istisna frakcija (engl. ejection fraction)
Ep	elastični modul ili Petersonov modul elastičnosti (engl. pressure strain elasticity modulus)
ESC	engl. European Society of Cardiology
ESH	engl. European Society of Hypertension

FRC	engl. Framingham Risk Score
HDL	lipoprotein visoke gustoće
IM	infarkt miokarda
KV	kardiovaskularni
LDL	lipoprotein male gustoće
LV	lijevi ventrikul (klijetka)
MR	magnetna rezonancija
OR	omjer izgleda (engl. odds ratio)
PAB	periferna arterijska bolest
PSV	vršna sistolička brzina (engl. peak systolic velocity)
PWV	brzina širenja pulsnog vala (engl. pulse wave velocity)
TBI	indeks tlaka nožnog palca (engl. toe brachial index)

1 Uvod i svrha rada

1.1 Aterosklerotska periferna arterijska bolest

Na Europskom kardiološkom kongresu 2011. godine predstavljene su prve smjernice o dijagnostici i liječenju periferne arterijske bolesti (PAB) Europskog kardiološkog društva. Razlog za nastanak ovih smjernica je sve veći broj kardioloških bolesnika s vaskularnim problemima drugih organa i organskih sustava koji često utječu na prognozu i strategiju liječenja (1). Iako su prema navedenim smjernicama u perifernu arterijsku bolest svrstane i bolesti mezenterijalnih i renalnih arterija, iz povijesnih i praktičnih razloga PAB uglavnom podrazumijeva aterosklerozu abdominalne aorte, ilijačnih arterija, te arterija donjih ekstremiteta (2).

Poznati čimbenici rizika za nastanak periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta su životna dob iznad 50 godina, šećerna bolest, nikotinizam, dislipidemija i hipertenzija. Bolest najčešće počinje u dobi iznad 40 godina uz progresiju s rastućom životnom dobi. U populaciji starijih od 70 godina učestalost PAB-a je do 29%. Procjenjuje se da u Europi i Sjevernoj Americi ima oko 27 milijuna oboljelih (3, 4). Značajan broj oboljelih, oko 20 do 50% nema simptoma (5). Tipični simptomi kronične periferne arterijske bolesti su: intermitentne klaudikacije, ishemijski bolovi u mirovanju, ishemijski ulkusi te gangrena. Pored navedenih simptoma, opetovane hospitalizacije, revaskularizacije i gubitak ekstremiteta značajno narušavaju kvalitetu života oboljelih od PAB-a.

Dodatni problem je i nedostatno dijagnosticiranje periferne arterijske bolesti. Koristeći se samo simptomima intermitentnih klaudikacija kao pokazatelja PAB-a identificira se svega 10-45% osoba s perifernom arterijskom bolešću (4). Jednostavan i pouzdan test za otkrivanje periferne arterijske bolesti je pedobrahijalni indeks - ABI (engl. *ankle – brachial index*). Ostalim slikovnim metodama (obojeni dupleks dopler, CT angiografija, MR angiografija, digitalna suptrakcijska angiografija) mogu se dobiti dodatne anatomske informacije, ukoliko se planira revaskularizacija (1).

Sa stajališta oboljelog, ishemičnog ekstremiteta, kod većine bolesnika prognoza je dobra, 70-80% bolesnika ima stabilne klaudikacije kroz period od 10 godina (6). Nasuprot tome, zabrinjavajući su podaci o značajno većoj učestalosti infarkata miokarda (IM), moždanog udara, te ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta u asimptomatskih i simptomatskih bolesnika s PAB-om. Smatra se da oko 60% bolesnika sa intermitentnim klaudikacijama ima signifikantnu koronarnu i/ili karotidnu bolest (7). Osim toga, bolesnici koji su imali IM, a imaju pridruženu simptomatsku PAB, imaju dvostruko veći rizik rekurentnog IM od onih bolesnika koji nemaju PAB (8). U petogodišnjem praćenju, oko 20% oboljelih s intermitentnim klaudikacijama preboli infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult, dok je ukupni mortalitet čak 30% od čega je 3/4 smrtnih ishoda bilo kardiovaskularne etiologije (9). Stoga, značenje PAB nadilazi oboljeli ekstremitet i danas je prihvaćena kao i znak potencijalno proširene, signifikantne arterijske bolest. Usprkos tome, opći je konsenzus o postojanju zanemarenosti bolesnika s PAB kako u prepoznavanju bolesti, tako i u liječenju onih kod kojih je bolest već dijagnosticirana (10). Opaženo je da iako periferna arterijska bolest predstavlja rizični čimbenik kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, bolesnici s PAB-om su paradoksalno, liječeni manje intenzivno nego bolesnici s koronarnom bolesti (11).

U oboljelih s perifernom arterijskom bolesti pridružene vaskularne bolesti često ostaju neprepoznate. Koronarna bolest može dugotrajno biti asimptomatska, što se često događa upravo kod oboljelih s perifernom arterijskom bolesti koji se zbog intermitentnih klaudikacija manje izlažu fizičkim opterećenjima. Rizik od komplikacija u smislu infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog inzulta dodatno raste ukoliko se kod teških oblika PAB-a pristupa kirurškoj revaskularizaciji. Grupa europskih vaskularnih stručnjaka objavila je 2000. godine dokument o pristupu bolesnicima koji se prezentiraju s kritičnom ishemijom ekstremiteta s naglaskom na polivaskularnu patologiju (12). Pitanje pristupa oboljelima od svih oblika PAB, a ne samo kritične ishemije u smislu sveobuhvatnog kardiovaskularnog rizika zahtijeva dodatna istraživanja.

Procjena kardiovaskularnog rizika, prihvaćena od Europskog kardiološkog društva uključuje ispitivanje biohumoralnih pokazatelja i antropometrijske značajke ispitanika. Nedostatnost ovakvog pristupa je izostanak objektivnosti

biološkog učinka na arterijsku strukturu i funkciju, koja se želi postići promjenom rizičnih čimbenika. Razlike koje vidimo između pretpostavljenih i realnih ishoda kardiovaskularnih bolesti nameću potrebu za dodatnom stratifikacijom kardiovaskularnog rizika kako u zdravoj populaciji tako i u sekundarnoj prevenciji. Obzirom da je PAB pokazatelj generalizirane ateroskleroze i neovisni prediktor lošije prognoze kardiovaskularnih bolesnika, ideja o agresivnijim mjerama sekundarne prevencije u PAB čini se opravdana (3).

Posljednjih godina istraživanja su usmjerena na parametre strukturnih i funkcijskih promjena arterijske stijenke mjerljive ultrazvučnim aparatima. Debljina intima medija (IMT) (engl. *intima media thickness*) etablirani je surogatni marker ateroskleroze i predstavlja rezultat međudjelovanja tradicionalnih, ali i manje poznatih rizičnih čimbenika za razvoj ateroskleroze (13). Funkcijske promjene arterijske stijenke, odnosno parametri krutosti (ß-indeks, augmentacijski indeks (AI, engl. augmentation index), brzina pulsnog vala (PWV, od engl. *pulse wave velocity*) dodatno pridonose razumijevanju vaskularne biologije (14, 15). Debljina intima medija i arterijska krutost integriraju utjecaj različitih rizičnih čimbenika na arterijsku stijenku, za razliku od većine tradicionalnih rizičnih čimbenika poput kolesterola ili glukoze u krvi, čije vrijednosti značajno fluktuiraju u vremenu.

Značenje i korisnost navedenih metoda u bolesnika s PAB-om nedovoljno su istražene. Prema dostupnim literaturnim podacima do sada nije provedeno istraživanje uloge arterijske krutosti mjerene ultrazvučnom metodom „Echo-tracking“ na karotidnoj arteriji uz mjerenje karotidnog IMT-a u oboljelih od izolirane PAB u odnosu na polivaskularne bolesnike. Predmet ovog istraživanja je upravo je kombinacija IMT-a i parametara arterijske krutost mjerenih na karotidnoj arteriji u bolesnika s perifernom arterijskom bolesti. Stoga se očekuje da rezultat ovog istraživanja bude korak dalje u razumijevanju karotidnih vaskularnih biomarkera u PAB i polivaskularnih bolesnika. Spoznaje iz ovog istraživanja, mogle bi istaknuti one vaskularne biomarkera u PAB bolesnika koji upućuju na polivaskularnu bolest.

1.2 Pristup polivaskularnom bolesniku, problem polivaskularne bolest

Polivaskularna bolest je definirana prisustvom klinički relevantne aterosklerotske lezije na barem dva vaskularna područja (1). U praksi se najčešće susrećemo s kombinacijom koronarne, cerebralne i PAB donjih ekstremiteta. Prema podacima REACH (*The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) registra koji je obuhvatio 68.236 bolesnika od kojih je većina imala dokazanu aterosklerotsku bolest ili barem 3 rizična faktora za aterotrombozu, 15.9% bolesnika je imalo simptomatsku polivaskularnu bolest (16). Kako je navedeno istraživanje uključivalo samo simptomatsku aterosklerozu, može se zaključiti da bi udio bolesnika s polivaskularnom bolesti zasigurno bio veći da su provedene i slikovne dijagnostičke metode kod asimptomatskih bolesnika.

PAB je dio politopne prezentacije ateroskleroze. U vrijeme postavljanja dijagnoze PAB-a, podatak o preboljenom infarktu miokarda, cerebrovaskularnom inzultu ili kirurškoj revaskularizaciji zbog aterotromboze može se očekivati u oko 30% muškaraca i 20% žena. Među bolesnicima koji se prezentiraju s koronarnom ili cerebrovaskularnom bolesti, 32% muškaraca i 25% žena ima PAB. Stoga bolesnika s PAB-om treba sagledati kao aktualnog ili potencijalnog polivaskularnog bolesnika što zahtijeva integrirani pristup prevencije i liječenja aterotromboze (17). Signifikantne aterosklerotske lezije koje su proširene na više vaskularnih područja nose veći rizik rekurentnih simptoma i češće komplikacije. Nažalost, još uvijek nema randomiziranih studija koje kompariraju različite terapijske strategije u polivaskularnih bolesnika. Multiparametrijska procjena oštećenja ciljnih organa mogla bi biti efikasna u optimizaciji sekundarne preventivne strategije u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom (18).

1.2.1 Probir i dijagnoza

Obrada bolesnika počinje s uzimanjem anamestičkih podataka o rizičnim faktorima i poznatim komorbiditetima. Devet je pitanja koje bi liječnik trebao postaviti bolesniku: obiteljska anamneza za kardiovaskularne bolesti, simptomi angine pektoris, intermitentne klaudikacije, eventualno sporo cijeljenje rana na ekstremitetima, bolovi u rukama u naporu posebno ako su vezani za vertiginozne

smetnje, neurološki ispadi, arterijska hipertenzija ili bubrežno zatajenje, postprandijalna abdominalna bol i erektilna disfunkcija. U detaljnom fizikalnom pregledu obavezno je mjerenje krvnog tlaka na obje ruke, auskultacija i palpacija svih relevantnih arterija te pažljiva inspekcija ekstremiteta.

Nekoliko je slikovnih metoda koje se koriste u otkrivanju polivaskularnih bolesnika. Odabir pojedine metode treba se temeljiti na internacionalnim smjernicama koje ističu važnost multidisciplinarne suradnje u skrbi za bolesnika. Digitalna suptrakcijska angiografija, nekadašnji zlatni standard vaskularne dijagnostike, zbog invazivnosti i potencijalnih komplikacija danas je zamijenjen efikasnim neinvazivnim dijagnostičkim metodama i gotovo isključivo se koristi kao dio endovaskularnog zahvata.

Dupleks ultrazvuk (DUS) je široko dostupna metoda za probir i dijagnosticiranje vaskularnih lezija. DUS uključuje B-mode prikaz, pulsirajući dopler, obojani i tzv. *power* dopler s ciljem detekcije i kvantifikacije težine vaskularnih lezija. Korištenje CT angiografije ne preporuča se kao metoda probira zbog ionizirajućeg zračenja, mogućeg nefrotoksičnog učinka kontrasta i nedostatka dokaza o korisnosti CT kao probirne metode. Relativno novija metoda visoke točnosti je MR angiografija, no također zahtijeva primjenu intravenskog kontrasta, znatno je skuplja od DUS-a i često teže dostupna u praksi.

1.2.2 Prognoza polivaskularne bolesti

Više je istraživanja potvrdilo značajno lošiju prognozu polivaskularnih bolesnika. Rekurentni simptomi i komplikacije u bolesnika s jednom od kardiovaskularnih bolesti češći su ako je bolest prisutna i u drugom vaskularnom području. Jednogodišnja incidencija kardiovaskularnog mortaliteta, infarkta miokarda (IM), moždanog udara (CVI), te hospitalizacija zbog aterotrombotskog događaja raste s brojem simptomatskih vaskularnih područja: 12,65%, 21,1% i 26,3% za bolesnike s jedan, dva ili tri simptomatska područja (16). Komparacija polivaskularnih bolesnika s bolesnicima koji imaju bolest jednog vaskularnog područja pokazuje da je trogodišnji vaskularni mortalitet u polivaskularnih bolesnika veći za 4%, a stopa IM, CVI, vaskularnog mortaliteta i hospitalizacija za 15% (19).

PATOS (*Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey*), ispitivanje je dokazalo da je PAB neovisni rizični čimbenik za lošiji ishod nakon akutnog koronarnog ili cerebrovaskularnog događaja. Radilo se o prospektivnom ispitivanju, provedenom u 49 talijanskih centara, koje je obuhvatilo 1769 bolesnika hospitaliziranih zbog akutnog koronarnog sindroma ili akutnog cerebrovaskularnog događaja. Patološki ABI ≤ 0.9 imalo je 29,9% ispitanika s akutnim koronarnim sindromom, te 33,5% ispitanika s akutnim moždanim udarom. U jednogodišnjem praćenju nepovoljan ishod (smrt, rekurentni IM ili CVI) imalo je 10.8% s patološkim ABI, te 5.9% ispitanika s normalnim ABI. Patološki ABI, neovisno o ostalim vaskularnim rizičnim faktorima, nosi dvostruki rizik za ukupni mortalitet, rekurentni infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj (20).

Povezanost PAB-a i povećanog mortaliteta uslijed koronarne ili cerebrovaskularne bolesti objašnjava se hemodinamskim i funkcionalnim promjenama koje su zamijećene u bolesnika PAB-om (21). Naime, PAB može inicirati ili dodatno povećati sistemsku arterijsku krutost što u konačnici dovodi do povećanja sistoličkog i sniženja dijastoličkog tlaka, s posljedičnim nepovoljnim utjecajem na perfuziju miokarda i metaboličke potrebe lijeve klijetke (22, 23).

Neriješeno je pitanje može li identifikacija aterosklerotske bolesti na više vaskularnih područja poboljšati klinički ishod u bolesnika koji su već u sekundarnom prevencijskom programu. Poznate su činjenice o lošijoj prognozi polivaskularnih bolesnika, no još uvijek nema dokaza o poboljšanju prognoze i boljem ishodu u slučaju profilaktičkog invazivnog liječenja (npr. koronarne revaskularizacije). Probir asimptomatske polivaskularne bolesti u bolesnika koji ima kardiovaskularnu bolest bio bi od iznimne važnosti ako bi se nedvojbeno dokazalo da takvi bolesnici trebaju drugačiji pristup liječenja od onog koji je predviđen za kardiovaskularne bolesnike bez polivaskularne bolesti.

No, neinvazivni arterijski biomarkeri mogli bi koristiti u procjeni proširenosti i težine ateroskleroze u pojedinog bolesnika, uz pozitivni utjecaj na suradljivost i motivaciju bolesnika i liječnika u provođenju mjera sekundarne prevencije.

1.3 Vaskularni biomarkeri

Točna procjena kardiovaskularnog rizika temeljni je preduvjet u donošenju pravilnih kliničkih i terapijskih odluka. Razlike između pretpostavljenih i realnih ishoda kardiovaskularnih bolesti nameću potrebu za dodatnom stratifikacijom rizika kako u zdravoj populaciji tako i u sekundarnoj prevenciji.

Pored tradicionalnih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika sve je više dokaza koji ističu vaskularne biomarkere kao neovisne rizične pokazatelje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta (24).

Kritični osvrt neinvazivnih, perifernih (nekoronarnih) vaskularnih biomarkera u primarnoj i sekundarnoj kardiovaskularnoj prevenciji i njihov potencijal integriranja u kliničku praksu objavili su istraživači iz skupine ARTERY (*Association for Research into Arterial Structure and Physiology*) (25). Validacija vaskularnih biomarkera u procjeni KV rizika temelji se na nekoliko karakteristika: dokazana predikcija KV događaja u prospektivnim studijama, pitanje dodatne vrijednosti biomarkera pored tradicionalnih pokazatelja rizika, te klinička korist i dokazi o poboljšanju klinički ishoda u slučaju implementacije biomarkera u praksi. Pored toga, kvalitetan biomarker mora biti jednostavan, jasnog metodološkog konsenzusa, poznatih referentnih vrijednost i dokazane ekonomske opravdanost.

Vaskularni biomarkeri koji ispunjavanju većinu navedenih kriterija su karotidni ultrazvuk, ABI i karotidno-femoralna brzina pulsnog vala (engl. carotid-femoral pulse wave velocity of PWV). Biomarkeri koji djelomično ispunjavaju kriterije su brahio-pedalni PWV, centralni reflektirajući val i C-reaktivni protein. Biomarkeri koji ne zadovoljavaju većinu kriterija su vazodilatacija posredovana protokom FMD (engl. *Flow mediated dilatation*), endotelna periferna arterijska tonometrija, oksidirani lipoprotein male gustoće (LDL) i disfunkcionalni lipoprotein visoke gustoće (HDL).

Za sada nema prospektivnih studija u kojima su mjereni svi validirani vaskularni biomarkeri, niti dokaza da je jedan vaskularni biomarker bolji od ostalih (25).

Dosadašnja saznanja upućuju da bi kombinacija više vaskularnih biomarkera bila korisna u određenim populacijama. Predmet ovog istraživanja je

upravo kombinacija IMT-a i arterijske krutosti u bolesnika s PAB i polivaskularnih bolesnika. U literaturi nema podataka o značenju cIMT i krutosti karotidne arterije u bolesnika s PAB i polivaskularnom bolešću.

1.3.1 Pedobrahijalni indeks

ABI je omjer između sistoličkog tlaka na gležnjevima i sistoličkog tlaka na rukama. Zbog svoje jednostavnosti, neinvazivnosti i pouzdanosti, pedobrahijalni indeks je prva dijagnostička metoda kod sumnje na PAB.

Ideja o povezanosti arterijske bolesti i pada sistoličkog tlaka na ekstremitetima prvi je put opisana 1950. godine. Tada je Travis Winsor uočio da je sistolički tlak na gležnju snižen ukoliko postoje okluzivne promjene na arterijama donjih ekstremiteta (26). Njegova ideja potvrđena je daljnjim istraživanjima pedobrahijalnog indeksa, pa se već od 1970. godine ABI smatra dovoljno pouzdanim testom u dijagnosticiranju, procjeni težine i praćenju PAB-a (27, 28).

Kasnije se pokazalo da je ABI indikator ateroskleroze i na drugim vaskularnim područjima, te da može koristiti kao prognostički marker za buduće kardiovaskularne događaje (29).

U komparaciji s ostalim vaskularnim biomarkerima ABI ima jedinstvenu prednost, jedini je biomarker koji ima dijagnostičku i prognostičku ulogu.

1.3.1.1 ABI kao dijagnostička metoda PAB-a

Mjerenje ABI podrazumijeva mjerenje sistoličkog brahijalnog tlaka na obje ruke, te sistoličke tlakove stražnje tibijalne arterije (ATP) i arterije dorsalis pedis (ADP) na oba gležnja. Pedobrahijalni indeks se iskazuje odvojeno za svaku nogu i niži ABI se uzima kao rezultat za pojedinog bolesnika.

U zdravih osoba, sistolički tlak na nogama veći je nego na rukama. Razlog tome je kombinirani efekt refleksije i amplifikacije pulsnog vala uz izraženiju krutost arterija nogu zbog utjecaja hidrostatskog tlaka. Sistolički tlak u potkoljeničnim arterijama na nivou gležnja u osoba s normalnim protocima obično je za 10-15 mmHg veći od sistoličkog tlaka na brahijalnoj arteriji, stoga je normalan ABI > 1. Pad arterijskog tlaka na nivou gležnja u komparaciji s brahijalnim tlakom (koji zapravo predstavlja centralni aortni tlak) ukazuje na signifikantnu stenozu neke od magistralnih arterija između aorte i gležnja. Patološkim nalazom smatra se vrijednost ABI ≤ 0.9 (30).

U praksi se primjenjuje nekoliko neinvazivnih metoda detekcije protoka i mjerenja ABI, a najbolju reproducibilnost pokazala je metoda s korištenjem sonde kontinuiranog doplera (31).

Više istraživanja je pokazalo vrlo dobru osjetljivost i specifičnost ABI u dijagnosticiranju PAB. U komparaciji s angiografijom senzitivnost ABI u detekciji 50% stenoze arterija donjeg ekstremiteta je 90%, a specifičnost više od 95% (1, 32, 33). Vrijednosti ABI koreliraju s težinom PAB-a. Normalne vrijednosti ABI smatraju se u rasponu od 0,9 do 1,3, blaga PAB podrazumijeva ABI od 0,7 do 0,9 dok vrijednosti ABI od 0,40 do 0,69 ukazuju na srednje tešku ishemiju. Bolesnici s blagom i srednje teškom ishemijom obično imaju intermitentne klaudikacije. ABI < 0,4 marker je teške ishemije noge i takvi bolesnici često imaju bolove u mirovanju ili druge znakove kritične ishemije (30). ESC smjernice upozoravaju na visoki rizik od amputacije kada je ABI < 0,5 (1).

Dokazana je i pozitivna uloga pedobrahijalnog indeksa u praćenju bolesnika nakon kirurške ili endovaskularne revaskularizacije noge. Pad vrijednosti ABI za više od 0,15 u kontrolnom intervalu smatra se signifikantnim i ukazuje na vjerojatnu restenozu premosnice ili progresiju bolesti na nativnim arterijama (34, 35). Iako su koncept i izvođenje ABI u osnovi jednostavni, nekoliko je dilema koji zahtijevaju dodatna objašnjenja.

1.3.1.1.1 Razlike između standardnih i alternativnih vrijednosti ABI

Kako kod izračuna ABI u pojedinog bolesnika imamo šest izmjerenih vrijednosti sistoličkog tlaka (dva na rukama i četiri na gležnjevima), više je mogućnosti dobivanja krajnjeg rezultata. Standardni pedobrahijalni indeks prema aktualnim smjernicama računa se na način da se uzimaju veće vrijednosti kako brahijalnog tlaka tako i veća vrijednost tlaka na gležnju (31).

Razlog zašto se koriste veće vrijednosti brahijalnog tlaka jednostavno je objasniti činjenicom da se na taj način sprječava neadekvatan izračun ABI u onih bolesnika koji imaju na ruci stenozu potključne ili pazušne arterije i posljedično niži brahijalni tlak. Sa standardnim ABI dobiva se informacija o najvećem perfuzijskom tlaku u nozi i možemo zaključiti da se na taj način bolje procjenjuje funkcijski aspekt PAB. Također, uporabom standardnog ABI i većih vrijednosti

tlaka na gležnjevima izbjegava se i "predijagnosticiranje" PAB. No, kod standardnog izračuna, ispitanik može imati normalnu vrijednosti ABI uz izoliranu tibijalnu bolest, koja ne mora biti simptomatična. Na temelju saznanja o jednožilnoj koronarnoj bolesti te ulozi stupnja stenoze u predikciji rupture plaka pojedini autori ističu kao se i jednožilna bolest ekstremiteta ne bi trebala zanemariti, što se može dogoditi kod standardnog izračuna ABI (36, 37).

Zadnjih desetak godina predmet valorizacije je alternativna metoda izračuna ABI. Kod računanja alternativnog ABI u brojniku omjera uzima se niža vrijednost arterijskog tlaka na gležnju. Pored veće senzitivnosti u otkrivanju PAB, alternativni ABI se pokazao i kao bolji prediktor budućih kardiovaskularnih događaja (38-40).

AtheroGene studija je prvo istraživanje koje je uspoređivalo standardni i alternativni ABI u kontekstu kardiovaskularne prognoze. Prevalencija PAB u navedenoj studiji je bila 25% prema standardnom ABI, a prema alternativnom 36%. U periodu praćenja od 6,6 godina učestalost kardiovaskularnog mortaliteta, infarkta miokarda i moždanog udara bila je podjednaka u PAB bolesnika neovisno o metodi izračuna ABI (25% nasuprot 28%) (38). Slične rezultate imali su Nead i suradnici na uzorku od 1413 ispitanika. U periodu praćenja od 5 godina dokazali da su da je rizik ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta signifikantno veći ne samo u PAB bolesnika definiranih sa standardnim ABI< 0,9, već i kod onih ispitanika koji su samo na temelju alternativnog ABI klasificirani u PAB skupinu (39). Ovi rezultati potaknuli su pitanje treba li koristiti alternativni izračun u slučaju kada se ABI koristi kao biomarker kardiovaskularnog rizika.

Zaključno, iako je zabrinutost zbog predijagnosticiranja PAB i trošenja resursa opravdana u slučaju implementacije alternativnog ABI u široku praksu, ne smije se zanemariti potencijalna korist od identifikacije rizičnih pojedinaca u ranijoj fazi aterosklerotske bolesti.

1.3.1.1.2 Značenje graničnih vrijednosti ABI

Za postavljanje dijagnoze PAB većina vaskularnih laboratorija, sukladno smjernicama, koristi vrijednost ABI od 0,9 i niže. Zbog hemodinamski uvjetovanih razlika između tlaka u normalnim arterijama nogu i centralnog tlaka, zaista

normalne vrijednosti ABI su one iznad 1,10 (41). Kako je ABI kontinuirana varijabla koja ukazuje na težinu okluzivne bolesti, granična vrijednost od 0,9 zapravo je arbitražna. U prilog odabranoj, graničnoj vrijednosti ABI od 0,9 jest vrlo dobar omjer senzitivnosti i specifičnosti za angiografski signifikantnu PAB (42). Drugi razlog je činjenica da zbog fizioloških varijacija sistoličkog tlaka možemo ponekad i u zdravih ispitanika izmjeriti nešto niže vrijednosti tlaka na gležnjevima. Poznato je da respiratorne faze moduliraju krvni tlak u sisavaca i da je kod zdravih osoba dokazan pad sistoličkog tlaka za 3% u inspiriju (43). Respiratorne faze nisu kontrolirane tijekom mjerenja ABI i moguće je da se sistolički tlak na gležnju izmjeri tijekom ekspirija, a sistolički brahijalni tlak u inspiriju. Ovakve fiziološke varijacije mogu biti kontrolirane samo sinkronim mjerenjem tlakova na gležnju i ruci, što je nepraktično i ne navodi se u relevantnim smjernicama. Također, tehničke greške kao što je brza deflacija orukvica mogu dati lažno nižu vrijednost tlaka na gležnju (30).

Nasuprot ovim argumentima koji podržavaju graničnu vrijednost ABI od 0,90, neki autori raspon ABI od 0,9 do 1,1 definiraju kao subnormalan i dijele ga na granične i niže normalne vrijednosti.

MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) ispitivanje na 6.814 osoba u dobi od 45 do 84 godina je pokazalo da ispitanici s graničnim vrijednostima ABI (od 0,90 do 1,00) i niže normalnim vrijednostima (ABI 1,01 do 1,10) imaju veću prevalenciju koronarne i karotidne subkliničke ateroskleroze od ispitanika s ABI 1,10 do 1,30 (33). Osim povezanosti s većim kardiovaskularnim rizikom, subnormalni ABI ukazuje i na funkcijska ograničenja i narušenu kvalitetu života. WALCS (*Walking and Leg Circulation Study*) ispitivanje je pokazalo da ispitanici sa subnormalnim ABI u petogodišnjem praćenju pokazuju progresivni pad funkcijskog kapaciteta i lošiju pokretljivost (44).

Osobama sa subnormalnim ABI u mirovanju treba ponoviti ABI nakon testa opterećenja, koji u 50% ispitanika rezultira značajnim padom ABI (45).

Važno je imati naumu da ABI ≤ 0,9 ipak nije binarni marker za dijagnozu PAB-a, te da se granične vrijednosti trebaju sagledati u kontekstu kliničke slike i vjerojatnosti da neki ispitanik ima PAB.

1.3.1.1.3 ABI u specifičnim skupinama bolesnika

Određeni broj bolesnika ima vrlo visoke vrijednosti ABI (ABI > 1,4). Radi se najčešće o bolesnicima visoke životne dobe, sa šećernom bolesti ili kroničnim bubrežnim zatajenjem koji imaju kalcificirane, nekompresibilne arterije. U 5-10% bolesnika sa šećernom bolesti vrijednosti tlaka na gležnjevima su nemjerljivo visoke i ABI se ne može izračunati (46).

Vaskularne kalcifikacije ne znače nužno da je prisutna i okluzivna lezija, premda ova dva entiteta često koegzistiraju. U takvim slučajevima ABI nije dovoljno pouzdan i primjenjuju se drugi neinvazivni testovi. Kako digitalne arterije obično nisu zahvaćene mediosklerozom, preporuča se mjerenje indeksa tlaka nožnog palca -TBI (engl. toe-brachial index). Vrijednosti TBI < 0,7 su patološke. Pored TBI, u evaluaciji bolesnika kod kojih je ABI nepouzdan koristimo se pletizmografijom i analizom morfologije doplerskog spektra (1).

Primjenom ovih alternativnih testova u osoba s kalcificiranim arterijama i visokim ABI pokazalo se da njih 60-80% ipak ima okluzivnu PAB (47, 48). Ovi rezultati su sukladni s poznatom činjenicom da je ABI > 1.40 povezan s visokim kardiovaskularnim rizikom, a Suominen i suradnici su dokazali da je upravo PAD neovisni rizični čimbenik povećanog ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta u osoba s visokim ABI (48).

1.3.1.2 ABI kao arterijski biomarker i prognostički parametar

ABI ima niz osobina kvalitetnog kardiovaskularnog biomarkera. Pokazatelj je specifične patologije (sistemske ateroskleroze) jer je kumulativna prevalencija neaterosklerotski uzrokovanog nižeg ABI-a (npr. vaskulitis) vrlo niska. Za razliku od ostalih vaskularnih biomarkera, jedini se koristi i kao dijagnostičko sredstvo u postavljenju dijagnoze PAB donjih ekstremiteta. Mjerenje ABI-ja je standardizirano, uz definiranu referentnu granicu ≤ 0,9. Serija prospektivnih, epidemioloških studija potvrđuje da je patološki ABI prediktor ukupnog mortaliteta i kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta. Što je niži ABI to je veći rizik ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta (49, 50).

Meta analiza 7 ispitivanja i ukupno 28.679 ispitanika potvrđuje snažnu povezanost sniženog ABI i loše kardiovaskularne prognoze (51). Kako ABI ima i

dijagnostičku ulogu, patološke vrijednosti ABI u nekog pojedinca mogu značajno promijeniti procijenjeni KV rizik i utjecati na preporučenu terapiju. ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) studija je pokazala skromno poboljšanje predikcije rizika ukoliko se ABI pridodao Framingham Risk Score-u (FRC). Dva su značajna prigovora na rezultate ARIC ispitivanja. Prvo je korištenje oscilometrijske metode koja ima značajno lošiju reproducibilnost od mjerenja ABI s dopler sondom. Druga mana ovog ispitivanja je mjerenje ABI samo na lijevoj nozi, čime se zasigurno podcijenila prevalencija PAB u ispitivane populacije (52) .

ABI collaboration meta analiza s podatcima više od 48.000 ispitanika u 16 ispitivanja pokazuje da je ABI < 0,9 povezan s većim rizikom mortaliteta (hazard ratio HR 3,33 za muškarce i 2,71 za žene). Zamijećeno je da rizik mortaliteta i kardiovaskularnih događaja raste kada ABI pada ispod 1,10 no ta povezanost je snažnija kada je ABI < 0,9. Osobe koje su imale ABI između 1,10 i 1,40 najmanjeg su rizika za kardiovaskularne događaje. Dodatno je analizirana uloga ABI u predikciji KV događaja povrh FRS. Za razliku od ARIC studije ova meta analiza pokazuje značajniju ulogu ABI u rekvalifikaciji KV rizika. Tako je kombiniranjem ABI s FRS u drugu kategoriju rizika rekvalificirano 19% muškaraca i 36% žena, a C indeks je blago porastao u muškaraca i značajno u žena (NRI 4.3% za muškarce, 9.6% za žene) (53).

Nova istraživanja su potrebna koja bi potvrdila da implementacija ABI i potom sukladne terapija doista poboljšava prognozu ispitanika.

POPADAD (*The prevention of progression of arterial disease and diabetes*) studija provedena u asimptomatskih dijabetičara s ABI < 1,0 nije dokazala superiornost aspirina naspram placeba u smanjenju mortaliteta ili kardiovaskularnih događaja (54).

NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) ispitivanje pak potvrđuje bolju prognozu ispitanika s ABI < 0,9 koji uzimaju barem dva od tri kardioprotektivna lijeka (antiagregacijski lijek, ACE inhibitor ili statin) (55).

Individualne promjene ABI u jednom ispitivanju pokazale su da je pad ABI za barem 0,15 u trogodišnjem praćenju povezan s 2,4 puta većim rizikom ukupnog mortaliteta, te 2,8 puta većim rizikom KV mortaliteta (56). Ipak,

promjene ABI u pojedinca sporo napreduju, stoga ABI nije dovoljno senzitivan da bi se koristio kao surogatni marker KV ishoda u farmakološkim ispitivanjima.

Prema aktualnim smjernicama ESH/ESC o liječenju hipertenzije, ABI se preporuča u otkrivanju PAB u bolesnika s arterijskom hipertenzijom (klasa IIA/ preporuka B) (57).

ESC smjernice o KV prevenciji savjetuju napraviti ABI u asimptomatskih osoba s intermedijarnim rizikom (klasa IIA/ preporuka B) (58). ACC/AHA smjernice navode da je ABI preporučeno napraviti kada na temelju kvantitativne procjene rizika terapijska odluka nije jasna (59).

1.3.2 Debljina intima medija

Pojedine slikovne metode, koje imaju adekvatnu rezoluciju, mogu detektirati i kvantificirati strukturne promjene arterijske stijenke.

Ultrazvučno mjerenje IMT-a prvi je put opisano 1986. godine. Tada su Pignoli i suradnici dokazali da nema značajne razlike između mjerenja IMT-a pomoću B-mode ultrazvuka i patohistološkog mjerenja IMT-a. Njihovo ispitivanje napravljeno je na uzorcima humane aorte i zajedničke karotidne arterije (60).

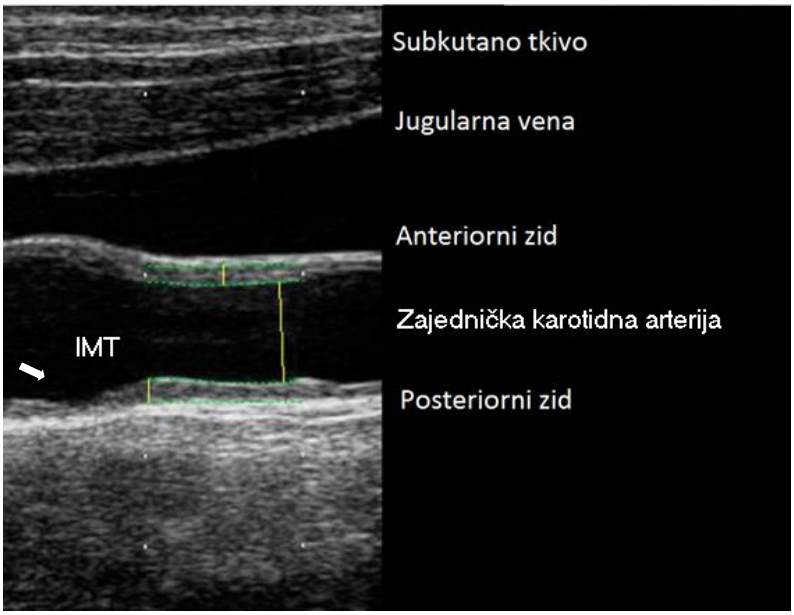
S vremenom je karotidni IMT postao etablirani surogatni marker ateroskleroze (61-64). IMT se danas može izmjeriti pomoću ultrazvuka i magnetske rezonance. Vrijednosti IMT-a mjerene magnetskom rezonancom podudarne su s ultrazvučnim mjerenjima, no obzirom na dostupnost ultrazvuka i manje troškove danas je u široj primjeni ultrazvučno mjerenje IMT-a (65).

Koncept prema kojem je IMT rezultat kumulativnog efekta različitih poznatih i nepoznatih čimbenika rizika kojima je pojedinac tijekom života izložen, uklapa se u napore istraživača čiji je cilj unapređenje aktualnih modela procjene kardiovaskularnog rizika. Tako se od 2000. godine u pojedinim smjernicama karotidni ultrazvuk navodi kao sigurna, neinvazivna metoda koja može pridonijeti boljoj procjeni rizika pogotovo u asimptomatskih osoba s intermedijarnim KV rizikom (58, 66).

Metoda mjerenja IMT temelji se na ultrazvučnom B-prikazu visoke rezolucije. Koriste se linearne ultrazvučne sonde, frekvencije 5-15 MHz.

Karakterističan uzorak IMT-a na dvodimenzionalnom uzv. prikazu čine dvije paralelne ehogene linije, odvojene s hipoehogenim prostorom. Unutarnja ehogena linija odgovara granici lumen-intima, a vanjska ehogena linija granici medija-adventicija. Mjerenje IMT-a tradicionalno se radi u longitudinalnoj osi, u kojoj se jasno prikazuje anteriorni (površniji) i posteriorni (udaljeniji) zid arterije**.** Zbog tehničkih i akustičnih poteškoća koje se javljaju prilikom mjerenja IMT-a anteriornog zida, smatra se da su mjerenja na posteriornom zidu preciznija (67, 68).

Slika 1 *Primjer prikaza karotidne debljine intima medija*



Mannheim Carotid Intima-Media Thickness konsenzus iz 2012. godine detaljno opisuje standardizirani protokol slikovnog prikaza i analize karotidnog IMT-a pomoću UZV-a visoke rezolucije (69). Poštivanje standardiziranog protokola omogućava visoku kvalitetu pohranjene slike, mogućnost kontrolnog mjerenja IMT-a i jednostavnu razmjenu podataka u multicentričnim studijama.

Reproducibilnost mjerenja IMT-a ovisi o segmentu površinske arterije na kojem su mjerenja napravljena. Zbog tortuoziteta arterija, konstitucije vrata i češće pojave plakova adekvatan prikaz i mjerenje IMT-a često je teže na unutarnjoj karotidnoj arteriji i karotidnom bulbusu nego na zajedničkoj karotidnoj arteriji. Studije koje su rezultate mjerenja iskazivale kao srednju i maksimalnu

vrijednost IMT-a, pokazuju da manju varijabilnost ima srednja vrijednosti IMT-a (70).

Preciznost mjerenja ovisi i o dobi populacije. U starijih od 55 godina zaokruživanje srednje vrijednosti IMT-a na red veličine 0,1 mm ne dovodi do promjene kategorije kardiovaskularnog rizika prema podacima iz ARIC studije. Drugačija je situacija s mlađom populacijom. U mlađih od 30 godina promjena IMT za samo 0,05 mm može žensku osobu svrstati iz niskog u kategoriju visokog kardiovaskularnog rizik (71).

1.3.2.1 IMT u asimptomatske populacije

Primijećene razlike u debljini intima medija kod zdrave populacije povezane su sa životnom dobi, spolom, kardiovaskularnim rizičnim faktorima, ali i različitim protokolima mjerenja. Vrijednosti IMT-a progresivno rastu s godinama i generalno su veće u muškaraca.

Medijan IMT-a u svih dobnih skupina istraživanih u ARIC studiji bio je između 0,5 i 1 mm. Analize sugeriraju da zdrava osoba dostiže IMT vrijednost od 0,78 mm u dobi od 76 godina (62). Iako s porastom IMT-a raste i CV rizik, prihvaćeno je da su vrijednosti IMT > 0,9 mm patološke (58).

IMT je veća na karotidnoj bifurkaciji nego u zajedničkoj karotidnoj arteriji, dok su vrijednosti mjerene na unutrašnjoj karotidnoj arteriji varijabilnije. IMT karotidne bifurkacije povećava se svake godine za 0,015 mm u žena i 0,018 mm u muškaraca. Kod unutrašnje karotidne arterije godišnje povećanje IMT u žena je 0,01 mm, a u muškaraca 0,014 mm. Mjerenja IMT-a u zajedničkoj karotidnoj arteriji nisu pokazala značajne razlike među spolovima i godišnje povećanje iznosi 0,01 mm (72).

No, IMT nije samo mjera rane ateroskleroze već je također i odraz hipertrofije/hiperplazije glatkih mišićnih stanica medije što može biti povezano s genetskim čimbenicima, arterijskom hipertenzijom i starenjem. Stoga je za kliničku korisnost IMT-a iznimno bitno definiranje normalnih vrijednosti IMT-a u općoj populaciji. Vrijednosti IMT-a veće ili jednake 75-oj percentili za ispitanikovu dob, spol i rasu indikativne su za povećani kardiovaskularni rizik te mogu upućivati na potrebu za agresivnijim liječenjem (13).

1.3.2.2 IMT u epidemiološkim i intervencijskim studijama

Brojna istraživanja dokazala su povezanost IMT-a s tradicionalnim rizičnim čimbenicima, s aterosklerozom drugih vaskularnih područja, te s pojavom kardiovaskularnih incidenata neovisno o drugim rizičnim čimbenicima.

Tri velika epidemiološka ispitivanja istraživala su povezanost karotidnog IMT-a i kardiovaskularnih bolesti, te vrijednost karotidnog IMT-a kao nezavisnog prediktora budućih kardiovaskularnih događaja. Studije ARIC (62) i CHS (engl. *Cardiovascular Health Study*) (64) provedene su u SAD, a RS (*Rotterdam Study*) u Nizozemskoj (63).

ARIC studija obuhvatila je 15.796 odraslih asimptomatskih osoba u periodu praćenja od 4 do 7 godina. Rezultati su potvrdili da je karotidni IMT neovisan prediktor koronarne bolesti, a sama metoda visoko reproducibilna, jednostavna i neinvazivna. Prema ARIC studiji povećanje karotidnog IMT-a u asimptomatskih osoba za 0,2 mm povećava relativni rizik od infarkta miokarda (IM) za 33% te cerebrovaskularnog inzulta (CVI) za 28% (62).

CHS studija istraživala je karotidni IMT u populaciji starijoj od 65 godina bez znakova kardiovaskularnih bolesti. U studiju je bilo uključeno 5116 ispitanika, a medijan praćenja je bio oko 6 godina. Rezultati su pokazali da i u toj dobnoj skupini relativni rizik od IM i CVI raste s povećanjem karotidnog IMT-a. Vrijednosti karotidnog IMT-a svih ispitanika grupirane su u kvintile. Sedmogodišnji rizik za IM ili CVI u ispitanika čije su vrijednosti IMT-a pripadale u petu kvintilu bio je veći od 25%, dok je kod ispitanika sa karotidnim IMT-om prve kvintile bio manji od 5% (64).

U Rotterdam studiji medijan praćenja ispitanika bio je 2,7 godina. Na uzorku od oko 8.000 ispitanika starijih od 55 godina, dokazana je povezanost karotidnog IMT-a i cerebrovaskularnog inzulta, infarkta miokarda, angine pektoris, intermitentnih klaudikacija i esencijalne hipertenzije. Relativni rizik za CVI uz povećanje karotidnog IMT-a za vrijednost standardne devijacije (0,163 mm) bio je 1,41 (63).

Mjerenje karotidnog IMT-a također se koristi u evaluaciji efikasnosti različitih "anti-aterosklerotskih" postupaka. Najčešće se IMT koristio u

intervencijskim studijama koje procjenjuju efekt primjene statina i antihipertenziva.

SECURE (*Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E*) ispitivanje je pokazalo da ramipril značajno smanjuje progresiju karotidnog-IMT-a, dok vitamin E nije imao efekta na IMT (74).

U KAPS (*Kupio Atherosclerosis Prevention Study*) ispitivanju analizirana je trogodišnja efikasnost primjene pravastatina u muškaraca s hiperkolesterolemijom. Pokazalo se da je progresija zadebljanja IMT-a značajno manja u ispitanika koji su uzimali pravastatin za razliku od placebo skupine. Od 4 karotidna segmenta, najosjetljiviji parametar praćenja je bio IMT zajedničke karotidne arterije (75).

METEOR (*Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin*) ispitivanje istraživalo je kada se najranije mogu detektirati signifikantne razlike u progresiji IMT-a nakon uvođenja statina. Utvrđeno je da ispitanici koji su uzimali 40 mg rosuvastatina nakon 12 mjeseci imaju signifikantno manju stopu progresije IMT-a nego placebo skupina (76).

Meta analiza osam relevantnih studija objavljena 2007. godine pokazuje da je karotidni IMT snažan prediktor budućih kardiovaskularnih događaja, no povezanost IMT-a i relativnog rizika za nepovoljne vaskularne događaje ipak nije linearna (77).

1.3.2.3 IMT i stratifikacija kardiovaskularnog rizika

Donosi li IMT značajnu dodanu vrijednost u procjeni rizika i postoji li mjerljiva zdravstvena korist, pitanja su na koja još nemamo jednoznačan odgovor.

U spomenutom ARIC ispitivanju IMT je poboljšao klasifikaciju rizika u 7,1% svih ispitanika, te u 16,7% ispitanika intermedijarnog rizika (78).

Slične rezultate pokazuje i IMPROVE (*Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population)* studija u 3.703 asimptomatskih ispitanika s tri ili više

rizičnih faktora. Uključivanje IMT-a u procjenu kardiovaskularnog rizika rezultiralo je točnom reklasifikacijom 10,5% ispitanika (79).

2012. godine objavljene su dvije meta analize koje analiziraju ova aktualna pitanja (80, 81). Rezultati ukazuju da je dodatna vrijednosti IMT u procjeni kardiovaskularnog rizika mala i ne treba je koristiti u svih. Kvalitetnija rekvalifikacija pomoću IMT-a u općoj populaciji je 0,8%, dok je u osoba s intermedijarnim rizikom ipak bila bolja i iznosila 3,6% (80).

Povezanost apsolutne vrijednosti IMT-a i kardiovaskularnog rizika bolje je dokumentirana od povezanosti progresije IMT-a u pojedinca i kardiovaskularnog rizika. Iako je MESA studija 2011. godine pokazala povezanost progresije IMT-a i moždanog udara, prema PROG-IMT meta-analizi povezanost između progresije IMT-a i kardiovaskularnog rizika u općoj populaciji ostaje nedokazana (81, 82).

Sukladno tome serijsko praćenje progresije ili regresije IMT-a u rutinskoj kliničkoj praksi zasada se ne preporuča (13). Unatoč ograničenjima i nedostatcima, mjerenjem IMT mogu se dobiti korisne informacije kako kod zdrave tako i kod populacije s visokim kardiovaskularnim rizičnim profilom. Broj objavljenih publikacija o IMT-u u 2009. godini, njih više od 600, potvrđuje da je IMT nezaobilazan čimbenik u kliničkom istraživanju ateroskleroze (83).

U aktualnim ESC smjernicama navodi se da karotidni ultrazvuk može pridonijeti boljoj procjeni rizika u asimptomatskih odraslih osoba, s intermedijarnim kardiovaskularnim rizikom (razred preporuke IIa, razina dokaza B) (58).

1.3.2.4 IMT i periferna arterijska bolest

Nekoliko populacijskih ispitivanja dokazalo je povezanost između periferne arterijske bolesti i karotidnog IMT (cIMT).

Veliko istraživanje na 15.800 ispitanika (ARIC) u dobi 45-64 godine dokazalo je povezanost cIMT i simptomatske PAB. Ispitanici s preboljelim IM imali su 10% veću vrijednost cIMT, dok su ispitanici sa simptomatskom PAB imali 19% veće vrijednosti IMT (84).

Zanimljive podatke pokazuje EAS studija (*Edinburgh artery study).* U tom ispitivanju dokazala se povezanost cIMT ne samo sa simptomatskom već i asimptomatskom PAB. Od 1.106 ispitanika u dobi od 60-80 godina, 198 ispitanika je imalo patološki ABI (≤ 0,9) i signifikantno veće vrijednosti cIMT od ostale populacije (0,87±0,04 mm vs 0,80±0,02 mm, P ≤ 0.01). 122 ispitanika imalo je intermitentne klaudikacije, a usporedba s asimptomatskom populacijom također je pokazala značajno veće vrijednosti cIMT u simptomatske PAB (0,90±0,05 mm naspram 0,81±0,02 mm, P ≤ 0,01). Kako je udio ispitanika s teškom karotidnom aterosklerozom (IMT > 2 m) bila mala (1,2%), autori zaključuju da su i manje izražene promjene cIMT-a bile su povezane s razvojem periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta (85).

Nadalje, prema rezultatima Rotterdam studije, na 970 ispitanika starijih od 55 godina, vrijednost c IMT ≥ 0,89 mm snažno je povezana s prevalencijom PAB uz omjer rizika (OR) 2,8 (95% CI: 1,8 do 4,4) (86).

1.3.3 Krutost arterijske stijenke

Za razliku od IMT-a koja je morfološka karakteristika, arterijska krutost opisuje mehanička svojstva arterije. Mehaničko ponašanje velikih arterija je kompleksno, s nelinearnim visko - elastičnim svojstvima i snažnim mehanizmima adaptacije. Arterijska krutost je rezultat interakcije strukturnih dijelova arterija i dinamičkih sila koje utječu na vaskularni tonus. Bazična istraživanja pokazuju da je mehanizam arterijske krutosti povezan s endotelnom disfunkcijom, upalom, određenim genetskim predispozicijama te promjenama strukture i funkcije vaskularnih glatkih mišićnih stanica (87).

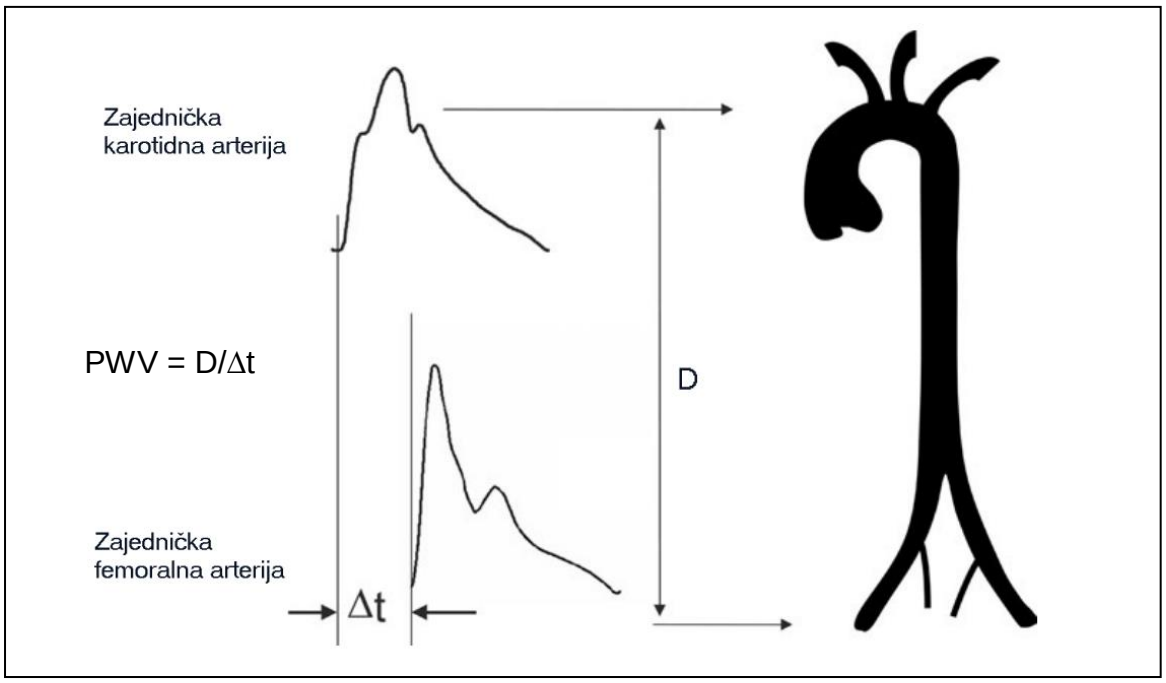
Povećanje krutosti arterija dijelom je fiziološki proces, neodvojiv od starenja, no kardiovaskularni rizični čimbenici dodatno ga ubrzavaju. Arterije ne predstavljaju samo pasivne cijevi kojima protječe krv, već imaju aktivnu ulogu transmisije pulsirajuće energije koja je generirana kontrakcijama miokarda s krajnjim rezultatom održavanja kontinuiranog protoka u kapilarama.

Zahvaljujući anatomiji arterijskog sustava pulsirajuća energija, odnosno pulsni val, reflektira se na brojnim arterijskim bifurkacijama i zavojima. Na taj način se limitira prijenos pulsirajuće energije u mikrocirkulaciju. Normalne arterije zbog svojih strukturnih razlika i omjera elastina i kolagena imaju različiti stupanj

krutosti. Najelastičnije su centralne arterije poput aorte i karotida, a elasticitet arterija se smanjuje s udaljenošću od srca. Refleksija pulsnog vala nakon svake kontrakcije miokarda može imati povoljan efekt, što ovisi u kojem dijelu srčanog ciklusa se dogodi refleksija. U normalno elastičnoj aorti tlak pulsa putuje normalnom brzinom, reflektira se na periferiji i vraća prema srcu u dijastoli, posljedično se poveća dijastolički tlak i perfuzija miokarda. U aorti koja gubi elastična svojstva i postaje rigidnija tj. kruća, pulsni val putuje brže, s posljedicom ranije refleksije vala u vrijeme kasne sistole što dovodi do povećanja sistoličkog krvnog tlaka, većeg tlačnog opterećenja srca, te sniženja dijastoličkog tlaka (88). Drugi nepovoljni efekt poremećenog gradijenta krutosti je prenošenje pulsirajuće energije u mikrocirkulaciju. Ovakav poremećaj dovodi do intermitentnog protoka u mikrocirkulaciji, skraćuje se vrijeme razmjene tvari u kapilarama što nepovoljno utječe na metaboličke procese. Na taj način povećana krutost arterija i povećani tlak pulsa dovode do negativnog strukturnog i funkcijskog remodeliranja mikrocirkulacije (89).

Ne postoji jedinstvena mjera arterijske krutosti. Arterijska krutost je kvalitativan pojam kojeg možemo kvantificirati s više mjerljivih varijabli poput popustljivosti arterija, elastičnog modula, brzine pulsnog vala, augmentacijskog ili beta (ß) indeksa. Osim toga, sve navedene varijable mogu se mjeriti na centralnim ili perifernim arterijama. U literaturi nailazimo na različite stavove o korisnosti nekih modela i tehnika procjene arterijske krutosti. Prema sadašnjim saznanjima, zlatni standard je aortna krutost, iskazana karotidno-femoralnom brzinom pulsnog vala (PWV od engl. pulse wave velocity), Slika 2 (57).

Slika 2 *Mjerenje karotidno- femoralne brzine pulsnog vala.*



Modificirano prema: Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness. European Heart Journal, 2006 (88)

Karotidno-femoralni PWV je omjer između dužine aorte (prijeđeni put) i tranzicijskog vremena (vrijeme koje pulsni val prijeđe od karotidne do femoralne arterije). Različitim vrstama uređaja bilježe se pulsni valovi nad karotidnom i femoralnom arterijom, a metrom se izmjeri udaljenost od jugulума do simfize, što predstavlja dužinu aorte. Metoda je prihvaćena kao jednostavna, neinvazivna i reproducibilna, no ograničenja su se pokazala kod ispitanika s izraženom abdominalnom debljinom, gdje su moguće netočnosti u mjerenju karotidno-femoralne dužine (88).

Problem na koji nailazimo kod mjerenja karotidno-femoralnog PWV u bolesnika s PAB je značajna mogućnost lažno niskih vrijednosti PWV. Razlog tome su aortoilijačne opstruktivne lezije zbog kojih dolazi do kašnjenja pulsnog vala i posljedično nižih vrijednosti PWV. Ovaj fenomen još je izraženiji kod metoda koje obuhvaćaju duži segment arterijskog stabla, poput brahio-pedalnog PWV (engl. brachial - ankle PWV) (23). Iz tog razloga, za naše istraživanje arterijske krutosti u PAB bolesnika odabrali smo ultrazvučnu Echo-tracking metodu lokalne krutosti na karotidnoj arteriji.

1.3.3.1.1 Echo tracking metoda procjene arterijske krutosti

Echo-tracking je metoda određivanja arterijske krutosti pomoću visokorezolucijskog ultrazvuka s dodatkom radio frekventnog područja. Praćenjem gibanja arterijske stijenke tijekom kardijalnih ciklusa prikupljaju se podaci o deformaciji arterijske stijenke ovisno o pulsnom valu, te se iz dobivenih podataka izračunavaju parametri krutosti. Ovom metodom se mogu analizirati sve arterije dostupne visokofrekvencijskoj ultrazvučnoj linearnoj sondi. Arterije se vizualiziraju u longitudinalnom presjeku, a svaki zapis sadrži 5 -15 kardijalnih kontrakcija. Podaci o promjenama promjera arterije prenose se u interno računalo ultrazvučnog aparata. Istovremeno se tlako mjeraćem izmjeri brahijalni tlak, te se iz podataka o minimalnom i maksimalnom promjeru arterije i vrijednosti krvnog tlaka, automatski izračuna pet pokazatelja krutosti:

ß - beta, beta indeks

ß = ln (Ps/Pd) / [(Ds-Dd) /Dd]

PWV - ß; brzina pulsnog vala u jednoj točki (m/s)

PWV-ß = $\sqrt{(ß \cdot Ps/2 \cdot \rho)}$

Ep - Elastični modul (kPa)

Ep = (Ps – Pd) / [(Ds – Dd) /Dd]

AC - Arterijska popustljivost (mm^2/kPa)

AC = π (Ds·Ds – Dd·Dd) / [4·(Ps – Pd)]

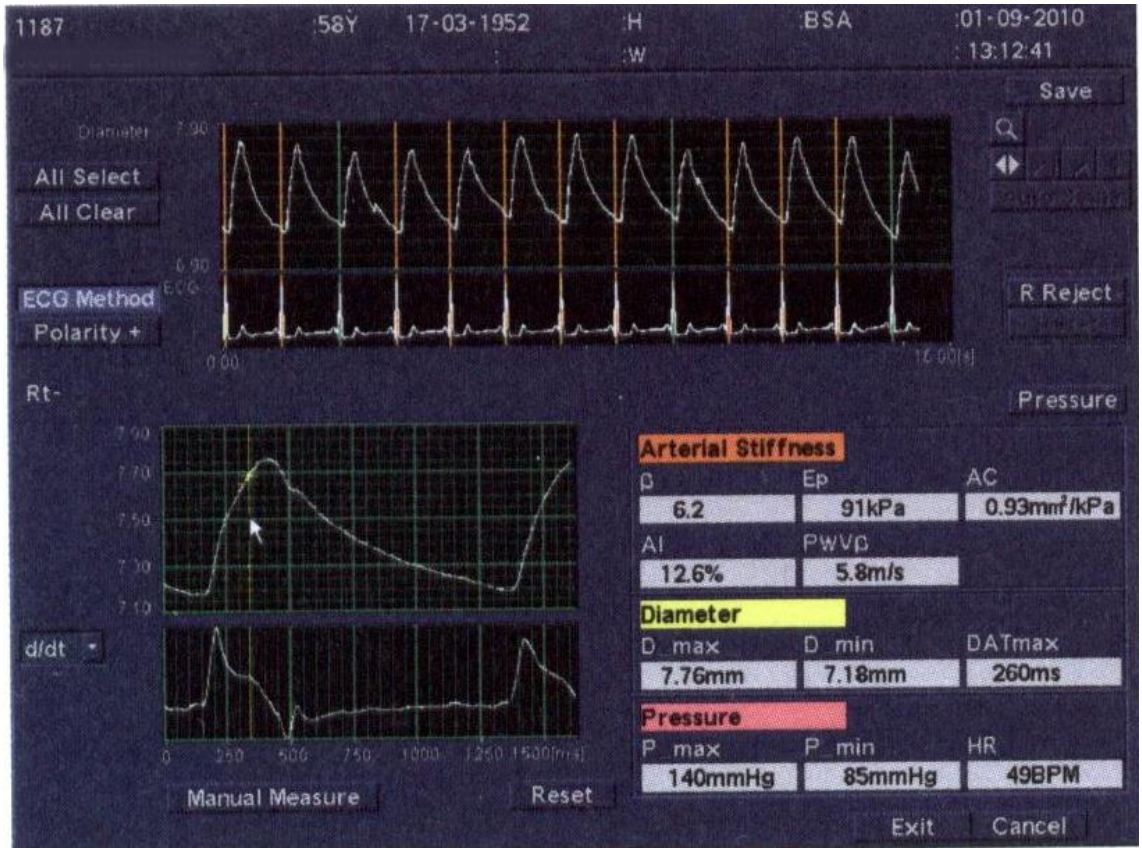
AI - Augmentacijski indeks (%)

AI = [∆P/(Ps-Pd)]·100

gdje je:

ln - prirodni logaritam, Ps - sistolički krvni tlak, Pd - dijastolički krvni tlak, Ds - sistolički dijametar arterije, Dd - dijastolički dijametar arterije, ρ - gustoća krvi (1,050 kg/m^3).

Slika 3 *Mjerenje lokalne arterijske krutosti: Echo -tracking*



ß indeks je logaritam omjera sistoličkog i dijastoličkog tlaka prema relativnoj promjeni dijametra arterije. Razvijen je sa svrhom smanjenja utjecaja krvnog tlaka na mjerenje krutosti i sve se češće navodi kao relevantna mjera lokalne arterijske krutosti (90, 91). Elastični modul je omjer pulsnog tlaka i relativne promjene dijametra. Označava porast arterijskog tlaka koji je potreban za teoretsko 100% povećanje dijametra arterije. Što je Ep veći, veća je arterijska krutost. Lokalni PWV-ß mjera je lokalne brzine pulsnog vala, ovisi o ß indeksu. Arterijska popustljivost (AC) označava volumen krvi koji arterija može preuzeti u odnosu na promjene dijametra arterije i tlaka. Augmentacijski indeks (AI) je mjera pojačanja centralnog aortnog tlaka zbog refleksije pulsnog vala. Primjer dobre elastičnosti arterije je negativan AI ako je reflektirajući pulsni val niži od početnog pulsnog vala, dok je u starije populacije AI obično pozitivan što se događa kada je reflektirajući pulsni val veći od početnog pulsnog vala.

Najviše istraživanja arterijske krutosti Echo - tracking metodom provedeno je na karotidnoj arteriji, što je u praksi vrlo praktično jer se u istom pregledu može odrediti debljina intime medije i parametri karotidne krutosti (88).

Nedostatak ove metode je mjerenje brahijalnog tlaka sfingomanometrom, uz pretpostavku da je tlak u karotidnoj arteriji jednak brahijalnom tlaku. Brahijalni tlak ne predstavlja nužno i tlak u karotidi, no taj nedostatak svojstven je svim neinvazivnim metodama mjerenja tlaka (92).

1.3.3.2 Arterijska krutost u epidemiološkim i intervencijskim studijama

Arterijska krutost i predikcija kardiovaskularnog rizika dobro je dokumentirana u literaturi, a najviše podataka odnosi se na karotidno -femoralni PWV. Prema ESC smjernicama karotidno-femoralni PWV je zlatni standard za mjerenje arterijske krutosti. Referentne vrijednosti objavljene su 2010. godine, a temelje se na velikom ispitivanju populacije iz osam europskih država. Vrijednosti PWV iskazane su prema dekadama dobi i vrijednostima krvnog tlaka (93). Iako se pokazalo da je povezanost između karotidno-femoralnog PWV i kardiovaskularnih događaja kontinuirana, inicijalno je predložena granična vrijednost od 12 m/sec. Naknadno je revidirana metodologija mjerenja karotidno-femoralnog PWV, uočene su značajne razlike između pojedinih načina mjerenja, poglavito zbog razlike u mjerenju karotidno - femoralne udaljenosti.

Prema Konsenzusu iz 2012. god smatra se da je prava anatomska udaljenost koju pulsni val prijeđe od karotide do femoralne arterije 20% kraća od izmjerene karotidno-femoralne udaljenosti na ispitaniku. Shodno tome, karotidno - femoralnu udaljenost ispitanika treba pomnožiti s faktorom 0,8 kako bi se dobila realna, anatomska duljina i objektivnija vrijednosti PWV. To je dovelo i do nove preporučene granične vrijednosti karotidno-femoralnog PWV od 10 m/s, koja je navedena i u aktualnim Europskim smjernicama o hipertenziji (57, 94).

Prve populacijske studije arterijske krutosti provele su se u visoko rizičnim skupinama kao što su bolesnici s terminalnim bubrežnim zatajenjem, potom u bolesnika s arterijskom hipertenzijom i koronarnom bolesti, a zatim i na općoj populaciji. Meta analiza s podatcima o 15.877 ispitanika iz 17 ispitivanja koji su praćeni gotovo osam godina pokazuje je aortni PWV snažni prediktor budućih kardiovaskularnih događaja i ukupnog mortaliteta. Zanimljiv je podatak da je prediktivna vrijednost PWV bila veća u ispitanika s bazično većim kardiovaskularnim rizikom. S povećanjem PWV za 1 m/s rizik kardiovaskularnih događaja raste za 14%, a kardiovaskularnog mortaliteta za 15% (95).

Svi antihipertenzivi smanjuju arterijsku krutost, jer se snižavanjem krvnog tlaka rastereću arterijska stijenka što pasivno dovodi do snižavanja PWV. Dvije meta analize dokazale su da ACE- inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora smanjuju PWP (96, 97). Također se pokazalo da je redukcija arterijska krutosti pomoću inhibitora renin-angiotenzinskog sustava neovisna od njihove sposobnosti snižavanja krvnog tlaka. No kako ipak nema snažnih, visoko kvalitetnih randomiziranih ispitivanja ostaje nejasno jesu li ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora superiorni u redukciji arterijske krutosti naspram drugih antihipertenziva.

Do sada nije bilo randomiziranih ispitivanja u kojima bi se PWV koristio kao pokazatelj efikasnosti terapije. Povezanost redukcije arterijska krutosti i smanjenja incidencije kardiovaskularnih događaja objavljena je u samo jednom ispitivanju i to u bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem. Autori su istaknuli zanimljiv koncept prema kojem arterijska krutost nije samo rizični čimbenik koji pridonosi razvoju kardiovaskularnih bolesti, već je također marker uznapredovale bolesti, a nekad i ireverzibilnih arterijskih promjena. Naime, rezultati ispitivanja pokazali su da je izostanak promjene PWV usprkos sniženju krvnog tlaka neovisni prediktor mortaliteta u ispitanika s terminalnim bubrežnim zatajenjem. ACE inhibitori su u istom ispitivanju pokazali povoljan utjecaj na preživljenje, neovisno o promjenama krvnog tlaka (98).

1.3.3.3 Arterijska krutost i stratifikacija kardiovaskularnog rizika

Dodatna vrijednost PWV povrh tradicionalnih čimbenika rizika i FRS kvantificirana je u više istraživanja. Pomoću parametara arterijske krutosti određeni broj ispitanika intermedijarnog rizika može se rekvalificirati u niži ili viši razred kardiovaskularnog rizika (99, 100). U Framingham ispitivanju, na temelju aortnog PWV, 15,7% ispitanika intermedijarnog rizika rekvalificiralo se u drugu kategoriju. Veći dio ispitanika (14,3%) je rekvalificirano u kategoriju visokog rizika, dok je 1,4% ispitanika rekvalificiran u kategoriju niskog rizika. Za razliku od PWV, u ovom ispitivanju analiza refleksije vala i augmentacijski indeks nisu bili neovisni prediktori kardiovaskularnih incidenata (101).

Koliko arterijska krutost može poboljšati procjenu kardiovaskularnog rizika pored tradicionalnih čimbenika rizika, ispitivala je i meta analiza provedena na

17.635 ispitanika. Prediktivna vrijednost PWV bila je jače izražena u mlađoj populaciji. Pokazalo se da je u osoba s intermedijarnim rizikom uz PWV petogodišnji NRI (engl. net reclassification index) za CAD 14,8% i 19,2% za CVI. U 10 godišnjem praćenju PWV donosi bolju stratifikaciju rizika u 13% ispitanika s intermedijarnim rizikom (102).

Zanimljiva je skupina bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem. Kod njih se pokazalo da je 29% bolesnika rekvalificirano u drugu kategoriju rizika za ukupni mortalitet, kada se PWV uzeo u obzir.

Nasuprot tome, rezultati Roterdam study koja je provedena u starijoj populaciji bez znakova koronarne bolesti (prosječna dob ispitanika 71,5 ± 6,7 godina) nisu pokazali da arterijska krutost značajno poboljšava stratifikaciju kardiovaskularnog rizika u toj populacijskoj skupini. Kao moguće objašnjenje navodi se smanjivanje prognostičke vrijednosti arterijske krutosti s godinama uslijed selektivnog preživljenja i utjecaja komorbiditeta na vrijednosti ostalih rizičnih faktora (103).

1.3.3.4 Arterijska krutost i periferna arterijska bolest

Iako su PAB i ABI prepoznati kao neovisni markeri mortaliteta i KV morbiditeta, uzročno posljedična veza nije potpuno jasna. PAB karakteriziraju opstrukcijske lezije, primarno aterosklerotske etiologije, uz pridruženu upalu, fibrozu i kalcifikacije tunike medije.

Hemodinamski je zanimljivo da su srčani minutni volumen, udarni volumen i sistemska vaskularna rezistencija slični u bolesnika s PAB i ispitanika bez PAB-a, no u PAB-u je povećan tlak pulsa. Smatra se da je tome razlog arterijska krutost i refleksija pulsnog vala (104). Pokazalo se da arterijska krutost u PAB-u nije ograničena samo na arterije nogu. Ovakva generalizirana krutost u PAB predstavlja sveukupnu alteraciju velikih arterija i smatra se uzrokom izolirane sistoličke hipertenzije. Pored toga, opstrukcija arterija duž aortofemoralnog puta može predstavljati mjesta rane refleksije pulsnog vala. Posljedično, dolazi do povećanja sistoličkog tlaka, sniženja dijastoličkog tlaka, povećanja tlačnog opterećenja lijeve klijetke te smanjenja dijastoličke perfuzije miokarda (105).

Indirektni dokazi našli su se istraživanjem osoba s traumatskom amputacijom donjih ekstremiteta. Naime, muškarci stariji od 50 godina s traumatskom amputacijom noge imaju veću incidenciju sistoličke hipertenzije, što se objašnjava kraćom dužinom arterijske mreže i preuranjenom refleksijom pulsnog vala (106). Da preuranjena refleksija pulsnog vala povećava tlačno opterećenja lijeve klijetke dokazano je i direktnim mjerenjima tijekom operativnih zahvata i klemanja ascedentne aorte (107). Iako ovakve teorije nisu dokazane, ostaje otvorena mogućost navedenih hemodinamskih patomehanizma i u kronične PAB.

Nadalje, promjene elastičnosti velikih arterija mogu negativno utjecati na dužinu hodne pruge. Tako su Brewer i suradnici potvrdili povezanost nižeg augmentacijskog indeksa i duže hodne pruge u bolesnika s PAB (108). U bolesnika s PAB i šećernom bolesti pokazalo se da arterijska krutost ima značajan utjecaj na prisutnost simptomatske PAB (109). Cladrige i suradnici su u maloj skupini bolesnika s PAB (38 PAB i 43 ispitanika u kontrolnoj skupini) zamijetili izraženije promjene parametara arterijska krutosti od promjena IMT-a (14).

Interakcija između perfuzije donjih ekstremiteta i sistemskog vaskularnog odgovora evaluirana je u asimptomatskih i simptomatskih bolesnika s PAB. Pokazalo se da su endotelna disfunkcija i upalni parametri povezani s težinom i simptomima PAB-a (110).

S druge strane, uspješna endovaskularna intervencija u bolesnika s intermitentnim klaudikacijama poboljšava endotelnu funkciju i smanjuje upalne parametre (111). Takvi rezultati idu u prilog teze da revaskularizacija pored rješavanja simptoma ima i dodatni efekt, prvenstveno u smislu redukcije oksidativnog stresa za koji znamo da je prisutan uz repetitivne epizode ishemije mišića kod klaudikacija (112).

Pojedini autori smatraju PAB završnom fazom arterijske krutosti i upravo zbog toga evaluacija parametara krutosti zaslužuje poseban interes u bolesnika s PAB-om u cilju boljeg razumijevanja patofizioloških procesa i ishoda liječenja (23).

2 Hipoteza

Parametri krutosti i debljina arterijske stijenke zajedničke karotidne arterije u bolesnika s perifernom arterijskom bolesti donjih ekstremiteta povezani su s aterosklerotskim procesom na drugim vaskularnim područjima (signifikantna koronarna i/ili karotidna ateroskleroza).

3 Ciljevi ispitivanja

OPĆI CILJ: Usporediti vrijednosti parametara krutosti i debljine arterijske stijenke između bolesnika s izoliranom perifernom arterijskom bolesti i bolesnika koji osim PAB-a imaju i signifikantnu koronarnu i/ili signifikantnu karotidnu aterosklerozu.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Utvrditi prosječne vrijednosti parametara krutosti i debljine arterijske stijenke u skupini zdravih ispitanika, u oboljelih bez simptoma bolesti (asimptomatska PAB) i bolesnika sa simptomima PAB-a.

2. Utvrditi povezanost parametra krutosti mjerenih na zajedničkim karotidnim arterijama (ß indeks, augmentacijski indeks, brzina pulsnog vala, elastični modul, arterijska popustljivost) s debljinom arterijske stijenke (karotidni-IMT) u gore navedenim skupinama.

4 Ispitanici i metode

4.1 Ispitanici

U istraživanje je uključeno 160 ispitanika s povećanim rizikom za PAB ili poznatom PAB. Istraživanje je provedeno u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb, u razdoblju od svibnja 2012. godine do prosinca 2015. godine. Bolesnici kojima je tijekom boravka na Klinici za bolesti srca i krvnih žila napravljena koronarografija zbog indikacija prema važećim smjernicama, bili su upoznati s mogućnošću sudjelovanja u ovom istraživanju. Namjera je bila u bolesnika s koronarografski objektiviziranim koronarnim statusom utvrditi ili evaluirati perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta, te karotidnu aterosklerozu. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC Zagreb i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Kriteriji za uključivanje u istraživanje su podrazumijevali:

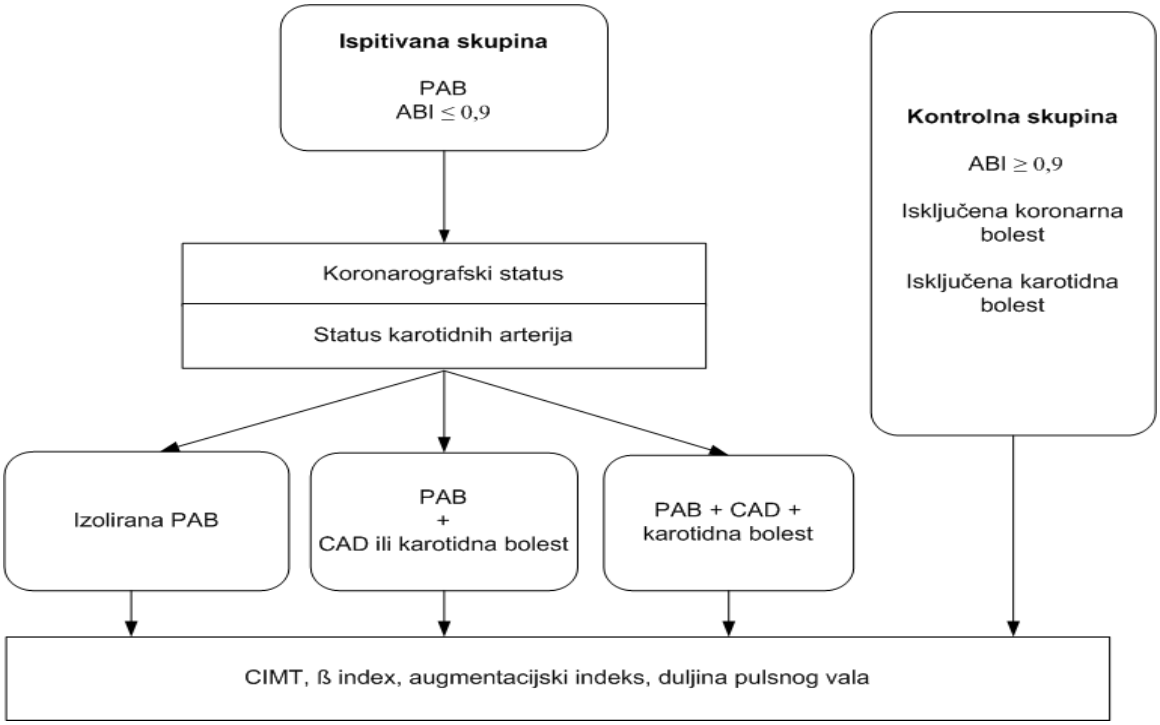
- intermitentne klaudikacije
- ispitanici stariji od 50 godina s jednim ili više rizičnih faktora za aterosklerozu
- ispitanici stariji od 70 godina, neovisno o rizičnim faktorima
- učinjenu koronarografiju zbog indikacija sukladnih važećim smjernicama
- potpisani informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Kriteriji isključivanja su podrazumijevali:

- bolesnici s bilateralnom amputacijom donjih ekstremiteta
- bolesnici s reduciranom sistoličkom funkcijom LK (EF ≤ 40%) ili značajnom valvularnom bolesti
- bolesnici u programu kronične hemodijalize
- bolesnici kod kojih je napravljen endovaskularni intervencijski ili operativni zahvat na karotidnim arterijama

- bolesnici sa šećernom bolesti i normalnim ABI ukoliko morfologija doplerskog spektra ili amplitude pletizmografskih krivulja ukazuju na postojanje periferne arterijske bolesti.

Slika 4 *Protokol istraživanja*



4.2 Metode

Svim ispitanicima uzeta je anamneza i učinjen fizikalni pregled. Anamnestički podaci uključivali su prisutnost ili odsutnost tipičnih simptoma PAB-a, te podatak o nikotinizmu. Također, zabilježena je i vrsta kronične medikamentozne terapije, a specifično uporaba ACE - inhibitora, acetilsalicilne kiseline i statina.

Izmjerena je tjelesna težina i visina, određen je indeks tjelesne mase (BMI) po formuli TM (kg)/ TV (m2). Prekomjernom tjelesnom težinom se smatra BMI 25-30 kg/m2 a pretilošću BMI > 30 kg/m2.

Arterijski tlak izmjeren je automatskim mjeračem tlaka (Omron M3) uz standardnu širinu orukvice za odrasle osobe u sjedećem položaju nakon 5 minuta odmora. Mjerenje je izvršeno na obje ruke, kako bi se uočile moguće razlike zbog stenoze ili okluzije potključne, pazušne ili brahijalne arterije.

Hipertenzija je definirana ukoliko je arterijski tlak bio veći od 140/90 mmHg ili je ispitanik uzimao antihipertenzive.

Nakon 12-satnog gladovanja napravljene su laboratorijske pretrage: GUK, kreatinin, ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol i trigliceridi. Uzorci krvi prikupljeni su i analizirani prema uobičajenoj kliničkoj i laboratorijskoj praksi na uređaju Olympus AU 2700 analizator. Šećerna bolest je utvrđena ukoliko je razina šećera u krvi natašte bila > 6,4 mmol/L ili je ispitanik uzimao hipoglikemijsku terapiju. Hiperlipidemija je dijagnosticirana ukoliko je razina ukupnog serumskog kolesterola bila > 5 mmol/L, ukoliko je razina triglicerida bila > 1,7 mmol/L ili je ispitanik uzimao hipolipemijsku terapiju.

Nalaz koronarne angiografije, interpretiran od strane intervencijskog kardiologa, klasificiran je kao pozitivan ukoliko je luminalnu stenozu ≥ 50% imala barem jedna od glavnih koronarnih arterija: deblo lijeve koronarne arterije, lijeva silazna koronarna arterija, cirkumfleksna arterija ili desna koronarna arterija.

Kako bi se isključila značajna valvularna bolest ili reducirana sistolička funkcija lijeve klijetke ispitanicima je napravljen standardni transtorakalni ehokardiogram pomoću uređaja GE Vivid 7 opremljenim sondom 1,5 – 4,0 MHz ili Aloka alpha-10 opremljena sondom 1,6 - 4,9 MHz.

Za postavljanje dijagnoze PAB svim ispitanicima je određen ABI, napravljena arterijska pletizmografija i analiza doplerskog spektra na obje noge. Koristio se ultrazvučni aparat Nicolet VasoGuard. Svaki ispitanik je prije početka pretrage mirno ležao 10 minuta kako bi se stabilizirale vrijednosti krvnog tlaka na rukama i nogama. Na nadlaktice i noge postavilo se ukupno osam orukvica tlakomjera. Prvo se napravila arterijska pletizmografija. Orukvice na nogama sekvencijski su se spajale s pletizmografom uz autoinflaciju na 60 mmHg, te su se kroz 10-15 kardijalnih ciklusa segmentalno zabilježile pulsne promjene volumena natkoljenica, te proksimalnih i distalnih dijelova potkoljenica. Zatim su izmjereni sistolički brahijalni tlakovi na obje ruke pomoću ultrazvučne sonde s kontinuiranim doplerom (4 ili 8 MHz) uz autoinflaciju orukvica na oko 20 mmHg iznad okluzivnog tlaka i postupu deflaciju. Isti postupak ponovio se na nogama, s detekcijom stražnje tibijalne arterije (ATP) na gležnju i arterije dorsalis pedis (ADP) na stopalu. U ovom istraživanju koristio se alternativni ABI, pri čemu se od

dvije vrijednosti tlaka na nozi (ATP i ADP) u formulu za ABI uzimala niža vrijednost tlaka (40). Sukladno smjernicama za izračun ABI, koristila se veća vrijednost sistoličkog tlaka između desne i lijeve ruke (1). ABI je posebno izračunat za svaku nogu, a vrijednost ABI ≤ 0.90 smatra se patološkom i dokaz je PAB-a. Kod bolesnika s bilateralnom PAB, u procjeni težine PAB, koristila se niža vrijednost ABI-a. Također, napravljena je analiza doplerskog spektra ATP i ADP. U bolesnika sa šećernom bolesti mediosklerozа arterijske stijenke može smanjiti senzitivnost ABI, stoga su se vrijednost ABI pažljivo interpretirale uz analizu pletizmografskih krivulja i doplerskog spektra ATP i ADP (113).

Svim ispitanicima napravljen je obojeni dupleks - dopler ultrazvuk karotidnih arterija, izmjeren je karotidni IMT i karotidni parametri krutosti. Koristio se ultrazvučni aparat Aloka alpha-10, s linearnom sondom 4 – 11 MHz. Ultrazvučni pregled karotidnih arterija napravljen je sukladno standardiziranom protokolu (114). Pri pregledu ispitanik je u ležećem položaju, s hiperekstendiranim vratom i glavom okrenutom na stranu suprotnu arterijama koje se pregledavaju. U poprečnom i uzdužnom presjeku prikazane su zajednička karotidna arterija (ACC), bifurkacija, unutarnja karotidna arterija (ACI) i vanjska karotidna arterija (ACE). Obojenim i dupleks - doplerom procijenjeno je postojanje i stupanj stenoze ACI ili eventualno okluzija. Radi stupnjevanja stenoze ACI pažljivo su izmjerene maksimalne sistoličke brzine na mjestu stenoze (peak systolic velocity, PSV), enddijastolička brzina protoka na mjestu stenoze ACI (end-diastolic velocity, EDV) i izračunat omjer PSV-a u ACI i ACC, a korišteni su kriteriji prikazani u Tablici 1 (115).

Tablica 1 *Kriteriji za stupnjevanje stenoza unutarnje karotidne arterije*

	Primarni parametri		Dodatni parametri	
Stupanj stenoze (%)	**PSV ACI (cm/sec)**	**Utvrđen plak (%)**	**Omjer PSV ACI/ACC**	**EDV ACI (cm/sec)**
Nema stenoze	< 125	Nema	< 2.0	< 40
< 50 %	< 125	Redukcija dijametra < 50 %	< 2.0	< 40
50-69 %	125-230	Redukcija dijametra ≥ 50 %	2.0 - 4.0	40 - 100
≥70% ali manje od subokluzije	>230	Redukcija dijametra ≥ 50 %	> 4.0	> 100
Preokluzija	Varijabilno/ nedetektabilno	Vidljiv	Varijabilno	Varijabilno
Okluzija	Nedetektabilno	Vidljiv, nedetektabilan lumen	Neprimjenjivo	Neprimjenjivo

Modificirano prema: Grant E, Beson C, Moneta G, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis - Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Radiology 2003;229:340-6.

Kako je stupnjevanje stenoza manjih od 50% doplerom nepouzdano i uglavnom bez većeg kliničkog značenja, u ovom ispitivanju stenoza karotidne arterije ≥ 50% klasificirana je kao signifikantna karotidna bolest.

Za mjerenje IMT-a zajednička karotidna arterija prikazana je u longitudinalnom presjeku s jasnim, karakterističnim prikazom dvolinijskog kompleksa. Udaljenost između gornjeg ruba prve ehogene svijetle linije (granica lumen-intima) i druge ehogene linije (granica medija-adventicija) čini IMT kompleks. IMT se mjerio na posteriornoj stijenci zajedničke karotidne arterije 1-2 cm od bifurkacije. Mjerenje je napravljeno na 3 mjesta, na desnoj i lijevoj zajedničkoj karotidnoj arteriji, s izračunom srednje vrijednosti.

U nastavku su se odredili parametri karotidne krutosti pomoću Echo - tracking metode implementirane u aparat Aloka alpha 10. Nakon adekvatnog prikaza zajedničke karotidne arterije postavlja se marker koji prati arterijsku stijenku (engl. tracking gate) na granici medije i intime anteriorne i posteriorne stijenke. Uređaj precizno prati pomake i deformacije arterijske stijenke tijekom

srčanog ciklusa pomoću signala u radio frekventnom području uz mogućnost detekcije pomaka od 0,3 mm unutar 200 ms te bilježi krivulje promjene dijametra arterijske stijenke. Tijekom jednog snimanja može se memorirati oko 15 srčanih ciklusa. Krivulje pojedinih srčanih ciklusa koje nisu dovoljno kvalitetno snimljene manualno su se isključile iz daljnje analize. Uređaj automatski uprosječuje dobivene podatke, te na taj način umanjuje pogrešku pojedinog mjerenja. Podaci o minimalnom i maksimalnom dijametru karotidne arterije i vrijednost arterijskog tlaka ispitanika prenose se u interno računalo ultrazvučnog aparata koje automatski izračunava pet parametra krutosti: ß indeks, Elastični modul (Ep), arterijsku popustljivost (AC), augmentacijski indeks (AI) i PWV-ß. Echo tracking je napravljen na desnoj i lijevoj zajedničkoj karotidnoj arteriji i za svaki parametar krutosti izračunata je srednja vrijednost.

4.3 Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Kategorijske varijable su prikazane kroz frekvencije i odgovarajuće udjele, dok su kvantitativni podaci, obzirom na neparametrijsku raspodjelu dodatno potvrđeni Kolmogorov-Smirnovljevim testom, prikazane kroz medijane i interkvartilne raspone. Razlike između ispitivanih skupina u kategorijskim varijablama analizirane su X^2 testom, dok su se razlike u kvantitativnim vrijednostima analizirale Kruskal-Wallisovim testom (u slučaju tri ili više skupina), odnosno Mann-Whitney U testom (dvije ispitivane skupine). Izračunati su Spearmanovi i Kendallovi tau_b (za kategorijske varijable) korelacijski koeficijenti rho kako bi se ispitali međusobni odnosi pojedinih mjerenih parametara. Kao mjera jake korelacije uzeta je apsolutna vrijednost koeficijenta korelacije veća od 0,600, dok je za srednje jaku korelaciju uzet raspon vrijednosti od 0,300 do 0,600. Značajne vrijednosti na bivarijantnoj razini uvrštene su u regresijski model binarne logističke regresije u kojoj se prediktirala šansa pripadnosti skupini s polivaskularnom bolesti. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska podrška MedCalc for Windows verzija 15.8 (www.medcalc.org).

5 Rezultati

U istraživanje je uključeno 160 ispitanika, 120 ispitanika je imalo PAB, a kontrolna skupina od 40 ispitanika nije imala signifikantnu aterosklerotsku bolest. Ispitanici s PAB podijeljeni su u tri skupine po 40 ispitanika, ovisno o pridruženoj signifikantnoj koronarnoj ili/i karotidnoj aterosklerozi (polivaskularna bolest). Prosječna životna dob ispitanika je 64,7 godina (medijan 64,5 IQR 59-72), a 111 ispitanika (69,4%) je bilo muškog spola. Kliničke osobine ispitanika i čimbenici rizika ateroskleroze navedeni su u Tablici 2.

Tablica 2 *Kliničke karakteristike ispitanika*

Osnovne karakteristike ispitanika	
Dob (g)	64,70 ± 8,59
Muški spol	111 (69,4%)
PAB	120 (75%)
Koronarna bolest	74 (46,3%)
Karotidna bolest	47 (29,4%)
IM	40 (25%)
CVI	14 (8,8%)
Hipertenzija	136 (85%)
Hiperlipidemija	131 (88,1%)
Šećerna bolest	53 (33,2%)
Pušači	121 (75,6%)
Aktivni pušači	48 (30%)
Bivši pušači	73 (45,6%)
BMI (kg/m2)	27,76 ± 4,45
Ukupni kolesterol (mmol/l)	4,63 ± 1,14
LDL (mmol/l)	2,72 ± 1,02
HDL (mmol/l)	1,19 ± 0,32
Trigliceridi (mmol/l)	1,54 ± 0,71

Podaci su prikazani kao srednje vrijednosti uz standardnu devijaciju (SD) za kontinuirane varijable te apsolutni brojevi uz relativne frekvencije (%) za kategorijske varijable.

Većina bolesnika s PAB imala je bilateralne okluzivne promjene arterija donjih ekstremiteta, njih 79 (65,8%) je imalo ABI ≤ 0.9 na obje noge, dok je unilateralnu PAB imalo 41 bolesnik (34,2%). Amputiranu jednu nogu imalo je tri bolesnika.

5.1 Sociodemografske varijable između ispitivanih skupina obzirom na prisutnost PAB, koronarne i karotidne ateroskleroze

Tablica 3 prikazuje usporedbu kategorijskih varijabli između 4 ispitivane skupine: kontrolna skupina, izolirana PAB, kombinacija PAB s koronarnom (CAD) ili karotidnom bolesti i kombinacija PAB, CAD i karotidne bolesti. Značajne razlike zabilježene su u prisutnosti tipičnih simptoma PAB-a, učestalosti koronarne i karotidne bolesti, infarkta miokarda, moždanog udara, šećerne bolesti, pušenju, hiperlipidemiji, te korištenju statina i acetilsalicilne kiseline. Nije bilo značajnih razlika prema spolu, učestalosti hipertenzije i primjeni ACE inhibitora. Dodatna analiza varijabli koje su pokazale značajne razlike prema skupinama pokazala je da je značajno veći udio pušača (aktivnih i bivših) u svih podskupina bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu. Šećerna bolest je značajno češća u ispitanika koji imaju tešku polivaskularnu bolest (PAB+CAD+karotidna bolest) u odnosu na druge tri skupine ispitanika. Nije bilo značajnih razlika u korištenju ASA između podskupina sa signifikantnom aterosklerozom, no značajno manji broj ispitanika iz kontrolne skupine uzima ASA. Bolesnici koji pored PAB imaju i koronarnu i/ili karotidnu aterosklerozu češće uzimaju statine od kontrole skupine i od bolesnika s izoliranom PAB, Tablica 4.

Tablica 3 *Usporedba kategorijskih varijabli između ispitivanih skupina obzirom na prisutnost PAB, koronarne i karotidne ateroskleroze: X^2 test*

		Skupina								P (X^2 test)
		Kontrolna skupina		PAB		PAB + (CAD ili karotidna bolest)		PAB+CAD+karotidna bolest		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Spol	Ženski	14	35,0%	12	30,0%	9	22,5%	14	35,0%	0,578
	Muški	26	65,0%	28	70,0%	31	77,5%	26	65,0%	
Tipični PAB simptom	Ne	40	100,0%	3	7,5%	10	25,0%	8	20,0%	<0,001
	Da	0	0,0%	37	92,5%	30	75,0%	32	80,0%	
Koronarna bolest	Ne	40	100,0%	40	100,0%	6	15,0%	0	0,0%	<0,001
	Da	0	0,0%	0	0,0%	34	85,0%	40	100,0%	
Karotidna bolest	Ne	40	100,0%	40	100,0%	33	82,5%	0	0,0%	<0,001
	Da	0	0,0%	0	0,0%	7	17,5%	40	100,0%	
IM	Ne	40	100,0%	40	100,0%	23	57,5%	17	42,5%	<0,001
	Da	0	0,0%	0	0,0%	17	42,5%	23	57,5%	
CVI	Ne	37	92,5%	39	97,5%	39	97,5%	31	77,5%	0,004
	Da	3	7,5%	1	2,5%	1	2,5%	9	22,5%	
Amputacija	Ne	40	100,0%	40	100,0%	39	97,5%	38	95,0%	0,291
	Da	0	0,0%	0	0,0%	1	2,5%	2	5,0%	
Pušenje	Ne	21	52,5%	6	15,0%	4	10,0%	8	20,0%	<0,001
	Aktivni pušač	7	17,5%	14	35,0%	13	32,5%	14	35,0%	
	Bivši pušač	12	30,0%	20	50,0%	23	57,5%	18	45,0%	
Hipertenzija	Ne	6	15,0%	9	22,5%	6	15,0%	3	7,5%	0,317
	Da	34	85,0%	31	77,5%	34	85,0%	37	92,5%	
Hiperlipidemija	Ne	10	25,0%	6	15,0%	2	5,0%	1	2,5%	0,007
	Da	30	75,0%	34	85,0%	38	95,0%	39	97,5%	
Šećerna bolest	Ne	29	72,5%	33	82,5%	27	67,5%	18	45,0%	0,003
	Da	11	27,5%	7	18,5%	13	32,5%	22	55,0%	
Statini	Ne	18	45,0%	14	35,0%	7	17,5%	2	5,0%	<0,001
	Da	22	55,0%	26	65,0%	33	82,5%	38	95,0%	
ASA	Ne	19	47,5%	4	10,0%	5	12,5%	2	5,0%	<0,001
	Da	21	52,5%	36	90,0%	35	87,5%	38	95,0%	
ACE inhibitori	Ne	22	55,0%	17	42,5%	15	37,5%	12	30,0%	0,141
	Da	18	45,0%	23	57,5%	25	62,5%	28	70,0%	

Tablica 4 *Dodatna analiza pojedinih značajnih razlika iz Tablice 3 obzirom na pojedine podskupine kategorijskih varijabli: X^2 test, navedene su samo razlike koje su značajne na razini P<0,05*

		Skupina			
		Kontrolna skupina	**PAB**	**PAB + (CAD ili karotidna bolest)**	**PAB+CAD+karotidna bolest**
		(A)	**(B)**	**(C)**	**(D)**
Tipični PAB simptom	Ne	B, C, D		B	
	Da		A, C	A	A
Koronarna bolest	Ne	C, D	C, D	D	
	Da			A, B	A, B, C
Karotidna bolest	Ne			D	
	Da				C
Pušenje	Ne	B,C,D			
	Da		A	A	A
Hiperlipidemija	Ne	D			
	Da				A
Šećerna bolest	Ne	D	D	D	
	Da				A, B, C
Statini	Ne	C, D	D		
	Da			A	A, B
ASA	Ne	B, C, D			
	Da		A	A	A

Razlike u kvantitativnim kliničkim karakteristikama i laboratorijskim nalazima između ispitivanih skupina prikazane su u tablici 5 i 6. Analizirajući medijane i interkvartilne raspone, obzirom na neparametrijsku raspodjelu, značajne razlike zabilježene su u težini, visini, BMI, LV EF, vrijednostima GUK-a i HDL kolesterola. Nije bilo značajnih razlika u dobi. Tablica 7. prikazuje dodatnu (post-hoc) analizu značajnih razlika prikazanih u tablicama 5 i 6. Kako je u prethodnim analizama prikazana razlika između 4 skupine, u ovoj tablici su razrađene razlike između kombinacije pojedinih dviju skupina. Bolesnici s izoliranom PAB su imali najniže vrijednosti BMI. Ispitanici iz kontrolne skupine, te polivaskularni bolesnici su značajno deblji od bolesnika s izoliranom PAB (p=0,005 i p= 0,006).

Ispitanici iz kontrole skupine imali su značajno bolje vrijednosti LV EF od svih ostalih podskupina. Bolesnici s PAB-om također su pokazivali značajne razlike u podskupinama, te su bolesnici s izoliranom PAB imali bolju LV EF od bolesnika s pridruženom koronarnom ili karotidnom aterosklerozom, a bolesnici s teškom polivaskularnom bolesti su imali najlošije vrijednosti LV EF. Vrijednosti GUK-a su bile podjednake između kontrolne skupine i izoliranog PAB-a, no značajno veće vrijednosti su imali PAB bolesnici s pridruženom koronarnom i /ili karotidnom aterosklerozom. Vrijednosti HDL značajno su se razlikovale samo između kontrolne skupine i bolesnika s PAB + koronarna + karotidna ateroskleroza; veće vrijednosti imali su ispitanici iz kontrolne skupine (0,002).

Tablica 5 *Razlike u kvantitativnim sociodemografskim i kliničkim varijablama između ispitivanih skupina obzirom na prisutnost PAB, koronarne i karotidne ateroskleroze: Kruskal-Wallisov test*

Skupina		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
Težina (kg)	Kontrolna skupina	40	57,00	145,00	77,25	88,00	99,25	0,006
	PAB	40	59,00	110,00	70,00	75,00	85,50	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	50,00	100,00	68,00	78,50	90,00	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	53,00	129,00	75,75	84,00	90,00	
Visina (cm)	Kontrolna skupina	40	153,00	195,00	165,75	176,50	182,00	0,039
	PAB	40	155,00	196,00	165,00	175,50	182,00	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	149,00	193,00	165,25	170,00	174,25	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	148,00	184,00	165,50	170,00	178,00	
BMI (kg/m2)	Kontrolna skupina	40	20,34	43,77	26,61	27,77	31,06	0,014
	PAB	40	17,05	35,51	23,98	26,38	28,41	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	18,14	37,64	24,04	27,02	30,69	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	21,88	38,94	26,32	28,03	31,54	
Dob (g)	Kontrolna skupina	40	42,00	78,00	59,00	65,50	73,00	0,116
	PAB	40	42,00	78,00	57,00	60,50	68,00	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	49,00	84,00	58,00	63,50	72,75	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	53,00	80,00	60,50	68,50	72,00	
LV EF(%)	Kontrolna skupina	40	45,00	75,00	60,00	63,50	65,00	<0,001
	PAB	40	40,00	70,00	60,00	60,00	70,00	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	40,00	75,00	50,00	60,00	63,75	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	40,00	70,00	45,00	55,00	60,00	

Tablica 6 *Razlike u laboratorijskim vrijednostima između ispitivanih skupina obzirom na prisutnost PAB, koronarne i karotidne ateroskleroze: Kruskal-Wallisov test*

Skupina		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
GUK (mmol/l)	Kontrolna skupina	40	4,00	13,10	5,13	5,25	6,20	<0,001
	PAB	40	3,80	17,40	5,00	5,50	6,38	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	3,90	11,30	5,18	5,90	8,18	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	5,20	19,10	5,83	7,15	8,19	
Kreatinin (µmol/l)	Kontrolna skupina	40	59,00	160,00	77,50	90,00	105,00	0,499
	PAB	40	57,00	161,00	69,25	83,00	109,75	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	46,00	153,00	80,00	89,50	99,75	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	50,00	170,00	80,00	91,50	105,00	
Ukupni kolesterol (mmol/l)	Kontrolna skupina	40	2,90	7,50	4,00	4,55	5,25	0,718
	PAB	40	2,90	9,40	3,75	4,75	5,88	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	3,00	6,50	3,73	4,35	5,28	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	2,90	6,80	3,63	4,35	4,95	
LDL kolesterol (mmol/l)	Kontrolna skupina	40	1,06	5,30	2,07	2,49	3,33	0,667
	PAB	40	1,30	6,70	1,84	2,87	3,70	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	1,05	4,50	2,00	2,61	3,24	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	1,30	4,60	1,66	2,30	3,24	
HDL kolesterol (mmol/l)	Kontrolna skupina	40	0,78	2,22	1,04	1,25	1,50	0,015
	PAB	40	0,70	2,30	0,89	1,18	1,38	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	0,80	2,00	1,00	1,17	1,30	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	0,63	1,90	0,94	1,06	1,18	
Trigliceridi (mmol/l)	Kontrolna skupina	40	0,59	2,90	0,95	1,32	1,60	0,266
	PAB	40	0,70	3,66	1,05	1,50	1,80	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	0,59	2,50	1,01	1,22	1,88	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	0,68	5,22	1,11	1,44	2,27	

Tablica 7 *Dodatna (post-hoc) analiza značajnih razlika prikazanih u tablicama 5 i 6, Mann-Whitney U test*

	P vrijednosti					
Post-hoc testiranje	**KONTROLA vs. PAB**	**KONTROLA vs. PAB + (CAD ili karotidna bolest)**	**KONTROLA vs. PAB + CAD +karotidna bolest)**	**PAB vs. PAB + (CAD ili karotidna bolest)**	**PAB vs. PAB + CAD +karotidna bolest)**	**PAB + (CAD ili karotidna bolest) vs. PAB + CAD +karotidna bolest)**
Težina	0,003	0,010	0,150	0,832	0,031	0,132
Visina	0,534	0,006	0,053	0,083	0,223	0,418
BMI	0,005	0,116	0,981	0,285	0,006	0,128
Glukoza	0,682	0,039	<0,001	0,045	<0,001	0,041
HDL	0,089	0,109	0,002	0,661	0,164	0,066
LV EF	0,884	0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,131

5.2 Vaskularni biomarkeri između ispitivanih skupina obzirom na prisutnost PAB, koronarne i karotidne ateroskleroze

Razlike u vaskularnim biomarkerima između ispitivanih skupina obzirom na prisutnost PAB, koronarne i karotidne ateroskleroze prikazane su u Tablici 8. Značajne razlike bile su prisutne u vrijednostima ABI, IMT, ß indeksu, PWV-ß i Ep. Dodatna (post-hoc) analiza navedenih značajnih razlika iz Tablice 8 razrađena je između kombinacije pojedinih dviju skupina i prikazana u Tablici 9. Očekivano, značajno su bolje vrijednosti ABI u kontrolnoj skupini nasuprot ostalih podskupina ($p < 0,001$). Bolesnici s izoliranom PAB imali su značajno niže vrijednosti ABI od bolesnika s pridruženom koronarnom ili karotidnom bolesti ($p = 0,014$). Nije bilo značajne razlike u ABI između bolesnika s izoliranom PAB i bolesnika s PAB+CAD+karotidna ateroskleroza (0,064).

Komparacijom kontrolne skupine i izoliranog PAB uočava se da nema značajne razlike u vrijednostima IMT-a ($p = 0,874$). Kontrola skupina ima

signifikantno manji IMT od skupina polivaskularnih bolesnika ($p = 0,002$, $p < 0,001$).

Tri parametra arterijske krutosti (ß indeks, PWV-ß, Ep) koja su pokazala signifikantnu razliku među ispitivanim skupinama, u dodatnim komparacijama pojedinih skupina pokazuju jednaki obrazac ponašanja. Kao i kod IMT, nema značajnih razlika u vrijednostima ß indeksa, PWV-ß, Ep između kontrole skupine i izoliranog PAB-a. Isto tako, ß indeks, PWV-ß, Ep ne pokazuju značajne razlike niti između kontrole skupine i bolesnika s PAB-om i koronarnom ili karotidnom aterosklerozom. U komparaciji s kontrolnom skupinom značajno veće vrijednosti ß indeks, PWV-ß, Ep imaju bolesnici s PAB + CAD + karotidnom bolesti (Tablica 9). Dva parametra arterijske krutosti (AC i AI) nisu pokazali značajne razlike između ispitivanih skupina (Tablica 8).

Tablica 8 *Razlike u vaskularnim biomarkerima između ispitivanih skupina obzirom na prisutnost PAB, koronarne i karotidne ateroskleroze: Kruskal-Wallisov test.*

Skupina		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
ABI lijevo	Kontrolna skupina	40	0,96	1,20	1,01	1,04	1,05	<0,001
	PAB	40	0,36	1,03	0,56	0,66	0,79	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	0,00	1,04	0,64	0,77	0,89	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	0,32	0,98	0,61	0,69	0,83	
ABI desno	Kontrolna skupina	40	0,96	1,16	1,01	1,04	1,09	<0,001
	PAB	40	0,32	1,03	0,63	0,73	0,85	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	0,38	1,15	0,65	0,79	0,93	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	0,00	1,08	0,62	0,74	0,89	
ABI minimalni	Kontrolna skupina	40	0,96	1,16	1,00	1,03	1,04	<0,001
	PAB	40	0,32	0,90	0,53	0,59	0,70	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	0,34	0,90	0,55	0,70	0,84	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	0,26	0,90	0,58	0,65	0,73	
IMT (mm)	Kontrolna skupina	40	0,61	1,28	0,70	0,82	0,94	<0,001
	PAB	40	0,64	1,26	0,76	0,83	0,90	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	0,66	1,23	0,82	0,92	1,03	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	0,77	1,37	0,94	1,07	1,18	
ß indeks	Kontrolna skupina	40	6,80	15,85	7,60	8,15	9,95	<0,001
	PAB	40	5,15	11,35	7,01	8,00	9,36	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	5,15	13,25	6,91	8,68	10,78	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	5,75	17,65	8,68	10,15	11,64	
AI (%)	Kontrolna skupina	40	-13,60	23,30	2,90	7,90	9,71	0,609
	PAB	40	-0,60	27,51	2,06	5,23	9,71	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	-12,20	22,35	0,99	6,15	11,54	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	-7,85	14,90	0,81	5,38	9,43	
PWV- ß (m/s)	Kontrolna skupina	40	5,50	8,95	6,20	6,50	7,19	0,003
	PAB	40	5,10	7,70	6,06	6,63	6,95	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	4,65	8,30	5,96	6,65	7,19	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	5,40	10,30	6,60	7,13	7,76	

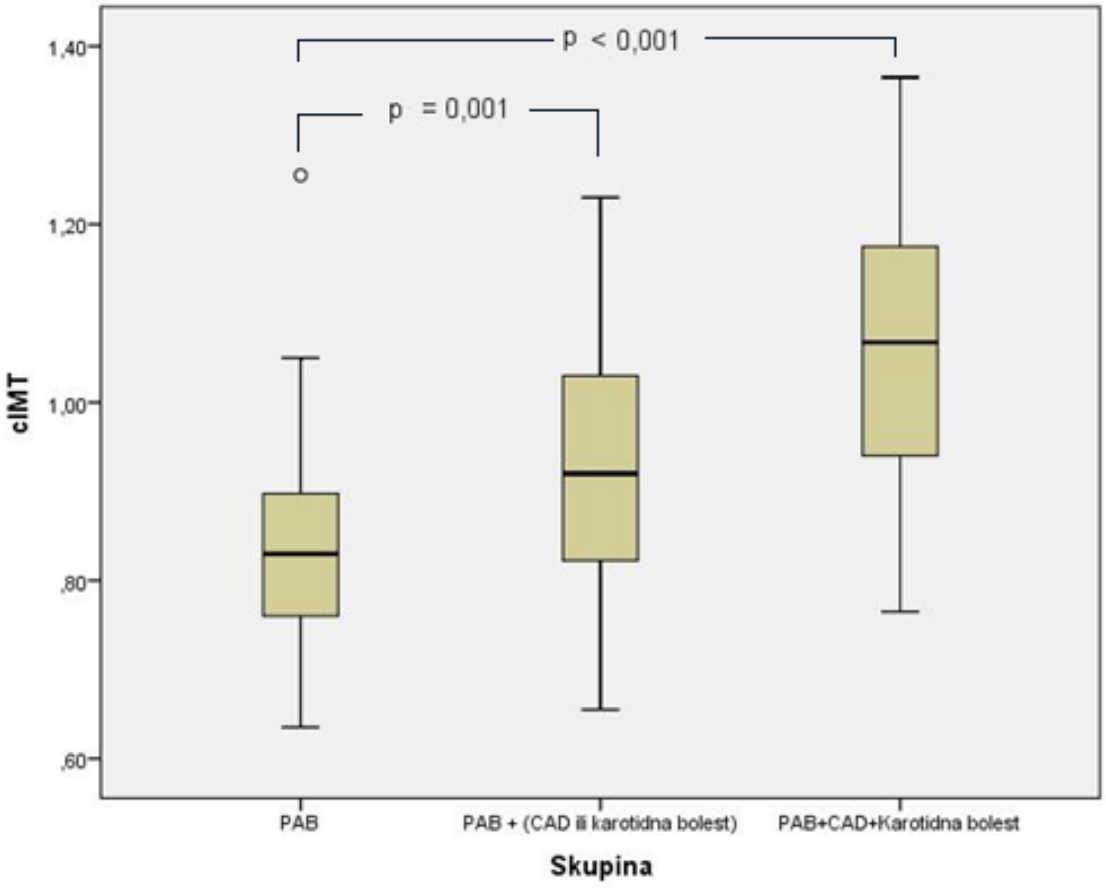
Skupina	N	Min	Max	Centile				P
				25.		Medijan	75.	
Ep (kPa)	Kontrolna skupina	40	85,00	222,00	100,25	108,75	133,88	<0,001
	PAB	40	75,00	168,00	94,88	113,50	125,25	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	59,50	202,00	94,13	114,75	143,63	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	76,00	287,00	117,75	143,75	160,50	
AC (mm^2/kPa)	Kontrolna skupina	40	0,42	1,79	0,81	0,91	1,14	0,443
	PAB	40	0,61	1,83	0,73	0,89	1,13	
	PAB + (CAD ili karotidna bolest)	40	0,29	2,69	0,79	1,01	1,22	
	PAB+CAD+karotidna bolest	40	0,31	2,11	0,64	0,85	1,12	

Tablica 9 *Dodatna (post-hoc) analiza značajnih razlika prikazanih u Tablici 8: Mann-Whitney U test*

	P vrijednosti					
Post-hoc testiranje	**KONTROLA vs. PAB**	**KONTROLA vs. PAB + (CAD ili karotidna bolest)**	**KONTROLA vs. PAB + CAD +karotidna bolest)**	**PAB vs. PAB + (CAD ili karotidna bolest)**	**PAB vs. PAB + CAD +karotidna bolest**	**PAB + (CAD ili karotidna bolest) vs. PAB + CAD +karotidna bolest**
ABI lijevo	<0,001	<0,001	<0,001	0,089	0,544	0,122
ABI desno	<0,001	<0,001	<0,001	0,139	0,950	0,186
ABI minimalni	<0,001	<0,001	<0,001	0,014	0,064	0,338
IMT	0,874	0,002	<0,001	0,001	<0,001	0,001
ß indeks	0,132	0,931	0,002	0,204	<0,001	0,008
PWV-ß	0,179	0,338	0,022	0,697	0,001	0,008
Ep	0,473	0,776	0,001	0,402	<0,001	0,005

Obzirom na primarni cilj usporedbe IMT-a i parametara arterijske krutosti između bolesnika s izoliranom PAB te bolesnika koji osim PAB imaju koronarnu i/ili karotidnu aterosklerozu rezultati neparametrijskog Mann-Whitney U testa između pojedinih skupina prikazani su na slikama 5-8. Rezultati pokazuju da su vrijednosti IMT-a signifikantno veće u bolesnika koji osim PAB imaju i koronarnu ili karotidnu aterosklerozu (p=0,001). Također, bolesnici s teškom polivaskularnom bolesti (PAB+CAD+karotidna ateroskleroza) imaju značajno veće vrijednosti IMT-a od bolesnika s izoliranim PAB-om (p<0,001).

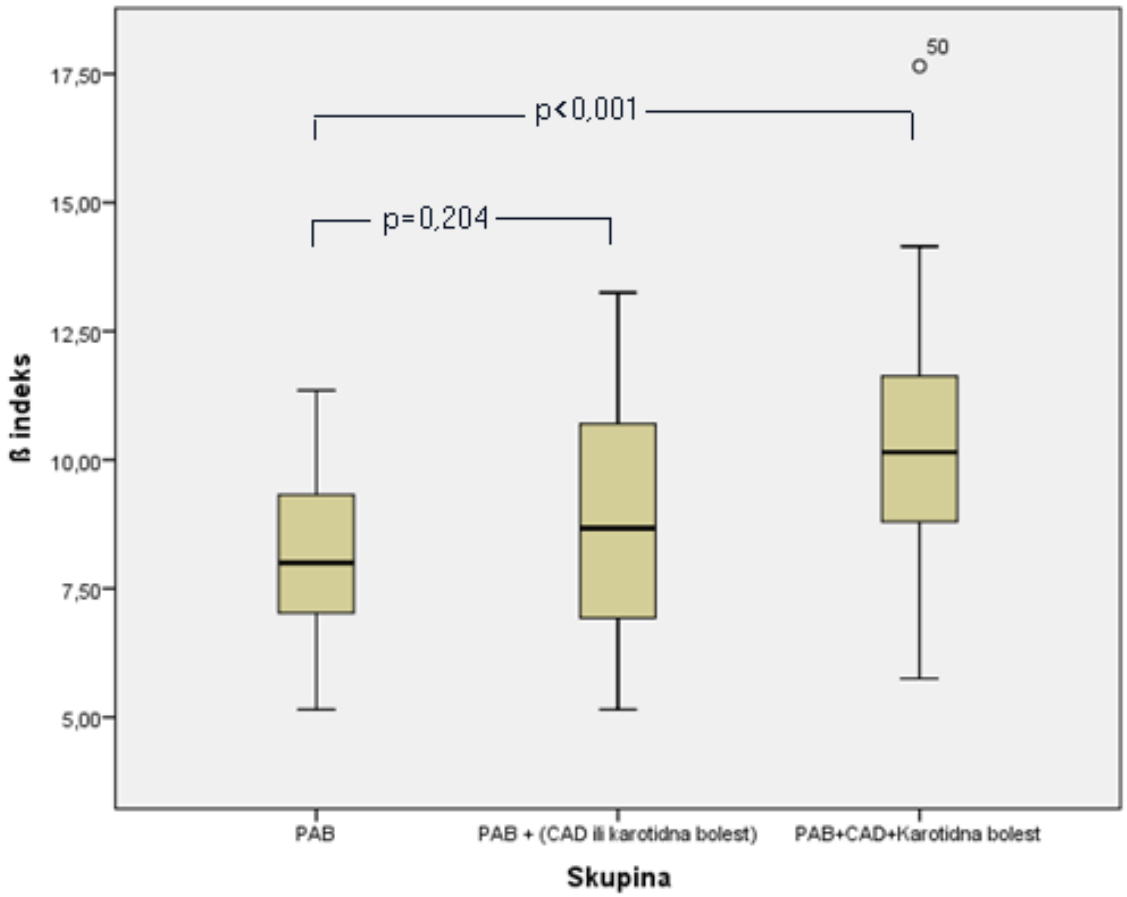
Slika 5 *Usporedba cIMT u bolesnika s izoliranom PAB, s kombinacijom PAB i koronarne ili karotidne bolesti, te bolesnika s teškom polivaskularnom bolesti*



Na isti način napravljena je usporedba tri parametra arterijske krutosti (ß indeks, PWV-ß, Ep) koji su prethodnom analizom Kruskal-Wallis svih ispitivanih skupina pokazali signifikantne razlike.

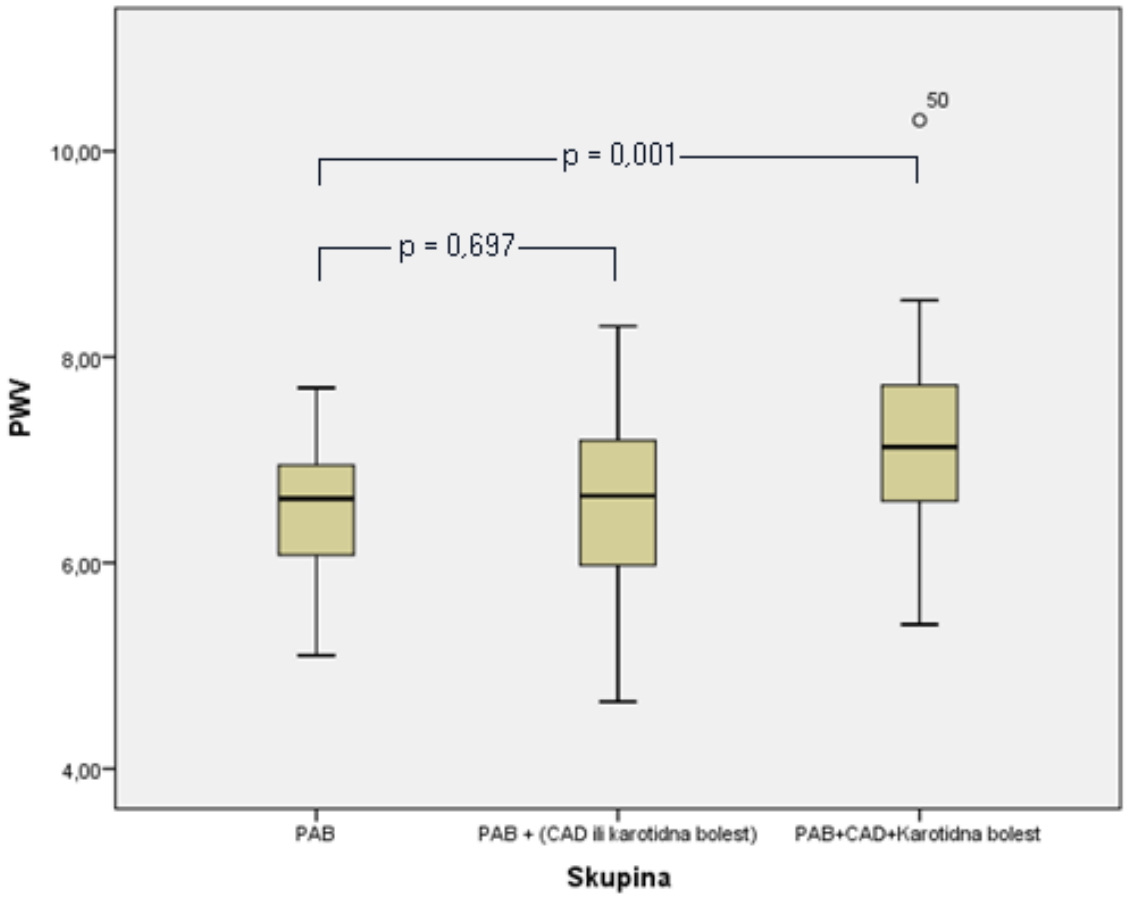
Rezultati pokazuju da se ß indeks značajno razlikuje između bolesnika s izoliranom PAB i teških polivaskularnih bolesnika ($p < 0,001$), no nema statistički značajne razlike u vrijednostima ß indeksa između bolesnika s izoliranim PAB-om i onih koji su osim PAB imali koronarnu ili karotidnu aterosklerozu ($p = 0,204$), Slika 6.

Slika 6 *Usporedba ß indeksa u bolesnika s izoliranom PAB, s kombinacijom PAB i koronarne ili karotidne bolesti, te bolesnika s teškom polivaskularnom bolesti*



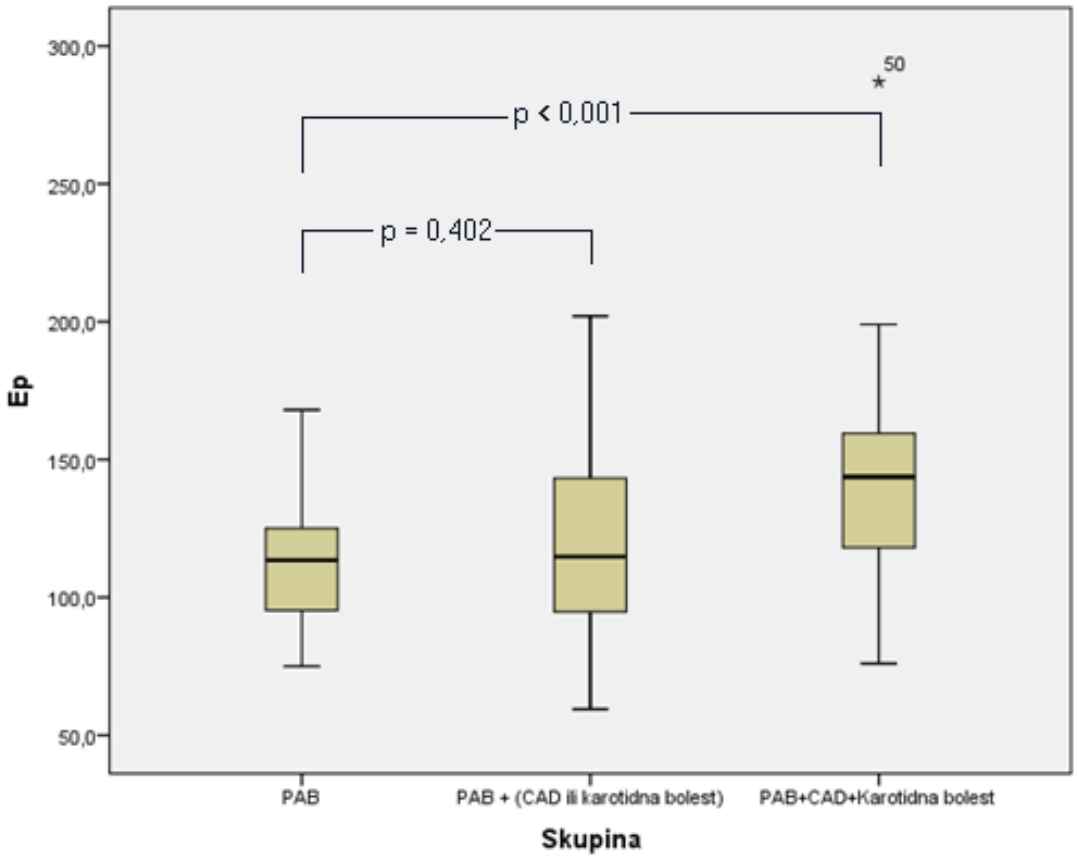
PWV-ß značajno se razlikuje između bolesnika s izoliranom PAB i teških polivaskularnih bolesnika (p = 0,001), no nema statistički značajne razlike u vrijednostima PWV-ß između bolesnika s izoliranim PAB-om i onih koji su osim PAB imali koronarnu ili karotidnu aterosklerozu (p = 0,697), Slika 7.

Slika 7 *Usporedba PWV-ß u bolesnika s izoliranom PAB, s kombinacijom PAB i koronarne ili karotidne bolesti, te bolesnika s teškom polivaskularnom bolesti*



Ep se također značajno razlikuje između bolesnika s izoliranom PAB i teških polivaskularnih bolesnika ($p < 0,001$), no nema statistički značajne razlike u vrijednostima PWV-ß između bolesnika s izoliranim PAB-om i onih koji su osim PAB imali koronarnu ili karotidnu aterosklerozu ($p = 0,402$), Slika 8.

Slika 8 *Usporedba Ep u bolesnika s izoliranom PAB, s kombinacijom PAB i koronarne ili karotidne bolesti, te bolesnika s teškom polivaskularnom bolesti*



5.3 Povezanost cIMT i arterijske krutosti s rizičnim faktorima ateroskleroze

Kako bismo istražili povezanost cIMT i parametara krutosti s klasičnim rizičnim čimbenicima ateroskleroze u ispitivanoj populaciji izračunat je Spearmanov Rho za kvantitativne varijable te Kendallov tau_b za kategorijske varijable, Tablica 10. Kako se radi o presječnoj studiji, korelacije ne impliciraju uzročnost.

Pokazalo se da cIMT pozitivno korelira s dobi, arterijskom hipertenzijom i šećernom bolesti, dok je negativno koreliran s ABI i HDL kolesterolom. ß indeks, PWV-ß i Ep značajno pozitivno koreliraju s BMI i šećernom bolesti. Prema vrijednostima Rho sva tri parametra pokazuju srednje jaku korelaciju s BMI, te slabiju korelaciju sa šećernom bolesti. ß indeks je još pozitivno korelirao s dobi, a

značajna negativna korelacija postoji između Ep i HDL kolesterola. PWV-ß i Ep pokazuju značajnu pozitivnu korelaciju s hipertenzijom, dok je povezanost ß indeksa i hipertenzije na granici statističke značajnosti. Značajnih korelacija AI i klasičnih faktora ateroskleroze nije bilo.

Tablica 10 *Korelacijski koeficijenti (Spearmanov Rho i Kendallov tau_b) između parametara krutosti, cIMT-a i klasičnih rizičnih čimbenika ateroskleroze*

		ß indeks	PWV-ß	cIMT	Ep	AC	AI
ABI	Rho	-0,107	-0,054	-0,258	-0,114	-0,015	0,067
	P	0,177	0,497	0,001	0,152	0,851	0,401
BMI	Rho	0,325	0,382	0,151	0,380	-0,039	-0,058
	P	<0,001	<0,001	0,056	<0,001	0,622	0,469
Dob	Rho	0,233	0,148	0,344	0,141	0,017	-0,056
	P	0,003	0,062	<0,001	0,075	0,833	0,478
Ukupni kolesterol	Rho	-0,085	-0,041	-0,096	-0,061	-0,083	0,079
	P	0,283	0,610	0,226	0,443	0,295	0,321
LDL kolesterol	Rho	-0,066	-0,013	-0,073	-0,031	-0,082	0,094
	P	0,408	0,875	0,357	0,696	0,301	0,235
HDL kolesterol	Rho	-0,133	-0,136	-0,164	-0,162	-0,040	0,079
	P	0,094	0,087	0,038	0,041	0,617	0,322
Trigliceridi	Rho	-0,017	0,012	-0,018	0,035	-0,073	-0,005
	P	0,830	0,881	0,824	0,661	0,362	0,952
Muški spol	Kendallov tau_b	-0,046	-0,050	0,059	-0,036	0,253	-0,117
	P	0,478	0,440	0,363	0,584	<0,001	0,071
Pušenje	Kendallov tau_b	-0,024	-0,072	0,042	-0,014	0,059	-0,006
	P	0,709	0,273	0,516	0,825	0,365	0,924
Hipertenzija	Kendallov tau_b	0,124	0,159	0,187	0,175	0,090	-0,001
	P	0,057	0,015	0,004	0,007	0,164	0,992
Šećerna bolest	Kendallov tau_b	0,226	0,183	0,207	0,226	-0,086	-0,120
	P	0,001	0,005	0,002	0,001	0,188	0,065

5.4 Povezanost cIMT i arterijske krutosti sa simptomima i težinom PAB

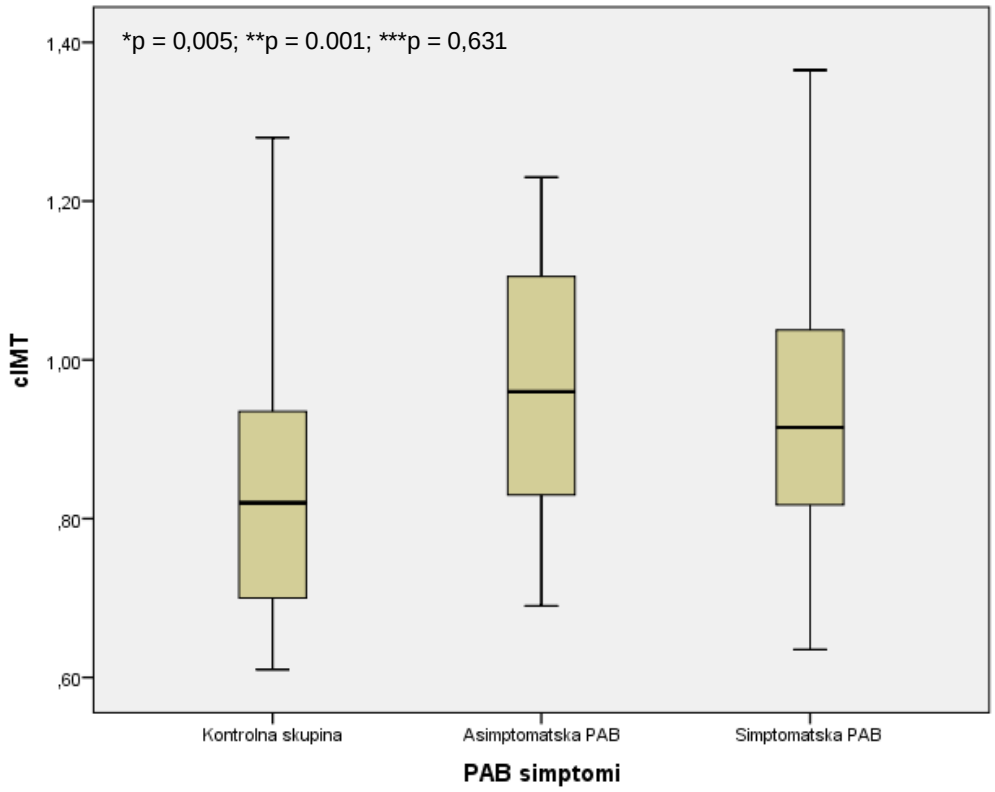
U Tablici 11 prikazana je povezanost cIMT i parametara krutosti s tipičnim simptomima PAB. Prikazani su medijani i rasponi vrijednosti navedenih parametara u kontrolnoj skupini te u bolesnika koji imaju asimptomatsku ili simptomatsku PAB. Rezultati Kruskal-Wallis analize pokazuju da se jedino vrijednosti cIMT značajno razlikuju među navedenim skupinama.

Tablica 11 *Povezanost cIMT i parametara krutosti između kontrolne skupine, asimptomatske PAB i simptomatske PAB*

Simptomi PAB		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
cIMT(mm)	Kontrolna skupina	40	0,61	1,28	0,70	0,82	0,94	0,001
	Asimptomatska PAB	21	0,69	1,23	0,81	0,96	1,11	
	Simptomatska PAB	99	0,64	1,37	0,80	0,92	1,03	
ß indeks	Kontrolna skupina	40	6,80	15,85	6,98	8,15	9,33	0,762
	Asimptomatska PAB	21	5,40	17,65	6,98	9,05	11,13	
	Simptomatska PAB	99	5,15	14,15	7,43	9,00	10,58	
PWV-ß (m/s)	Kontrolna skupina	40	5,50	8,95	6,00	6,50	7,0	0,940
	Asimptomatska PAB	21	5,25	10,30	5,81	6,60	7,39	
	Simptomatska PAB	99	4,65	8,55	6,18	6,78	7,38	
Ep (kPa)	Kontrolna skupina	40	85,0	222,0	91,9	108,8	125,6	0,634
	Asimptomatska PAB	21	70,0	287,0	87,6	118,5	149,4	
	Simptomatska PAB	99	59,5	202,0	102,5	124,5	146,5	
AC (mm^2/kPa)	Kontrolna skupina	40	0,42	1,79	0,74	0,91	1,07	0,532
	Asimptomatska PAB	21	0,31	2,69	0,65	0,85	1,04	
	Simptomatska PAB	99	0,29	2,11	0,73	0,94	1,14	
AI (%)	Kontrolna skupina	40	-13,6	23,3	4,5	7,9	11,3	0,080
	Asimptomatska PAB	21	-12,2	13,2	-2,2	2,6	7,3	
	Simptomatska PAB	99	-7,9	27,5	1,9	6,2	10,5	

Dodatnom analizom razlika cIMT-a između pojedinih skupina (Mann-Whitney U test) pokazalo se da se cIMT značajno razlikuje između kontrolne skupine i asimptomatskih PAB ($p = 0,005$), te između kontrolne skupine i simptomatske PAB ($p = 0,001$). Bolesnici s asimptomatskom PAB imali su veće vrijednosti cIMT od bolesnika sa simptomatskom PAB, no ta razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,631$), Slika 9.

Slika 9 *Usporedba cIMT između kontrolne skupine, asimptomatske PAB i simptomatske PAB*



*	kontrolna skupina	vs	asimptomatska PAB
**	kontrolna skupina	vs	simptomatska PAB
***	asimptomatska PAB	vs	simptomatska PAB

Kako bi istražili povezanosti kliničkih osobina i laboratorijskih nalaza s vaskularnim biomarkerima ovisno o težini PAB, sve ispitanike koji su imali patološki ABI (N =120) podijelili smo u dvije skupine ovisno o vrijednosti ABI. U blagu PAB su klasificirani ispitanici s ABI 0,9-0,7, a ispitanici s ABI < 0,7 su klasificirani u skupinu s umjereno/teškom PAB. Blagu PAB je imalo 39 ispitanika, a 81 ispitanik je imao umjerenu i tešku PAB.

Razlike u kategorijskim varijablama obzirom na stupanj težine PAB-a prikazane su u Tablici 12, dok su razlike u kvantitativnim vrijednostima prikazane u Tablicama 13 i 14.

U grupi s blagom PAB 59% ispitanika ima tipične simptome PAB-a, za razliku od 93,8% ispitanika s umjerenom i teškom PAB ($p < 0,001$). Udio bolesnika s koronarnom bolesti bio je veći u skupini s blagom PAB ($p = 0,047$). Nema značajnih razlika u ostalim kliničkim parametrima, laboratorijskim nalazima, LV EF i korištenju ACE inhibitora, statina i ASA. Od vaskularnih biomarkera pokazala se statistički značajna razlika samo u vrijednostima ß indeksa, PWV ß i Ep. Ispitanici koji su imali ABI < 0,7 što je indikator umjerene ili teške PAB, imali su signifikantno veće vrijednosti ß indeksa, PWV-ß i Ep od ispitanika s blagom PAB. Značajne razlike u ovisnosti o težini PAB-a nisu zamijećene kod cIMT, AC i AI.

Tablica 12 *Razlike u kategorijskim varijablama obzirom na stupanj težine PAB: X^2 test*

		Stupanj težine PAB				P
		Blaga PAB		Umjerena i teška PAB		
		N	%	N	%	
PAB vs. POLI	PAB	8	20,5%	32	39,5%	0,039
	POLI	31	79,5%	49	60,5%	
Spol	Ženski	12	30,8%	23	28,4%	0,789
	Muški	27	69,2%	58	71,6%	
Tipični PAB simptom	Ne	16	41,0%	5	6,2%	<0,001
	Da	23	59,0%	76	93,8%	
Koronarna bolest	Ne	10	25,6%	36	44,4%	0,047
	Da	29	74,4%	45	55,6%	
Karotidna bolest	Ne	25	64,1%	49	60,5%	0,703
	Da	14	35,9%	32	39,5%	
Šećerna bolest	Ne	29	74,4%	49	60,5%	0,136
	Da	10	25,6%	32	39,5%	
CVI	Ne	37	94,9%	72	90,0%	0,240
	Da	2	5,1%	9	10,0%	
IM	Ne	27	69,2%	53	65,4%	0,679
	Da	12	30,8%	28	34,6%	
Pušenje	Ne	7	17,9%	11	13,6%	0,530
	Da	32	82,1%	70	86,4%	
Hipertenzija	Ne	6	15,4%	12	14,8%	0,935
	Da	33	84,6%	69	85,2%	
Hiperlipidemija	Ne	4	10,3%	5	6,2%	0,426
	Da	35	89,7%	76	93,8%	
Statini	Ne	7	17,9%	16	19,8%	0,814
	Da	32	82,1%	65	80,2%	
ASA	Ne	2	5,1%	9	11,1%	0,287
	Da	37	94,9%	72	88,9%	
ACE inhibitori	Ne	18	46,2%	26	32,1%	0,135
	Da	21	53,8%	55	67,9%	

Tablica 13 *Razlike u kvantitativnim varijablama obzirom na stupanj težine PAB: Mann-Whitney U test*

Stupanj težine PAB		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
Dob (g)	Blaga PAB	39	45,00	81,00	57,00	63,00	72,00	0,620
	Umjerena i teška PAB	81	42,00	84,00	59,00	65,00	72,00	
BMI (kg/m2)	Blaga PAB	39	19,49	38,28	24,09	26,64	28,73	0,179
	Umjerena i teška PAB	81	17,05	38,94	24,37	27,36	29,85	
Glukoza (mmol/l)	Blaga PAB	39	4,30	11,30	5,20	5,70	7,10	0,170
	Umjerena i teška PAB	81	3,80	19,10	5,30	6,40	7,85	
Kreatinin ((µmol/l)	Blaga PAB	39	57,00	124,00	78,00	92,00	105,00	0,745
	Umjerena i teška PAB	81	46,00	170,00	75,50	89,00	109,00	
Ukupni kolesterol (mmol/l)	Blaga PAB	39	3,00	6,80	3,80	4,57	5,40	0,684
	Umjerena i teška PAB	81	2,90	9,40	3,60	4,50	5,50	
LDL kolesterol (mmol/l)	Blaga PAB	39	1,24	4,50	2,03	2,70	3,24	0,940
	Umjerena i teška PAB	81	1,05	6,70	1,73	2,47	3,60	
HDL kolesterol (mmol/l)	Blaga PAB	39	0,76	1,80	1,00	1,15	1,40	0,076
	Umjerena i teška PAB	81	0,63	2,30	0,91	1,09	1,25	
Trigliceridi (mmol/l)	Blaga PAB	39	0,68	5,22	1,05	1,30	2,02	0,951
	Umjerena i teška PAB	81	0,59	3,80	1,09	1,43	1,81	
LV EF (%)	Blaga PAB	39	45,00	70,00	50,00	60,00	60,00	0,929
	Umjerena i teška PAB	81	40,00	75,00	45,00	60,00	65,00	

Tablica 14 *Razlike u ultrazvučnim pokazateljima krutosti i debljine arterijske stijenke obzirom na stupanj težine PAB: Mann-Whitney U test*

Stupanj težine PAB		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
cIMT (mm)	Blaga PAB	39	0,66	1,37	0,76	0,85	1,08	0,060
	Umjerena i teška PAB	81	0,64	1,34	0,85	0,93	1,07	
ß indeks	Blaga PAB	39	5,15	12,75	6,70	8,10	10,00	0,008
	Umjerena i teška PAB	81	5,15	17,65	7,93	9,43	11,04	
PWV-ß (m/s)	Blaga PAB	39	4,65	8,50	5,90	6,35	7,15	0,031
	Umjerena i teška PAB	81	4,95	10,30	6,28	6,88	7,45	
Ep (kPa)	Blaga PAB	39	59,50	199,00	89,00	112,00	138,50	0,025
	Umjerena i teška PAB	81	67,50	287,00	107,25	126,50	153,75	
AI (%)	Blaga PAB	39	-12,20	27,30	0,95	6,20	10,23	0,862
	Umjerena i teška PAB	81	-7,85	27,51	1,75	5,30	9,65	
AC (mm^2/kPa)	Blaga PAB	39	0,50	2,69	0,78	0,94	1,22	0,434
	Umjerena i teška PAB	81	0,29	2,11	0,72	0,89	1,11	

5.5 Karotidni IMT i arterijska krutost u izolirane PAB i polivaskularne bolesti

Kako bismo jasnije ispitali hipotezu i odgovorili na istraživačko pitanje, ispitanike s PAB (N =120) smo podijelili u dvije skupine: izoliranu PAB (PAB) su činili oni ispitanici s ABI ≤ 0.9, a bez signifikantne koronarne i karotidne ateroskleroze (N=40). U polivaskularnu skupinu (POLI) su svrstani svi ispitanici koji su osim ABI ≤ 0.9, imali i signifikantnu koronarnu i/ili karotidnu aterosklerozu (N=80). Bolesnici s polivaskularnom bolesti su imali značajno veće vrijednosti cIMT, ß indeks, PWV-ß i Ep. Također, polivaskularni bolesnici su češće imali asimptomatski oblik PAB, hiperlipidemiju i šećernu bolest. Obzirom na stupanj težine PAB-a, značajno veći udio umjerenih i teških oblika PAB-a nalazimo u bolesnika s izoliranom PAB. Značajno veći broj ispitanika s polivaskularnom bolesti koristi statine za razliku od ispitanika s izoliranom PAB (Tablica 15). Polivaskularni bolesnici imali su i značajno veći BMI, bili su stariji, imali veće vrijednosti GUK-a, te nižu LV EF. Značajna razlika se pokazala i kod vrijednosti ABI, s tim da su bolje vrijednosti imali polivaskularni bolesnici. Vrijednosti lipida se nisu značajno razlikovale među navedenim skupinama (Tablica 16).

Razlike u cIMT i parametrima krutosti između izolirane PAB i POLI skupine prikazane su u Tablici 17. Karotidni IMT, ß indeks, PWV-ß i Ep su značajno veći u polivaskularnih bolesnika. Nema značajnih razlika AC i AI između ispitanika s izoliranom PAB i polivaskularnom bolesti.

Tablica 15 *Razlike u kategorijskim varijablama između izolirane PAB i polivaskularne bolesti (POLI): X^2 test*

		PAB vs. POLI				
		PAB		POLI		
		N	%	N	%	
Spol	Ženski	12	30,0%	23	28,8%	0,887
	Muški	28	70,0%	57	71,3%	
Tipični PAB simptom	Ne	3	7,5%	18	22,5%	0,041
	Da	37	92,5%	62	77,5%	
Stupanj težine PAB	Blaga PAB	10	25%	35	43,8%	0,035
	Umjerena i teška PAB	30	75%	45	56,2%	
CVI	Ne	39	97,5%	70	87,5%	0,066
	Da	1	2,5%	10	12,5	
Amputacija	Ne	40	100,0%	77	96,3%	0,215
	Da	0	0,0%	3	3,8%	
Pušenje	Ne	6	15,0%	12	15,0%	0,990
	Da	14	35,0%	27	33,8%	
	Prestao	20	50,0%	41	51,3%	
Hipertenzija	Ne	9	22,5%	9	11,3%	0,104
	Da	31	77,5%	71	88,8%	
Hiperlipidemija	Ne	6	15,0%	3	3,8%	0,027
	Da	34	85,0%	77	96,3%	
Šećerna bolest	Ne	33	82,5%	45	56,3%	0,004
	Da	7	18,5%	35	43,7%	
Statini	Ne	14	35,0%	9	11,3%	0,002
	Da	26	65,0%	71	88,8%	
ASA	Ne	4	10,0%	7	8,8%	0,823
	Da	36	90,0%	73	91,3%	
ACE inhibitori	Ne	17	42,5%	27	33,8%	0,348
	Da	23	57,5%	53	66,3%	

Tablica 16 *Razlike u kvantitativnim sociodemografskim i laboratorijskim varijablama između izolirane PAB i polivaskularne bolesti: Mann-Whitney U test*

PAB vs. POLI		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
BMI (kg/m2)	PAB	40	17,05	35,51	23,98	26,38	28,41	0,028
	POLI	80	18,14	38,94	24,61	27,66	30,69	
Dob (g)	PAB	40	42,00	78,00	57,00	60,50	68,00	0,029
	POLI	80	49,00	84,00	60,00	65,50	72,00	
Glukoza (mmol/l)	PAB	40	3,80	17,40	5,00	5,50	6,38	0,001
	POLI	80	3,90	19,10	5,43	6,60	8,19	
Kreatinin (µmol/l)	PAB	40	57,00	161,00	69,25	83,00	109,75	0,219
	POLI	80	46,00	170,00	80,00	90,50	104,50	
Ukupni kolesterol (mmol/l)	PAB	40	2,90	9,40	3,75	4,75	5,88	0,37
	POLI	80	2,90	6,80	3,70	4,35	5,20	
LDL kolesterol (mmol/l)	PAB	40	1,30	6,70	1,84	2,87	3,70	0,286
	POLI	80	1,05	4,60	1,81	2,47	3,24	
HDL kolesterol (mmol/l)	PAB	40	0,70	2,30	0,89	1,18	1,38	0,581
	POLI	80	0,63	2,00	0,97	1,10	1,26	
Trigliceridi (mmol/l)	PAB	40	0,70	3,66	1,05	1,50	1,80	0,785
	POLI	80	0,59	5,22	1,08	1,30	1,93	
LV EF (%)	PAB	40	40,00	70,00	60,00	60,00	70,00	<0,001
	POLI	80	40,00	75,00	45,00	55,00	60,00	
ABI	PAB	40	0,32	0,90	0,53	0,59	0,70	0,012
	POLI	80	0,26	0,90	0,56	0,67	0,79	

Tablica 17 *Razlike u cIMT i parametrima arterijske krutosti između skupina s izoliranom PAB i polivaskularnom bolesti: Mann-Whitney U test*

PAB vs. POLI		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
cIMT (mm)	PAB	40	0,64	1,26	0,76	0,83	0,90	<0,001
	POLI	80	0,66	1,37	0,89	0,98	1,13	
ß indeks	PAB	40	5,15	11,35	7,01	8,00	9,36	0,002
	POLI	80	5,15	17,65	7,93	9,70	11,25	
AI (%)	PAB	40	-0,60	27,51	2,06	5,23	9,71	0,599
	POLI	80	-12,20	22,35	0,96	5,65	10,06	
PWV-ß (m/s)	PAB	40	5,10	7,70	6,06	6,63	6,95	0,025
	POLI	80	4,65	10,30	6,21	6,90	7,47	
Ep (kPa)	PAB	40	75,00	168,00	94,88	113,50	125,25	0,005
	POLI	80	59,50	287,00	105,50	136,13	156,13	
AC (mm^2/kPa)	PAB	40	0,61	1,83	0,73	0,89	1,13	0,885
	POLI	80	0,29	2,69	0,76	0,92	1,16	

5.6 Povezanost karotidnog IMT i arterijske krutosti

Tablice 18 i 19 prikazuju međusobne korelacije cIMT i pojedinih parametra arterijske krutosti u bolesnika s izoliranom PAB i bolesnika s polivaskularnom bolesti (POLI). U bolesnika s izoliranom PAB jedina značajna korelacija između cIMT i parametara krutosti pokazala se kod PWV-ß. Ispitanici s većim vrijednostima cIMT, imali su i veće vrijednosti PWV-ß (rho 0.334, p =0,035).

ß indeks, Ep, AC i AI nisu pokazali značajnu povezanost s cIMT u bolesnika s izoliranom PAB.

U bolesnika s polivaskularnom bolesti više je značajnih korelacija, rezultati pokazuju pozitivnu korelaciju cIMT s ß indeksom, PWV-ß i Ep.

Među parametrima arterijske krutosti indikativne su jake i značajne međusobne pozitivne korelacije ß indeksa, PWV-ß i Ep (rho>0,900, P<0,001), te umjerena do jaka značajna negativna korelacija između AC i tri parametra arterijske krutosti (ß indeks, PWV-ß i Ep).

Tablica 18 *Međusobne korelacije pojedinih ultrazvučnih pokazatelja krutosti i debljine arterijske stijenke u PAB skupini: Spearmanovi koeficijenti korelacije*

PAB N=40		cIMT	ß indeks	AI	PWV-ß	Ep	AC
cIMT	Rho	1,000	0,284	0,136	0,334	0,268	0,173
	P		0,076	0,402	0,035	0,095	0,285
ß indeks	Rho	0,284	1,000	-0,155	0,959	0,974	-0,426
	P	0,076		0,339	<0,001	<0,001	0,006
AI	Rho	0,136	-0,155	1,000	-0,051	-0,099	0,076
	P	0,402	0,339		0,754	0,545	0,642
PWV-ß	Rho	0,334	0,959	-0,051	1,000	0,962	-0,433
	P	0,035	<0,001	0,754		<0,001	0,005
Ep	Rho	0,268	0,974	-0,099	0,962	1,000	-0,496
	P	0,095	<0,001	0,545	<0,001		0,001
AC	Rho	0,173	-0,426	0,076	-0,433	-0,496	1,000
	P	0,285	0,006	0,642	0,005	0,001	

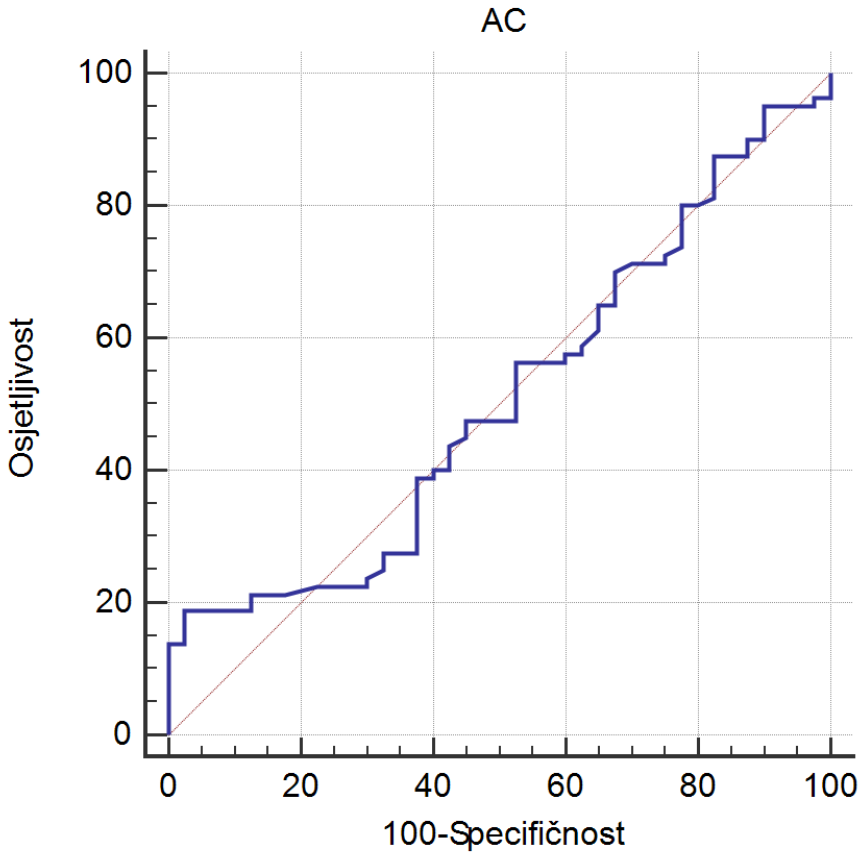
Tablica 19 *Međusobne korelacije pojedinih ultrazvučnih pokazatelja krutosti i debljine arterijske stijenke u POLI skupini: Spearmanovi koeficijenti korelacije*

POLI N=80		cIMT	ß indeks	AI	PWV-ß	Ep	AC
cIMT	Rho	1,000	0,297	0,188	0,299	0,299	-0,001
	P		0,007	0,096	0,007	0,007	0,996
ß indeks	Rho	0,297	1,000	-0,011	0,938	0,956	-0,693
	P	0,007		0,920	<0,001	<0,001	<0,001
AI	Rho	0,188	-0,011	1,000	-0,013	0,001	-0,080
	P	0,096	0,920		0,910	0,991	0,479
PWV-ß	Rho	0,299	0,938	-0,013	1,000	0,973	-0,693
	P	0,007	<0,001	0,910		<0,001	<0,001
Ep	Rho	0,299	0,956	0,001	0,973	1,000	-0,718
	P	0,007	<0,001	0,991	<0,001		<0,001
AC	Rho	-0,001	-0,693	-0,080	-0,693	-0,718	1,000
	P	0,996	<0,001	0,479	<0,001	<0,001	

5.7 Karotidni IMT, parametri arterijske krutosti i predikcija polivaskularne bolesti

Slike 10 do 15 prikazuju ROC krivulje odnosa vrijednosti cIMT-a i parametara arterijske krutosti obzirom na predikciju polivaskularne bolesti. Značajne ROC krivulje bile su za cIMT, ß indeks, PWV-ß i Ep s tim da je najveća AUC (površina ispod krivulje) od 0,80 bila kod cIMT (najveća osjetljivost i specifičnost bila je kod kriterija cIMT>0,91: osjetljivost od 70% i specifičnost od 85%).

Slika 10 *ROC krivulja odnosa vrijednosti AC u predikciji polivaskularne bolesti*



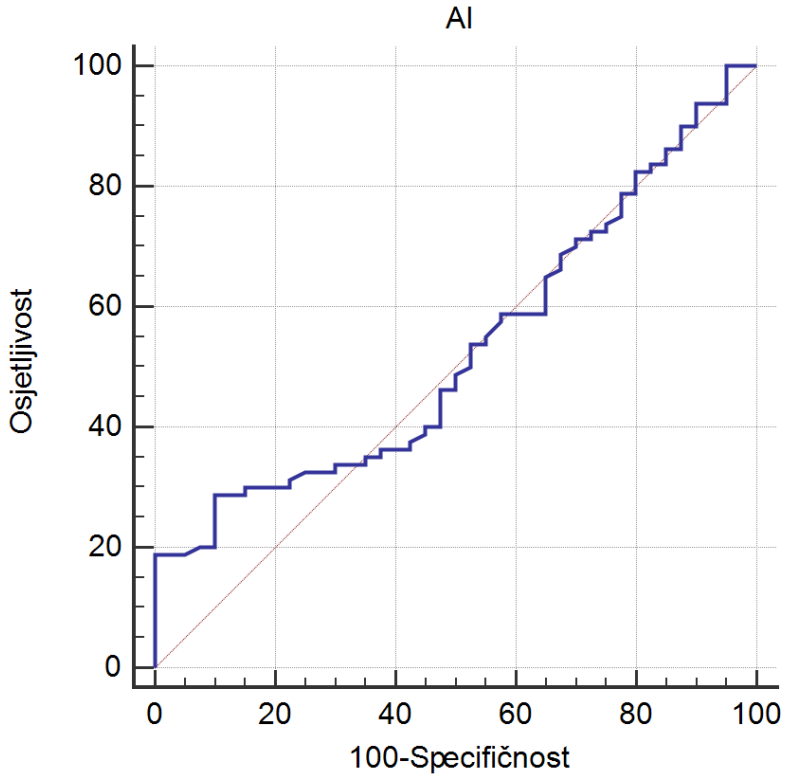
Površina ispod ROC krivulje (AUC)

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,508
Standardna greška	0,0557
95% interval pouzdanosti	0,415 to 0,600
z statistika	0,143
P vrijednost	0,8862

Youdenov indeks

Youdenov indeks J	0,1625
Povezani kriterij	≤0,645
Osjetljivost	18,75
Specifičnost	97,50

Slika 11 *ROC krivulja odnosa vrijednosti AI u predikciji polivaskularne bolesti*



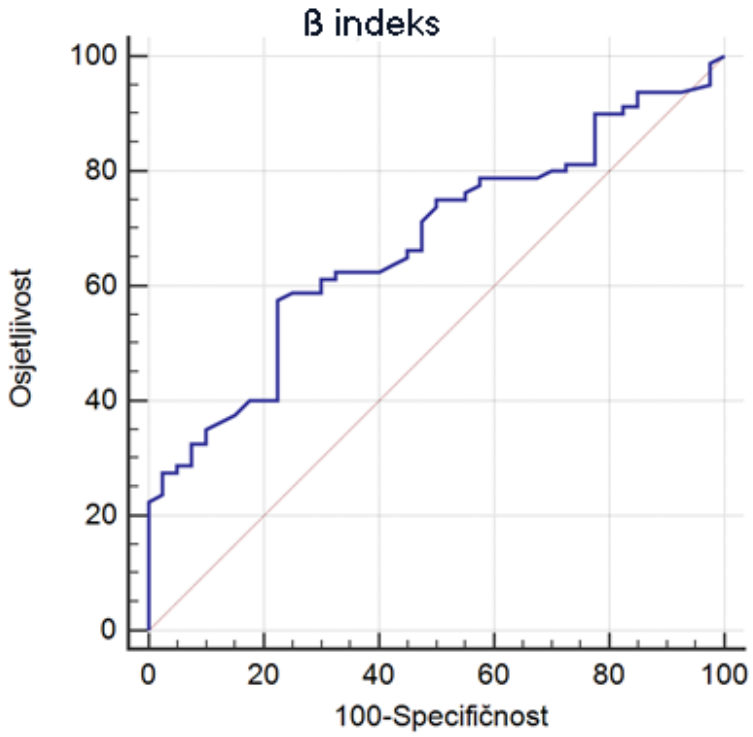
Površina ispod ROC krivulje (AUC)

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,530
Standardna greška	0,0545
95% interval pouzdanosti	0,436 to 0,621
z statistika	0,542
P vrijednost	0,5877

Youdenov indeks

Youdenov indeks J	0,1875
Povezani kriterij	≤-0,85
Osjetljivost	18,75
Specifičnost	100,00

Slika 12 *ROC krivulja odnosa vrijednosti ß indeksa u predikciji polivaskularne bolesti*



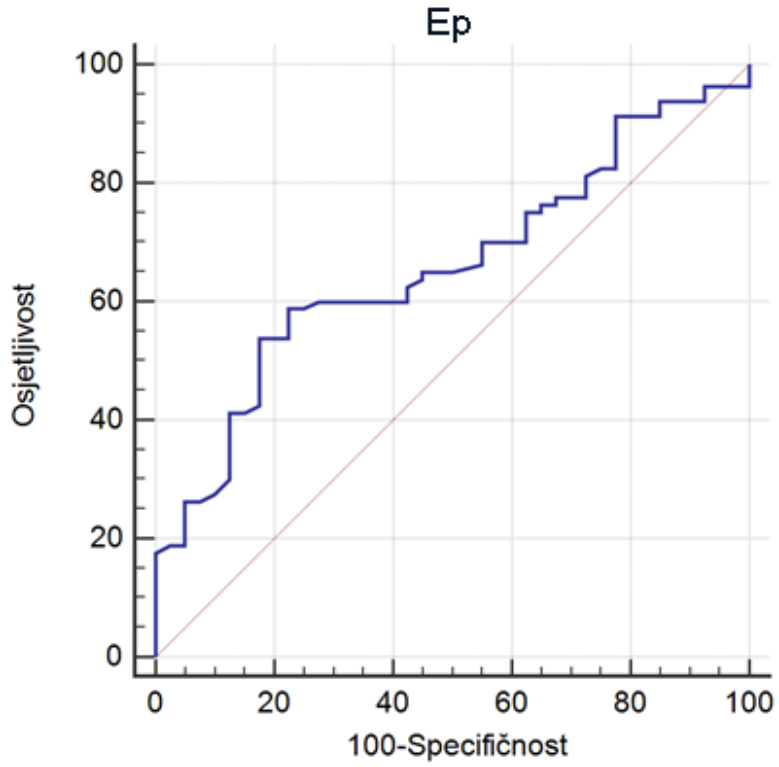
Površina ispod ROC krivulje (AUC)

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,675
Standardna greška	0,0493
95% interval pouzdanosti	0,583 to 0,757
z statistika	3,537
P vrijednost	0,0004

Youdenov indeks

Youdenov indeks J	0,3500
Povezani kriterij	>9,4
Osjetljivost	57,50
Specifičnost	77,50

Slika 13 *ROC krivulja odnosa vrijednosti Ep u predikciji polivaskularne bolesti*



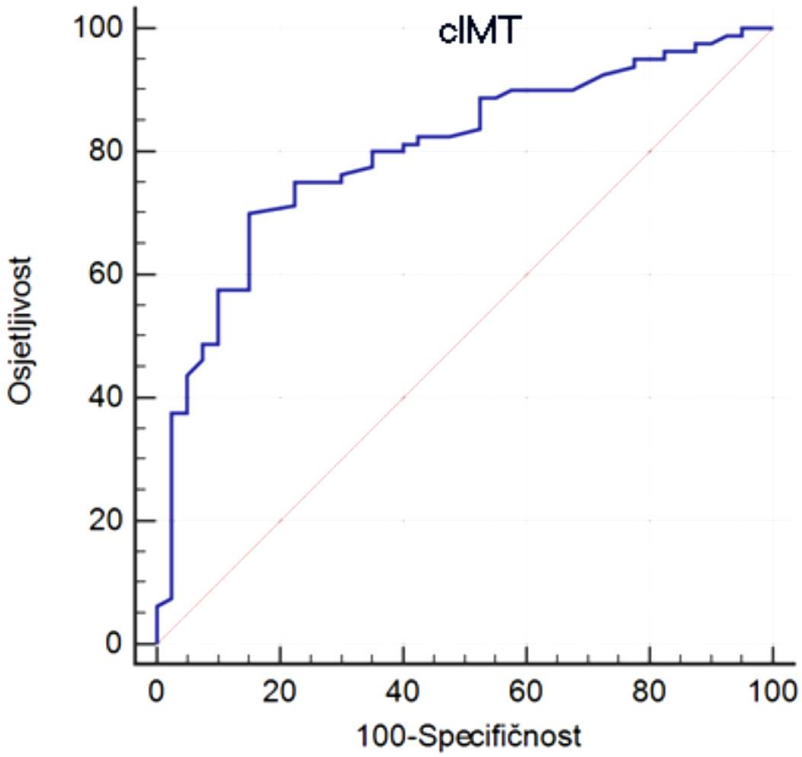
Površina ispod ROC krivulje (AUC)

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,659
Standardna greška	0,0502
95% interval pouzdanosti	0,567 to 0,743
z statistika	3,166
P vrijednost	0,002

Youdenov indeks

Youdenov indeks J	0,3625
Povezani kriterij	>125,5
Osjetljivost	58,75
Specifičnost	77,50

Slika 14 *ROC krivulja odnosa vrijednosti cIMT u predikciji polivaskularne bolesti*



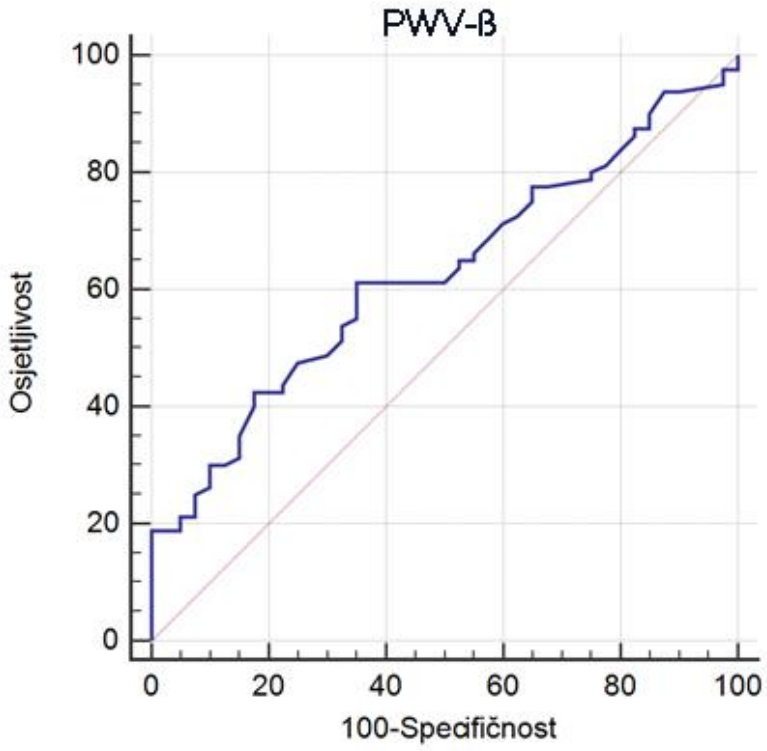
Površina ispod ROC krivulje (AUC)

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,800
Standardna greška	0,0418
95% interval pouzdanosti	0,717 to 0,867
z statistika	7,173
P vrijednost	<0,001

Youdenov indeks

Youdenov indeks J	0,5500
Povezani kriterij	>0,91
Osjetljivost	70,00
Specifičnost	85,00

Slika 15 *ROC krivulja odnosa vrijednosti PWV-ß u predikciji polivaskularne bolesti*



Površina ispod ROC krivulje (AUC)

Površina ispod ROC krivulje (AUC)	0,626
Standardna greška	0,0514
95% interval pouzdanosti	0,533 to 0,713
z statistika	2,458
P vrijednost	0,0140

Youdenov indeks

Youdenov indeks J	0,2625
Povezani kriterij	>6,7
Osjetljivost	61,25
Specifičnost	65,00

5.8 Regresijski model predikcije polivaskularne bolesti

Značajne vrijednosti parametra arterijske krutosti (ß indeks, PWV-ß, Ep) i cIMT-a dobivene ROC analizom uvrštene su u regresijsku analizu predikcije pripadnosti skupini s polivaskularnom bolesti (Tablica 20). Od svih mjerenih vrijednosti, kada se uzima i njihov multivarijantni utjecaj, jedino cIMT >0,91 ima značajnu predikciju i to s OR=10,38 (p<0,001).

Tablica 20 *Regresijski model predikcije pripadnosti skupini s polivaskularnom bolesti, obzirom na značajne vrijednosti dobivene ROC analizom: binarna logistička regresija*

	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
ß indeks >9,4	2,15	0,19	25,03	0,540
PWV-ß >6,7 m/s	0,26	0,03	1,90	0,183
cIMT >0,91 mm	10,38	3,68	29,31	<0,001
Ep >125,5 kPa	4,67	0,30	72,55	0,271

Tablica 21 prikazuje drugi regresijski model predikcije pripadnosti polivaskularnoj bolesti. U model su inicijalno stavljene prediktorske varijable koje su bile značajne u bivarijantoj analizi prikazanoj u prethodnim tablicama. Regresijski model je statistički značajan (P<0,001) te objašnjava 70% varijance zavisne varijable što je odličan pokazatelj dobre prediktivne vrijednosti korištenih varijabli. Također, regresijski model ispravno svrstava 87,5% ispitanika.

Kao značajni prediktori, kontrolirani na utjecaj ostalih varijabli u modelu, šanse za pripadnost skupini s polivaskularnom bolesti povećava primjena statina – (omjer rizika, OR) od 12,69 puta (OR=12,69; 95% CI: 2,26-71,31; P=0,004) i vrijednost cIMT veća od 0,91 mm (najjači prediktor): OR=32,32; 95% CI: 5,30-197,19; P<0,001. Šanse za pripadnost skupini s polivaskularnom bolesti smanjuju ABI < 0,7 (OR=0,08, 95%CI=0,02-0,41; P=0,003) te veća LV EF (OR=0,87, 95%CI=0,80-0,95; P=0,002).

Tablica 21 *Regresijski model predikcije pripadnosti skupini s polivaskularnom bolesti: binarna logistička regresija*

	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
Tipični PAB simptom	0,21	0,02	1,82	0,156
Šećerna bolest	0,83	0,10	6,92	0,862
BMI	1,08	0,87	1,34	0,472
Dob	1,02	0,94	1,11	0,593
GUK	1,30	0,87	1,95	0,206
Statini	12,69	2,26	71,31	0,004
HDL kolesterol	0,57	0,06	5,38	0,626
LV EF	0,87	0,80	0,95	0,002
ABI <0,7	0,08	0,02	0,41	0,003
ß indeks >9,4	4,84	0,11	217,98	0,417
PWV-ß >6,7m/s	0,09	0,01	1,17	0,065
IMT >0,91mm	32,32	5,30	197,19	<0,001
Ep >125,5 kPa	9,62	0,21	442,86	0,247

6 Rasprava

Ateroskleroza perifernih arterija predstavlja važan ‘in vivo’ model patofizioloških procesa ateroskleroze. Predmet ovog istraživanja je značenje vaskularnih biomarkera u bolesnika s izoliranom PAB donjih ekstremiteta i bolesnika koji osim PAB imaju i signifikantnu koronarnu i/ili karotidnu aterosklerozu (polivaskularna bolest). Glavni rezultat našeg istraživanja izdvaja karotidni IMT > 0.91 mm kao najznačajnijeg prediktora polivaskularne bolesti u populaciji bolesnika s PAB-om (OR=10,38; p<0,001). Od pet parametara arterijske krutosti signifikantne razlike između kontrolne skupine, izolirane PAB i polivaskularne bolesti pokazuju ß indeks, PWV-ß i Ep, no u kombinaciji s cIMT gube značajnost u predikciji polivaskularne bolesti. Augmentacijski indeks i arterijska popustljivost (AC) u ovom se istraživanju nisu značajno razlikovale među ispitivanim skupinama.

Periferna arterijska bolest donjih ekstremiteta je marker generalizirane ateroskleroze i izrazito loše kardiovaskularne prognoze. Glavni razlog za lošu prognozu je pridružena koronarna ili cerebrovaskularna bolest. Posljednjih godina brojne su inicijative pokrenute s ciljem boljeg probira, prevencije i liječenja PAB (1, 18). Smatra se da bi pojedini laboratorijski parametri i vaskularni biomarkeri mogli doprinijeti boljoj spoznaji individualnog kardiovaskularnog rizika oboljelih od periferne arterijske bolesti (116, 117).

Većina naših ispitanika su bili muškarci (69,4%), prosječne dobi 64,7 godina, aktivni ili bivši pušači s arterijskom hipertenzijom i hiperlipidemijom, a 33% ispitanika je imalo šećernu bolest. Kliničke karakteristika naših ispitanika slične su kao i u većine istraživanja vezano uz PAB (4, 11, 118).

Za razliku od ovog istraživanja, kod drugih ispitivanja koje se bave pitanjima PAB i polivaskularne bolesti, često se dijagnoza koronarne ili cerebrovaskularne bolesti temeljila na anamnestičkim podacima o preboljenom IM ili CVI. Znatno su rjeđi podatci o angiografski objektiviziranoj koronarnoj bolesti, što može podcijeniti broj polivaskularnih bolesnika. U cilju što bolje klasifikacije polivaskularnih bolesnika, u našem istraživanju svi ispitanici imaju napravljenu koronarografiju zbog indikacija sukladno važećim smjernicama.

Bolesnici s PAB koja je definirana s patološkim ABI (≤ 0.90) razlikovali su se od kontrolne skupine po većoj prevalenciji šećerne bolest, hiperlipidemije i nikotinizima, dok je hipertenzija bila podjednako zastupljena među ispitanicima. Takvi rezultati su u skladu s epidemiološkim studijama o klasičnim čimbenicima rizika za PAB (2). Pušenje je jedan od najsnažniji rizičnih faktora u razvoju PAB-a. Nije poznato zašto je povezanost pušenja i PAB-a dvostruko veća od povezanosti pušenja i koronarne bolesti (119). U većini istraživanja pušenje barem udvostručuje rizik, a prema nekim autorima pušači imaju četiri puta veći rizik za PAB-a (6).

Šećerna bolest povećava rizik simptomatske i asimptomatske PAB za 1.5 do 4 puta. Poznato je da bolesnici sa šećernom bolesti češće imaju potkoljeničnu PAB uz pet puta veći rizik amputacije nasuprot ostalih bolesnika s PAB-om (2). Dokazana je i signifikantna povezanost arterijske hipertenzije i sistoličkog krvnog tlaka s PAB, iako je relativni rizik u nekim studijama poput *Roterdam study* bio skroman (OR 1.2) (120). U našem istraživanju 85% ispitanika s PAB-om je imalo arterijsku hipertenziju, što je u skladu s opisanom prevalencijom arterijske hipertenzije od 50% do 92% u bolesnika s PAB-om (121).

Od istraživanih laboratorijskih parametra značajne razlike među podskupinama naših ispitanika primjećujemo u vrijednosti GUK-a i HDL kolesterola. Značajnih razlika nije bilo u vrijednostima ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida, što se može objasniti uzimanjem statina, koji su bili najviše zastupljeni u terapiji polivaskularnih bolesnika.

U PARTNERS studiji prevalencija hiperlipidemije u bolesnika s PAB je bila 77% (4). Dislipidemija je jedan od glavnih čimbenika rizika u svim aterosklerotskim bolestima, no postoje određene razlike u lipidnom profilu između PAB i koronarnih bolesnika. U PAB-u je često ukupni kolesterol minimalno povišen, a izraženije su veće vrijednosti triglicerida i sniženi HDL kolesterol (7). Rezultati istraživanja koja se bave pitanjem koja je frakcija lipidograma najsnažniji rizični faktor PAB-a nisu jednoznačna. Pokazalo se da trigliceridi imaju značajnu ulogu u progresiji i težim oblicima PAB. S druge strane multivarijantne analize nisu pokazale da su trigliceridi neovisni rizični faktor PAB-a. Uloga niskog HDL kolesterola u prevalenciji PAB-a kod mlađih od 50 godina

opisali su Barretto i suradnici. U njihovom istraživanju na 159 ispitanika od analiziranih parametra lipidograma, jedino je niski HDL kolesterol bio signifikantni prediktor težine PAB-a i aortoilijačne lokalizacije PAB-a (113). Kao moguće objašnjenje navodi se višestruka antiaterogena uloga HDL s anti-inflamotornim, antitrombotičkim i profibrinolitičkim efektima (122). S niskim HDL-kolesterolom umanjuje se ovaj protektivni efekt i stvara predispozicija za teže oblike PAB-a. U našem istraživanju značajne razlike u vrijednostima HDL kolesterola vidljive su samo između teške polivaskularne bolesti (PAB+CAD+karotidna ateroskleroza) i kontrolne skupine (p=0,0015). Također, u našem istraživanju HDL kolesterol je jedina frakcija lipidograma koja značajno korelira s vaskularnim biomarkerima i pokazuje značajnu negativnu korelaciju s cIMT (rho -0,164, p=0,038) i Ep (rho -0,162, p=0,041). Vezano uz naš primarni cilj, u regresijskoj analizi predikcije polivaskularne bolesti kod PAB ispitanika HDL kolesterol nije pokazao značajnost (OR 0,57, p= 0,626).

U našem istraživanju bolesnici s izoliranom PAB imali su najniže vrijednosti BMI među podskupinama. Ispitanici iz kontrolne skupine, te polivaskularni bolesnici bili su značajno deblji od bolesnika s izoliranom PAB (p=0,005 i p= 0,006). Ovakav rezultat je u skladu s brojnim, velikim ispitivanjima koje nisu našle značajnu povezanost debljine i PAB-a. Štoviše, više studija potvrđuje inverznu povezanost BMI i PAB, poput *Sun Diego Population Study* (123, 124). Kao moguće objašnjenje ovakvih rezultata multivarijantnih analiza navodi se rezidualni "confounding" utjecaj pušenja koje je snažno povezano s PAB i nižim BMI. Pored toga, kronične bolesti u starijih bolesnika, uključujući i PAB mogu dovesti do gubitka tjelesne težine (2).

U primjeni medikamentozne terapije, u našem istraživanju primjećuje se da bolesnici s PAB i polivaskularnom bolesti u podjednakoj mjeri uzimaju acetil-salicilnu kiselinu, no bolesnici s izoliranom PAB značajno rjeđe uzimaju statine od polivaskularnih ispitanika. Prema ESC smjernicama svi bolesnici s PAB bi u terapiji trebali imati statin, za koje se osim kardioprotektivnog učinka, potvrdio i povoljan efekt na simptome PAB-a (1, 125). Poznata je činjenica da su bolesnici s PAB-om liječeni manje intenzivno od koronarnih bolesnika (4, 7, 18). Za razliku od koronarnih bolesnika, u praksi se manji značaj lipidnom profilu posvećuje u bolesnika s perifernom, karotidnom i aortnom aterosklerozom (126). U našem

istraživanju 35% ispitanika s izoliranim PAB-om ne uzima statine, za razliku od 11,8% ispitanika s polivaskularnom bolesti (P=0,002). Tako su Clark i suradnici na uzorku od 299 bolesnika sa simptomatskom, angiografski potvrđenom PAB zabilježili da je lipidogram napravljen u svega 27% bolesnika, a terapiju hiperlipidemije je imalo svega 9% bolesnika. Iako i naši rezultati pokazuju da zastupljenost statina u terapiji bolesnika s izoliranom PAB-om ne zadovoljava, ipak se čini da pokrenute inicijative i korištenje aktualnih smjernica donose pozitivne pomake u liječenju PAB-a.

Većina ispitanika u našem istraživanju ima bilateralne opstruktivne promjene arterija nogu i snižene ABI na obje noge, dok 34,2% bolesnika ima unilateralnu PAB. Ovaj podatak je važan u kontekstu različitih rezultata epidemioloških studija o prevalenciji PAB -a. Prevalencija PAB-a izrazito ovisi o dobi ispitivane populacije, ali i o metodologiji mjerenja ABI. Primjerice u velikoj, epidemiološkoj studiji ARIC, prevalencija PAB u muškaraca je bila 3,3% u žena 4%, no ABI je u ARIC studiji bio mjeren samo na jednoj nozi (52). Očekivano, prevalencija PAB je značajno veća ako se ABI mjeri na obje noge kao u PARTNERS studiji, što je danas prihvaćeni standard.

Vrijednosti cIMT i parametra arterijske krutosti u našem istraživanju komparabilne su s vrijednostima u više istraživanja koja su isto koristila Echo - tracking metodu. Drugi autori ispitivali su iste vaskularne biomarkere, no u drugim kliničkim entitetima poput aortne stenoze, sporog koronarnog protoka, dijastoličke disfunkcije LV, te u populaciji s visokim kardiovaskularnim rizikom (90, 127-129). U literaturi nismo našli podatke o zajedničkom mjerenju cIMT i parametara lokalne karotidne krutosti Echo-trackingom u diferenciranju izolirane PAB od polivaskularne bolesti. U našem istraživanju cIMT i parametri krutosti pokazuju sličnu povezanosti s klasičnim rizičnim faktorima ateroskleroze. Značajna pozitivna korelacija dokazana je s dobi, hipertenzijom, šećernom bolesti i BMI, a značajna negativna korelacija s ABI i HDL kolesterolom.

Također smo ispitali međusobnu povezanost cIMT s parametrima krutosti, a rezultati ukazuju na umjereno jaku pozitivnu korelaciju cIMT i PWV-ß u bolesnika s izoliranom PAB i slabu pozitivnu korelaciju cIMT s ß indeksom, PWV-ß i Ep u polivaskularnih bolesnika. Izostanak snažne međusobne povezanosti

može se objasniti činjenicom da se radi o biomarkerima koji ispituju različite mehanizme arterijske morfologije i funkcije. Cladrige i suradnici su također istraživali karotidni IMT i parametre arterijske krutosti u bolesnika s PAB. U komparaciji s ispitanicima bez PAB-a razlike u parametrima krutosti su bile značajnije od razlika u IMT-u, te autori postavljaju hipotezu da su parametri arterijske krutosti senzitivniji marker ateroskleroze (14).

Zanimljivo je da se u našem istraživanju vrijednosti IMT-a i parametra krutosti nisu razlikovale između kontrolne skupine i bolesnika s izoliranom PAB. Kako za probir PAB-a već imamo etablirani, jednostavni vaskularni biomarker ABI, ova činjenica ne predstavlja praktičan nedostatak istraživanih parametra. Mogući razlog ovog rezultata su karakteristike kontrolne skupine koja je također imala povećan kardiovaskularni rizik i nije se od bolesnika značajno razlikovala po spolu i dobi.

Jedan od ciljeva ovog ispitivanja je utvrditi povezanost cIMT i parametara arterijske krutosti sa simptomima PAB. Taniwaki i suradnici kombinirali su femoralni IMT i parametre arterijske krutosti u populaciji bolesnika sa šećernom bolesti i ustanovili da je femoralni ß indeks snažnije povezan sa simptomatskom PAB od femoralnog IMT-a (109). Nasuprot tome naši rezultati ne pokazuju povezanost između parametra krutosti i simptoma PAB. Vrijednosti cIMT bile su značajno manje u kontrolnoj skupini nego u simptomatskoj i asimptomatskoj PAB što je sukladno rezultatima *The Edinbourgh Artery Study* (85). Analizirajući vaskularne biomarkere prema težini PAB, značajne razlike našli smo kod ß indeksa, PWV-ß i Ep koji pokazuju značajno manje vrijednosti u blage PAB, naspram težih oblika PAB s ABI < 0,7.

Značajno niže vrijednosti ABI su imali bolesnici s izoliranom PAB naspram polivaskularnih bolesnika (0,59 vs 0,67; p=0,012). Iz toga ne možemo zaključiti da bi niži ABI bio "protektivni" čimbenik za polivaskularnu bolest. Ovakav rezultat vjerojatno je posljedica načina regrutiranja bolesnika u naše istraživanje koje je zbog potrebe koronarografski objektiviziranog koronarnog statusa obuhvatilo samo hospitalizirane ispitanike. Bolesnici s izoliranim PAB-om obično se kasnije javljaju liječniku s već jasno razvijenim simptomima i uznapredovalom bolesti, dok polivaskularni bolesnici zbog anginoznih ili cerebrovaskularnih simptoma

ipak ranije potraže liječničku pomoć. To ide u prilog činjenici da je PAB u praksi manje dijagnosticirana od koronarne bolesti (4). Više edukacije i javno zdravstvenih inicijativa uloženo je u koronarnu bolest, stoga su ti bolesnici bolje informirani i obično već u specijaliziranoj kardiološkoj skrbi koja ima bolje mogućnosti dijagnostike PAB-a. U Hrvatskoj, na žalost, jednostavna metoda probira PAB-a pomoću pedobrahijalnog indeksa nije implementirana u primarnu zdravstvenu zaštitu. Stoga brojni bolesnici prije dolaska u specijalizirane angiološke ambulante unatoč simptomima ostaju neprepoznati i ne čudi da bolesnici s izoliranom PAB imaju niže vrijednosti ABI od polivaskularnih bolesnika. Također, važno je istaknuti da je u našem istraživanju 43,8% polivaskularnih bolesnika imalo blagu PAB. Takav rezultat ukazuje na potrebu detaljnog pristupa i sagledavanja ukupnog kardiovaskularnog statusa u svih bolesnika s PAB-om, neovisno radi li se o blagoj, umjerenoj ili teškoj PAB. Štoviše, McDermott i suradnici ističu povećani kardiovaskularni rizik i u ispitanika s granično normalnim vrijednostima ABI (44).

Echo-tracking metoda daje vrijedne podatke o parametrima arterijske krutosti. Metoda je posebno zanimljiva u bolesnika s proksimalnom PAB, gdje aktualni zlatni standard, karotidno-femoralni PWV, često daje neobjektivne rezultate. U ovom ispitivanju dva parametra arterijske krutosti AI i AC nisu se pokazala bitnima. Nemamo jasno objašnjenje za izostanak poveznice između PAB-a, AC i AI mjerenih Echo - trackingom. Za razliku od naših opažanja, Catalano i suradnici su potvrdili da je AI povećan u bolesnika s PAB, no metoda mjerenja AI se razlikovala od naše (130). Kako je u naše ispitivanje bilo uključeno i 47 (29,4%) ispitanika s karotidnom bolesti moguće je da stenokluzivne promjene ACI utječu na parametre krutosti mjerene na ACC. Tome u prilog ide istraživanje Abdelrasoul i suradnika su koji prvi pokazali snažnu povezanost centralne aortne krutosti i signifikantne karotidne ateroskleroze. Na uzorku od 61 ispitanika od kojih je 36 ispitanika imao stenozu ACI > 50% dokazali su snažnu pozitivnu korelaciju između karotidno - femoralnog PWV i centralnog AI sa težinom karotidne ateroskleroze. Dodatnom analizom se pokazalo da su značajno veće vrijednosti parametra arterijske krutosti imali oni bolesnici sa teškom karotidnom aterosklerozom (stenoza > 70%) (131). Isto tako, pojedini autori koji su koristili Echo -tracking izostavili su rezultate za AI iako je AI dio

automatskog izračuna parametra krutosti. Kako za to nisu naveli objašnjenje, pretpostavljamo da je razlog bio mali značaj AI, moguće vezano i za ispitivanu populaciju (128).

U ovom istraživanju vezano uz primarni cilj predikcije polivaskularne bolesti PAB bolesnika, značajniju ulogu ima cIMT od parametra arterijske krutosti.

Prema našim rezultatima, odnos vrijednosti cIMT-a i parametara arterijske krutosti obzirom na predikciju polivaskularne bolesti u PAB bolesnika, pokazuje da su značajne ROC krivulje bile za cIMT, ß indeks, PWV-ß i Ep s tim da je najveća površina ispod krivulje (AUC) od 0,80 bila kod cIMT ($p < 0,001$). Najveća osjetljivost i specifičnost u predikciji polivaskularne bolesti za cIMT je bila kod kriterija razgraničenja (*cut-off point*) cIMT>0,91 mm uz osjetljivost od 70% i specifičnost od 85%. Kada smo kriterije razgraničenja za ß indeks, PWV-ß, Ep, cIMT-a dobivene ROC analizom uvrstili u multivarijantnu regresijsku analizu, od svih mjerenih vrijednosti, jedino IMT > 0,91 mm ima značajnu predikciju polivaskularne bolesti i to s OR=10,38 ($p< 0,001$).

I drugi autori su potvrdili snažnu prediktivnu vrijednost cIMT-a, uz slične *cut -off* vrijednosti cIMT-a. Pradeepa i suradnici su na uzorku od 1755 bolesnika sa šećernom bolesti ispitivali vrijednost cIMT i augmentacijskog indeksa u predikciji PAB-a. Dokazali su da je za razliku od augmentacijskog indeksa, cIMT neovisni, prediktor PAB u dijabetičara. Prema njihovim rezultatima rizik za prisutnost PAB-a u dijabetičara je 8,5 puta veći ako je vrijednost cIMT ≥ 0,88 mm (95% CI:3.8-19.0, $p < 0,001$) (132).

Batalles i suradnici su na 168 ispitanika dokazali značajnu ulogu cIMT u predikciji tranzitorne ishemijske atake (TIA). Pokazalo se da je rizik od TIA gotovo 9 puta veći ukoliko je cIMT > 1 mm (OR 8.8; $p< 0,01$; 95% CI: 3.11 - 4.62) (133).

U našem drugom regresijskom modelu osim vaskularnih biomarkera uvrstili smo i ostale parametre koji u našem istraživanju mogu utjecati na predikciju polivaskularne bolesti. Kao značajni neovisni prediktori, kontrolirani na utjecaj ostalih varijabli u modelu, šanse za pripadnost skupini s polivaskularnom

bolesti povećava primjena statina, vrijednost cIMT veća od 0,91 mm, a smanjuju ABI < 0,7 te bolja LV EF. Niže LV EF u polivaskularnih bolesnika su očekivane obzirom na signifikantnu koronarnu bolest kao uključni kriterij i značajan udio bolesnika s preboljelim IM u polivaskularnoj skupini.

Karotidni IMT je etablirani surogatni marker ateroskleroze, no preporuke o njegovom korištenju u praksi uglavnom su ograničene na osobe intermedijarnog kardiovaskularnog rizika. Unatoč širokoj primjeni SCORE ili FRS bodovnog sustava prisutna je stalna potreba o redefiniranju procjene kardiovaskularnog rizika, a poseban problem predstavlja pitanje unapređenja mjera sekundarne prevencije. Našim istraživanjem potvrdili smo vrijednost cIMT-a u bolesnika s PAB-om. Kako je glavni razlog povećanog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s PAB-om pridružena polivaskularna bolest, prema našim rezultatima cIMT je biomarker koji bi mogao pomoći u predikciji polivaskularne bolesti u PAB bolesnika.

Naposljetku, mjerenje cIMT-a u praksi je jednostavnije od mjerenja arterijske krutosti metodom Echo tracking-a. Za razliku od mjerenja cIMT-a, procjena arterijske krutosti podložnija je artefaktima, zahtijeva više vremena i simultano mjerenje arterijskog tlaka.

Nedostatak ovog istraživanja je presječni dizajn, stoga ne možemo donositi zaključak o uzročno posljedičnoj povezanosti. Nadalje, bolji uvid u povezanost pušenja, PAB-a i polivaskularne bolesti, možda bi se postigao detaljnijim podatcima od prikupljenih. Koristio bi podatak o broju cigareta koje se konzumiraju na dan, a za bivše pušače podatak koliko godine ne puše, te podatak o pasivnim pušačima.

Veći uzorak bi moguće izdvojio značajnog prediktora polivaskularne bolesti i među parametrima arterijska krutosti, prvenstveno PWV-ß koji je pokazao graničnu signifikantnost u modelu binarne regresije (p=0,065). Potrebna su dodatna istraživanja kojima bi se definirala optimalna uloga cIMT-a i parametra arterijske krutosti u bolesnika s PAB-om. Nova saznanja o vaskularnim biomarkerima mogli bi doprinijeti boljoj spoznaji individualnog kardiovaskularnog rizika u dijagnostici i liječenju oboljelih od periferne arterijske bolesti.

7 Zaključci

Na temelju dobivenih rezultata zaključili smo:

1. U bolesnika s perifernom arterijskom bolesti karotidni IMT > 0,91 mm je snažan prediktor polivaskularne bolesti.
2. Vrijednosti tri parametra arterijske krutosti (ß indeks, PWV-ß i Ep) značajno se razlikuju između bolesnika s izoliranom PAB i polivaskularnom bolesti, no u kombinaciji s karotidnim IMT-om, navedeni parametri arterijske krutosti gube prediktivnu značajnost.
3. Augmentacijski indeks (AI) i arterijska popustljivosti (AC) mjereni Echo-tracking metodom, nisu pokazali značajnu ulogu u bolesnika s perifernom arterijskom bolesti.
4. Karotidni IMT i parametri krutosti ne razlikuju se značajno između simptomatske i asimptomatske PAB.
5. Kod međusobne povezanosti cIMT s parametrima krutosti, postoji umjereno jaka pozitivna korelacija cIMT i PWV-ß u bolesnika s izoliranom PAB i slabo pozitivna korelacija cIMT i ß indeksa, PWV-ß i Ep u polivaskularnih bolesnika.
6. Bolesnici s izoliranim PAB-om imaju značajno manji indeks tjelesne mase (BMI) od polivaskularnih bolesnika, no BMI nije neovisni prediktor polivaskularne bolesti.
7. U komparaciji s polivaskularnim bolesnicima, bolesnici s izoliranom PAB značajno rjeđe uzimaju statine.

8 Sažetak

Periferna arterijska bolest donjih ekstremiteta je pokazatelj generalizirane ateroskleroze, povećanog kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta. Veći dio bolesnika koji se prezentiraju simptomima PAB-a ima pridruženu koronarnu ili karotidnu bolest što je glavni razlog loše prognoze.

Cilj ovog istraživanja je ispitati vrijednost vaskularnih biomarkera u predikciji polivaskularne bolesti u oboljelih od PAB. Ispitivanje je uključivalo 160 ispitanika, 40 ispitanika bez signifikantne aterosklerotske bolesti i 120 ispitanika s perifernom arterijskom bolesti, od kojih je 80 imalo polivaskularnu bolest. Dijagnoza periferne arterijske bolest je postavljena pomoću pedobrahijalnog indeksa. Svim bolesnicima je na zajedničkoj karotidnoj arteriji napravljeno ultrazvučno mjerenje debljine intima-medija, te određeno pet parametra arterijske krutosti (ß indeks, PWV-ß, Ep, AC i AI) pomoću aparata Aloka alpha -10.

Glavni rezultat ovog istraživanja izdvaja cIMT > 0,91 mm kao najznačajnijeg prediktora polivaskularne bolesti u populaciji bolesnika s PAB-om (OR=10,38; 95%CI: 3,68 -29,3; p < 0,001). Od pet parametara arterijske krutosti signifikantne razlike između izolirane PAB i polivaskularne bolesti pokazuju ß indeks, PWV-ß i Ep, no u kombinaciji s cIMT gube značajnost u predikciji polivaskularne bolesti. Augmentacijski indeks (AI) i arterijska popustljivost (AC) u ovom se istraživanju nisu značajno razlikovale među ispitivanim skupinama. Također, vrijednosti karotidnog IMT i parametara krutosti ne razlikuju se značajno između simptomatske i asimptomatske PAB.

Vaskularni biomarkeri mogli bi doprinijeti boljoj spoznaji individualnog kardiovaskularnog rizika i liječenju oboljelih od periferne arterijske bolesti.

Ključne riječi: periferna arterijska bolest, polivaskularna bolest, debljina intima medija, arterijska krutost

9 Summary

The importance of arterial stiffness and intima-media thickness measured by ultrasound in peripheral arterial disease

Majda Vrkić Kirhmajer, 2016

Peripheral artery disease (PAD) is a marker of advanced atherosclerosis, with high cardiovascular burden and mortality. The majority of PAD patients also have coronary and cerebrovascular disease, which is the main reason of poor prognosis. PAD detection and treatment are lower than other forms of atherosclerotic disease.

The aim of this study is to investigate the predictive value of vascular biomarkers for poly-vascular disease in population with lower extremity arterial disease. A total of 160 subjects were enrolled in the study, 40 controls without significant atherosclerotic disease, and 120 patients with PAD (40 with isolated lower extremity artery disease and 80 with poly-vascular disease). PAD was defined as ankle - brachial index of ≤ 0,9. Intima - media thickness (IMT) and arterial stiffness of the common carotid artery were determined by high-resolution ultrasonography and Echo-tracking technology.

We found that value of carotid IMT > 0,91 mm is strong predictor of poly-vascular disease in patients with lower extremity arterial disease (OR=10,38; 95%CI: 3,68 -29,3; p < 0,001). The stiffness parameter ß index, PWV-ß and Ep, were significantly higher in poly-vascular disease than in isolated lower extremity arterial disease, but when adjusted for cIMT, the significance was lost. Augmentation index (AI) and arterial compliance (AC) did not significantly differ between groups. There were no significant association between symptoms of PAB and all investigated vascular biomarker.

Investigated vascular biomarkers, particularly cIMT, could provide more accurate individual risk stratification and treatment of patient with peripheral artery disease.

Key words: peripheral artery disease, poly-vascular disease, intima media thickness, arterial stiffness

10 Literatura

1. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32(22):2851-906.

2. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res. 2015;116(9):1509-26.

3. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. Circulation. 2006;114(7):688-99.

4. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA. 2001;286(11):1317-24.

5. McDermott MM, Guralnik JM, Ferrucci L, Tian L, Liu K, Liao Y, et al. Asymptomatic peripheral arterial disease is associated with more adverse lower extremity characteristics than intermittent claudication. Circulation. 2008;117(19):2484-91.

6. Olin JW, Sealove BA. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 2010;85(7):678-92.

7. Hirsch AT, Gotto AM, Jr. Undertreatment of dyslipidemia in peripheral arterial disease and other high-risk populations: an opportunity for cardiovascular disease reduction. Vasc Med. 2002;7(4):323-31.

8. Cupples LA, Gagnon DR, Wong ND, Ostfeld AM, Kannel WB. Preexisting cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. Am Heart J. 1993;125(3):863-72.

9. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. Circulation. 1996;94(11):3026-49.

10. McDermott MM, Kerwin DR, Liu K, Martin GJ, O'Brien E, Kaplan H, et al. Prevalence and significance of unrecognized lower extremity peripheral arterial disease in general medicine practice*. J Gen Intern Med. 2001;16(6):384-90.

11. Froehlich JB, Mukherjee D, Avezum A, Budaj A, Kline-Rogers EM, Lopez-Sendon J, et al. Association of peripheral artery disease with treatment and outcomes in acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am Heart J. 2006;151(5):1123-8.

12. Clement DL, Boccalon H, Dormandy J, Durand-Zaleski I, Fowkes G, Brown T. A clinical approach to the management of the patient with coronary (Co) and/or carotid (Ca) artery disease who presents with leg ischaemia (Lis). Int Angiol. 2000;19(2):97-125.

13. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.

14. Claridge MW, Bate GR, Hoskins PR, Adam DJ, Bradbury AW, Wilmink AB. Measurement of arterial stiffness in subjects with vascular disease: Are vessel wall changes more sensitive than increase in intima-media thickness? Atherosclerosis. 2009;205(2):477-80.

15. Wilson AM. Are vascular function measurements ready for the clinic? Eur Heart J. 2006;27(3):255-7.

16. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2006;295(2):180-9.

17. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17(1):1-17.

18. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, et al. Non-coronary atherosclerosis. Eur Heart J. 2014;35(17):1112-9.

19. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. Eur Heart J. 2009;30(19):2318-26.

20. Agnelli G, Cimminiello C, Meneghetti G, Urbinati S, Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey I. Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. J Thromb Haemost. 2006;4(12):2599-606.

21. Long TH, Criqui MH, Vasilevskis EE, Denenberg JO, Klauber MR, Fronek A. The correlation between the severity of peripheral arterial disease and carotid occlusive disease. Vasc Med. 1999;4(3):135-42.

22. Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2002;40(4):773-9.

23. Husmann M, Jacomella V, Thalhammer C, Amann-Vesti BR. Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease. Vasa. 2015;44(5):341-8.

24. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2010;122(25):e584-636.

25. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis. 2015;241(2):507-32.

26. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. Am J Med Sci. 1950;220(2):117-26.

27. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. Br J Surg. 1969;56(9):676-9.

28. Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases of the lower extremities. Circulation. 1968;37(4):624-37.

29. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med. 1992;326(6):381-6.

30. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:833-41.

31. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2012;126(24):2890-909.

32. Khan TH, Farooqui FA, Niazi K. Critical review of the ankle brachial index. Curr Cardiol Rev. 2008;4(2):101-6.

33. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2005;162(1):33-41.

34. Decrinis M, Doder S, Stark G, Pilger E. A prospective evaluation of sensitivity and specificity of the ankle/brachial index in the follow-up of superficial femoral artery occlusions treated by angioplasty. Clin Investig. 1994;72(8):592-7.

35. McLafferty RB, Moneta GL, Taylor LM, Jr., Porter JM. Ability of ankle-brachial index to detect lower-extremity atherosclerotic disease progression. Arch Surg. 1997;132(8):836-40; discussion 40-1.

36. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1988;12(1):56-62.

37. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ, et al. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. Randomised Intervention Treatment of Angina. Lancet. 1998;352(9138):1419-25.

38. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, et al. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. Circulation. 2008;118(9):961-7.

39. Nead KT, Cooke JP, Olin JW, Leeper NJ. Alternative ankle-brachial index method identifies additional at-risk individuals. J Am Coll Cardiol. 2013;62(6):553-9.

40. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2006;44(3):531-6.

41. Gornik HL. Rethinking the morbidity of peripheral arterial disease and the "normal" ankle-brachial index. J Am Coll Cardiol. 2009;53(12):1063-4.

42. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. Ultrasound Med Biol. 1996;22(4):391-8.

43. Ruskin J, Bache RJ, Rembert JC, Greenfield JC, Jr. Pressure-flow studies in man: effect of respiration on left ventricular stroke volume. Circulation. 1973;48(1):79-85.

44. McDermott MM, Guralnik JM, Tian L, Liu K, Ferrucci L, Liao Y, et al. Associations of borderline and low normal ankle-brachial index values with functional decline at 5-year follow-up: the WALCS (Walking and Leg Circulation Study). J Am Coll Cardiol. 2009;53(12):1056-62.

45. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. Arch Intern Med. 2006;166(5):529-35.

46. Raines JK, Darling RC, Buth J, Brewster DC, Austen WG. Vascular laboratory criteria for the management of peripheral vascular disease of the lower extremities. Surgery. 1976;79(1):21-9.

47. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. J Vasc Surg. 2008;48(5):1197-203.

48. Suominen V, Rantanen T, Venermo M, Saarinen J, Salenius J. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008;35(6):709-14.

49. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF, Ankle Brachial Index C. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. Atherosclerosis. 2006;189(1):61-9.

50. Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. Diabetes Care. 2006;29(3):637-42.

51. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(7):1463-9.

52. Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr. Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up. Atherosclerosis. 2012;220(1):160-7.

53. Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA. 2008;300(2):197-208.

54. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ. 2008;337:a1840.

55. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. Circulation. 2011;124(1):17-23.

56. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, Ji M, Fronek A. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. J Am Coll Cardiol. 2008;52(21):1736-42.

57. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219.

58. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33(13):1635-701.

59. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2935-59.

60. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. 1986;74(6):1399-406.

61. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. Cardiovasc Drugs Ther. 2002;16(4):341-51.

62. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol. 1997;146(6):483-94.

63. del Sol AI, Moons KG, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Grobbee DE, et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. Stroke. 2001;32(7):1532-8.

64. 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(1):14-22.

65. Duivenvoorden R, de Groot E, Elsen BM, Lameris JS, van der Geest RJ, Stroes ES, et al. In vivo quantification of carotid artery wall dimensions: 3.0-Tesla MRI versus B-mode ultrasound imaging. Circ Cardiovasc Imaging. 2009;2(3):235-42.

66. Smith SC, Jr., Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. Circulation. 2000;101(1):111-6.

67. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. Circulation. 2004;109(23 Suppl 1):III33-8.

68. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. Atherosclerosis. 1988;70(3):253-61.

69. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-6.

70. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. Stroke. 1997;28(3):665-71.

71. Gariepy J, Salomon J, Denarie N, Laskri F, Megnien JL, Levenson J, et al. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(4):584-90.

72. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. Stroke. 1993;24(9):1297-304.

73. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Jr., et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke. 1992;23(12):1752-60.

74. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). Circulation. 2001;103(7):919-25.

75. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. Circulation. 1995;92(7):1758-64.

76. Bots ML, Palmer MK, Dogan S, Plantinga Y, Raichlen JS, Evans GW, et al. Intensive lipid lowering may reduce progression of carotid atherosclerosis within 12 months of treatment: the METEOR study. J Intern Med. 2009;265(6):698-707.

77. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007;115(4):459-67.

78. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol. 2010;55(15):1600-7.

79. Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, Smit AJ, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. J Am Coll Cardiol. 2012;60(16):1489-99.

80. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. JAMA. 2012;308(8):796-803.

81. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis. Stroke. 2011;42(11):3017-21.

82. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2012;379(9831):2053-62.

83. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. Eur Heart J. 2010;31(14):1682-9.

84. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke. 1995;26(3):386-91.

85. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. Stroke. 1997;28(2):348-53.

86. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. Arterioscler Thromb. 1994;14(12):1885-91.

87. Wang X, Keith JC, Jr., Struthers AD, Feuerstein GZ. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk. Cardiovasc Ther. 2008;26(3):214-23.

88. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27(21):2588-605.

89. Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, Parise H, Keyes MJ, Warner E, et al. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study. Circulation. 2005;112(24):3722-8.

90. Yang S, Wang DZ, Zhang HX, He W, Chen BX. Echo-tracking technology assessment of carotid artery stiffness in patients with coronary slow flow. Ultrasound Med Biol. 2015;41(1):72-6.

91. Kim SY, Yang HS, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Evaluation of the Beta Stiffness Index and Carotid Intima-Media Thickness in Asian Patients With Psoriasis. Angiology. 2015;66(9):889-95.

92. Harada A, Okada T, Niki K, Chang D, Sugawara M. On-line noninvasive one-point measurements of pulse wave velocity. Heart Vessels. 2002;17(2):61-8.

93. Reference Values for Arterial Stiffness C. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. Eur Heart J. 2010;31(19):2338-50.

94. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens. 2012;30(3):445-8.

95. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;55(13):1318-27.

96. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. Atherosclerosis. 2012;221(1):18-33.

97. Ong KT, Delerme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. J Hypertens. 2011;29(6):1034-42.

98. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation. 2001;103(7):987-92.

99. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J. 2010;31(7):883-91.

100. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. J Hypertens. 2012;30(10):1928-36.

101. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010;121(4):505-11.

102. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):636-46.

103. Verwoert GC, Elias-Smale SE, Rizopoulos D, Koller MT, Steyerberg EW, Hofman A, et al. Does aortic stiffness improve the prediction of coronary heart disease in elderly? The Rotterdam Study. J Hum Hypertens. 2012;26(1):28-34.

104. Safar ME. Arterial stiffness and peripheral arterial disease. Adv Cardiol. 2007;44:199-211.

105. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. Circulation. 2004;109(2):184-9.

106. Labouret G, Achimastos A, Benetos A, Safar M, Housset E. [Systolic arterial hypertension in patients amputated for injury]. Presse Med. 1983;12(21):1349-50.

107. Khir AW, Henein MY, Koh T, Das SK, Parker KH, Gibson DG. Arterial waves in humans during peripheral vascular surgery. Clin Sci (Lond). 2001;101(6):749-57.

108. Brewer LC, Chai HS, Bailey KR, Kullo IJ. Measures of arterial stiffness and wave reflection are associated with walking distance in patients with peripheral arterial disease. Atherosclerosis. 2007;191(2):384-90.

109. Taniwaki H, Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Ishimura E, Inaba M, et al. Femoral artery wall thickness and stiffness in evaluation of peripheral vascular disease in type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis. 2001;158(1):207-14.

110. Silvestro A, Scopacasa F, Ruocco A, Oliva G, Schiano V, Zincarelli C, et al. Inflammatory status and endothelial function in asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease. Vasc Med. 2003;8(4):225-32.

111. Husmann M, Dorffler-Melly J, Kalka C, Diehm N, Baumgartner I, Silvestro A. Successful lower extremity angioplasty improves brachial artery flow-mediated dilation in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2008;48(5):1211-6.

112. Kals J, Kampus P, Kals M, Pulges A, Teesalu R, Zilmer K, et al. Inflammation and oxidative stress are associated differently with endothelial function and arterial stiffness in healthy subjects and in patients with atherosclerosis. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68(7):594-601.

113. Barretto S, Ballman KV, Rooke TW, Kullo IJ. Early-onset peripheral arterial occlusive disease: clinical features and determinants of disease severity and location. Vasc Med. 2003;8(2):95-100.

114. Brkljačić B. Doplerski pregled karotidnih arterija. U: Brkljačić B Vaskularni ultrazvuk. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. p. 161-94.

115. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Radiology. 2003;229(2):340-6.

116. Gornik HL. Peripheral arterial disease enters the biomarker era. Does risk stratification tell us something that we don't already know? Eur Heart J. 2008;29(2):150-2.

117. Cooke JP, Wilson AM. Biomarkers of peripheral arterial disease. J Am Coll Cardiol. 2010;55(19):2017-23.

118. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. Circulation. 2009;120(21):2053-61.

119. Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication. Geriatrics. 1973;28(2):61-8.

120. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. Arch Intern Med. 2000;160(19):2934-8.

121. Olin JW. Hypertension and peripheral arterial disease. Vasc Med. 2005;10(3):241-6.

122. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. Circulation. 2001;104(19):2376-83.

123. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. Circulation. 2005;112(17):2703-7.

124. Tseng CH. Prevalence and risk factors of peripheral arterial obstructive disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. Angiology. 2003;54(3):331-8.

125. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38(4):463-74.

126. Clark AL, Byrne JC, Nasser A, McGroarty E, Kennedy JA. Cholesterol in peripheral vascular disease--a suitable case for treatment? QJM. 1999;92(4):219-22.

127. Antonini-Canterin F, Rosca M, Beladan CC, Popescu BA, Piazza R, Leiballi E, et al. Echo-tracking assessment of carotid artery stiffness in patients with aortic valve stenosis. Echocardiography. 2009;26(7):823-31.

128. Loboz-Rudnicka M, Jaroch J, Bociaga Z, Kruszynska E, Ciecierzynska B, Dziuba M, et al. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. Cardiol J. 2013;20(4):394-401.

129. Jaroch J, Loboz Grudzien K, Bociaga Z, Kowalska A, Kruszynska E, Wilczynska M, et al. The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension. Kardiol Pol. 2012;70(3):223-31.

130. Catalano M, Scandale G, Carzaniga G, Cinquini M, Minola M, Dimitrov G, et al. Increased aortic stiffness and related factors in patients with peripheral arterial disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(10):712-6.

131. Abdelrasoul M VC, Filis K, Masoura K, Aznaouridis K, Aggelakas A, Synodinos A, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Correlation between arterial stiffness and degree of stenosis in carotid arteries in patients with carotid atherosclerosis disease. European Heart Journal. 2013(P5470).

132. Pradeepa R, Chella S, Surendar J, Indulekha K, Anjana RM, Mohan V. Prevalence of peripheral vascular disease and its association with carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetes: the Chennai urban rural epidemiology study (CURES 111). Diab Vasc Dis Res. 2014;11(3):190-200.

133. Batalles SM HM, Della Rosa L, Capomasi M, Villavicencio R, Pezzotto SM. Carotid intima media thickness measurement as a risk predictor of transient ischemic attack. Revista Argentina de Radiologia. 2011;75(3):1-6.

11 Životopis

Majda Vrkić Kirhmajer rođena je u Zadru 1972. godine, gdje je pohađala osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala je 1990. godine, a diplomirala je 1996. godine s prosječnom ocjenom 4,32. Pripravnički staž odradila je tijekom 1997. godine. Potom je radila u Poliklinici za medicinsku dijagnostiku Zagreb. Završila je znanstveni poslijediplomski studij Medicinske znanosti, a 2009. godine magistrirala je na temi: Korelacija debljine stijenke femoralne arterije i opsega angiografski evaluirane koronarne bolesti. Godine 2005. položila je specijalistički ispit iz interne medicine, a 2010. godine položila je subspecijalistički ispit iz kardiologije. Od 2006. godine zaposlena je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb. Član je Hrvatskog kardiološkog društva i Europskog kardiološkog društva. Uža područja interesa u kardiologiji su joj neinvazivna vaskularna dijagnostika, periferna arterijska bolest i bolesti vena. Aktivno je sudjelovala na više znanstvenih i stručnih skupova u Hrvatskoj i inozemstvu, objavila 6 znanstvenih i stručnih članaka, te 40 sažetaka iz kardiologije i angiologije. Udana je i majka troje djece.