

Utjecaj hormona štitnjače na promjene karotidne krvožilne stijenke i metabolizam masti

Seferović Šarić, Maida

Doctoral thesis / Disertacija

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:300400>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

MAIDA SEFEROVIĆ ŠARIĆ

**UTJECAJ HORMONA ŠTITNJAČE
NA PROMJENE KAROTIDNE
KRVOŽILNE STIJENKE I
METABOLIZAM MASTI**

DOKTORSKI RAD

ZAGREB, 2018.



University of Zagreb

FACULTY OF SCIENCE
DEPARTMENT OF BIOLOGY

MAIDA SEFEROVIĆ ŠARIĆ

**THE ROLE OF THYROID
HORMONES IN CAROTID WALL
REMODELING AND LIPID
METABOLISM**

DOCTORAL THESIS

ZAGREB, 2018

Ovaj je doktorski rad izrađen u *Općoj bolnici Zabok i bolnici hrvatskih veterana*, pod vodstvom *akademkinje Vide Demarin*, u sklopu Sveučilišnoga poslijediplomskog doktorskog studija Biologije pri Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

ZAHVALA

Od srca zahvaljujem dragoj mentorici,
akademkinji Vidi Demarin, na svoj pruženoj pomoći,
podršci, korisnim savjetima, te nesebično podijeljenom
znanju i iskustvu.

Velika hvala mojoj dragoj prijateljici i kolegici
dr. sc. Miljenki-Jeleni Jurašić,
dragom kolegi doc. prim. dr. sc. Hrvoju Budinčeviću,
doc. dr. sc. Milanu Miloševiću, dr. sc. Bojani Kranjčec,
dragoj prijateljici Ivi Klobučar Srbić,
sestrama Danici i Danijeli,
kao i svim ostalim kolegicama, kolegama i djelatnicima
Opće bolnice Zabok i bolnice hrvatskih veterana koji su
pomogli u izradi ovoga rada.

Hvala mojim roditeljima na beskrajnoj podršci i utkanoj ljubavi
prema radu i znanju.

Hvala mojim najmilijim kćerkicama Eni i Viti i suprugu na strpljenju i ljubavi.

UTJECAJ HORMONA ŠTITNJAČE NA PROMJENE KAROTIDNE KRVOŽILNE STIJENKE I METABOLIZAM MASTI

MAIDA SEFEROVIĆ ŠARIĆ

Biološki odsjek Prirodoslovno-matematičkoga fakulteta u Zagrebu

SAŽETAK

Ateroskleroza je kronična bolest s progresivnim tijekom, razvoj koje počinje već u djetinjstvu, a obuhvaća čitav niz zbivanja koja rezultiraju zadebljanjem krvožilne stijenke, smanjenjem njezine elastičnosti i razvojem plaka. Kada taj proces zahvati karotidne arterije, dolazi do razvoja subkliničkih promjena na stijenkama arterije, koje se mogu kvantificirati mjerenjem debljine karotidnoga IMT-a uporabom ultrazvuka. Hormoni štitnjače utječu na kardiovaskularni sustav, no točni mehanizmi njihova utjecaja na razvoj ateroskleroze nisu u potpunosti jasni. U ovo je istraživanje bilo uključeno 100 žena, kojima su određene serumske koncentracije FT₄, TSH, CRP-a, ukupnoga kolesterola, triglicerida, HDL-a, LDL-a i njegova podtipa sdLDL-a (za koji se smatra da ima izrazito proaterogeno djelovanje), te debljina karotidnoga IMT-a uporabom obojenoga doplera. Rezultati istraživanja potvrdili su hipotezu da ispitanice sa subkliničkom hipotireozom imaju poremećen metabolizam masti s povećanjem triglicerida, omjera kolesterol/HDL, sdLDL-a i karotidnog IMT-a u usporedbi s eutireoidnom skupinom ispitanica. Na temelju ovih rezultata može se zaključiti da je potreban probir, praćenja i eventualno liječenje osoba koje pokazuju rane, subkliničke znakove disfunkcije štitne žlijezde, te je potrebno, uz konvencionalne čimbenike rizika, provesti mjerenje i sdLDL-a.

(154 stranice, 37 slika, 20 tablica, 270 literaturnih navoda, 4 priloga, jezik izvornika: hrvatski)

Ključne riječi: subklinička hipotireoza; ateroskleroza; dislipidemija; mali gusti LDL (sdLDL); karotidni IMT; kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti

Mentor: akademkinja Vida Demarin

Ocjenjivači: prof. dr. sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan

prof. dr. sc. Karmela Barišić

izv. prof. dr. sc. Domagoj Đikić

Rad prihvaćen: 12. rujna 2018.

**THE ROLE OF THYROID HORMONES IN CAROTID ARTERIAL WALL
REMODELING AND LIPID METABOLISM**

MAIDA SEFEROVIĆ ŠARIĆ

Department of Biology, Faculty of Science, University of Zagreb

ABSTRACT

Atherosclerosis is a chronic progressive disease, which develops in childhood, and which encompasses a whole range of processes that result in carotid wall thickening, reduction of its elasticity and development of plaque. When this process affects the carotid arteries, there is a development of subclinical changes on the arterial wall, which can be quantified by measuring the thickness of IMT with an ultrasound. Thyroid hormones affect the cardiovascular system, but the precise mechanisms of their effects on the development of atherosclerosis are not entirely clear. This research included 100 women whose serum concentrations of fT4, TSH, CRP, total cholesterol count, triglycerides, HDL, LDL and its subtype sdLDL (previously suggested to have highly atherogenic properties), as well as carotid IMT thickness using colour Doppler, have been determined. The results of this research confirmed the hypothesis that subjects with subclinical hypothyroidism have an imbalanced lipid metabolism with increased triglycerides, cholesterol/HDL ratio, sdLDL and carotid IMT, when compared with the euthyroid group. Based on these results we can conclude that there is a need to screen, track and eventually treat people showing early, subclinical signs of thyroid gland dysfunction, and that it is necessary, along with conventional risk factors, to measure sdLDL.

(154 pages, 37 figures, 20 tables, 270 references, 4 supplements, original in: Croatian)

Keywords: subclinical hypothyroidism; atherosclerosis; dyslipidemia; small, dense LDL (sdLDL); carotid IMT; cardiovascular and cerebrovascular diseases

Supervisor: Vida Demarin, Full member of Croatian Academy of Sciences and Arts

Reviewers: Arijana Lovrenčić-Huzjan, PhD, Professor

Karmela Barišić, PhD, Professor

Domagoj Đikić, PhD, Associate Professor

Thesis accepted: September 12th, 2018

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Hipoteza istraživanja	5
1.2. Ciljevi istraživanja	5
2. LITERATURNI PREGLED	6
2.1. Štitna žlijezda	6
2.1.1. Uvod	6
2.1.2. Biosinteza hormona štitnjače.....	7
2.1.3. Transport hormona u krvi i njihov metabolizam.....	9
2.1.4. Regulacija aktivnosti hormona štitnjače	10
2.1.5. Utjecaj hormona štitnjače na organske sustave.....	11
2.1.5.1. Utjecaj hormona štitnjače na kardiovaskularni sustav.....	11
2.1.5.2. Utjecaj hormona štitnjače na ostale organske sustave.....	12
2.1.6. Laboratorijska dijagnostika.....	15
2.2. Subklinička hipotireoza	16
2.2.1. Definicija.....	16
2.2.2. Etiologija subkliničke hipotireoze.....	17
2.2.3. Prevalencija, klinička slika i dijagnoza subkliničke hipotireoze.....	18
2.2.4. Probir bolesnika s disfunkcijom štitnjače.....	19
2.2.5. Kardiovaskularni sustav u subkliničkoj hipotireozii.....	20
2.2.5.1. Srčana funkcija u subkliničkoj hipotireozii.....	20
2.2.5.2. Vaskularni sustav i subklinička hipotireoza.....	21
2.2.6. Subklinička hipotireoza i čimbenici rizika ateroskleroze.....	22
2.2.6.1. Subklinička hipotireoza i metabolizam lipida.....	22
2.2.6.2. Novi čimbenici rizika ateroskleroze u subkliničkoj hipotireozii.....	24
2.2.7. Terapija subkliničke hipotireoze.....	25
2.3. Ateroskleroza	26

2.3.1. Definicija ateroskleroze.....	26
2.3.2. Epidemiologija ateroskleroze.....	26
2.3.3. Patofiziologija aterosklerotskoga procesa i nastanka plaka.....	27
2.3.4. Rizični čimbenici za nastanak ateroskleroze.....	30
2.3.4.1. Starost i spol	31
2.3.4.2. Arterijska hipertenzija	31
2.3.4.3. Šećerna bolest.....	32
2.3.4.4. Metabolički sindrom.....	33
2.3.4.5. Pušenje cigareta.....	33
2.3.4.6. Pretilost i nedostatna tjelesna aktivnost.....	33
2.3.4.7. Hiperhomocisteinemija.....	34
2.3.4.8. Upalni procesi i C-reaktivni protein	34
2.3.4.9. Poremećaj metabolizma masti	37
2.3.5. Lipoproteini	37
2.3.5.1. Metabolizam lipoproteina	40
2.3.6. Male guste LDL čestice (sdLDL).....	42
2.3.6.1. Mehanizam nastanka sdLDL-a.....	43
2.3.6.2. Mjerenje sdLDL-a.....	43
2.3.6.3. Mehanizam aterogenoga djelovanja sdLDL-a.....	44
2.3.6.4. Povezanost sdLDL-a i kardiovaskularnoga rizika.....	45
2.3.6.5. Utjecaj hipolipemika i dijeta na sdLDL.....	45
2.4. Karotidna ateroskleroza.....	46
2.4.1. Etiologija aterosklerotske bolesti karotidnih arterija.....	46
2.4.2. Anatomija moždane cirkulacije.....	47
2.4.3. Anatomija arterijskih stijenki.....	50
2.4.4. Patofiziologija karotidne ateroskleroze.....	51
2.4.5. Klinička slika karotidne ateroskleroze.....	52

2.4.6. Dijagnostika ekstrakranijalne karotidne ateroskleroze	53
2.4.6.1. Ultrazvuk u neinvazivnoj procjeni subkliničkih karotidnih promjena.....	55
2.4.6.2. IMT u asimptomatskoj populaciji.....	56
2.4.6.3. Protokol za pregled i očitavanje karotidnoga IMT-a.....	56
2.4.6.4. Plak u karotidnoj arteriji i procjena stenoze karotidne arterije	57
2.4.7. Liječenje karotidne aterosklerotske bolesti.....	59
2.4.7.1. Medikamentozno liječenje.....	59
2.4.7.2. Karotidna endarterektomija.....	60
2.4.7.3. Karotidni stenting (CAS) i karotidna balonska angioplastika (CBA)	61
3. ISPITANICI I METODE	62
3.1. Ispitanici	62
3.2. Plan ispitivanja (postupci)	62
3.3. Metode istraživanja	65
3.3.1. Serološke analize.....	65
3.3.2. Ultrazvučni pregled karotidnih arterija – određivanje IMT-a.....	66
3.3.3. Statistička analiza.....	66
4. REZULTATI	68
5. RASPRAVA	98
5.1. Sociodemografska i klinička obilježja	98
5.2. Subkliničke promjene karotidne arterije i IMT-a	100
5.3. Subklinička hipotireoza, lipidni profil i CRP	101
5.4. Subklinička hipotireoza i mali gusti LDL (sdLDL)	103
5.5. Subklinička hipotireoza i IMT	104
5.6. Prediktori subkliničkih promjena karotidne arterije	107
6. ZAKLJUČCI	109
7. LITERATURA	110
8. DODATCI	141

Prilog 1. Obavijest za ispitanika.....	141
Prilog 2. Suglasnost za sudjelovanje.....	145
Prilog 3. Upitnik.....	146
Prilog 4. Popis oznaka i kratica.....	148
9. ŽIVOTOPIS	152

1. UVOD

Ateroskleroza je kronična bolest s progresivnim tijekom, razvoj koje počinje već u djetinjstvu. Riječ je o kroničnom fibroproliferativnom i imunoinflamatornom procesu koji zahvaća srednje i velike arterije, a obuhvaća čitav niz zbivanja koja rezultiraju zadebljanjem krvožilne stijenke, smanjenjem njezine elastičnosti, razvojem plaka (asimetrično fokalno zadebljanje tunike intime) i opstrukcijom lumena zahvaćene arterije. Najčešće kliničke manifestacije ateroskleroze su koronarna bolest (angina pectoris, srčani infarkt, nagla srčana smrt), cerebrovaskularna bolest (tranzitorna ishemijska ataka – TIA, moždani udar) i periferna vaskularna bolest (intermitentne klaudikacije, gangrena). Nastaju kao posljedica razvoja aterosklerotskoga plaka s aktivacijom procesa trombogeneze i razvojem začepljenja krvnih žila. Iako se mnogo ulaže u napredak u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih (KVB) i cerebrovaskularnih bolesti (CVB), one su i dalje vodeći uzrok smrtnosti u svijetu i Republici Hrvatskoj. Kako bi se suzbila epidemija KVB-a i CVB-a, potrebno je spoznati prirodu akutnih komplikacija koje su često prva manifestacija bolesti, a mogu imati katastrofalne posljedice, poput srčanoga infarkta, moždanoga udara (MU) i iznenadne smrti. Ta je spoznaja ujedno i glavni poticaj medicinskim istraživanjima za rano otkrivanje rizičnih osoba prije negoli se pojave akutne komplikacije.

U patogenezi ateroskleroze i razvoju aterosklerotskoga plaka sudjeluje velik broj patogenetskih čimbenika, ali se središnja uloga pripisuje poremećajima lipida, za koje je dokazano da predstavljaju glavne katalizatore aterosklerotskoga procesa (Reiner 2008a; Bakić 2007).

Dislipidemija je poremećaj metabolizma masti koji rezultira nakupljanjem pojedinih lipida (hiperlipidemije, hiperkolesterolemije, hiperlipoproteinemije). Razvoju ateroskleroze, uz od ranije poznate klasične čimbenike rizika za KVB poput pušenja, hipertenzije, šećerne bolesti, starosti ili obiteljske anamneze za KVB, najviše pogoduju povišene vrijednosti LDL-a i smanjene vrijednosti HDL-a. Lipoproteini su čestice koje sudjeluju u transportu kolesterola i triglicerida u plazmi. Prema gustoći molekule ili elektroforetskoj mobilnosti, lipoproteini se klasificiraju u pet skupina: hilomikroni- lipoproteini bogati trigliceridima, lipoproteini vrlo niske gustoće (VLDL; engl. *very low density lipoproteins*), lipoproteini srednje gustoće (IDL; engl. *intermediate density lipoproteins*), lipoproteini niske gustoće (LDL; engl. *low density lipoproteins*) i lipoproteini visoke gustoće (HDL; engl. *high density lipoproteins*) (Muačević-Katanec 2011). LDL je vrlo moćan marker ateroskleroze. U oksidiranom obliku postaje najveći

pokretač aterosklerotskoga procesa, sudjelujući u izgradnji plaka i opstrukciji krvnih žila. Iako se smatra da povišene vrijednosti LDL kolesterola povećavaju rizik razvoja ateroskleroze i njezinih kliničkih manifestacija, mnogi pojedinci s razvijenom koronarnom bolesti imaju normalne ili niže vrijednosti LDL-a, što se objašnjava njegovom fizičko-kemijskom heterogenom građom i svojstvima. Postoje dvije različite fenotipske podklase LDL kolesterola: „fenotip A“, koji se sastoji od većega, flotirajućeg LDL-a, i „fenotip B“ („non A“, mali gusti LDL) (sdLDL; engl. *small dense LDL*), s manjom i gušćom LDL frakcijom (Vandermeersch i sur. 2010). Prospektivne studije pokazale su povezanost fenotipa B ili sdLDL-a s povećanim rizikom razvoja kardiovaskularnih bolesti, što se pripisuje njegovoj gustoći, boljoj sposobnosti penetracije u stijenku arterije i smanjenom afinitetu za LDL receptore, uz produženo poluvrijeme života u plazmi te manjoj rezistenciji na oksidacijski stres. Tako povišene vrijednosti sdLDL-a, zajedno s niskim HDL-om i povišenim trigliceridima, pojavljuju se kao dio aterogenetskoga lipoproteinskog fenotipa, tzv. lipidna trijada, a često bez povišenih vrijednosti LDL-kolesterola (Austin i sur. 1990; Berneis i Krauss 2002; Lamarche i sur. 1997; Carmena i sur. 2004; Verhoye i Langlois 2009).

Smatra se da je imunološki sustav rano uključen u inicijaciju ateroskleroze, igrajući dominantnu ulogu u razvoju upalne reakcije u plaku. Među mnogobrojne upalne biomarkere ubraja se C- reaktivni protein (CRP), funkcija kojega je u organizmu višestruka. Vezanjem za specifične ligande može aktivirati komplement klasičnim putem te na taj način sudjelovati u nespecifičnoj obrani organizma od infekcije, uz prevenciju razvoja autoimunih reakcija. Smatra se da ima proupalno i aterotrombotsko djelovanje jer može potaknuti izražaj adhezijskih molekula, poticati preuzimanje LDL čestica u endotelnim makrofazima, potaknuti prodiranje monocita iz krvi u arterijsku stijenku i sintezu kemotaktičnoga monocitnog proteina 1 (MCP-1; engl. *monocyte chemoattractant protein 1*). Sve je više dokaza koji upućuju na to da CRP može imati i direktan utjecaj u procesu ateroskleroze. U *in vitro* pokusima CRP stimulira više citokina i faktora rasta te smanjuje sintezu dušikova oksida, potentnoga vazodilatatora. Tako se smatra da je CRP jedan od najsnažnijih neovisnih prediktora za infarkt miokarda, moždani udar i ukupni kardiovaskularni mortalitet (Verma i Yeh 2003). Rezultati velikih prospektivnih studija potvrdili su značaj CRP-a kao markera progresije funkcionalne aktivnosti i neželjenoga kardiovaskularnog ishoda u bolesnika s arterijskom bolesti (Tzoulaki i sur. 2005).

Subklinička karotidna bolest počinje postupno, najprije razvojem asimptomatskih promjena na krvnim žilama, čime započinje čitav niz nepovoljnih zbivanja koja često u konačnici završavaju moždanim udarom (Touboul i sur. 2000). Kako bi se pratile subkliničke

promjene stijenke arterije, važno je prepoznati vaskularne čimbenike rizika kao moguće uzroke nastanka oštećenja, među kojima su hipertenzija, ponavljani žilni spazam i hemodinamska trauma (Spence 2001). Šećerna bolest, nereguliran krvni tlak, dislipidemija, hiperhomocisteinemija, pušenje te neumjerena konzumacija alkoholnih pića ubrajaju se u glavne čimbenike rizika koji mogu uvjetovati subkliničke promjene arterijskih stijenki i dodatno pospješiti nastanak ovih promjena (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009; Weber 2002; Rajala i sur. 2003; Nestel i sur. 2003; Liang i sur. 2001). Subkliničke promjene karakterizira pojava zadebljanja intimalnoga i medijalnoga dijela stijenke karotidne arterije (IMT; engl. *intima-media thickness*), poremećaj rastezljivosti u opskrbnim žilama mozga te stvaranje karotidnoga plaka (Weber 2002). Ove početne, subkliničke promjene karotidnoga stabla mogu se kvantificirati mjerenjem debljine IMT-a uporabom ultrazvuka, analizom karotidnih plakova te mjerenjem indeksa elastičnosti (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009; Howard i sur. 1993). Za samo kliničko očitovanje ateroskleroze nije toliko važna veličina plaka, već njegov sastav. Nestabilni plakovi sadržavaju mnogo lipida, mnoštvo upalnih stanica i imaju tanku vezivnu kapu koja može lagano rupturirati, za razliku od stabilnih plakova koji imaju debelu vezivnu kapu, malu lipidnu jezgru i malo upalnih stanica, te rijetko pucaju i rjeđe uzrokuju teške kliničke komplikacije. Akutne manifestacije ateroskleroze najčešće su uzrokovane okluzijom arterije trombom na ranije postojećem, često hemodinamski neznčajnom, ali aktivnom, rupturiranom ili erodiranom plaku. Mjerenje debljine IMT-a u kliničkoj se praksi koristi kao marker ateroskleroze, za procjenu rizika cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti, uporabom B-mod ultrazvuka (Haluska i sur. 2004; Touboul i sur. 2000). Predstavlja najmanje škodljiv, jeftin, a pritom vrlo precizan način detektiranja i procjene aterosklerotskih, ali i drugih patomorfoloških promjena na arterijama vrata, zbog čega je uvriježen među kliničarima. Baldassare i del Sol ustvrdili su da se procjena IMT-a u zajedničkoj karotidnoj arteriji (ACC) može koristiti za procjenu rizika od nastanka krvožilnih bolesti, kao zamjena za određivanje pojedinačnoga broja prisutnih čimbenika rizika kod pojedinoga bolesnika (Baldassare 2000; del Sol 2001). Rezultati Tromso studije pokazali su da je povećanje vrijednosti IMT-a neovisni prediktor nastanka srčanoga i moždanoga udara, posebno ishemijskoga moždanog udara (Joakimsen i sur. 2000).

Hormoni štitnjače nedvojbeno imaju utjecaj na kardiovaskularni sustav te su tako i hipo- i hipertireoza povezane s razvojem KVB-a i CVB-a. Subklinička hipotireoza definira se kao stanje povišene koncentracije serumskoga TSH iznad referentnih vrijednosti, dok su serumske koncentracije T3 i T4 unutar referentnih vrijednosti. Iako je poznata povezanost subkliničke hipotireoze i dislipidemije, njezin značaj u procesu razvoja ateroskleroze ostaje još uvijek

predmetom rasprave. U hipotireozu srčana je ejakcija smanjena kao posljedica smanjenoga udarnog volumena i usporene srčane frekvencije, uz smanjenje inotropnoga i kronotropnoga učinka hormona štitnjače. Periferni vaskularni otpor je povećan, a protok krvi kroz tkiva smanjen. Uočena je i povezanost između funkcije štitnjače i IMT-a (Solter 2007). Točni mehanizmi utjecaja hormona štitnjače na razvoj ateroskleroze nisu u potpunosti razjašnjeni. Poznato je da tireoidni hormoni reguliraju aktivnost enzima koji imaju ključnu ulogu u metabolizmu lipoproteina, te da poremećajem njihove aktivnosti može doći do razvoja sekundarne dislipidemije – porastom koncentracije ukupnoga kolesterola, LDL-a, apolipoproteina B, lipoproteina i triglicerida (Ichiki 2010). Smatra se da tireoidni hormoni, osim indirektnoga utjecaja, imaju i direktni antiaterosklerotski utjecaj produkcijom vazodilatacijskih molekula i inhibicijom ekspresije i signalne transdukcije angiotenzin II receptora. Rezultati nekih studija koje su koristile ultrazvučni test protokom posredovane dilatacije na brahijalnoj arteriji (FMD; engl. *flow mediated dilation*) pokazali su da kod hipotireoze postoji disfunkcija endotela. Međutim, teško je odrediti je li endotelna disfunkcija posljedica direktnoga utjecaja deficita tireoidnih hormona ili indirektnoga utjecaja hiperkolesterolemije i arterijske hipertenzije koji mogu uzrokovati endotelnu disfunkciju (Taddei i sur. 2003; Giannotti i Landmesser 2007). Biondi i Cooper pokazali su da je u subkliničkoj hipotireozu endotelna funkcija oštećena zbog povećanoga sistemskog vaskularnog otpora, arterijske krutosti, što vodi povećanom riziku od ateroskleroze i koronarne bolesti (Biondi i Cooper 2008). Rotterdamska studija pokazala je povećanu prevalenciju miokardijalnoga infarkta u žena sa subkliničkom hipotireozom (Hak i sur. 2000). Premda neke studije pokazuju antiaterosklerotski utjecaj tireoidnih hormona i povezanost hipotireoidizma s aterogenezom, neki autori tu vezu smatraju još uvijek nedovoljno razjašnjenom pa čak i u potpunosti neutemeljenom, zbog čega su potrebna daljnja istraživanja kojima bi se jasno ustvrdila uloga hormona štitnjače u aterosklerozi.

1.1. Hipoteza istraživanja

Hipoteza istraživanja je da ispitanici sa subkličkom hipotireozom imaju poremećen metabolizam masti s povećanjem ukupnoga i maloga gustog LDL kolesterola te pokazuju rane subkličke promjene na stijenkama zajedničke karotidne arterije u usporedbi s eutireoidnim ispitanicima.

1.2. Ciljevi istraživanja

- Istražiti prisutnost ranih, subkličkih znakova karotidne ateroskleroze mjerenjem IMT-a uporabom obojenoga doplera.
- Procijeniti razlike vrijednosti IMT-a u skupini ispitanika sa subkličkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu (eutireoidnu) skupinu.
- Ustvrditi postoji li razlika u vrijednostima lipidnoga statusa, uključujući i sdLDL te CRP u skupini ispitanika sa subkličkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu eutireoidnu grupu.
- Ustvrditi je li subklička hipotireoza povezana s lipidnim poremećajima koji mogu voditi razvoju subkličke karotidne ateroskleroze.
- Spoznati ulogu hormona štitnjače u razvoju dislipidemije, te ustvrditi važnost sdLDL-a u procesu ateroskleroze koji se manifestira zadebljanjem krvožilne stijenke.

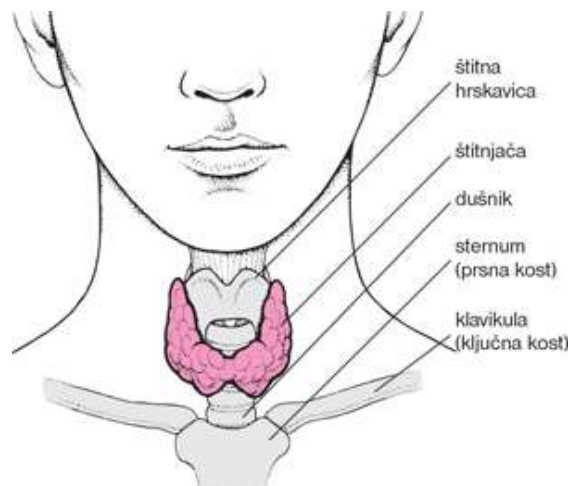
2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Štitna žlijezda

2.1.1. Uvod

Štitnjača i njezini hormoni imaju velik značaj na metabolizam gotovo svih stanica u organizmu. Bolesti štitnjače opisuju se kroz povijest već tisućama godina, još od doba hindusa, staroga Egipta, Grčke i Rima. Gušavost se prvi put opisuje u kineskim tekstovima 2700 godina prije Krista. Godine 1840. ovaj oblik hiperfunkcije štitnjače opisao je kliničar Karl von Basedow, a kliničku sliku egzoftalmičke gušavosti 1935. kliničar Robert James Graves, po kojima se ova bolest danas naziva Basedowljevom odnosno Gravesovom bolesti. Polovicom 19. stoljeća Theodor von Billroth i njegov učenik Theodor Kocher uveli su u europsku medicinu operacijski način liječenja bolesti štitnjače – operaciju odstranjenja štitnjače (tireoidektomiju) (Khatawkar i Awati 2015).

Štitnjača (lat. *glandula thyreoides*) je neparna endokrina žlijezda, smještena na prednjem, donjem dijelu vrata, gdje poput potkove obavija dušnik (lat. *trachea*). Sastoji se od desnoga i lijevoga režnja (lat. *lobus dexter et sinister*) koje povezuje središnji, suženi dio (lat. *isthmus*), što žlijezdi daje oblik leptira ili slova H (slika 1.).



Slika 1. Štitna žlijezda (preuzeto s <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>)

Kod zdrave osobe žlijezda je široka oko 6–7 cm, dugačka oko 3–4 cm, a prosječna joj masa iznosi oko 15–25 grama. Štitnjaču obavijaju dvije ovojnice, unutarnja i vanjska. Vanjska je ovojnica dio srednjega lista vratne fascije. Između vanjske i unutarnje ovojnice nalaze se

doštitne žlijezde. Štitnjača prima arterijsku krv od dvije donje i dvije gornje tireoidne arterije, koje su ogranci arterije subklavije i vanjske karotidne arterije (Jameson i De Groot 2010; Krmpotić-Nemanić 1993; Netter 1996).

Osnovne su građevne jedinice štitnjače tireoidni folikuli – okrugle strukture obložene jednoslojnim epitelom – koji grade stanice (tireocite) koje proizvode hormone. Ispunjeni su želatinoznim homogenim sadržajem, koloidom – gustom tekućinom koja se sastoji od glikoproteina velike molekulske mase, tireoglobulina – bjelančevine na koju su vezani hormoni štitnjače. Folikulske stanice štitnjače izlučuju dva glavna tireoidna hormona, tetrajodtironin (tiroksin, T4) i trijodtironin (T3), koji imaju višestruko djelovanje u organizmu. Nakon vezanja za receptore u jezgri, djeluju na stanice gotovo svih tkiva, mijenjajući ekspresiju niza genskih proizvoda. Nadziru metabolizam bjelančevina, ugljikohidrata i masti, a potrebni su za normalan razvoj mozga i somatskih tkiva fetusa i novorođenčeta. U žlijezdi se nalazi posebna vrsta stanica – parafolikularne ili C-stanice, kojima je funkcija sinteza i izlučivanje kalcitonina, hormona uključenoga u metabolizam kalcija (Goodman 2003).

2.1.2. Biosinteza hormona štitnjače

Hormoni štitnjače, L-tiroksin (L-3,5,3',5'-tetrajodtironin, T4,) i L-trijodtironin (L-3,5,3'-trijodtironin, T3) sintetiziraju se u folikularnim epitelnim stanicama. Štitnjača je specifična po tome što je jedina žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem u kojoj se pohranjuje velika količina proizvoda sekrecije ekstracelularno. Pohranjivanje se obavlja u izvanstaničnom koloidu, a sam proces proizvodnje i nakupljanja hormona odvija se u nekoliko faza ovisnih o tri genska produkta: natrij/jod simporteru (NIS), tireoglobulinu i tireoidnoj peroksidazi (Goodman 2003).

Sinteza se odvija u nekoliko faza: unošenje jodida, sinteza tireoglobulina, organifikacija joda, spajanje jodtirozina (MIT i DIT) u T3 i T4 i proteoliza tireoglobulina, oslobađanje jodtirozina i jodtironina i izlučivanje T3 i T4 u krvotok.

Unošenje jodida: jod se unosi vodom i hranom u obliku jodida, a dnevni unos u organizmu varira od 10 µg (u područjima s nedostatkom joda) do više miligrama. Pretežno se apsorbira u tankom crijevu i iz krvotoka se nakuplja u štitnjači ili izlučuje bubrezima. Transport joda iz krvi u stanicu štitnjače obavlja se posredstvom NIS-a, pumpe koja uz dva iona Na u stanicu ubacuje jedan ion J. Ovakav transport ovisan je o energiji i održava se radom Na/K ATP-aze. Stimulacija TSH-om povećava, a supresija TSH-om smanjuje transmembranski prijenos joda.

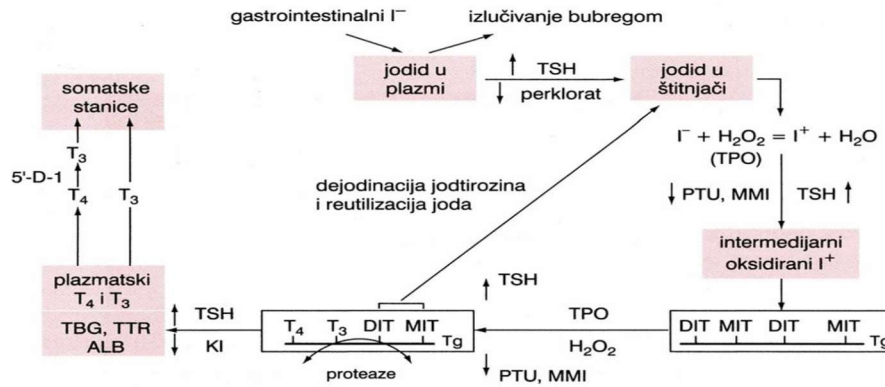
Sinteza tireoglobulina: tireoglobulin je velik glikoprotein (670 kDa), koji se sastoji od 70 aminokiselina tirozina koje služe kao supstrat za udruživanje s jodom. Tireoglobulin je glavni protein štitnjače, a čini 70–80% ukupnih proteina žlijezde. Sinteza počinje transkripcijom mRNA koju kontrolira TSH, na ribosomima hrapava endoplazmatskog retikuluma (ER), glikozilira se na cisternama glatkoga endoplazmatskog retikuluma i tako glikoziliran postaje funkcijski zreo te se transportira do Golgijeva aparata i pakira u sekretorne vezikule koje oslobađa na apikalnoj strani stanice u lumen folikula.

Organifikacija joda: jodidi difundiraju kroz stanični citosol. Da bi se jod ugradio u tirozinske derivate tireoglobulina, potrebno je prevođenje u oksidacijsko stanje, proces koji zahtijeva katalitičko djelovanje tireoidne peroksidaze (TPO), uz nazočnost vodikova peroksida (H_2O_2), i prihvatni protein (tireoglobulin). Peroksidaza s vodikovim peroksidom na apikalnoj strani pretvara jodid u oksidirani oblik: $\text{I}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \text{ (TPO)} = \text{I}^+ + \text{H}_2\text{O}$. Stvara se oksidirani (intermedijarni, reaktivni) oblik jodida (I^+) koji se može organificirati, vezanjem za tirozin kada tireoglobulin na apikalnoj strani napušta stanicu i ulazi u koloid. Ovaj proces dodavanja joda na tirozinske ostatke naziva se organifikacija, a inicijalni produkti su mono- i dijodtirozin (MIT i DIT).

Spajanje jodtirozina u T3 i T4: dvije minute nakon organifikacije joda pojavljuju se dijodtirozin (DIT) i monojodtirozin (MIT). Nakon 15–20 minuta u oksidacijskom procesu spajanja (*coupling*) pojavljuju se T3 i T4. Spajanjem dva dijodtirozina nastaje T4, a spajanjem monojodtirozina i dijodtirozina T3. Proces spajanja katalizira TPO, a koncentracije ovise o raspoloživosti joda (autoregulacija) i stimulaciji TSH-om.

Proteoliza tireoglobulina, oslobađanje jodtirozina i jodtironina i izlučivanje T3 i T4 u krvotok: nakon jodinacije, spajanja jodtirozina u jodtironine, tireoglobulin se pohranjuje u koloidu. Da bi se hormoni secernirali u cirkulaciju potrebno je da se tireoglobulin endocitozom ponovno unese u stanicu. U stanici se spaja s lizosomima, gdje djelovanjem lizosomskih enzima dolazi do cijepanja tireoglobulina do peptidnih ostataka, slobodnih aminokiselina, T3, T4, MIT i DIT. Samo se T4 i T3 otpuštaju u cirkulaciju pasivnom difuzijom. MIT i DIT se dejodiraju mikrosomalnim dejodinazama i razgrađuju na osnovne sastavnice, jod i tirozin, koji se u folikularnim stanicama ponovno koriste u procesu proizvodnje hormona, a oslobođeni jod za sintezu tireoglobulina.

Dejodinacija T4 u T3: manji dio T4 (oko 10%) dejodinira se unutar štitnjače u T3 djelovanjem 5'-dejodinaze tip I te se T4 i T3 izlučuju iz štitnjače u nešto manjem omjeru (10:1) nego što se nalaze na uredno jodiranom tireoglobulinu (14:1). Prosječno izlučivanje T4 je oko 100 μg , a T3 oko 10 μg (Solter 2007; Goodman 2003).



Slika 2. Ciklus joda, sinteza i izlučivanje hormona štitnjače (preuzeto iz: Solter M., Bolesti štitnjače – klinička tireoidologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2007).

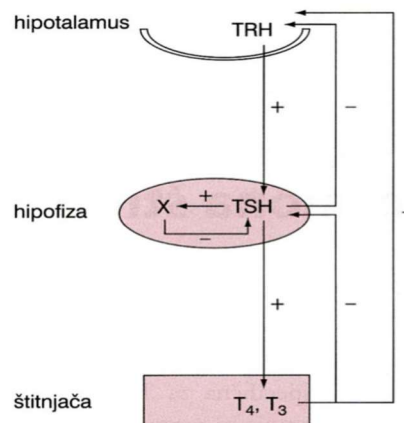
2.1.3. Transport hormona u krvi i njihov metabolizam

Nakon što su se u folikularnim stanicama T₃ i T₄ odcijepili od tireoglobulina, kao slobodne molekule otpuštaju se u krvotok, gdje se potom vežu za prijenosne bjelančevine, od kojih je najvažnija TBG (engl. *thyroxine-binding globulin*), čestica visokoga afiniteta, ali maloga kapaciteta za T₃ i T₄. TBG normalno prenosi oko 75% cirkulirajućega T₄ i nešto veći postotak T₃. U hipertireozu sav TBG može biti saturiran, dok je u hipotireozu zasićenost vrlo mala. Druge prijenosne bjelančevine su transtiretin (TBP; engl. *thyroxine-binding prealbumin*), koji pokazuje visoki afinitet za T₄, ali još manji kapacitet, i albumini, koji imaju veliki kapacitet, ali nizak afinitet za T₃ i T₄. Važno je spomenuti da biološku aktivnost imaju samo slobodni hormoni (*free*) fT₃ i fT₄, na koje se odnosi samo mala količina ukupnog T₃ (0,3%) i T₄ (0,02%). Budući da je T₄ jače vezan na vezajuće proteine, T₄ se može smatrati vantireoidnim skladištem hormona i prohormonom koji služi kao prekursor za vantireoidnu formaciju T₃. Tako se većina T₃ (oko 85%) u krvotoku stvara izvan štitnjače, monodejodiniranjem tiroksina (T₄), a samo 1/4 izravno je izlučena. Dejodinacija se odvija najvećim dijelom u jetri uz pomoć enzima dejodinaza tipa I, II i III koje kataliziraju cijepanje joda s fenolnoga ili s tirozilskoga prstena. Tako tip I i III metaboliziraju T₄ do neaktivnoga reverznog T₃ (rT₃), dok ga dejodinaze I i II prevode u T₃ pa sve do tironina. T₃ se veže na tri vrste nuklearnih receptora. Na TRα1 veže se u mozgu, srcu, mišićima i smeđoj masti, na TRβ1 u jetri, srcu, mozgu i bubrezima, a na TRβ2 u adenohipofizi i hipotalamusu. Nakon spajanja T₃ na receptor, na nj se veže koaktivator i nastali kompleks potiče gensku transkripciju, osim u jezgrama hipofize i hipotalamusa, gdje koči transkripciju gena. Manji dio hormona ulazi u

enterohepatičku cirkulaciju, gdje se nakon glukuronidacije izlučuje putem žuči (Žmire i Solter 2008; Goodman 2003).

2.1.4. Regulacija aktivnosti hormona štitnjače

Tijelo ima složeni mehanizam za regulaciju razine tireoidnih hormona. Aktivnost štitnjače je kontrolirana izlučivanjem tireotropina (TSH; engl. *thyroid stimulating hormone*) iz tireotropnih stanica adenohipofize. TSH je heterodimer koji se sastoji od α -podjedinice, koju dijeli s drugim tropinima, i β -podjedinice, specifične za TSH, koja određuje sposobnost vezanja za TSH receptor. Sekrecija TSH kontrolirana je pozitivnom spregom – stimulacijskim učinkom tireoliberina (TRH; engl. *thyreotropin-releasing hormone*) iz hipotalamusa koji potiče lučenje TSH. TRH je ključan i u sintezi i izlučivanju TSH. Da bi postigao normalnu bioaktivnost, TSH se mora glikozilirati, što zahtijeva aktivnost TRH preko receptora na tireotrofu. Sinteza i sekrecija i TRH i TSH na razini hipotalamusa i hipofize kontrolirana je negativnom povratnom spregom perifernih hormona (T3 i T4) koji inhibiraju sintezu i sekreciju TRH i TSH. Trostruka kontrola izlučivanja TSH prikazana je na slici 3.



Slika 3. Kontrola izlučivanja TSH (preuzeto iz Solter M., Bolesti štitnjače – klinička tireoidologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2007).

U tom zatvorenom sustavu, u zdrave osobe, izlučivanje TSH vrlo je stabilno, pa je analiza serumskoga TSH osjetljiv parametar koji najranije pokazuje disfunkciju hipotalamus–hipofiza–štitnjača. Kod centralne, hipotalamičke hipotireoze, nedostatna stimulacija TRH-om može rezultirati izlučivanjem TSH smanjene bioaktivnosti, što dovodi do smanjene proizvodnje tiroksina (T4). Kod tireoidne hipotireoze povećava se produkcija TSH za 15 do 20 puta. Dolazi do povećanja ukupnoga broja tireotrofa te povećanoga izlučivanja TRH, transkripcije gena za TSH te povećanje proizvodnje TSH po stanici (Solter 2007).

2.1.5. Utjecaj hormona štitnjače na organske sustave

Hormoni štitnjače imaju značajan učinak na metabolizam gotovo svih organa i organskih sustava, a esencijalni su za rast i razvoj fetusa i djece. Svoje učinke ostvaruju preko nuklearnih receptora (TR) koji su prisutni u svim tkivima, ali je njihova ekspresija jače izražena u ciljnim tkivima poput jetre i srca. T3 se veže na četiri vrste nuklearnih receptora: TR α 1, TR α 2, TR β 1 i TR β 2 čime se stvara kompleks TR-T3 i potiču kaskadne promjene u transkripciji gena ili glasnicičkoj RNA, što dovodi do povećane ili smanjene sinteze specifičnih proteina. Osim na ovaj način, T3 ostvaruje svoje djelovanje i drugim mehanizmima koji nisu posredovani djelovanjem na jezgru: indukcijom kalcijске ATP-aze, vezanjem hormona na plazmatske membrane i bjelančevine u citoplazmi te regulacijom dejodinaze tipa II, a manje i tipa I (Žmire i Solter 2008; Solter 2007).

2.1.5.1. Utjecaj hormona štitnjače na kardiovaskularni sustav

Hormoni štitnjače djeluju na kardiovaskularni sustav različitim mehanizmima: direktnim djelovanjem na miokard, posredstvom autonomnoga živčanog sustava te promjenama na perifernim krvnim žilama (Duggal i sur. 2007). Tako i kod hipertireoidizma i kod hipotireoidizma dolazi do promjene srčane kontraktilnosti, srčane potrošnje kisika, minutnoga volumena srca, krvnoga tlaka i periferne vaskularne rezistencije.

Učinak na srce i periferne krvne žile tireoidni hormoni ostvaruju genskim i negenskim djelovanjem. Gensko se djelovanje očituje regulacijom ekspresije ključnih strukturnih i regulatornih gena, među kojima su: adrenomedulin, matrix GLA protein, angiotenzin II tip 1 receptora, ecto-5'-nukleotidaza, ADP – riboza ciklaza, bazični fibroblast faktora rasta (Ichiki 2010). Gen za miozin teškoga lanca kodiraju dvije izoforme kontraktilnoga proteina debeloga filameta u miocitima. Ca-ATP-aza sarkoplazmatskoga retikuluma i njezin inhibitor, fosfolamban, reguliraju kretanje intracelularnoga kalcija. Pod utjecajem tireoidnih hormona mijenja se odnos fosfolambana i Ca-ATP-aze, oslobađanje kalcija, a time i kontraktilnost srca (Klein i Danzi 2007; Hartong i sur. 1994; Kiss i sur. 1994).

Ne-gensko djelovanje ostvaruje se putem promjena na membranskim jonskim kanalima i sintezom endotelanoga dušikova monoksida (NO; engl. *nitric oxide*), što vodi ka smanjenju sistemske vaskularne rezistencije (Vargas i sur. 2006). Tako deset minuta nakon vezanja T3 na specifično mjesto na plazmatskoj membrani glatkih mišićnih stanica dolazi do njihove relaksacije. Ovaj proces predstavlja ne-genski učinak T3 (Klein i Danzi 2007; Davis 2002). Adrenomedulin je polipeptid koji ima jako vazodilatatorno djelovanje, a sinteza mu je ovisna o tireoidnim hormonima. Diekman i suradnici pokazali su da je adrenomedulin povišen u

hipertireozi, čime se smanjuje sistemski vaskularni otpor (Diekman i sur. 2001).

Tireoidni hormoni smanjuju sistemski vaskularni otpor, povećavaju srčanu frekvenciju, kontraktilnost lijeve klijetke i volumen krvi. Ove su pojave rezultat izravnoga inotropnog i kronotropnog djelovanja hormona štitnjače i povećane potrebe perifernih tkiva za kisikom.

Direktnim djelovanjem na glatke mišićne stanice hormoni štitnjače smanjuju srednji arterijski tlak i dovode do smanjenja otpora u perifernim arteriolama uz aktivaciju sustava renin-angiotenzin-aldosteron i povećanja bubrežne resorpcije natrija. Pod utjecajem T3 povećava se sinteza eritropoetina, što vodi povećanju broja eritrocita i povećanju volumena krvi. Tako se u hipertireoidizmu povećava udarni volumen za 50 do 300% u odnosu na zdrave osobe (Klein i Danzi 2007; Solter 2007).

U regulaciji krvnoga tlaka važnu ulogu ima renin-angiotenzin-aldosteronski sustav. Jukstaglomerularni aparat bubrega osjetljiv je na promjene volumena i tlaka, te se kod smanjenja srednjega arterijskog tlaka, kao odgovor aktivira renin-angiotenzin-aldosteron sustav i sekrecija renina raste, što vodi ka povećanju razine angiotenzina I i II, angiotenzin-konvertirajućega enzima (ACE) i aldosterona, što se događa u hipertireoidizmu. Tako tireoidni hormoni snižavaju sistemski vaskularni otpor i srčano opterećenje, povećava se sekrecija renina i aldosterona, što onda dovodi do porasta volumena krvi i udarnoga volumena (Klein i Danzi 2007; Laragh i Sealey 2003). Nasuprot tome, hipotireoidizam je udružen s porastom dijastoličkoga krvnog tlaka, pa se zbog niskoga udarnog volumena smanjuje pulsni tlak i raste dijastolički tlak, udružen s niskim razinama renina (Klein i Danzi 2007; Marcisz i sur. 2001). Natriuretski peptidi reguliraju razinu soli i vode te na taj način imaju ulogu u regulaciji krvnoga tlaka. Ekspresija gena odgovornih za sintezu ovih peptida regulirana je tireoidnim hormonima, a mijenja se promjenom krvnoga tlaka i u bolestima u kojima je poremećena srčana funkcija (Klein i Danzi 2007).

2.1.5.2. Utjecaj hormona štitnjače na ostale organske sustave

Hormoni štitnjače utječu na respiratorni sustav, pa tako i hipo- i hipertireoza mogu uzrokovati slabost respiratornih mišića i smanjenje plućne funkcije. Kod bolesnika s hipertireozom često se javlja zaduha. Kao posljedica slabosti mišića dišnoga sustava i smanjene plućne popustljivosti smanjuje se vitalni kapacitet pluća. Također je prisutna i učestala povezanost plućne hipertenzije i hipertireoze. U hipotireozi smanjen je ventilacijski poriv, što može uzrokovati opstruktivnu *sleep apneu* i pleuralni izljev. Kao posljedica slabosti mišića dišnoga sustava i depresije centra za disanje može se javiti alveolarna hipoventilacija i retencija ugljikova dioksida, što može, u ekstremnim slučajevima dovesti i do miksedeemske kome (Solter

2007; Valtin i Tenney 2009). U studiji u koju je bilo uključeno 90 sudionika (30 bolesnika s hipertireozom, 30 s hipotireozom i 30 zdravih u kontrolnoj skupini) provedeni su spirometrijski funkcijski testovi i difuzija. Respiratorni simptomi bili su učestaliji u skupini ispitanika s hipo- i hipertireozom u odnosu na kontrolnu skupinu. Statistički značajno funkcionalno oštećenje, uz povećanje parcijalnoga CO₂, i smanjenje parcijalnoga tlaka O₂ i pH uočeno je u skupini ispitanika s hipotireozom u odnosu na skupinu s hipertireozom i zdravu skupinu, te je zaključeno da su veća oštećenja respiratorne funkcije i ventilacije u skupini ispitanika s hipotireozom (Eman 2016).

Gastrointestinalne manifestacije disfunkcije štitne žlijezde brojne su i mogu uključivati sve dijelove probavnoga trakta. Kao posljedica hipo- ili hipertireoze mogu se javiti promjene apetita, trbušni grčevi, mučnine i povraćanja. Kod hipertireoze dolazi do mršavljenja, unatoč pojačanu apetitu i učestalim stolicama, dok se kod hipotireoze pojavljuju povećani jezik (makroglosija), konstipacija, atrofija želučane sluznice, aklorhidrija te malapsorpcijski sindrom. Mogu biti povišene aminotransferaze i laktat dehidrogenaza kao posljedica smanjenoga klirensa enzima (Solter 2007). Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazali su da bolesnici s autoimunim tireoiditisom imaju gotovo pet puta veći rizik za razvoj celijakije u odnosu na opću populaciju. Valentino i suradnici pokazali su da je 43% pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom bilo pozitivno na serološke markere za celijakiju (Valentino i sur. 2002). Također je utvrđena povezanost hipotireoidizma i primarne bilijarne ciroze, te je u 20% pacijenata s bilijarnom cirozom dokazana prisutnost antitireoidnih protutijela (Daher i sur. 2009; Elta i sur. 1983).

Hormoni štitnjače stimuliraju proliferaciju prekursora eritrocita izravno ili pojačanim izlučivanjem eritropoetina. Stoga se mogu razviti razni oblici anemije tijekom poremećaja štitnjače. Najčešća je normocitna anemija, dok se makrocitna ili mikrocitna anemija javljaju rjeđe. U hipertireozu povećana je potreba za oksigenacijom perifernoga tkiva, što dovodi do povećanja ukupne mase eritrocita i volumena plazme uz smanjenje hemoglobina i hematokrita, te normalan broj eritrocita u krvi. U koštanoj se srži može naći hiperplazija eritrocitne loze i megaloblastične promjene. Anemija kod hipotireoze može biti posljedica depresije koštane srži, smanjene proizvodnje eritropoetina, nedostatka željeza, vitamina B12 ili folata. Za razliku od hipertireoze, u hipotireozu smanjena je ukupna masa eritrocita zbog smanjenoga izlučivanja eritropoetina, u perifernoj krvi prisutna je normocitna anemija, rijetko i makrocitna, koštana srž je hipocelularna, a u plazmi se mogu naći i smanjene koncentracije faktora VIII i IX, što uz fragilnost kapilara može povećati sklonost krvarenju (Solter 2007; Szczepanek-Parulska i sur. 2017).

Hormoni štitnjače neophodni su za rast i razvoj bubrega i za održavanje homeostaze vode i elektrolita. Ti učinci hormona štitnjače posljedica su neposrednoga djelovanja na sam bubreg, ali i posrednoga djelovanja preko kardiovaskularnoga i hemodinamskoga sustava koji utječu na funkciju bubrega. Kao posljedica toga, i hipertireoidizam i hipotireoidizam povezani su s klinički značajnim promjenama u funkciji bubrega. Kod hipertireoze povećani su protok krvi kroz bubrege, glomerularna filtracija, tubularna reapsorpcija i sekretorni kapacitet bubrega, za razliku od hipotireoze, kod koje su smanjeni, uz povećanje ukupnoga volumena tjelesne tekućine (Solter 2007). Hiponatriemija zbog smanjene ekskrecije vode česta je komplikacija kliničke hipotireoze. Istraživanja na životinjama s hipotireozom pokazala su smanjenu sposobnost maksimalnoga razrjeđivanja mokraće zbog oslobađanja neosmotskoga argininskog vazopresina, smanjenu sposobnost koncentriranja urina, povećano izlučivanje natrija urinom, te smanjenu toleranciju na manjak natrija (Mariani i Berns 2012).

Povezanost hormona štitnjače i središnjega živčanog sustava prisutna je od samog začeća. Tako su u ranom fetalnom razvoju mozga prisutni hormoni štitnjače i njihovi receptori i prije nego je došlo do potpunoga razvoja fetalne štitnjače. Hormoni su vjerojatno podrijetlom od majke, a potrebni su za normalan razvoj mozga. U slučaju njihova deficita, može doći do ireverzibilne mentalne retardacije djeteta usprkos davanju hormona u kasnijem djetinjstvu. Učinci hormona štitnjače na živčani sustav vidljivi su i kod odraslih te se kod hipertireoidizma mogu javiti iritabilnost, umor, uzbuđenost, pretjerana reakcija na vanjske stimuluse i emocionalna nestabilnost, dok se kod hipotireoidizma javljaju umor, usporen govor, niska senzorna osjetljivost, manjak energije, poremećaji pamćenja (Goodman 2003).

Poznata je povezanost štitnjače i autonomnog živčanog sustava, naročito simpatikusa. Povećano lučenje hormona dovodi do tahikardije, arijalnih aritmija, srčanoga popuštanja. Povećava se broj beta-adrenergičkih receptora, ekspresija stimulatornoga G proteina, uz smanjenje inhibitornoga G proteina, što rezultira povećanjem cAMP-a potrebnoga za perifernu konverziju T4 u T3. Tako se u simptomatskoj terapiji poremećaja štitnjače koriste lijekovi koji djeluju preko beta receptora (Goodman 2003).

Hormoni štitnjače imaju utjecaj i na mišiće te se kod povećane aktivnosti mogu razviti miopatije, koje se manifestiraju smanjenjem mišićne kontrakcije i slabljenjem mišićne snage, dok se kod smanjene aktivnosti mogu pojaviti ukočenost, bolovi, slabost i grčevi u mišićima, uz zakašnjele mišićne kontrakcije i tromije reflekse, a ponekad i pojavu mioklonusa (Solter 2007).

Hormoni štitnjače potrebni su za normalan neonatalni rast i konstrukciju skeleta. Oni djeluju sinergistički s hormonom rasta i inzulin-sličnim faktorom rasta na razini formacije kosti

i potrebni su za normalnu sintezu i sekreciju hormona rasta. Neliječena konatalna i juvenilna hipotireoza uzrokuju zastoj rasta, usporeno sazrijevanje kosti, epifiznu disgenezu i niski uzrast. Nedostatak hormona tijekom djetinjstva vodi ka retardaciji rasta i malformaciji facijalnih kosti, što je karakteristično za juvenilni hipotireoidizam-kretenizam (Goodman 2003). Hormoni štitnjače povećavaju koštanu pregradnju direktnim utjecajem na trabekularnu i kortikalnu kost. Tako se stvara kost manje čvrstoće, no povećan rizik od patoloških prijeloma vidljiv je tek u postmenopauzi (Solter 2007).

Mehanizam djelovanja hormona štitnjače u koštanim stanicama rezultat je izravnoga učinka trijodtironina (T3) putem specifičnih receptora (TR). U nedavnim istraživanjima na životinjskim modelima dokazan je inhibitorski učinak TSH na koštanu pregradnju, dok je redukcija u ekspresiji TSH receptora izazivala jaku osteoporozu. Ta su istraživanja definirala ulogu TSH kao neovisne molekule u kontroli koštane pregradnje (Kusic i sur. 2013).

Pojačana funkcija hormona štitnjače kod djece može dovesti do pojačanoga rasta i prijevremenoga zatvaranja epifiznih pukotina. Kod odraslih se povećava izlučivanje hormona rasta, a zbog povećane osjetljivosti na katekolamine javlja se adrenergična hiperaktivnost, kod žena se mogu javiti oligomenoreja ili amenoreja, a u muškaraca smanjenje libida i ginekomastija.

2.1.6. Laboratorijska dijagnostika

U procjeni funkcije štitnjače najčešće se koriste laboratorijske metode određivanja TSH, T3, T4, fT3, fT4, TPO-At, Tg-At, TS-At i Tg.

Određivanje TSH imunometrijskim metodama osjetljiva je analiza i dobar pokazatelj već i blage disfunkcije štitnjače. Budući da nije pod utjecajem promjena koncentracije transportnih bjelančevina, određivanje TSH osjetljiv je i pouzdan nalaz. Referentne vrijednosti TSH su od 0,4 do 4,5 mIU/L, odnosno od 0,4 do 4,9 mIU/L, pa i 5 mIU/L, ovisno o laboratoriju, i nije potrebna prilagodba u odnosu na dob, iako se tijekom supstitucijskoga liječenja hipotireoze u mlađih osoba i trudnica teži postići niža vrijednost TSH (< 2,5 mIU/L). Nalaz TSH unutar normalnoga raspona označava urednu funkciju štitnjače (uz rijetke iznimke) te se na taj način, osim u dijagnostičkom postupku, može koristiti za probir u nekim populacijama.

T3 i T4 u najvećoj se mjeri u serumu nalaze vezani na transportne bjelančevine, dok je frakcija slobodnih hormona vrlo mala (0,02% za fT4 i 0,2% za fT3). Ukupni T4 i T3 određuju se metodom kompetitivnoga imunotesta, uz korištenje enzimskih, fluorescentnih ili kemiluminiscentnih molekula kao trasera. Budući da koncentracija ukupnoga T4 ovisi o koncentraciji transportnih bjelančevina, koriste se različite tehnike za određivanje slobodnoga

(free) fT4. Za direktno mjerenje slobodnoga serumskog T4 najtočnija je metoda ekvilibrijska dijaliza, koja nije praktična za svakodnevnu primjenu. Danas se najčešće koristi metoda obilježenoga protutijela, a mjesta koja nije zauzeo slobodni hormon identificiraju se specifičnim imunoapsorbensima.

Protutijela za tireoidnu peroksidazu (TPO-At) određuju se za dijagnozu autoimune etiologije bolesti štitnjače. Kod subkliničkih oblika bolesti prisustvo protutijela za TPO visokoga titra ukazuju na lošiju prognozu i mogu pomoći pri odluci o liječenju subkliničkih oblika.

Određivanje protutijela za tireoglobulin (Tg-At) važno je kod autoimune višечvorne gušavosti, naročito u područjima s nedostatkom joda.

Određivanje protutijela koje stimulira receptor za TSH (TS-At) u praksi ima najveću vrijednost u predviđanju relapsa hipertireoze nakon završetka antitireoidnoga liječenja.

Određivanje tireoglobulina (Tg) koristi se u liječenju i procjeni uspjeha liječenja diferenciranih karcinoma štitnjače, kao i u nekim drugim stanjima (Solter 2007).

Osim laboratorijske dijagnostike, za otkrivanje bolesti štitnjače koriste se ultrazvučni pregled, citološka punkcija te scintigrafija.

2.2. Subklinička hipotireoza

2.2.1. Definicija

Subklinička hipotireoza stanje je blagoga do umjerenoga slabljenja funkcije štitne žlijezde koje karakteriziraju normalne serumske vrijednosti tireoidnih hormona uz blago povišene serumske koncentracije TSH bez postojanja kliničkih simptoma, ili su oni sasvim blagi i nespecifični (najčešće neobjašnjiv umor). Smatra se predstadijem klinički manifestne hipotireoze. Sam naziv nije baš pogodan jer ne definira klinički simptom, pa bi bilo bolje govoriti o „biokemijskoj“ hipotireozu. Međutim, upravo definiranje gornje granice normalnih vrijednosti TSH ostaju predmetom rasprave. Prema nekim autorima, gornja se granica TSH smatra $> 4,5$ mIU/L, dok neki autori hipofunkciju štitnjače dijele na minimalnu (TSH: 2–4 mIU/L), blagu (TSH: 4–10 mIU/L) i kliničku (TSH > 10 mIU/L) (Solter 2007). Wiersinga sugerira podjelu na podgrupe: IA (TSH $> 4,0$ mU/L < 10 mU/L) i IB (TSH ≥ 10 mIU/L) (Wiersinga 2015). Iako se predlagalo spuštanje gornje granice serumskih vrijednosti TSH na 3,0 ili čak 2,5 mIU/L, takvi su prijedlozi naišli na kritike. Unatoč činjenici da će osobe s vrijednostima TSH između 3,0 i 5,0 mIU/L vjerojatnije imati pozitivna antitireoidna protutijela i vjerojatnije razviti bolesti štitnjače, nema dovoljno dokaza o koristi supstitucijskoga liječenja

levotiroksinom. Stoga se za gornju granicu čini razumnije odabrati vrijednosti TSH između 4,0 i 5,0 mIU/L, ovisno o laboratoriju. Bez obzira na odabrane gornje granične vrijednosti, kod osoba s vrijednostima TSH od 3 do 5 mIU/L, a posebno uz prisutna protutijela TPO je argumentirano praćenje.

Preporuke za normalne vrijednosti kod trudnica su drugačije, pa se predlaže u prvom tromjesečju raspon serumskih koncentracija TSH od 0,03 do 2,3 mIU/L, a u drugom i trećem tromjesečju predlaže se gornja granica TSH 3,5 mIU/L (Fatourechhi 2009).

2.2.2. Etiologija subkliničke hipotireoze

Uzroci pojave subkliničke hipotireoze mogu biti endogeni (kronični autoimuni tireoiditis, subakutni tireoiditis, postpartalni tireoiditis) i egzogeni (antitireoidni lijekovi, radioaktivni jod, tireoidektomija) (Cooper 2001). Uzroci subkliničke hipotireoze, isti kao i izražene hipotireoze, prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Uzroci subkliničke hipotireoze

1. Kronični autoimuni tireoiditis (čimbenici rizika: pozitivna obiteljska anamneza za autoimune bolesti štitnjače u obitelji, udružene autoimune bolesti, Downov sindrom, Turnerov sindrom).
2. Povišen TSH u subakutnom tireoiditisu, postpartalnom tireoiditisu, bezbolnom tireoiditisu.
3. Povreda štitnjače kao posljedica parcijalne tireoidektomije ili nekoga drugoga kirurškog zahvata na vratu, terapija radioaktivnim jodom, terapija zračenjem vrata ili glave.
4. Primjena lijekova koji oštećuju funkciju štitnjače: jodidi ili lijekovi koji sadržavaju jod (amiodaron, jodna kontrastna sredstva), litij, citokini (interferon), aminoglutetamidi, etionamidi, sulfonamidi i sulfonilureja.
5. Neadekvatna supstitucijska terapija kliničke hipotireoze (nedovoljna doza levotiroksina, interakcija s drugim lijekovima (npr. željezo, kalcij karbonat, kolestiramin, vlakna i sl.), povećan klirens T4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i sl.), malapsorpcija.
6. Tireoidna infiltracija (amiloidoza, sarkoidoza, hemohromatoza, Riedelov tiroiditis, cistinoza, AIDS, primarni tireoidni limfom).
7. Centralni hipotireoidizam sa smanjenom biokativnosti TSH.
7. Utjecaj toksičnih supstanci, industrijskih i ekoloških agensa.
8. Mutacije gena za TSH receptor.

Izvor: Biondi i Cooper 2008; prema Cooper 2001. i Ayala i sur. 2000.

Najčešći je uzrok hipotireoze u svijetu manjak joda, a u zemljama s dovoljnim unosom joda u hrani autoimuna bolest.

Kronični limfocitni tireoiditis, Hashimotov tireoiditis, najčešći je uzrok subkliničke hipotireoze. To je kronična, autoimuna upala štitnjače s limfocitnom infiltracijom i bezbolnim povećanjem štitnjače uz razvoj simptoma hipotireoze. Prvi put ju je opisao 1912. japanski liječnik Hakaru Hashimoto (Shoenfeld i sur. 2010). Češće se javlja kod žena nego muškaraca i incidencija raste sa starošću i u osoba s kromosomskim poremećajima, poput Turnerova, Downova i Klinefelterova sindroma. Česta je pozitivna obiteljska anamneza na bolesti štitnjače. Bolesnici su dugo eutireoidni, a dijagnozu bolesti potvrđuju visoki titar protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPOAt), pozitivna tireoglobulinska protutijela (TGAt), izrazita ultrazvučna hipoechogenost tkiva štitnjače, citološki nalaz limfocitne strume, uz urednu scintigrafiju (Žmire i Solter 2008; Sinclair 2006; Prummel 2005; Dayan i Daniels 1996).

Primarna hipotireoza može nastati i kao posljedica razornoga djelovanja na štitnjaču, poput radioaktivnoga joda, zračenja vrata kod pacijenata s limfomom, leukemijom, ili nakon transplantacije koštane srži (Hancock i sur. 1991). Kemoterapija također može dovesti do hipotireoze, a primjena tamoksifena kod žena liječenih od karcinoma dojke može povećati rizik za nastanak autoimunoga tireoiditisa (Anker i sur. 1998). Prolazni ili trajni porast vrijednosti TSH može se naći nakon subakutnoga, postpartalnoga i bezbolnoga tireoiditisa i nakon parcijalne tireoidektomije. Primjena nekih lijekova koji sadržavaju jod, litij, citokini, interferon, mogu dovesti do subkliničke ili izražene hipotireoze pokretanjem autoimunoga tireoiditisa (Singer 2005). Amiodaron je antiaritmik, lijek bogat jodom, koji može inhibirati sintezu tireoidnih hormona, te kroničnim unosom može povećati prevalenciju kroničnoga autoimunog tireoiditisa i dovesti do hipotireoze (Basaria i Cooper 2004; Biondi i Cooper 2008).

2.2.3. Prevalencija, klinička slika i dijagnoza subkliničke hipotireoze

Prevalencija subkliničke hipotireoze u odrasloj dobi iznosi 4–8,5%, povećava se sa starenjem i nalazi se u 20% žena starije životne dobi (Wilson i Curry 2005). Subklinička hipotireoza može prethoditi manifestnoj bolesti u koju godišnje prelazi 2–5% pacijenata (Fatourehchi 2009; Solter 2007). Prediktori za nastanak manifestne bolesti su više vrijednosti TSH, starost, ženski spol, pozitivna TPO At (Vanderpump i sur. 1995).

Iako sam termin subklinička hipotireoza upućuje na to da ne dolazi do razvoja simptoma, detaljnijim se ispitivanjima ipak mogu naći blagi, nespecifični simptomi hipotireoidizma, kao što su slabost, umor i konstipacija, koji mogu biti prisutni i kod zdravih, eutireoidnih osoba. Danas je dostupan velik broj testova koji mogu poslužiti za procjenu

različitih simptoma i znakova deficita tireoidnih hormona (testovi raspoloženja, pamćenja, kvalitete života i sl.). Među mnogobrojnim testovima koristio se Billewiczew indeks, na kojem su poslije temeljeni i neki drugi testovi (Razvi i sur. 2005). Colorado studija, u kojoj je korišten upitnik koji je obuhvatio 17 tireoidnih simptoma, pokazala je da postoji jasna korelacija između tipa simptoma (suha koža, promuklost, podbuhlost očiju, nepodnošenje hladnoće, loše pamćenje, usporeno razmišljanje, mišićna slabost, zamor, mišićni grčevi i opstipacija), broja simptoma i vrijednosti TSH (Canaris i sur. 1997). Cooper i suradnici pokazali su da su pacijenti sa subkliničkom hipotireozom imali veću prevalenciju simptoma hipotireoze nego, prema dobi i spolu, odgovarajuća eutireoidna skupina (Cooper i sur. 1984; Biondi i Cooper 2008). U literaturi se navodi i entitet pod nazivom „sindrom umornih domaćica“, koji upućuje na simptome depresije koji se češće pojavljuju kod žena sa subkliničkom hipotireozom u postmenopauzi. Također je dokazana i smanjena kognitivna sposobnost kod starijih osoba sa subkliničkom hipotireozom (Solter 2007).

Dijagnoza subkliničke hipotireoze postavlja se na temelju laboratorijske analize, povišenih vrijednosti TSH i normalnih vrijednosti fT4, a mogu se odrediti i anti TPO At zbog njihove visoke specifičnosti za Hashimotov tireoiditis (Klee i Hay 1997).

2.2.4. Probir bolesnika s disfunkcijom štitnjače

Zbog svoje učestalosti subklinička hipotireoza pobudila je velik interes, no, unatoč učestalosti, dostupnom, jeftinom i bezopasnom testu koji omogućava rano otkrivanje i pravodobno liječenje ishoda bolesti, ne postoji opća suglasnost koja bi populacija probirom trebala biti obuhvaćena. Preporuke variraju od savjeta da se TSH određuje svim ženama iznad 35 godina do toga da probir uopće nije potreban. Međutim, dokazano je da neotkrivena subklinička hipotireoza može negativno utjecati na neuropsihološki razvoj i preživljenje fetusa, a povezana je s hipertenzijom i toksemijom u trudnoći. Također novija istraživanja upućuju na povezanost disfunkcije jajnika i neplodnosti sa subkliničkom hipotireozom. Poznata je i povezanost subkliničke hipotireoze u starijih žena s reverzibilnom hiperkolesterolemijom i povećanim rizikom ateroskleroze i infarkta miokarda. Američko društvo za štitnjaču preporučuje probir svih žena i muškaraca svakih pet godina, počevši od 35. godine života, što pak neki ne smatraju opravdanim. Solter i suradnici, uzevši u obzir odnos troškova i koristi, sugeriraju probir TSH za subkliničku hipotireozu u našoj sredini u trudnica i žena tijekom obrade neplodnosti, žena u postmenopazi (>55 godina), kod bolesnika s hiperkolesterolemijom, koronarnom i perifernom aterosklerozom. Hrvatsko društvo za štitnjaču preporučuje probir poremećaja funkcije štitnjače u svih trudnica na početku trudnoće i u žena starijih od 50 godina,

ukoliko zatraže liječničku pomoć (Solter 2007).

Probir na konatalnu hipotireozu provodi se u Republici Hrvatskoj dugi niz godina, određivanjem TSH u suhoj kapi krvi na filtarskom papiru.

2.2.5. Kardiovaskularni sustav u subkliničkoj hipotireozu

Kardiovaskularni sustav glavna je meta djelovanja tireoidnih hormona. Povećanje sistemskoga vaskularnog otpora, smanjena sistolička funkcija i smanjenje srčanoga opterećenja najčešće su promjene u kardiovaskularnoj hemodinamici hipotireoidnih pacijenata. Ovisno o ozbiljnosti deficita tireoidnih hormona, mogu se naći i kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom (Biondi i Klein 2004; Biondi i Cooper 2008). Istraživanja su pokazala da se uvođenjem supstitucijske terapije i postizanjem eutireoidnoga stanja ove promjene mogu popraviti. Epidemiološke studije pokazale su da kod pacijenata s hipofunkcijom štitnjače postoji povećan rizik za razvoj ateroskleroze, što djelomično može biti posljedica poremećaja metabolizma lipida. Dijastolička hipertenzija, koja nastaje kao posljedica povećanja vaskularnoga otpora, krutosti arterija i endotelne disfunkcije, uz smanjenje koagulabilnosti i povećanja CRP-a, dalje vodi povećanom kardiovaskularnom riziku kod izražene kliničke hipotireoze, a vjerojatno i subkliničke hipotireoze (Cappola i Ladenson 2003; Biondi i Cooper 2008).

2.2.5.1. Srčana funkcija u subkliničkoj hipotireozu

Utjecaj subkliničke hipotireoze na kardiovaskularni sustav može se procijeniti praćenjem sistoličke i dijastoličke funkcije srca, kao i drugih srčanih parametara. Tako je uporabom dopler ehokardiografije i kardiopulmonalnim testiranjem dokazan poremećaj sistoličke i dijastoličke funkcije u naporu kod osoba sa subkliničkom hipotireozom. Smanjenje tolerancije napora i dispnea najčešći su kardiovaskularni klinički simptomi u izraženoj hipotireozu (Di Bello i sur. 2009). U istraživanjima koja su se koristila dopler ehokardiografijom i radionukleotidnom ventrikulografijom za procjenu dijastoličke funkcije lijeve klijetke kod mlađih i sredovječnih osoba sa subkliničkom hipotireozom kao posljedicom Hashimotova tireoiditisa primijećeno je pogoršanje dijastoličke funkcije lijeve klijetke koje podrazumijeva produljeno vrijeme relaksacije i poremećaj punjenja klijetke. Ovaj poremećaj dijastoličke relaksacije posljedica je smanjenoga preuzimanja kalcija od strane sarkoplazmatskoga retikuluma tijekom dijastole (Biondi i Cooper 2008).

Pulsni tkivni dopler neinvazivna je ehokardiografska metoda kojom je moguće objektivno kvantitativno analizirati brzinu kretanja miokardijalnoga tkiva i rano otkriti

dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke. Studije koje su koristile ovu metodu našle su promjene u miokardnim vremenima u nekoliko segmenata, kod žena sa subkličnom hipotireozom (Tiryakioglu i sur. 2010).

U novije se vrijeme sve više koristi magnetska rezonancija (MR) srca, kojom se također procjenjuje sistolička i dijastolička funkcija. Ripoli i suradnici pokazali su značajno oštećenje sistoličke funkcije u osoba sa subkličnom hipotireozom (Ripoli i sur. 2005).

2.2.5.2. Vaskularni sustav i subklična hipotireoza

Tireoidni hormoni utječu na vaskularni sustav direktnim ili indirektnim djelovanjem, smanjujući srednji arterijski tlak i otpor u perifernim arterioloma, uz aktivaciju sustava renin–angiotenzin–aldosteron, te povećanjem bubrežne resorpcije natrija.

Istraživanja su pokazala da kod osoba sa subkličnom hipotireozom postoji endotelna disfunkcija, kao posljedica smanjene raspoloživosti NO-a, ali i kronične upale i veće izloženosti endotelnih stanica oksidacijskom stresu (Taddei i sur. 2006).

Zadebljanje IMT-a karotidne arterije može biti koristan pokazatelj u ranoj dijagnostici ateroskleroze. Monzani i suradnici su, u dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji, pokazali rane promjene karotidne stijenke u pacijenata sa subkličnom hipotireozom u vidu povećanja debljine IMT-a. Uvođenjem nadomjesne terapije levotiroksina (L-T4) došlo je do poboljšanja i aterogenetskoga lipoproteinskog profila i IMT-a (Monzani i sur. 2004).

Promjene u elastičnosti stijenki arterija javljaju se u ranim fazama ateroskleroze. Povećana krutost arterija dovodi do hipertenzije, ali i predstavlja neovisni rizik za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet (Mattace-Raso i sur. 2006). U istraživanjima koja su za mjerenje elastičnosti stijenke arterija koristile mjerenje brzine pulsnoaga vala nad brahijalnom arterijom, kod pacijenata sa subkličnom hipotireozom našli su povećane brzine centralnoga i perifernoga pulsnoaga vala, uz povećanu arterijsku krutost. Elastičnost zidova arterija smanjena je kod oboljelih od hipotireoze i normalizira se supstitucijskim liječenjem (Biondi i Cooper 2008).

Istraživanja su pokazala promjene arterijskoga tlaka u osoba s tireoidnom disfunkcijom. Tako je kod 20–40% ispitanika s izražnom hipotireozom nađena reverzibilna dijastolička hipertenzija, a također se dokazalo da u osoba sa subkličnom hipotireozom postoji veći rizik za arterijsku hipertenziju (Danzi i Klein 2003; Klein i Ojamaa 2001). Na temelju ovih spoznaja može se zaključiti da je u subkličnoj hipotireozii vaskularna funkcija oštećena zbog povećanoga sistemskog vaskularnog otpora, arterijske krutosti, endotelne disfunkcije, što vodi povećanom riziku od ateroskleroze i KVB (Biondi i Cooper 2008).

Rezultati nekih studija pokazali su da uvođenjem supstitucijskoga liječenja dolazi do normalizacije hemodinamskih promjena i srčane funkcije, uz smanjenje sistemskoga arterijskog tlaka i centralne krutosti kod pacijenata sa subkličkom hipotireozom (Yazici i sur. 2004).

2.2.6. Subklička hipotireoza i čimbenici rizika ateroskleroze

Brojne dosadašnje studije pokazale su da tireoidni hormoni imaju utjecaj na metabolizam lipida, međutim povezanost subkličke hipotireoze, dislipidemije, ateroskleroze i njezinih kliničkih manifestacija poput kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti ostaje i dalje predmetom rasprave (Maleki i sur. 2015; Rizos i sur. 2011).

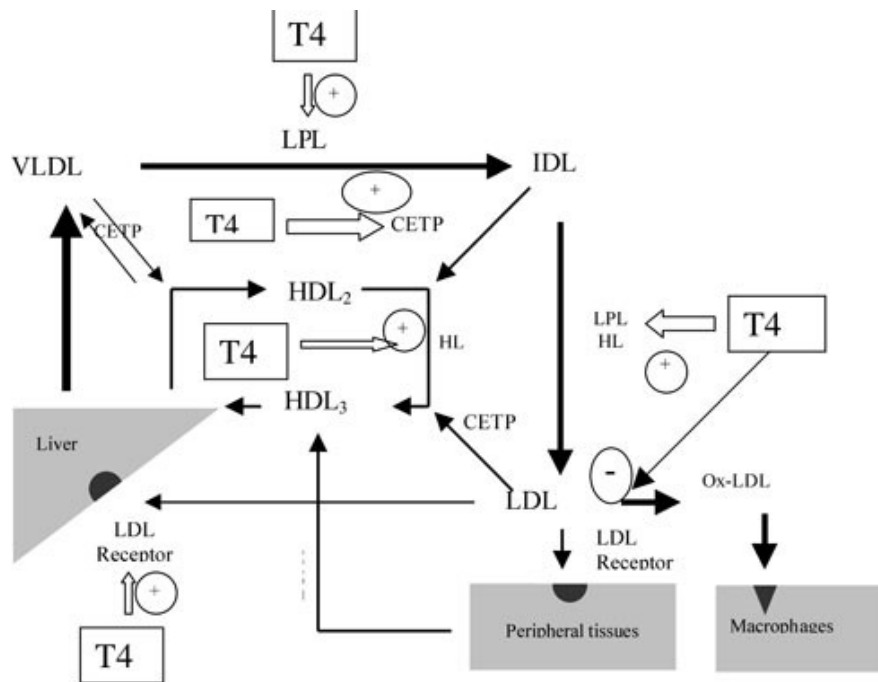
2.2.6.1. Subklička hipotireoza i metabolizam lipida

Hormoni štitnjače mogu mijenjati lipidni profil regulacijom aktivnosti ključnih enzima u metabolizmu lipoproteina. Hormoni štitnjače:

- stimuliraju jetrenu sintezu kolesterola tako što potiču enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktazu da katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat. Tako je sinteza kolesterola u hipertireoidizmu povećana, a u hipotireoidizmu smanjena. Međutim, može se dogoditi i obratno, s obzirom na to da se istodobno događa i sinteza i razgradnja LDL kolesterola. Oko 3% T4 veže se na lipoproteine, od čega oko 92% na HDL, a u manjoj mjeri na LDL (oko 6,7%). T4–LDL kompleks biva prepoznat od LDL receptora te je jedan od načina ulaska T4 u stanice (Neves i sur. 2008).
- aktiviraju LDL receptore: promotorna regija za LDL-receptorski gen posjeduje trijod-tironinu (T3) odgovarajući element – TREs (engl. *thyroid hormone response elements*), odgovoran za ekspresiju LDL-receptorskoga gena. Vežanjem T3 za TREs povećava se ekspresija LDL receptora jer T3 regulira protein koji veže regulacijski element sterola 2 (SREBP 2; engl. *sterol regulatory element-binding protein 2*), ključan za ekspresiju LDL receptora (Rizos i sur. 2011; Liberopoulos i Elisaf 2002).
- učinak na metabolizam HDL-a ogleda se u povećanju aktivnosti prijenosnoga proteina estera kolesterola (CETP; engl. *cholesteryl ester transfer protein*), koji omogućava razmjenu kolesterol estera između HDL2 i VLDL i triglicerida (TG) (Rizos i sur. 2011).

- tireoidni hormoni dalje stimuliraju lipoprotein lipazu (LPL), enzim koji sudjeluje u katabolizmu lipoproteina bogatih trigliceridima.
- stimuliraju hepaticku lipazu (HL), koja hidrolizira HDL2 u HDL3 i pridonosi konverziji IDL i LDL u sdLDL.
- T3 povećava produkciju apolipoproteina AV (ApoAV), koji ima važnu ulogu u regulaciji triglicerida (TG). Povećana razina ApoAV u korelaciji je s niskom razinom TG (Rizos i sur. 2011).

Učinak hormona štitnjače na metabolizam lipida shematski je prikazan na slici 4.



Slika 4. Utjecaj tireoidnih hormona na metabolizam lipida (preuzeto iz Liberopoulos i sur. 2002). Hormoni štitnjače moduliraju metabolizam lipida na različite načine: 1) povećanje aktivnosti LDL receptora, što rezultira povećanim katabolizmom LDL čestica, 2) stimulacija prijenosnog proteina kolesterol estera (CETP), enzim koji transportira kolesterole estere iz lipoproteina visoke gustoće (HDL2) do lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) i lipoproteina srednje gustoće (IDL) te triglicerida u suprotnom smjeru, 3) aktivacija lipoproteinske lipaze (LPL), koja hidrolizira lipoproteine bogate trigliceridima, 4) stimulacija hepaticke lipaze (HL), koja katabolizira HDL2 na HDL3 i IDL na LDL, i 5) inhibicija LDL oksidacije. FC - slobodni kolesterol, LCAT- lecitin kolesterol aciltransferaze.

Usprkos smanjenoj aktivnosti HMG-CoA reduktaze, u hipotireozu se mogu naći povećane serumske koncentracije ukupnoga kolesterola, uglavnom zbog povećanih serumskih koncentracija LDL i IDL kolesterola koji su posljedica smanjene aktivnosti LDL receptora i smanjenoga katabolizma LDL i IDL. Kod bolesnika s hipotireozom tako može doći do nakupljanja LDL-a, koji cirkulira u plazmi i skloniji je oksidaciji, najvjerojatnije zbog smanjenja razine paraoksonaze 1 (PON 1) koja štiti od oksidacije. Zbog smanjene aktivnosti lipoproteinske lipaze i hepaticke lipaze smanjena je i aktivnost CETP-a, a time i klirens

trigliceridima bogatih lipoproteina, što ponekad dovodi do hipertrigliceridemije, povezane s povećanim razinama VLDL-a i hilomikrona natašte.

Povezanost subkliničke hipotireoze i dislipidemije ispitivana je u više studija koje su dale oprečne rezultate. Nekoliko je studija pokazalo da je u subkliničkoj hipotireozu povećana razina ukupnoga LDL kolesterola i oksidiranoga LDL kolesterola. Kod osoba sa subkliničkom hipotireozom kod kojih su vrijednosti TSH bile veće od 10 mIU/L i kod pušača lipidni je profil bio lošiji (Caraccio i sur. 2002). U Rotterdamskoj je studiji ukupni kolesterol bio niži kod žena sa subkliničkom hipotireozom nego kod eutireoidnih žena (Hak i sur. 2000), a slični su rezultati dobiveni i u Nagasaki studiji (Imaizumi i sur 2004). Rezultati Busselton studije pokazali su da je u osoba sa subkliničkom hipotireozom ukupni kolesterol viši nego kod eutireoidnih, dok je LDL kolesterol bio povišen samo kod osoba s TSH većim od 10 mIU/L (Walsh i sur. 2005). U Danskoj je studiji subklinička hipotireoza bila povezana s višom koncentracijom triglicerida i CRP-a u serumu, a kod muškaraca mlađih od 50 godina veća je učestalost razvoja KVB-a u odnosu na eutireoidne muškarce (Kvetny i sur. 2004).

2.2.6.2. Novi čimbenici rizika ateroskleroze u subkliničkoj hipotireozu

Osim „tradicionalnih“ čimbenika rizika, za aterosklerozu postoje i „netradicionalni“ – novi čimbenici rizika, kao što su homocistein, CRP, fibrinogen, lipoprotein (a), faktor VIII i von Willebrand (Christ-Crain i sur. 2003). Iako se kao novi čimbenici rizika ateroskleroze u hipotireoidizmu mogu naći hiperhomocisteinemija, povišene vrijednosti CRP-a kao i inhibitora aktivacije plazminogena 1 (PAI-1; engl. *plasminogen activator inhibitor-1*), točan mehanizam regulacije tireoidnih hormona nije sasvim jasan (Ichiki 2010). Vjeruje se da homocistein ubrzava aterosklerozu povećanjem oksidacijskoga stresa, poremećajem endotelne funkcije i indukcijom tromboze (Guthikonda i Haynes 2006). Međutim, u više studija nije dokazana povezanost homocisteina i subkliničke hipotireoze (Christ-Crain i sur. 2003).

CRP je protein akutne faze upale, a može biti povišen kao odgovor na akutnu i kroničnu upalu. Porast serumskih koncentracija CRP-a povezuje se s budućim kardiovaskularnim događajem (Ichiki 2010; Ridker 2007). Rezultati studija koje su pratile razinu CRP-a u ispitanika s tireoidnom disfunkcijom razlikovali su se. Tako je zabilježen porast vrijednosti serumskoga CRP-a i u izraženoj i u subkliničkoj hipotireozu (Christ-Crain i sur. 2003), dok Tourner i sur. nisu uspjeli naći porast CRP-a kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom (Tourner i sur. 2008; Ichiki 2010). Luboshitzky i Herer nisu našli promjene vrijednosti serumskoga CRP-a nakon supstitucijskoga liječenja L-tirokisnom pacijenata sa subkliničkom hipotireozom (Luboshitzky i Herer 2004).

Učinak hormona štitnjače na lipoprotein a, Lp(a), još uvijek je nejasan. Lp(a) je slične građe kao LDL samo što još sadržava apo B-100, koji je kovalentnom vezom povezan s jednim glikoproteinom apo a. Blizak je homolog plazminogenu te ulazi u kompeticiju za njegove receptore koji povećavaju sintezu PAI-1. Lp(a) je pod genskom kontrolom, a dovodi se u vezu s rizikom za aterosklerozu, endotelnom disfunkcijom, aktivacijom monocita i proliferacijom glatkih mišićnih stanica i tako dovodi do inflamacije. Stupa u interakciju s fibrinom i obavlja depoziciju kolesterola u aterosklerotski plak uz aktivaciju trombocita zbog čega više razine predstavljaju rizik za pojavu ateroskleroze i tromba (Neves i sur. 2008). U subkliničkoj hipotireozi s vrijednostima TSH > 12 mIU/L nađene su povišene vrijednosti Lp(a) (Wang i sur. 2006).

2.2.7. Terapija subkliničke hipotireoze

Oko pitanja potrebe i koristi uvođenja terapije u subkliničkoj hipotireozi vode se rasprave među istraživačima. Naime, rezultati brojnih studija nisu dokazali da terapija levotiroksinom vodi ka poboljšanju simptoma i kvalitete života, kao ni smanjenju kardiovaskularnoga morbiditeta i mortaliteta, dok je dokazana korist za snižavanje lipida i poboljšanja funkcije lijeve klijetke (Biondi i Cooper 2008).

Općenito je prihvaćen stav supstitucijskoga liječenja trudnica i žena koje planiraju trudnoću, a imaju subkliničku hipotireozu, kao i bolesnika koji imaju TSH iznad 10 mIU/L (Solter 2007; Kusic i sur. 2009).

Međutim, kod blage disfunkcije štitnjače, kada su vrijednosti TSH 4,5–10 mIU/L, posebno kod odraslih asimptomatskih pacijenata nije utvrđena korist od ranoga liječenja, ali se savjetuje praćenje i retestiranje nakon 6–12 mjeseci (Kong i sur. 2002).

Kod osoba s vrijednostima TSH > 4,5 mIU/Lm uz pozitivan titar TPO At liječenje može biti korisno (Solter 2007). Pojedine osobe mogu imati izražene simptome hipotireoze i pri vrijednostima TSH između 4,5 i 10 mIU/L te se može uvesti terapija levotiroksinom, uz praćenje, a ukoliko postoji jasno poboljšanje u smislu nestajanja simptoma, ili korigiranja dislipidemije, terapija se može nastaviti (Meier i sur. 2001).

Odluka o liječenju je lakša što je TSH bliži vrijednostima 10 mIU/L, što je titar TPO At veći i osoba mlađa. Ako su protutijela za TPO negativna, odluka o liječenju donosi se pojedinačno uzimajući u obzir druge rizike: bolesti štitnjače u obitelji, guša, dislipidemija, povećan kardiovaskularni rizik, trudnoća, disfunkcija jajnika, neplodnost (Biondi i Cooper 2008).

Posebna se pažnja posvećuje subkliničkoj hipotireozi kod trudnica jer je utvrđena veza

između subkliničke hipotireoze i neželjenoga ishoda trudnoće za majku i plod. Dokazana je povezanost visokoga TSH i povećanoga rizika od prekida trudnoće, kao i poremećaja neurološkog i psihomotornog razvoja fetusa (Haddow i sur. 1999). Stoga se savjetuje određivanje vrijednosti TSH kod svih trudnica i žena koje planiraju trudnoću, ukoliko imaju pozitivnu obiteljsku ili osobnu anamnezu za bolesti štitnjače, fizičke znakove strume ili simptome hipotireoze, tip I šećerne bolesti, ili pozitivnu obiteljsku ili osobnu anamnezu za autoimune bolesti. Ciljane vrijednosti TSH u trudnoći su 2,5 mIU/L ili niže (Abalovich 2007). Potrebe za levotiroksinom su tijekom trudnoće veće te su potrebne redovite kontrole (svakih 6 do 8 tjedana) i prema vrijednostima TSH korekcija terapije (Wilson i Csurry 2005; Biondi i Cooper 2008).

2.3. Ateroskleroza

2.3.1. Definicija ateroskleroze

Ateroskleroza je sustavni, kronični, fibroproliferativni i imunoinflamatorni proces oštećenja arterija u kojem sudjeluju stanice stijenke krvne žile, među kojima su najvažnije endotelne i glatke mišićne stanice te leukociti (monociti i limfociti T) i trombociti. Naziv ateroskleroza potječe od grčkih riječi *athera* (grč. *ἀθήρα*), što znači kaša i odnosi se na žuti mekani materijal u sredini plaka, i *skleros* (grč. *σκληρωσις*), što znači „otvrdnuo“, a odnosi se na otvrdnuće krvne žile (Reiner 2008a). Pojam „arterioskleroza“ prvi je uveo Lobstin 1883. prema kojem proces zadebljanja stijenke može zahvatiti sve vrste arterija u tijelu, od najvećih do najmanjih. Marchand 1904. g. uvodi pojam ateroskleroze koji označava nakupljanje proteinskih i masnih sadržaja u intimalnom dijelu stijenke arterije, zbog čega ona postaje kruta (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009).

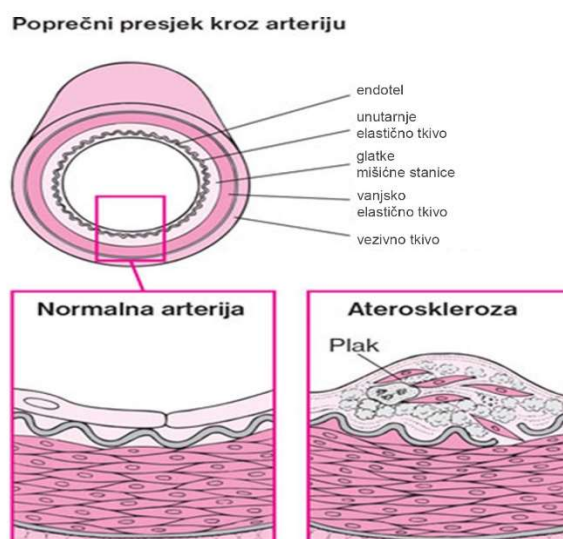
2.3.2. Epidemiologija ateroskleroze

Epidemiološki podatci o učestalosti ateroskleroze uglavnom se odnose na njezine kliničke manifestacije poput kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti koje su vodeći uzrok smrtnosti kako u svijetu tako i kod nas (Reiner 2008a). U 2014. godini među deset vodećih uzroka smrtnosti starije životne dobi u Republici Hrvatskoj su ishemijska bolest srca (ukupno 9543 pacijenata, 23,16%) i cerebrovaskularne bolesti (ukupno 6688 pacijenata, 16,23%), dok se ateroskleroza kao zasebna dijagnoza nalazi na desetom mjestu (745 pacijenata,

1,80%)¹. Iako su kardiovaskularne bolesti i dalje na prvom mjestu uzroka smrtnosti, posljednjih se godina u SAD-u i EU-u bilježi smanjenje smrtnosti od ishemijske bolesti srca, što se objašnjava boljom edukacijom i osviještenosti stanovništva o promjenama životnih navika kao i boljim i dostupnijim dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima.

2.3.3. Patofiziologija aterosklerotskoga procesa i nastanka plaka

Ateroskleroza je dugotrajan proces koji počinje još u djetinjstvu. Klinički se može manifestirati kao koronarna bolest (angina pectoris, infarkt miokarda, iznenadna srčana smrt), cerebrovaskularna bolest (prolazne ishemijske atake – TIA i moždani udar) i periferna vaskularna bolest (klaudikacije, napetost i slabost tijekom kretanja, ulceracije, gangrena). Najvažnija posljedica aterosklerotskoga procesa lokalno je suženje lumena arterije nakupinom koja se zove aterom ili plak (od franc. *plaque*: ploča) koji se sastoji od mekane kašaste jezgre koju čini nakupina lipida i uz rub koje se nakupljaju upalne stanice i makrofagi. Jezgru prekriva „kapa“, sastavljena od veziva i glatkih mišićnih stanica (Reiner 2008a) (slika 5.).



Slika 5. Poprečni presjek kroz arteriju (preuzeto s <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-srca-i-krvnih-zila/ateroskleroza>)

Proces aterogeneze započinje poremećajem funkcije endotela, kao posljedica djelovanja više agensa: mehaničkih (arterijska hipertenzija, turbulentni tijek na mjestima račvanja arterija), kemijskih (povećana količina LDL-kolesterola koja mijenja fizikalna svojstva endotelne

¹ www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis_2014.pdf

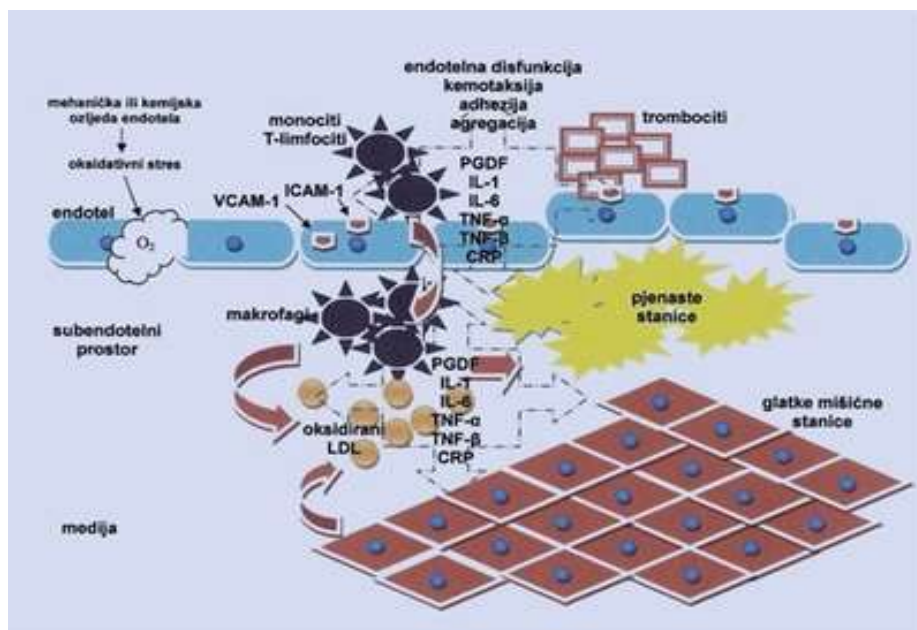
membrane, pušenje, homocistein), imunoloških (vaskulopatija nakon transplantacije organa), infektivnih (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, virusi herpesa) i metaboličkih.

Oštećenje stijenke može biti pravo ljuštenje endotela ili poremećaj funkcije, tj. aktivacija endotelih stanica. Aktivacijom endotelih stanica (putem jezgrinoga čimbenika kapa, B-NF- κ B; engl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) potiče se lučenje citokina (interleukin 1, TNF alfa; engl. *tumor necrosis factor alpha*) i ekspresija adhezijskih vaskularnih molekula (VCAM 1; engl. *vascular cell adhesion molecule*), međustaničnih adhezijskih molekula (ICAM-1; engl. *intercellular adhesion molecule*) i E-selektina koje regrutiraju i vežu upalne stanice. Tako se uz endotel nakupljaju monociti i limfociti T koji migriraju u subendotelni prostor. Stvaraju se slobodni kisikovi radikali, koji oksidiraju LDL čestice u subendotelnom prostoru. Ulaskom oksidiranih LDL čestica u makrofage, luče se različiti citokini i ometa sinteza dušikova monoksida (NO; engl. *nitric oxide*), koji je potentan vazodilatator i ima ateroprotektivno djelovanje. Time se dalje nastavlja oštećenje funkcije endotela uz lučenje vazokonstriktorskih čimbenika (npr. endotelina), što dovodi do vazokonstrukcije, spazma arterija i ishemije tkiva koje ta arterija opskrbljuje krvlju (Reiner 2008a).

Aktivirane endotelne stanice i makrofagi luče čimbenike rasta koji potiču migriranje glatkih mišićnih stanica iz medije u intimu i njihovo proliferiranje. Čimbenike rasta, kao što je trombocitni čimbenik rasta (PDGF; engl. *platelet-derived growth factor*) luče i trombociti koji prijanjaju uz oštećen endotel, te svi zajedno s lipoproteinima (LDL-om) i nekim hormonima (npr. inzulinom) djeluju na glatke mišićne stanice. U stanjima hiperlipidemije i hipertrigliceridemije potiče se sinteza inhibitora aktivacije PAI-1 u endotelnim stanicama koji smanjuje fibrinolitičku aktivnost i potiče trombogenezu uz stvaranje ugrušaka. Postupno nastaje fibrolipidna aterosklerotična nakupina – plak, a intima na mjestu oštećenja postaje zadebljana, tijekom krvi se mijenja i postaje turbulentan, pa dolazi do daljnjega oštećenja endotela i povećanja aterosklerotične nakupine.

U procesu aterogeneze HDL ima protektivnu ulogu tako što svojom protuoksidacijskom aktivnošću i sposobnošću da na sebe nakuplja suvišni kolesterol iz stanica kada ga imaju previše, koči LDL-om potaknutu migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica.

Shematski prikaz aterogeneze prikazan je na slici 6.



Slika 6. Shematski prikaz ateroskleroze

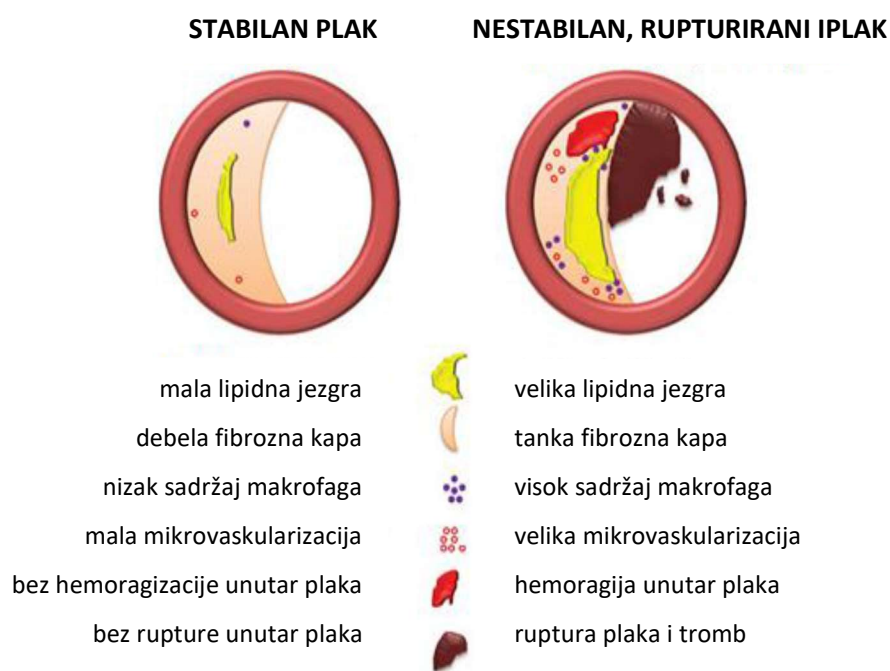
(preuzeto s <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/4907/Pleiotropni-ucinci-statina.html>)

Makrofagi natrpani lipidima pod svjetlosnim se mikroskopom vide kao pjena, pa se nazivaju „pjenastim stanicama“, koje zajedno s glatkim mišićnim stanicama nazivamo masnim prugama (engl. *fat streak*), a predstavljaju rani stupanj razvoja ateroskleroze. Masne se pruge javljaju već u djetinjstvu i adolescenciji (Willims 2001; Tabas i sur. 2007), a mogu i nestati ako se obnovi integritet endotela. Međutim ako se oštećenje endotela ponavlja i ostali čimbenici koji uzrokuju aktivaciju endotela ostaju trajno prisutni, one se mogu povećavati.

Tranzicija relativno jednostavnih masnih pruga u daleko kompliciranije aterosklerotske lezije karakterizirana je migracijom glatkih mišićnih stanica medijalnoga sloja kroz unutarnju elastičnu laminu u intimalni sloj ili u subendotelni prostor (Glass i Witztum 2001).

Neke pjenaste stanice propadaju apoptozom, pri čemu iz njih izlaze tvari koje potiču umnažanje glatkih mišićnih stanica i fibroblasta, koji u obliku kape počinju prekrivati lipidnu jezgru. Lipidi iz apoptozom uništenih pjenastih stanica tvore kašastu lipidnu jezgru budućega ateroma. Pod utjecajem čimbenika rasta, kao što su transformirajući čimbenik rasta beta (TGF-β; engl. *transforming growth factor beta*), PDGF-a i čimbenika rasta fibroblasta počinje u umnoženim glatkim mišićnim stanicama sinteza kolagena, elastina i proteoglikana, odnosno izvanstaničnoga matriksa. Time lipidna nakupina postaje fibrolipidna, građena od lipidne jezgre i vezivne kape i nastaje aterom ili plak, koji sužava lumen arterije i dovodi do ishemije tkiva koje ona opskrbljuje. Zbog smanjene elastičnosti stijenke, uzrokovane atrofijom glatkih mišićnih stanica i nakupljanjem veziva, povećava se krvni tlak i mogućnost da tako promijenjena stijenka pukne. Može doći do rupture intime i nastanka disekcije ili aneurizmi.

Ako dođe do egzulceracije plaka, krv može prodrijeti iz lumena žile u aterom, a kako su lipidi iz jezgre ateroma i pjenaste stanice izrazito trombogeni, nastaje tromb koji može povećati aterom, začepiti arteriju, ili se odvojiti od stijenke, pri čemu može doći do stvaranja embolusa. To se događa uglavnom kod tzv. nestabilnih ateroma, koji sadržavaju mnogo lipida, mnoštvo upalnih stanica i imaju tanku, oskudnu vezivnu kapu, koja može lagano rupturirati pod djelovanjem kovinoproteaza, poput kolagenaza i elastaza koje izlučuju makrofagi i koje razgrađuju vezivno tkivo. Za razliku od nestabilnih, stabilni su ateromi veliki i imaju debelu vezivnu kapu, malu lipidnu jezgru i malo upalnih stanica, rijetko pucaju i rjeđe uzrokuju teške kliničke komplikacije (Demarin i Antić 2013; Reiner 2008b; Hansson 2005).



Slika 7. Shematski prikaz stabilnih i nestabilnih aterosklerotskih plakova (modificirano prema W van Lammeren G i sur. 2011).

2.3.4. Rizični čimbenici za nastanak ateroskleroze

Poznati rizični čimbenici za nastanak ateroskleroze su arterijska hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija, pušenje, muški spol, životna dob, nedostatak tjelesne aktivnosti, genetički poremećaji i obiteljsko nasljeđe. Na neke od ovih čimbenika može se utjecati, kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest, poremećaj metabolizma masti i pušenje. Sve se više među rizičnim čimbenicima koji mogu pridonijeti progresiji ateroskleroze i pojavi njezinih komplikacija spominju metabolički sindrom, hiperhomocisteinemija te povišen CRP. Razvoj ateroskleroze osobito je ubrzan ako netko ima istodobno nekoliko čimbenika rizika. Stoga korekcija ili eliminacija ovih čimbenika predstavlja primarni terapijski cilj, kako u prevenciji i

usporavanju procesa ateroskleroze tako i u prevenciji cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih bolesti (Jausch i sur. 2013; Goff i sur. 2014; Reiner 2008a).

2.3.4.1. Starost i spol

S godinama života aterosklerotski procesi napreduju, dovodeći najstariju populaciju u najveći rizik od CVB-a i KVB-a. To je dijelom posljedica prirodnoga starenja, ali i rezultat kumulativnoga učinka ostalih čimbenika rizika koji starenjem postaju sve zastupljeniji. Tako se nakon 55. godine života rizik za moždani udar svakim desetljećem udvostručuje (Goldstein i sur. 2011; Wolf i sur. 1992).

Brojne epidemiološke studije dokazale su da je muški spol rizičan čimbenik, ta da se MU znatno češće javlja kod muškaraca, i taj trend je prisutan u svakoj životnoj dobi (Goldstein i sur. 2011; Wolf i sur. 1992). Također je dokazano da se ateroskleroza koronarnih i perifernih krvnih žila javlja prosječno 10 godina kasnije kod žena nego kod muškaraca, što se objašnjava povoljnim djelovanjem estrogena na lipoproteine (povećanjem razine HDL-a, smanjenjem razine LDL-a i Lp(a), smanjenjem oksidacije LDL čestica), a ima dokaza i da spolni hormoni imaju direktno djelovanje na vaskulaturu, što je dokazano postojanjem receptora za androgene i estrogene na glatkim mišićnim stanicama. Međutim, nakon menopauze rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti nije značajno manji kod žena nego u muškaraca (Reiner 2008a).

2.3.4.2. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija jedan je od najvažnijih čimbenika rizika za nastanak aterosklerotskih promjena arterija. Povišen krvni tlak definira se kao izmjerena vrijednost sistoličkoga (≥ 140 mmHg) i dijastoličkoga (≥ 90 mmHg) tlaka u dva odvojena mjerenja. Incidencija arterijske hipertenzije povećava se s godinama života te nakon 65. godine života oko 2/3 populacije ima povišen krvni tlak (Mancia i sur. 2013; Chobanian i sur. 2003). Glavni način djelovanja hipertenzije na nastanak ateroskleroze mehaničko je oštećenje endotelnih stanica zbog hemodinamskih promjena u vidu pojačane snage toka krvi na mjestima gdje struja krvi udara u stijenku arterije (npr. na bifurkaciji) (Reiner 2008a). Rezultati različitih studija pokazali su da oboljeli od arterijske hipertenzije imaju 3–4 puta veći rizik za pojavu moždanoga udara u odnosu na normotenzivne osobe te da liječenje hipertenzije prevenira nastanak moždanoga udara (Chobanian i sur. 2003) i usporava progresiju karotidne ateroskleroze (Mancia i sur. 2007). Usprkos poboljšanju mogućnosti dijagnostike i učinkovitosti antihipertenzivnih lijekova, kod velikoga dijela populacije hipertenzija i dalje ostaje

neotkrivena ili je neadekvatno liječena te se kod velikoga broja pacijenata započinje s liječenjem tek nakon nastanka moždanoga udara ili srčanoga infarkta (Goldstein i sur. 2011).

2.3.4.3. Šećerna bolest

Šećerna bolest ili dijabetes (DM; lat. *diabetes mellitus*) također je važan čimbenik rizika. Definiira se kao stanje kronične hiperglikemije s poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, masti i proteina. Brojna su istraživanja potvrdila da su učestalost i intenzitet ateroskleroze arterija znatno povećani u šećernoj bolesti, poglavito kod tipa II (Reiner 2008a). Šećerna bolest je često povezana s prekomjernim unosom hrane, što uz prisutnu inzulinsku rezistenciju dovodi do pojave pretilosti, poremećaja metabolizma masti, kao i prekomjerne aktivacije citokina. Tako se stvara proinflamatorno stanje, koje predisponira pojavu i daljnju progresiju ateroskleroze (Kernan i sur 2013; Nolan i sur. 2011). Kod osoba oboljelih od šećerne bolesti često se nalaze hipertrigliceridemija uz povećanje VLDL čestica i iz njih nastalih aterogenih LDL čestica, uz istodobno smanjenje zaštitnih HDL čestica. Hiperglikemija ubrzava oksidaciju LDL čestica, a kod osoba sa šećernom bolesti uočene su i niže vrijednosti C vitamina – jakoga antioksidansa. Oksidacijski stres i reaktivni radikali kisika direktno ozljeđuju endotel. Neenzimska glukozilacija kolagena, koja nastaje zbog hiperglikemije, potiče agregaciju trombocita, a povišene koncentracije inzulina potiču migraciju glatkih mišićnih stanica iz medije u intimu, njihovo umnažanje na mjestu ozljede endotela i aktivnost njihovih receptora za LDL, što sve zajedno dovodi do razvoja ubrzane aterogeneze, koja se ogleda i na velikim i na malim krvnim žilama (Reiner 2008a).

Dokazano je da je smrtnost od koronarne bolesti u osoba sa šećernom bolesti 10 puta veća nego u osoba koje nemaju šećernu bolest (Reiner 2008a). Također je dokazano da osobe koje boluju od šećerne bolesti imaju višestruko povećan rizik za pojavu moždanoga udara (MU). Ishemijski moždani udar češće se javlja kod dijabetesa tipa II (Kernan i sur. 2014; Goldstein i sur. 2011). Na pojavu CVB-a znatno utječu kvaliteta liječenja i razina glukoze u krvi, pa je dokazano da oboljeli od šećerne bolesti, koji i pored terapije imaju povišene vrijednosti glikemije, imaju više nego dvostruko povišen rizik od nastanka MU-a (Boden-Albala i sur. 2008). Ipak, neke su studije pokazale da intenzivno liječenje šećerne bolesti ne smanjuje rizik za MU i druge vaskularne incidente nastale uslijed oštećenja velikih krvnih žila, iako smanjuje rizik od mikroangiopatskih komplikacija, u koje se može ubrojiti i MU nastao uslijed bolesti malih krvnih žila (Patel i sur. 2008; Duckworth i sur. 2009; Skyler i sur. 2009).

2.3.4.4. Metabolički sindrom

Nepodnošenje glukoze, rezistencija na inzulin i posljedična hiperinzulinemija, udružena s pretilošću centralnoga tipa, hipertenzijom i povećanom količinom triglicerida, a smanjenom količinom HDL kolesterola, čini tzv. metabolički sindrom, koji također značajno povećava rizik od ateroskleroze (Reiner 2008a). Za definiciju metaboličkoga sindroma potrebno je prisustvo tri ili više od navedenih pet kriterija: 1) abdominalni tip pretilosti i s obujmom struka 102 cm za muškarce i 88 cm za žene; 2) razina triglicerida u krvi ≥ 1.7 mmol/l; 3) razina HDL kolesterola ≤ 1.03 mmol/L za muškarce i ≤ 1.3 mmol/L za žene; 4) krvni tlak ≥ 130 / ≥ 85 mmHg; i 5) glikemija na tašte $\geq 6,1$ mmol/L, odnosno liječeni DM tip II (Alberti i sur. 2009). Smatra se da u nastanku metaboličkoga sindroma ključnu ulogu ima inzulinska rezistencija, koja nadalje dovodi do dislipidemije, hipertrigliceridemije, inflamacije i hipertenzije, koje zajedno vode ka ranijem početku i ubrzanom razvoju ateroskleroze i njezinih komplikacija (Eckel i sur. 2005; Wang i sur. 2008).

2.3.4.5. Pušenje cigareta

Pušenje se smatra jednim od najvažnijih čimbenika povećane učestalosti ateroskleroze i njezinih posljedica, ishemijske bolesti srca i bolesti perifernih arterija, gdje se smatra najsnažnijim čimbenikom rizika, a osobito ako je udružen s ostalim čimbenicima rizika (šećerna bolest i hipertenzija). Pušenje potiče proces aterogeneze kemijskim oštećenjem endotela tako što mijenja funkciju endotela, aktivacijom leukocita, povećanjem količine fibrinogena u krvi, agregacijom trombocita, čime se potiče nastanak tromba. Također su kod pušača nađene smanjene razine HDL-a, uz povećanje razine triglicerida u krvi (Reiner 2008a). Pušači imaju gotovo dvostruko veći rizik za pojavu koronarne bolesti i MU-a od nepušača i taj je rizik razmjeran broju popušanih cigareta. Dokazano je da se prestankom pušenja taj rizik značajno smanjuje, ali i dalje ostaje nešto veći nego kod stalnih nepušača (Reiner 2008a; Shinton i Beevers 1989; Bhat i sur. 2008; Burns 2003).

2.3.4.6. Pretilost i nedostatna tjelesna aktivnost

Pretilost centralnoga ili abdominalnoga tipa, kao i nedostatna tjelesna aktivnost smatraju se čimbenikom rizika. Procjena tjelesne težine određuje se prema vrijednostima indeksa tjelesne mase (BMI; engl. *body mass index*), koji se računa po formuli $BMI = m/h^2$. Iako postoje ograničenja primjene BMI-a u procjeni pretilosti, on ima svoje mjesto u kliničkoj praksi i statističkoj procjeni debljine. Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), granice BMI-a se kategoriziraju na: 1) pothranjenost: $BMI < 18,5$; 2) idealna tjelesna težina:

BMI = 18,5–24,99; 3) prekomjerna tjelesna težina BMI = 25–29,99; 4) pretilost: BMI > 30 (WHO 2000). Za pretilost se smatra da nosi povećan aterogeni rizik i prema rezultatima mnogih studija povezana je s povećanim rizikom za KVB i CVB, iako se ne može sasvim utvrditi da je ona samostalni, neovisni čimbenik rizika jer se uz pretilost uglavnom javljaju i ostali konvencionalni rizični čimbenici, poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i dislipidemije (Whitlock i sur. 2009; Isozumi 2004; Yatsuya i sur. 2010). Iako ne postoje rezultati velikih studija koje bi procijenile utjecaj smanjenja tjelesne težine na smanjenje rizika od MU-a, jasno je da smanjenje pretilosti reducira ostale rizične čimbenike (Goldstein i sur. 2011; Kernan 2013). S druge strane, redovita tjelesna aktivnost može imati antiaterogene učinke smanjenjem krvnoga tlaka, tjelesne težine, poboljšanjem podnošenja glukoze i pozitivnoga djelovanja na sustav zgrušavanja krvi uz snižavanje vrijednosti triglicerida i povećavanja vrijednosti HDL-a (Reiner 2008).

2.3.4.7. Hiperhomocisteinemija

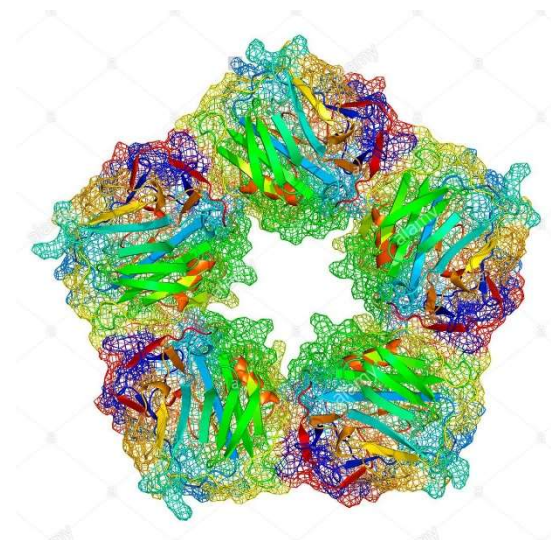
Homocistein je aminokiselina koja nastaje od metionina. Povišene razine homocisteina u serumu mogu biti posljedica smanjene aktivnosti nekoga od enzima koji sudjeluju u metabolizmu homocisteina, kao posljedica genskoga deficita nekoga enzima (cistation-sintaza i metilentetrahidrofolat-reduktaza – MTHFR) (Goldstein i sur. 2011; Welch i Loscalzo 1998), ili nedostatka u ishrani nekih od vitamina koji su koenzimi ovih enzima (vitamin B6 – piridoksin, vitamin B12 – kobalamin, folna kiselina) (Van Guelpen 2005). Smatra se da je aterogeno djelovanje homocisteina posljedica njegova učinka na promjenu funkcije endotela, povećano stvaranje slobodnih radikala i povećanje oksidacije LDL-kolesterola, što zajedno pridonosi ubrzanju procesa ateroskleroze (Faraci i Lentz SR 2004; Reiner 2008). Tako su neke od studija pokazale da su kod osoba s povišenim razinama homocisteina izraženije aterosklerotske promjene na karotidnim arterijama, u odnosu na one kod kojih su vrijednosti homocisteina bile normalne (Malinow i sur. 1993; Held i sur. 2008; Selhub i sur. 1995; Kelemen i sur. 2004). Iako su istraživanja dokazala da hiperhomocisteinemija može povećati rizik za MU (Bostom i sur. 1999; Tanne i sur. 2003), nije se dokazalo da snižavanje razine homocisteina utječe na njegovu prevenciju (Goldstein i sur. 2011).

2.2.4.8. Upalni procesi i C-reaktivni protein

Poznato je da upalni procesi imaju značajnu ulogu u procesu ateroskleroze, i to u svim njezinim fazama, od inicijacije aterosklerotskoga procesa, preko razvoja i povećanja

aterosklerotskoga plaka i na kraju do destabilizacije plaka i razvoja kliničkih komplikacija (Libby i sur. 2002; 2006). Ipak, stavovi o kliničkom značaju upale u procjeni rizika za nastanak vaskularnoga incidenta i tretmanu rizičnih grupa pacijenata još su uvijek kontroverzni (Goldstein i sur. 2011).

Među serumskim markerima upale, kao potencijalnim prediktorima KVB-a i CVB-a jesu CRP, fibrinogen, lipoproteinska fosfolipaza 2 (Lp-PLA2), serumski amiloid A (SAA), interleukin 6, matriks metaloproteinaze, CD40 ligand (CD40L) i drugi (Djurić i sur. 2011). CRP su prvi put opisali Tillett i Frances još 1930., kao treća serološka frakcija ili „frakcija C“, izolirana iz seruma pacijenata zaraženih streptokokom pneumonije (Ridker 2009). Posljednjih godina se intenzivno istraživala njegova struktura i uloga u upali, trombogenezi i kardiovaskularnom riziku. CRP se primarno sintetizira u jetri kao odgovor na inflamatorne citokine, uključujući interleukin 6 (IL-6) i TNF- α , a njegovo poluvrijeme života iznosi 19 sati (Ridker 2009; Hutchinson i sur. 1994). Pripada obitelji pentamernih proteina, pentraksina. Diskoidne je konfiguracije, a sastoji se od pet identičnih cikličkih nekovalentno vezanih podjedinica (protomera), od kojih se svaka sastoji od 206 aminokiselina, molekulske mase 23 kDa, s veznim mjestom za dva iona kalcija i fosfokolin te za receptor komplementa C1q (slika 8.). Njegova koncentracija raste više od tisuću puta unutar 24–72 sata, kao odgovor akutne faze upale, infekcije ili oštećenja tkiva.



Slika 8. Prikaz CRP-a (preuzeto s <https://c8.alamy.com/comp/HEXEAT/c-reactive-proteinmolecular-modelthe-protein-is-made-up-of-five-sub-HEXEAT.jpg>)

Dugo je postojala dvojba je li CRP jedan od patofizioloških čimbenika razvoja ateroskleroze ili epifenomen, ali je sve više dokaza da je on direktni uzročni čimbenik te da povišene vrijednosti CRP-a nose i povišen rizik za nastanak CVB-a i KVB-a (Oei i sur. 2005; Nambi i sur. 2009; Rost i sur. 2001). Vezanjem za specifične ligande, može aktivirati komplement klasičnim putem te tako sudjelovati u nespecifičnoj obrani organizma od infekcije i spriječiti razvoj autoimunih reakcija. Istraživanja su pokazala da se CRP veže za oštećeni endotel, nukleusne antigene, lipoproteine i apoptotične stanice, koje na svojoj površini izražavaju fosfokolin (PC; engl. *phosphocholine*), koji je glavni ligand za CRP i prisutan je u stanicama većine patogena, uključujući bakterijske, gljivične i eukariotske endotelne stanice. Osim za PS, CRP se veže i za male ribonukleoproteine i dijelove DNA, na humanim leukocitima, za različite imunoglobulinske receptore kao što je Fc γ -RIIa (CD32) i Fc γ -RIII (CD64) koji posreduju fagocitozi. Zbog ovih svojih ligand-vezajućih sposobnosti, CRP ima utjecaj u opsonizaciji i uklanjanju membranskoga nukleusnog materijala iz nekrotičnih stanica. CRP ima i proupalno i aterotrombotsko djelovanje. U aterosklerotskom plaku može potaknuti izražaj adhezijskih molekula, poticati preuzimanje LDL čestica u endotelnim makrofazima, kao i prodiranje monocita iz krvi u arterijsku stijenu te poticati proizvodnju MCP-a. Tako je uočeno da je CRP prisutan u aterosklerotskom plaku, ali ne i u zidu zdrave stijenke krvne žile (Thompson i sur. 1999; Ridker i sur. 2009; Salazar i sur. 2014). U *in vitro* pokusima dokazano je da CRP stimulira više citokina i čimbenika rasta te smanjuje sintezu glavnoga endotelnog vazodilatatora – NO (Verma i sur. 2004).

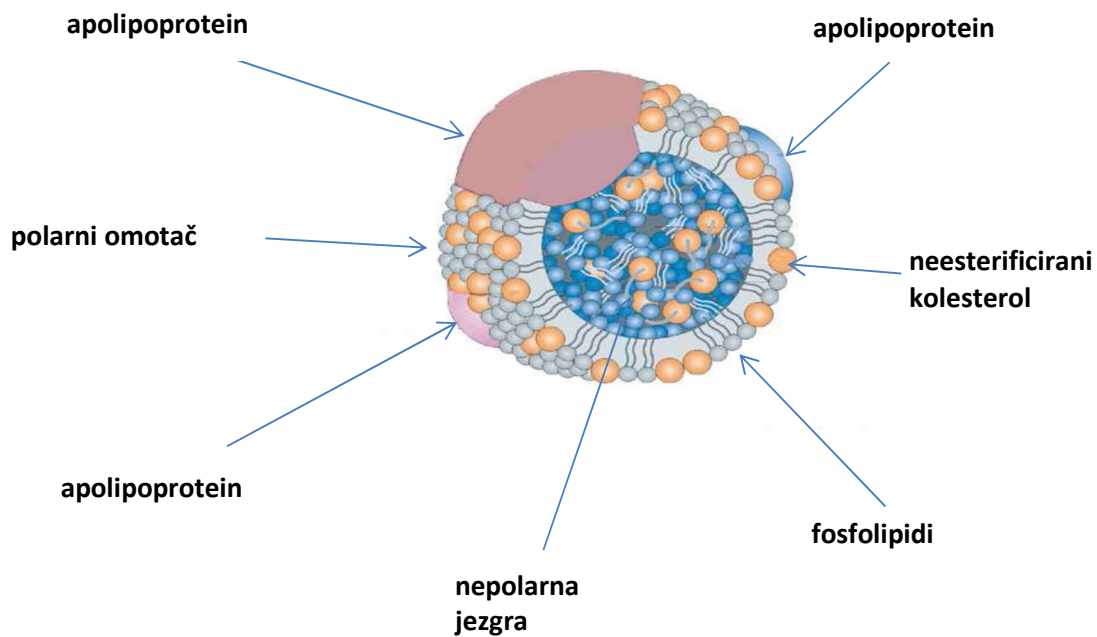
Neke su studije pokazale da kod pacijenata oboljelih od sistemskih, imunoloških bolesti, kao što su reumatoidni artritis i sistemski lupus eritematodes, postoji povećan rizik od razvoja KVB-a (Wolfe i sur. 2003; Esdaile i sur. 2001). S druge strane, kod velikoga broja pacijenata s imunološkim bolestima detektirane su aterosklerotske promjene na karotidnim arterijama (Salmon i sur. 2008; Roman i sur. 2006; Manzi i sur. 1999). U sklopu ovih bolesti, vjerojatno kao posljedica imunoreakcije, dolazi do oštećenja endotela arteriola i nakupljanja lipida (Reiner 2008). Neke su studije pokušale ustvrditi proaterogeni potencijal kroničnih bakterijskih infekcija, dok su druge pokušavale ustvrditi značaj akutnih infekcija (gripa) u destabilizaciji aterosklerotskoga plaka i nastanku MU-a (Goldstein i sur. 2011; Mamas i sur. 2008). Na temelju rezultata provedenih istraživanja, povišen CRP uvršten je u standardne čimbenike rizika za procjenu rizika od nastanka vaskularnih incidenata (Goldstein i sur. 2011).

2.2.4.9. Poremećaj metabolizma masti

Poremećaj metabolizma masti, dislipidemija, metabolički je poremećaj kod kojega dolazi do porasta jedne ili više frakcija lipida u krvi, tzv. hiperlipoproteinemije. To je jedan od najčešćih metaboličkih poremećaja u općoj populaciji i javlja se kod jedne četvrtine do jedne trećine odrasloga stanovništva. Smatra se značajnim rizikom za nastanak ateroskleroze i aterosklerotskih vaskularnih bolesti. S obzirom na etiopatogenezu, hiperlipoproteinemije se mogu podijeliti na primarne (kao posljedica nasljednih genskih grešaka metabolizma lipoproteina) i sekundarne, stečene (kao posljedica drugih bolesti, npr. šećerne bolesti ili konzumacije alkohola i sl.). Također se mogu podijeliti prema vrsti povišenih lipida u serumu, tzv. podjela prema Friedricsonu, koja se u praksi sve rjeđe koristi. Dijagnoza se postavlja mjerenjem koncentracije kolesterola, triglicerida (TG) i pojedinih lipoproteina. Terapija se sastoji od dijetnih mjera, tjelovježbe i hipolipemijskih lijekova (Falk 2006; Reiner 2008a).

2.3.5. Lipoproteini

Lipoproteini plazme su transportni oblici lipida u sistemske cirkulaciji. S obzirom da su lipidi netopljivi u vodi, njihov transport krvlju moguć je samo kada stvore komplekse s bjelančevinama, tzv. apoproteinima. Tako nastaju lipoproteini plazme kojima je glavna zadaća prijenos lipida i vitamina topljivih u mastima krvlju. Sintetiziraju se u jetri i epitelnim stanicama tankoga crijeva. Kuglasta su oblika i sastoje se od hidrofobne jezgre koja sadržava nepolarne lipide (trigliceride, esterificirani kolesterol, masne kiseline i vitamine topljive u mastima) i hidrofilnoga površinskog sloja polarnih lipida (fosfolipida i neesterificiranoga kolesterola). Apoproteini su smješteni na površini, dok njihovi nepolarni dijelovi dopiru do jezgre (slika 9.), a djeluju kao kofaktori enzima koji sudjeluju u metabolizmu lipoproteina, vežući se za specifične receptore na površini stanica i tako omogućavaju ulazak lipoproteinskih čestica u stanice i njihov katabolizam (Reiner 2008).



Slika 9. Građa lipoproteinske čestice (modificirano prema Wasan i sur. 2008)

Na temelju različitih fizičko-kemijskih svojstava kao što su molekularna masa, flotacijska gustoća, veličina i elektroforetska pokretljivost, lipoproteini se klasificiraju u pet skupina: hilomikroni – lipoproteini bogati trigliceridima, lipoproteini vrlo niske gustoće (VLDL), lipoproteini srednje gustoće (IDL), lipoproteini niske gustoće (LDL), i lipoproteini visoke gustoće (HDL) (tablica 2.) (Muačević-Katanec 2011).

Tablica 2. Podjela lipoproteina prema gustoći

KLASIFIKACIJA LIPOPROTEINA		
LIPOPROTEINI	GUSTOĆA (g/ml)	IZVOR
Hilomikroni	~0,98	Tanko crijevo
Vrlo niske gustoće (VLDL)	~1,006	Jetra
Srednje gustoće (IDL)	1,006-1,019	Katabolizam VLDL-a
Niske gustoće (LDL)	1,019-1,063	Katabolizam IDL-a
Visoke gustoće (HDL)	1,063-1,21	Jetra, tanko crijevo, ostala tkiva

Preuzeto i modificirano iz Muačević-Katanec 2011.

Hilomikroni su najveće lipoproteinske čestice (1200 nm) i ujedno najmanje guste. Sadržavaju 1–2% proteina, 80–95% triglicerida, 3–9% fosfolipida, ~3% estera kolesterola i 2–7% kolesterola, apolipoprotein: apo A-I, II i IV, apo B-48, apo C-I, II i III, apo E. Sintetiziraju se u tankom crijevu, otkuda transportiraju egzogene trigliceride do masnoga i mišićnoga tkiva, a kolesterol do jetre. Lipoprotein lipaza hidrolizira trigliceride iz hilomikrona do monoacilglicerola i slobodnih masnih kiselina, a ostatke hilomikrona koji sadržavaju kolesterol, preuzima jetra, posredovanom endocitozom, uz pomoć apo E.

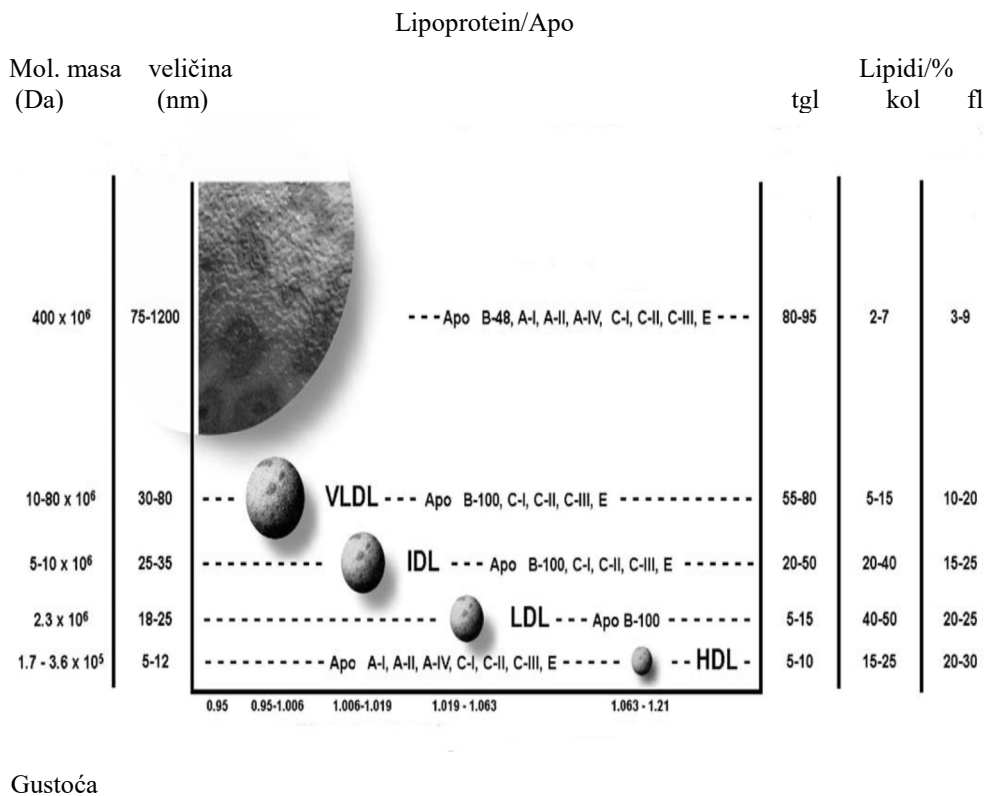
Lipoproteini vrlo niske gustoće (VLDL) manje su čestice od hilomikrona, veličine 20–80 nm i gustoće ~1.00 g/ml (slika 10.). Sadržavaju 5–12% proteina, 55–80% triglicerida, 10–20% fosfolipida, 12–15% estera kolesterola i 5–15% kolesterola, apo B-100, apo C-I, II i III i apo E. Nastaju u jetri i sudjeluju u transportu endogenih triglicerida i kolesterola do ekstrahepatičnih tkiva. Lipoprotein lipaza hidrolizira trigliceride iz VLDL-a te nastaju još manje čestice veće gustoće poput β -VLDL, IDL, LDL.

Lipoproteini srednje (intermedijarne) gustoće (IDL) su manje (25–35 nm) i gušće (1.0006–1.019) čestice u odnosu na VLDL. Sadržavaju 10–12% proteina, 20–50% triglicerida, 15–25% fosfolipida, 32–35% estera kolesterola i 20–40% kolesterola i iste apolipoproteine kao i VLDL (slika 10.).

Lipoproteini niske gustoće (LDL) još su manje i gušće čestice (veličine 18–25 nm i gustoće 1.019–1.063 g/ml), koje sadržavaju 20–25% proteina, 5–15% triglicerida, 20–25% fosfolipida, 40–50% kolesterola, apoB-100 (ponekad i apo C III i apo E) (slika 10.). Nastaju kao krajnji produkt katabolizma VLDL čestica i prenose endogeni kolesterol iz jetre do drugih tkiva. Podložne su oksidaciji i zbog maloga promjera lako ulaze u subendotelne stanice krvnih žila, gdje, kao što je ranije opisano, dolazi do niza procesa koji vode nastanku aterosklerotskoga plaka. Kod pacijenata oboljelih od familijarne hiperkolesterolemije, s defektnim LDL-receptorom, LDL se akumulira u plazmi, što dovodi do razvoja CVB-a i KVB-a (Reiner 2008; Saland i Ginsberg 2007).

Lipoproteini visoke gustoće (HDL) su najmanje lipoproteinske čestice (promjera 5–12 nm), a ujedno i najveće gustoće (1.063–1.12 g/ml) jer sadržavaju najviše proteina – oko 55%, dok triglicerida sadržavaju 5–10%, fosfolipida 20–30%, a kolesterola 15–25%. Imaju apo A-I, II i IV, apo C-I, II i III i apo E. HDL čestica sintetizira se u jetri, a manjim dijelom u tankom crijevu. Prenosi kolesterol iz perifernih tkiva do jetre, odakle se on izlučuje u vidu žučnih kiselina (reverzni transport kolesterola). Brojna su istraživanja dokazala da HDL čestice imaju antiaterogena, antiinflamatorna, antioksidacijska i vazodilatatorna svojstva. Naime, na površini HDL-a, osim apolipoproteina, nalaze se i male proteinske komponente koje su vrlo

patofiziološki važne – antioksidacijski enzimi: paraoksonaza 1 (PON1), aktivirajući faktor trombocita (PAF-AH), ali i proteini koji transferiraju lipide: lecitin-kolesterol-aciltransferaza (LCAT) i kolesterol ester transfer protein (CETP). Ovi enzimi sudjeluju u razgradnji ox-LDL-a i neutraliziraju njihov proinflamatorni učinak te sprečavaju ekspresiju adhezijske vaskularne molekule 1 (VCAM-1). Tako smanjena koncentracija HDL-a predstavlja čimbenik rizika za nastanak ateroskleroze (Muačević-Katanec 2011; De Backer i sur. 2003).



Slika 10. Klasifikacija lipoproteina na osnovi flotacijske gustoće (modificirano prema Saland i Ginsberg 2007).

2.3.5.1. Metabolizam lipoproteina

Poznato je da se metabolizam lipoproteina odvija egzogenim i endogenim putem u kojem jetra ima ključnu ulogu.

Egzogeni put podrazumijeva razgradnju lipida unesenih hranom. Tako se trigliceridi, koje hidroliziraju lipaze gušterače i žučne kiseline, i esterificirani kolesterol, apsorbiraju u epitelnim stanicama tankoga crijeva te zajedno s apoproteinima (apo A i B48) i fosfolipidima formiraju najveće lipoproteinske čestice hilomikrone, sastavljene uglavnom od triglicerida. Oni se izlučuju u limfni sustav, a potom ulaze u sistemsku cirkulaciju do kapilara masnoga i mišićnoga tkiva, gdje dolazi do hidrolize hilomikronskih triglicerida, pri čemu nastaju masne kiseline koje prolaze kroz endotelne stanice, gdje se uskladištavaju resintetizirane u trigliceride i mišićne stanice te oksidiraju, služeći kao izvor energije. S površine hilomikrona odvaja se apo

A, koji se ugrađuje u HDL. Ostaci hilomikrona, koji se sastoje od kolesterola, apo B i apo E, vezani za proteine plazme, ulaze u hepatocite, gdje se kataboliziraju uz pomoć lizosomskih enzima, a kolesterol se skladišti. Tako se egzogenim putem trigliceridi iz hrane raspodjeljuju u masno i mišićno tkivo, a kolesterol u jetru.

Endogeni lipidni put podrazumijeva sintezu triglicerida u jetri iz glicerola, masnih kiselina i glukoze. Nakon obroka bogata ugljikohidratima trigliceridi u jetri prelaze u masne kiseline, koje se esterificiraju i s glicerolom tvore trigliceride te čine glavni sastojak VLDL čestica, kojima je glavni apoprotein apo B100. VLDL čestice se izlučuju u cirkulaciju, gdje djelovanjem mikrosomalnoga prijenosnog enzima (MTP; engl. *microsomal transfer protein*) krvotokom dolaze do kapilara, gdje podliježu procesu razgradnje djelovanjem lipoproteinske lipaze – LPL. Hidrolizom triglicerida nastaju IDL čestice, koje ulaze u hepatocite preko LDL receptora i uz prisustvo apo B100 i apo E. Veći dio IDL-a transformira se u čestice LDL-a gubitkom svih triglicerida i apoproteina, osim apo B100. Za ovu su pretvorbu važni apo E i hepatska lipaza (HL; engl. *hepatic lipase*). Tako nastale LDL čestice, sastavljene od esterificiranoga kolesterola i apo B100, preko LDL receptora ulaze u hepatocite, a manjim dijelom i u ostala tkiva (Reiner 2008b).

Djelovanjem lizosomske kolesterol-esteraze hidroliziraju se esteri kolesterola iz LDL-a, a oslobođeni se kolesterol iskorištava za sintezu staničnih membrana, steroidnih hormona i žučnih kiselina, dok lizosomske proteaze cijepaju apoproteine na aminokiseline. Iz krvotoka se uz pomoć receptora uklanja 70–80% čestica LDL-a, a preostalih 20–30% uz pomoć receptora čistača koje imaju makrofagi i glatke mišićne stanice koje su važne u procesu aterogeneze. Te stanice nemaju regulacijske mehanizme kojima bi se mogle štititi od pretjeranoga ulaska kolesterola, naročito iz oksidiranoga LDL-a, pa se u njima lako nagomilava kolesterol i pretvara u tzv. pjenaste stanice. Za razliku od njih, hepatociti u koje ulazi LDL preko LDL receptora imaju zaštitne mehanizme. Jedan od njih je da slobodni kolesterol koči sintezu HMG-CoA-reduktaze koja katalizira nastanak prethodnika mevalonske kiseline, čime se smanjuje endogena sinteza kolesterola. Drugi je mehanizam da slobodni kolesterol negativnom povratnom spregom ograničava daljnji ulazak kolesterola česticama LDL-a, smanjujući broj LDL receptora na površini stanice kada se unutarstanična koncentracija kolesterola poveća. Treći mehanizam podrazumijeva poticanje esterifikacije kolesterola uz pomoć acil-koenzim-A-kolesterol-acil-transferaze (ACAT) (Reiner 2008b).

Pri uklanjanju viška kolesterola iz stanice, glavnu ulogu imaju čestice HDL-a koje nastaju u tankom crijevu i jetri, a sastoje se od apolipoproteina i fosfolipida s vrlo malo kolesterola te na sebe vežu višak kolesterola preko proteina prijenosnika nazvanoga ABC

(ATP-binding cassette). Djelovanjem enzima lecitin-kolesterol-acil-transferaza (LCAT) na površini HDL-a i u prisutnosti apo A-I neesterificirani kolesterol prelazi u esterificirani oblik, čime se omogućuje nagomilavanje kolesterola u HDL česticama i stvaranje lipidne jezgre. Zahvaljujući vezanju HDL-a za receptore čistače – SR-B1, na hepatocitima se kolesterol katabolizira u jetru. To je važan zaštitni mehanizam od nakupljanja viška kolesterola u perifernim tkivima, a naziva se „povratni transport kolesterola“ i predstavlja povratak kolesterola na mjesto sinteze (Muačević-Katanec 2011). U jetrenim stanicama kolesterol se dijelom pohranjuje, dijelom se posredovanjem 7- α -hidroksilaze pretvara u žučne kiseline, a dijelom uz pomoć prijenosnika ABCG5 i ABCG8 izlučuje u žuč, te se tako izlučuje iz organizma.

Tako se smatra da HDL ima protektivnu ulogu u procesu ateroskleroze, vežući na sebe višak kolesterola, za razliku od LDL-a koji ima aterogenu ulogu jer se iz njega kolesterol taloži u stijenke arterija, čime sudjeluje u procesu ateroskleroze (Reiner 2008b).

2.3.6. Male guste LDL čestice (sdLDL)

Smatra se da su LDL čestice, kao glavni prenosioci kolesterola krvlju najvažnije aterogene lipoproteinske čestice, no brojna su istraživanja dokazala da za razvoj ateroskleroze i njezinih posljedica – KVB-a i CVB-a – podjednako važnu ulogu imaju i kvalitativne komponente LDL-a. Tako je zaključeno da su male guste LDL čestice (sdLDL) povezane s povećanim rizikom od KVB te da je upravo količina sdLDL-ačestica dobar pretkazatelj kardiovaskularnoga (KV) i cerebrovaskularnoga (CV) rizika (Reiner 2011).

Lipoproteini niske gustoće (LDL) sferične su (kuglaste) čestice, promjera 22–29 nm, jezgru kojih čine esterificirani kolesterol i trigliceridi, a površinski lipidni omotač neesterificirani kolesterol, fosfolipidi i esencijalni strukturni protein apo B, a ponekad i apo CIII i apo E koji moduliraju metabolizam LDL-a. Svaka LDL čestica ima jednu apo B molekulu koju prepoznaje LDL receptor te se tako LDL uklanja iz plazme. Veličina LDL čestica ovisi o količini lipida, dok gustoću određuje sadržaj lipida. Tako su manje čestice gušće, a veće lakše (Sacks i Campos 2003). Austin i sur. su, koristeći gradijent-gel-elektroforezu, heterogene LDL čestice, s obzirom na veličinu i gustoću, podijelili na dvije različite genotipske podklase LDL kolesterola: „fenotip A“, koji se sastoji od većega, flotirajućeg LDL-a, i „fenotip B“ („non A“), mali LDL („small LDL“) s manjom i gušćom LDL frakcijom (Austin i sur. 1988; 1990; 1994; Hirano i sur. 2003). Prospektivne studije pokazale su povezanost fenotipa B ili sdLDL kolesterola s povećanim rizikom razvoja KVB-a, što se pripisuje njegovoj gustoći, boljoj sposobnosti penetracije u stijenku arterije i smanjenom afinitetu za LDL receptore, uz

produženo poluvrijeme života u plazmi, te manjoj rezistenciji na oksidacijski stres (Hirano i sur. 2003; Chapman i sur. 1998; Bjornheded i sur. 1996). Tako se smatra da je upravo količina sdLDL-a dobar pretkazatelj KV i CV rizika (Reiner 2011).

2.3.6.1. Mehanizam nastanka sdLDL-a

Nekoliko je metaboličkih putova uključeno u nastanak sdLDL-a, što su detaljno objasnili Berneis i Krauss (2002). Tako sdLDL može nastati metaboličkim procesima iz VLDL-a, lipolizom IDL-a, djelovanjem hepatičke lipaze iz HDL-a, remodeliranjem LDL-a s pomoću prijenosne bjelančevine – CETP-a, izlučivanjem iz jetre u plazmu ili kombinacijom tih procesa (Guerin i sur. 2001; Campos i sur. 1997; Packard i sur. 2000).

Tako sdLDL sadržava malo esterificiranoga i neesterificiranoga kolesterola i fosfolipida, dok je sadržaj triglicerida isti ili viši nego kod velikoga LDL-a. Taj je niži sadržaj kolesterola možda posljedica djelovanja CETP-a (Guerin i sur. 2001; Quinet i sur. 1991). Naime, nakon što iz slobodnih masnih kiselina u jetri nastanu trigliceridi i posljedično VLDL, njihovi glavni prenositelji krvlju, iz VLDL-a mogu nastati LDL čestice bogate trigliceridima. U stanjima povećane količine triglicerida u krvi VLDL čestice ostaju u krvotoku te dolazi do većega prijenosa estera kolesterola između lipoproteinskih čestica uz pomoć prijenosne bjelančevine estera kolesterola – CETP-a, pri čemu VLDL služi kao akceptor estera kolesterola iz HDL-a i LDL-a. LDL i HDL postaju obogaćeni trigliceridima, uz manjak estera kolesterola. Esteri kolesterola iz HDL-a pojačano prelaze u VLDL i IDL čestice, povećavajući njihovu gustoću, a time i aktivnost CETP-a, što pridonosi nastanku gustih, trigliceridima bogatih LDL čestica koje su dobar supstrat za djelovanje hepatičke lipaze koja hidrolizira njihove trigliceride, lipolize IDL-a do HDL-a i do daljnjega smanjenja veličine LDL-a i nastanka sdLDL-a (Reiner 2011; Sacks i Campos 2003). S obzirom na to da u hipertrigliceridemiji CETP preferencijalno koristi kao akceptor VLDL umjesto LDL-a, to može biti razlogom povezanosti hipertrigliceridemije i sdLDL-a. Porast hepatičke lipaze također smanjuje razinu HDL-a, što je možda razlog povezanosti malih, gustih LDL čestica i niske koncentracije HDL-a (Sacks i Campos 2003; Guerin i sur. 2001).

2.3.6.2. Mjerenje sdLDL-a

Za određivanje sdLDL-a koristila su se mjerenja temeljena na različitim principima: gel-elektroforeza u gradijentu gustoće, nuklearna magnetska rezonantna (NMR) spektroskopija i analitičko ultracentrifugiranje. Nuklearna magnetska rezonantna (NMR) spektroskopija i analitičko ultracentrifugiranje standardne su tehnike za kvantitativno određivanje sdLDL-a

(Kulkarni i sur. 1995; Otvos i sur. 1992), međutim, one zahtijevaju specijaliziranu opremu i vještine, zbog čega su neprikladne za svakodnevnu primjenu, dok gel-elektroforeza u gradijentu gustoće nije test za kvantitativno određivanje sdLDL-a (Vandermeersch i sur. 2010; Krauss i sur. 1994). Hirano i suradnici su, s Denka Seiken (Tokyo, Japan), razvili izravnu, homogenu metodu za kvantitativno određivanje sdLDL-a (Hirano i sur. 2003; 2004). To je modificirani fotometrijski postupak, komercijalno dostupan i potpuno primjenjiv na automatiziranom kemijskom analizatoru bez ručnoga prebrojavanja uzorka, čime se smanjilo vrijeme testiranja do 10 minuta te je prikladan za opću uporabu u kliničkoj praksi (Vandermeersch i sur. 2010).

2.3.6.3. Mehanizam aterogenoga djelovanja sdLDL-a

Dosadašnja su istraživanja pokazala da postoji povezanost sdLDL-a s povećanim rizikom za razvoj KVB-a, što se pripisuje njihovim aterogenim karakteristikama: većoj gustoći, boljoj sposobnosti penetracije u stijenku arterije, smanjenom afinitetu za LDL receptore, uz produženo poluvrijeme života u plazmi te manjoj rezistenciji na oksidacijski stres (Hirano i sur. 2003; Chapman i sur. 1998; Bjornheded i sur. 1996). Zbog smanjene sklonosti ovih čestica za LDL receptore, smanjuje se njihov klirens od strane jetre i drugih tkiva, što dovodi do njihova dužeg zadržavanja u krvotoku, zbog čega češće i lakše od velikih LDL čestica ulaze u stijenku arterija, uzrokujući stvaranje lipidnih nakupina u njoj. U *in vivo* pokusima je dokazano da male guste LDL čestice imaju duže vrijeme poluživota u plazmi u odnosu na velike, što može biti posljedica smanjene ekspozicije apo B regije na sdLDL-u koja je nužna za vezanje za LDL receptor i ulazak u stanicu (Sacks i sur. 2003; Packard i sur. 1997).

Zbog manje rezistencije na oksidacijski stres ove su čestice podložne oksidaciji i tako izmijenjene vrlo brzo i u velikoj količini budu unesene u makrofage u stijenci arterija koji se pretrpavaju kolesterolom i pretvaraju u tzv. pjenaste stanice, uz stvaranje masne pruge koje su i prvi makroskopski vidljivi oblik stvaranja aterosklerotične nakupine (Reiner 2011; Fruchart i sur. 2008; Chan i Watts 2011).

U nekim je istraživanjima dokazano da je pojačana oksidabilnost sdLDL-a povezana s manjkom vitamina E na ovim česticama (Tribble i sur. 2001). Tome u prilog idu i rezultati studije u kojoj se, nadoknadom vitamina E zdravim muškarcima i ženama, smanjila razina oksidiranog LDL-a, ali ne i progresija karotidnoga IMT-a. (Hodis i sur. 2002). Upravo navedene osobine i procesi smatraju se razlogom veće aterogenosti sdLDL-a.

2.3.6.4. Povezanost sdLDL-a i kardiovaskularnoga rizika

Mnoge studije pokazale su povezanost sdLDL-a i KVB-a (Austin i sur. 2000; Berneis i Krauss 2002; Lamarche i sur. 1999). Međutim, kako su povišene koncentracije sdLDL-a uglavnom u korelaciji s povišenim koncentracijama triglicerida i niskim koncentracijama HDL kolesterola, dok su blago povezane s pretilošću i inzulinskom rezistencijom, ove metaboličke veze kompliciraju utvrđivanje neovisne uloge sdLDL-a s KV bolestima i rizikom od njih (Sacks i sur. 2003; Krauss 1994; Austin i sur. 1990; Reaven i sur. 1993).

Prve epidemiološke studije koje su istraživale povezanost veličine LDL čestica i KVB-a određivale su veličine LDL čestica kod pacijenata s KVB-om u odnosu na zdravu kontrolu. U 6 od 12 studija prosječna je veličina LDL čestica bila značajno manja nego u kontrolnim skupinama (Sacks i sur. 2003; Crouse i sur. 1985; Austin i sur. 1988; Campos i sur. 1992; Coresh i sur. 1993; Rajman i sur. 1996; Kamigaki i sur. 2001). U tri studije nije bilo razlike u veličini LDL čestica (Gray i sur. 1997; Wahi i sur. 1997; Slyper i sur. 1997), dok su dvije pokazale povezanost velikoga LDL-a s KVB-om (Campos i sur. 1995; Sherrard i sur. 1996).

Prospektivne studije daju više informacija od presječnih studija jer se mjerenja veličine LDL čestica i ostalih lipidnih čimbenika rizika provode prije manifestacije KVB-a, tako da bolest i njezino liječenje ne utječu na promjene lipidograma. U 5 od 8 studija se sdLDL pokazao kao prediktor koronarne smrti, miokardijalnoga infarkta i drugih ozbiljnih KVB-a u jednostranim analizama, međutim nakon što se uzmu u obzir učinci standardnih lipidnih čimbenika rizika ili apo B, rezultati nisu pokazali da je sdLDL neovisni prediktor ovih bolesti (Gardner i sur. 1996; Lamarche i sur. 1997; Austin i sur. 2000; Blake i sur. 2002).

2.3.6.5. Utjecaj hipolipemika i dijete na sdLDL

Poznato je da promjena načina života, koji podrazumijeva svakodnevnu tjelovježbu, smanjenje tjelesne težine, prestanak pušenja, smanjenje unosa alkohola, dijeta bez masti i ugljikohidrata, može utjecati na smanjenje razine lipida, time na usporenje razvoja ateroskleroze i njezinih posljedica kao što su KVB i CVB.

S obzirom na to da se još nigdje u svijetu, pa tako niti kod nas, rutinski ne mjeri količina sdLDL-a, ne zna se uolikoj mjeri dijeta i hipolipemijski lijekovi mogu smanjiti njihov broj. Neka su istraživanja pokazala da statini imaju utjecaj na smanjenje sdLDL-a. Winkler i suradnici našli su da fluvastatin smanjuje sdLDL kod pacijenata sa šećernom bolesti tip II. (Winkler i sur. 2002). Također je dokazano da kod pacijenata s kombiniranom dislipidemijom i kod osoba sa šećernom bolesti s predominantnim sdLDL-om statini mogu smanjiti njihovu razinu.

Iako fibrati primarno smanjuju koncentraciju triglicerida, i to za 30–50% i povećavaju koncentraciju HDL kolesterola za 10–20%, postoje dokazi da imaju utjecaj i na smanjenje koncentracije sdLDL-a.

Među hipolipemijske lijekove ubraja se i nikotinska kiselina koja, s obzirom na neželjene pojave, ima ograničenu primjenu.

Etilni esteri omega-3 masnih kiselina registrirani su kao lijekovi koji u dozama 3–4 g/dn mogu smanjiti trigliceride, no njihov učinak na sdLDL još treba istražiti.

Pokazalo se da hormonska nadomjesna terapija s oralnim estrogenima smanjuje koncentraciju velikih, ali ne i sdLDL-a (Reiner 2011).

U svakom slučaju, potrebna su dodatna istraživanja kojima bi se ustvrdio učinak nefarmakoloških mjera i lijekova na smanjenje količine sdLDL-a.

2.4. Karotidna ateroskleroza

2.4.1. Etiologija aterosklerotske bolesti karotidnih arterija

Karotidna aterosklerotska bolest predstavlja dugotrajan proces, u kojem najprije dolazi do razvoja asimptomatskih promjena na krvnim žilama, čime započinje čitav niz nepovoljnih zbivanja koja mogu dovesti do pojave kliničkih simptoma poput tranzitorne ishemijske atake, prolaznoga gubitka vida na jednom oku (lat. *amaurosis fugax*), a na koncu i do moždanoga udara (Touboul i sur. 2000).

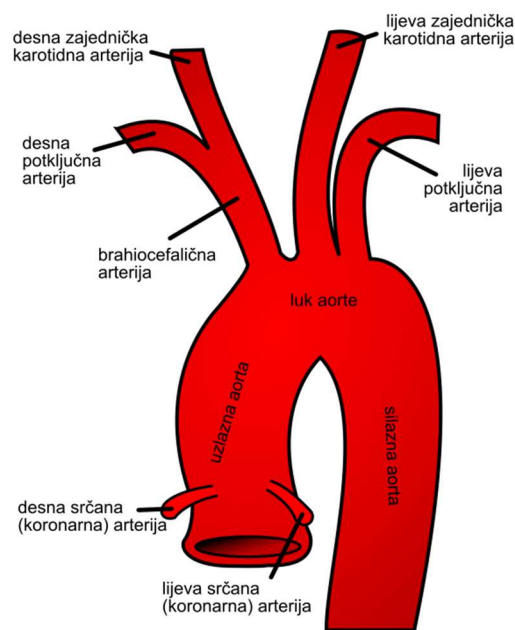
Moždani udar (MU) vodeći je uzrok dugotrajnoga invaliditeta i među vodećim je uzrocima smrtnosti u svijetu, a jedno vrijeme i u Hrvatskoj (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009). Prema podacima Hrvatskoga zdravstveno-statističkog zavoda (*Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis* za 2014. godinu), od CVB-a u 2014. godini umrlo je ukupno 6688 osoba (16,23%), odnosno 2618 (14,32%) muškaraca i 4070 (17,75%) žena starije životne dobi. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, moždani udar je akutni neurološki deficit, uzrokovan poremećenom perfuzijom dijela mozga (ishemija ili krvarenje), koji traje dulje od 24 sata. Najveći broj MU-a su ishemijski (80%), dok ostale čine hemoragijski MU-i (11%) i subarahnoidalno krvarenje (3,5%). Oko 50% ishemijskih MU-a posljedica su aterosklerotske bolesti karotidnih arterija (O'Leary i sur. 1992).

Za razumijevanje patofiziologije nastanka MU-a važno je poznavanje vaskularizacije mozga. Važnost karotidne cirkulacije opisuje se kroz povijest i seže još iz vremena starih Grka, od kojih i potiče naziv karotidne arterije (od grčkoga *karoo*, što znači „skameniti“). William

Gowers 1875. opisuje bolesnika s desnostranom hemiplegijom, koju povezuje s okluzijom lijeve karotidne arterije, dok Charles Miller Fisher u svojim radovima povezuje kliničku sliku moždanoga udara s karotidnom arterijskom bolesti i budućim mogućim kirurškim intervencijama (Fisher 1951).

2.4.2. Anatomija moždane cirkulacije

Karotidne i vertebralne arterije su velike elastične arterije koje dovode krv u mozak. Iz luka aorte izlaze tri arterije: brahiocefalično stablo (lat. *truncus brachiocephalicus*), lijeva zajednička karotidna arterija (ACC; lat. *arteria carotis communis*) i lijeva potključna arterija (lat. *arteria subclavia sin.*). Brahiocefalično stablo je prva i najšira grana luka aorte, izlazi na konveksitetu luka i u visini sternoklavikularnoga zgloba dijeli se na desnu zajedničku karotidnu arteriju i desnu potključnu arteriju – arteriju subklaviju (slika 11.).



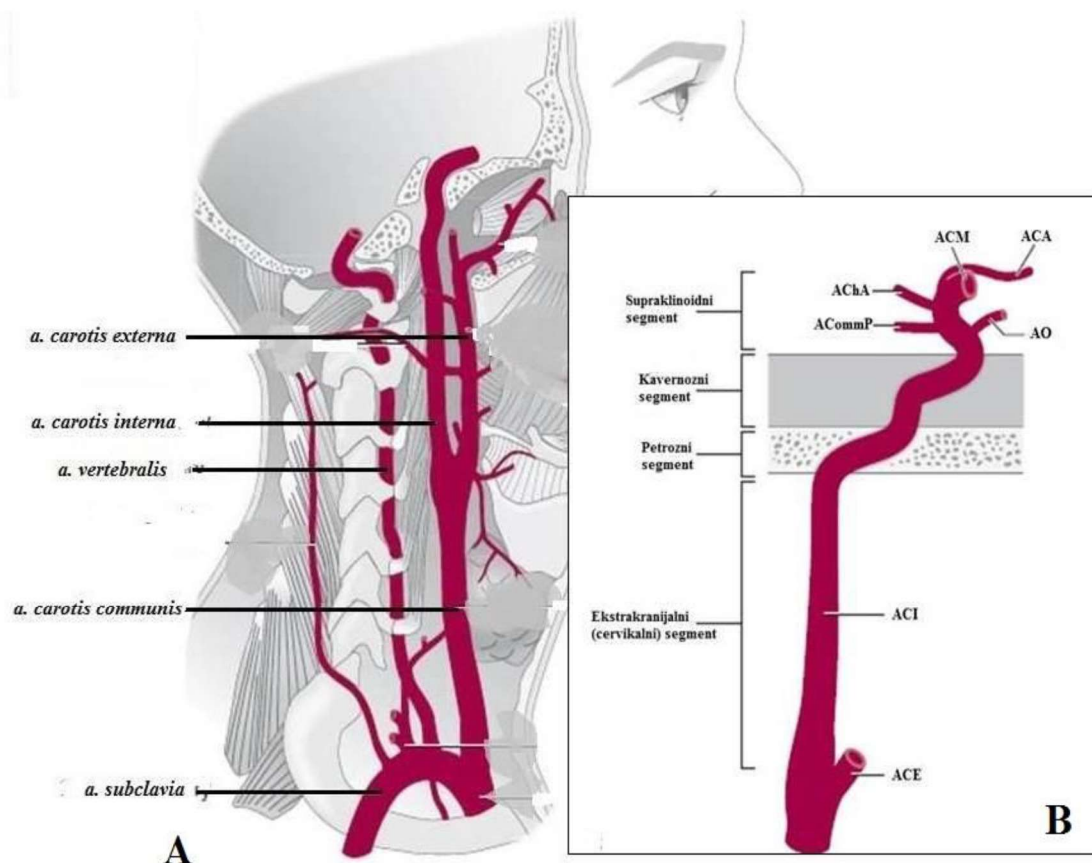
Slika 11. Luk aorte s ograncima (preuzeto s https://hr.wikipedia.org/wiki/Luk_aorte)

Obje vertebralne arterije (lat. *arteria vertebralis*) obično su prva grana arterije subklavije s obje strane i protežu se gore, straga i lateralno u poprečne otvore 6. do 2. vratnoga kralješka.

Zajednička karotidna arterija nalazi se iza sternokleidomastoidnog mišića, medijalno od unutarnje jugularne vene i lateralno od dušnika, jednjaka i štitnjače. U vratnom se dijelu proteže od sternoklavikularnoga zgloba do štitne hrskavice, iznad koje se dijeli na unutarnju (ACI; lat. *arteria carotis interna*) i vanjsku karotidnu arteriju (ACE; lat. *arteria carotis*

externa), koja je položena sprijeda i sa svojim brojnim ograncima vaskularizira lice i meki oglavak.

Unutarnja karotidna arterija nastaje diobom zajedničke karotidne arterije, obično u visini gornjega ruba štitne hrskavice. Nastavlja se uzlazno, lateralno od vanjske karotidne arterije. Njoj medijalno nalazi se ždrijelo, a lateralno unutarnja jugularna vena i deseti kranijalni živac. U vratnom (C1) odsječku ona nema ogranaka, a zatim ulazi u karotidni kanal (lat. *canalis caroticus*) u piramidi sljepoočne kosti i taj se segment naziva petrozni (C2). Slijedi lacerozni segment (C3), koji se proteže od foramen laceruma do petrolingualnoga ligamenta, u kojem je ACI još uvijek smještena ekstraduralno i ne daje ogranke. U intrakavernoznom segmentu (C4) ACI ulazi u kavernozi sinus, zavija prema natrag te probija duru mater medijalno od prednjega klinoidnog nastavka, čineći tako klinoidni segment (C5). Intrakavernozni i supraklinoidni odsječak zajedno čine tzv. karotidni sifon jer je taj dio arterije zavijen u obliku slova „S“. Karotidni sifon daje niz malih ogranaka za bubnjište (*rami caroticotympanici*), kavernozi i donji petrozni sinus, polumjesečasti ganglij, hipofizu, te moždane ovojnice srednje lubanjske jame. Glavni ogranci supraklinoidnoga odsječka su: oftalmička arterija, stražnja komunikantna arterija i prednja koroidalna arterija. Nakon prelaska u oftalmički segment (C6), ACI je smještena intraduralno i ulazi u subarahnoidalni prostor, a proteže se do ACoP i u ovom se segmentu odvaja oftalmička arterija (lat. *arteria ophthalmica*), koja zajedno s optičkim živcem ide kroz optički kanal i dolazi u orbitu uz medijalni zid, gdje se dijeli na a. supratrochlearis, a. dorsi nasi i a. supraorbitalis, koja je posebno važna u karotidnoj hemodinamici zbog anastomoze preko oftalmičke arterije između bazena unutrašnje i vanjske karotidne arterije. Terminalni segment (C7) naziva se komunikantni, a u tom se dijelu ACI nalazi između drugoga i trećega moždanog živca, sve do njezine bifurkacije na terminalne ogranke: manju, prednju cerebralnu arteriju (ACA; lat. *arteria cerebri anterior*) i veću, srednju cerebralnu arteriju (ACM; lat. *arteria cerebri media*). Te dvije arterije primaju glavninu krvi iz unutarnje karotidne arterije, a prehranjuju prednju polovicu talamusa, korpus strijatum, korpus kalozum, najveći dio unutarnje čahure, lateralnu površinu sljepoočnoga režnja te medijalnu i lateralnu površinu čeonoga i tjemenoga režnja (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009; Jurašić 2008) (slika 12.).

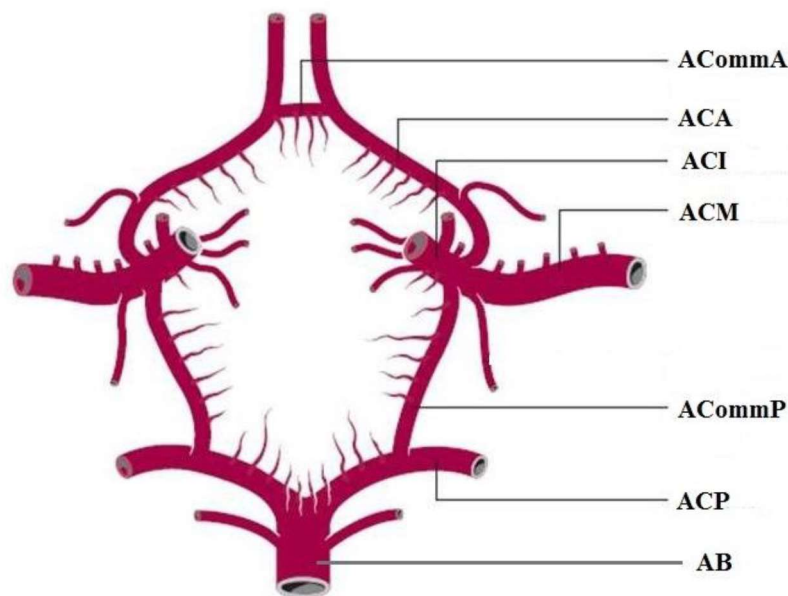


Slika 12. A – Ekstrakranijski dio moždane cirkulacije. B – Unutarnja karotidna arterija sa svojim terminalnim granama. ACM – a. cerebri media, ACA – a. cerebri anterior, AChA – a. choroidea anterior, ACoP – a. communicans posterior, AO – a. ophtalmica, ACI – a. carotis interna, ACE – a. carotis externa (preuzeto iz: L. R. Caplan, Caplan's Stroke: A clinical approach, 4. izd., 2009).

U svojem početnom dijelu na bazi mozga lijeva i desna ACA spojene su preko prednje komunikantne arterije (ACoA; lat. *arteria communicans anterior*) (slika 13.).

Stražnji ili vertebrobazilarni (VB) sliv čine dvije vertebralne arterije (AV; lat. *aa. vertebrales*), koje se intrakranijalno spajaju u bazilarnu arteriju (AB; lat. *arteria basilaris*) i opskrbljuju krvlju strukture zadnje lubanjske jame. Na svojem završetku AB se račva na dvije zadnje moždane arterije (ACP; lat. *arteria cerebri posterior*), koje opskrbljuju krvlju okcipitalni i unutarnji dio temporalnih režnjeva, a preko zadnjih komunikantnih arterija, ACP su spojene s prednjim krvotokom.

Ovaj se sustav bazalnih moždanih arterija, funkcionalno povezanih u krug u kojem se, u slučaju manjka opskrbe jednoga dijela, krv preusmjerava u bazen s manjom opskrbom i tako štiti mozak od ishemije, naziva tzv. Willisov krug (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009) (slika 13).

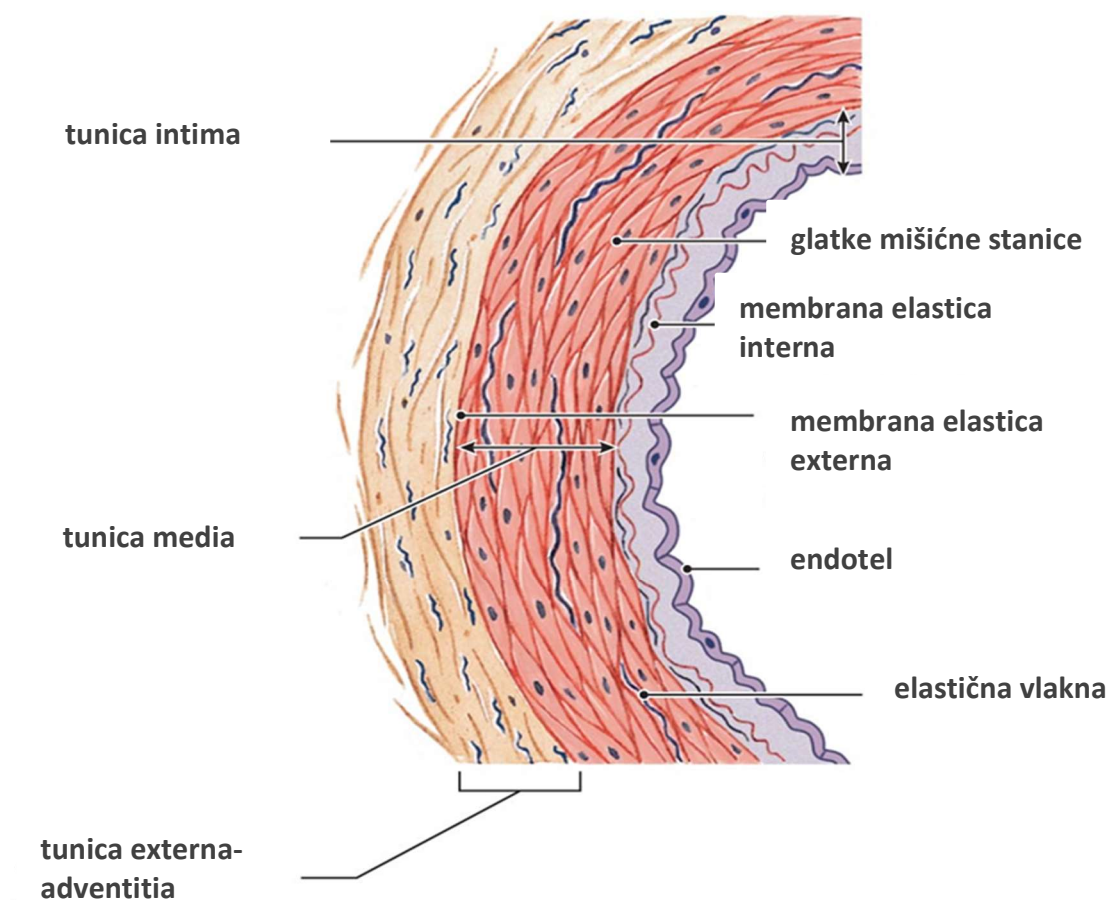


Slika 13. Willisov arterijski krug: ACommA – a. communicans anterior, ACA – a. cerebri anterior, ACI – a. carotis interna, ACM – a. cerebri media, ACommP – a. communicans posterior, ACP – a. cerebri posterior, AB – a. basilaris (preuzeto iz: L. R. Caplan, Caplan's Stroke: A clinical approach, 4. izd., 2009).

2.4.3. Anatomija arterijskih stijenki

Stijenke krvnih žila sastavljene su od triju slojeva: unutrašnjega – *tunica intima*, srednjega – *tunica media* i vanjskoga – *tunica adventitia*. *Tunica intima* nalazi se najbliže lumenu žile, a građena je od jednog sloja endotelnih stanica, ispod kojih je bazalna membrana. Ispod nje je subendotelni sloj vezivnoga tkiva koji ima potpornu ulogu. Sljedeći sloj je *membrana elastica interna* koja je građena od elastina i ima ulogu u održavanju elastičnosti stijenke i omogućava očuvanje endotelne integriteta kod promjene promjera. *Tunica media* središnji je mišićni sloj, građen od glatkih mišićnih stanica koje su povezane uskim spojevima (tzv. *gap junctions*) kolagena i elastičnih vlakana. Pod utjecajem simpatičkih živčanih vlakana glatki se mišićni sloj kontrahira ili relaksira te održava tonus žile i konstantan dijastolički tlak. Ovaj sloj slijedi *membrana elastica externa*, koja ima dodatnu potpornu ulogu. Najudaljeniji sloj od lumena je *tunica externa* ili *adventitia*, građena od vezivnoga tkiva koje daje mehaničku potporu, dok male krvne žile – *vasa vasorum* u ovom sloju prehranjuju krvnu žilu. Oko ovoga sloja nalazi se perivaskularni prostor (slika 14.) (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009; Junqueira i Carneiro 2006).

Stijenka arterije



Slika 14. Građa stijenke arterije (preuzeto s <http://www2.highlands.edu/academics/divisions/scipec/biology/faculty/harnden/2122/notes/cvbw.htm>)

2.4.4. Patofiziologija karotidne ateroskleroze

Subklinička karotidna bolest počinje nizom nepovoljnih događaja koji mogu dovesti do promjena na stijenkama arterije koje su na početku asimptomatske, a koje dugotrajnim izlaganjem čimbenicima rizika mogu postati ireverzibilne i dovesti do kliničke manifestacije bolesti. Stoga je od velike važnosti na vrijeme uočiti potencijalne pretkazatelje bolesti. Među najvažnije vaskularne čimbenike rizika koji mogu dovesti do promjena na karotidnim arterijama ubrajaju se hipertenzija, ponavljani žilni spazam i hemodinamska trauma (Spence 2001; Jurašić 2008). Uz njih se navode i šećerna bolest ili poremećena tolerancija glukoze, dislipidemija, pušenje, kao i neumjeren konzumacija alkoholnih pića, dok se među novootkrivene čimbenike ubrajaju: C reaktivni protein, lipoprotein (a), fibrinogen i homocistein (Rajala i sur. 2003; Liang i sur. 2001; Hackam i Anand 2003; Jurašić 2008). Starost je jedan od čimbenika koji dovodi do promjene u strukturi karotidne stijenke. Tako zbog starenja dolazi do

progresivnoga difuznog zadebljanja tunike intime kao posljedica migracije i nakupljanja glatkih mišićnih stanica iz medije uz nakupljanje kolagena, elastina i proteoglikana. To je proces koji počinje u djetinjstvu, i katkad može biti vidljiv već oko 10. godine života, dok između 30. i 50. godine doseže svoju punu debljinu, i obično nakon te dobi ne dolazi do daljnjega zadebljanja. Intima se tada sastoji od kolagenskih vlakana s nešto stanica i elastičnih vlakana. Membrana elastica interna starenjem gubi elasticitet te postaje valovita, a medija atrofira. Sve to dovodi do povećanja promjera, produljenja krvnih žila koje postaju sklone stvaranju vijuga (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009; Hoecks i Reneman 2001).

Kod subkliničkih promjena karotidne arterije može doći do stvaranja aterosklerotskoga plaka, pojave zadebljanja IMT-a i/ili poremećaja rastezljivosti u opskrbnim žilama mozga (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009; Weber i sur. 2002). Te su promjene najizraženije na karotidnoj bifurkaciji i stražnjoj stijenci polazišta unutarnje karotidne arterije, gdje je najveća turbulencija strujanja krvi. Kliničko očitovanje karotidne bolesti nastaje kao posljedica embolizacije trombotskoga materijala s plaka i smanjenja protoka kroz suženje, okluzije arterije uslijed progresivnoga rasta plaka ili tromboze na rupturiranom plaku, ateroembolizma kolesterolskih kristala (debreri ateroma), ili disekcije žile s nastankom subintimalnoga hematoma. Upravo destabilizacija plaka s posljedičnom ulceracijom i rupturom te trombozom i hemoragizacijom unutar plaka najznačajniji su mehanizmi koji dovode do pojave simptoma (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009).

2.4.5. Klinička slika karotidne ateroskleroze

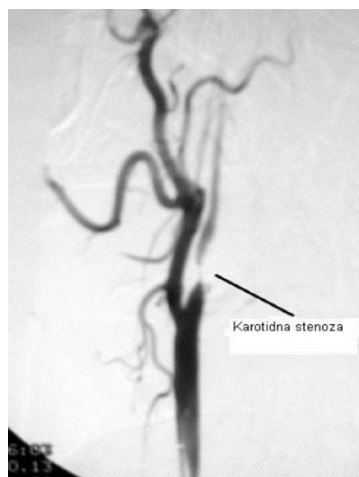
Aterosklerotska stenoza karotidnih arterija može biti uzrokom tranzitorne ishemijske atake koja se može prezentirati prolaznim smetnjama govora, slabosti uda, gubitkom osjeta, prolaznom monokularnom sljepoćom ili nesigurnošću u hodu (ataksijom). Karotidna stenoza je u 20% slučajeva uzrokom moždanoga udara i nosi najveći rizik za ponovni moždani udar (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009). Rezultati NASCET studije (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) pokazali su da su bolesnici sa stenozom od 50% do 69%, u 22% slučajeva razvili moždani udar kroz pet godina, a oni sa stenozom > 70% razvili su moždani udar u 24% slučajeva kroz 18 mjeseci (NASCET Collaborators 1991). Prema rezultatima ACTS studije (*Asymptomatic Carotid Surgery Trial*), incidencija moždanoga udara u asimptomatskih bolesnika sa stenozom > 60% bila je 11,8% tijekom petogodišnjega praćenja (Halliday i sur. 2004). Stoga je vrlo važno na vrijeme detektirati karotidnu bolest i pravodobno započeti njezino liječenje kako bi se izbjegao rizik od onesposobljavajućega, a često i fatalnoga ishoda moždanoga udara.

2.4.6. Dijagnostika karotidne ateroskleroze

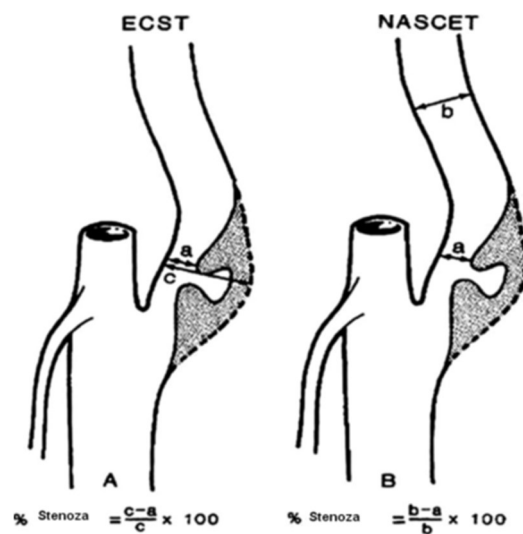
Dijagnostika moždanoga udara postavlja se na temelju kliničke slike, likvorskom dijagnostikom i slikovnim prikazima mozga, u koje se ubraja: kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MR), jednofotonska emisijska tomografija (SPECT) i pozitronska emisijska tomografija (PET).

Za dijagnosticiranje karotidne bolesti koriste se ultrazvučne metode, konvencionalna digitalna suptrakcijska angiografija (DSA), kompjutorizirana tomografska angiografija (CTA) i magnetska angiografija (MRA). Brojne usporedne studije za procjenu karotidne bolesti koje su koristile ultrazvuk i angiografiju pokazale su visok stupanj korelacije između ovih metoda. Ultrazvuk je tako postao zlatnim standardom i rutinskom metodom u procjeni karotidne bolesti, ali i gotovo isključiva tehnika u prikazu patologije karotidne stijenke (Lovrenčić-Huzjan i sur. 2000). To je relativno jeftina, pouzdana metoda, primjenjiva uz krevet bolesnika.

Digitalna suptrakcijska angiografija (DSA) bila je zlatni standard za identifikaciju i kvantifikaciju stenoze karotidne arterije (slika 15.). Stupanj stenoze na angiogramu dobiva se s pomoću računanja tijeka kontrasta u području rezidualnoga lumena u usporedbi s lokalnom širinom lumena žile (metoda ECST) ili u usporedbi s distalnom širinom lumena žile (metoda NASCET) (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009) (slika 16.). Zbog invazivnosti, mogućih komplikacija i teže dostupnosti u svakodnevnoj praksi, sve ju više zamjenjuju druge neinvazivne metode slikovnog prikaza. Najteže njezine komplikacije su moždani udar (incidencija < 1% kada ju izvodi iskusan liječnik) (Davies i Humphrey 1993; Leonardi i sur. 2005). Ona je metoda izbora ako se radi o izrazito adipoznoj osobi, ukoliko postoji renalna insuficijencija ili prisustvo feromagnetičnoga materijala s nemogućnošću izvođenja CTA ili MRA, odnosno kada su rezultati neinvazivnih metoda u koliziji.



Slika 15. Prikaz stenoze početnoga dijela unutarnje karotidne arterije konvencionalnom angiografijom.

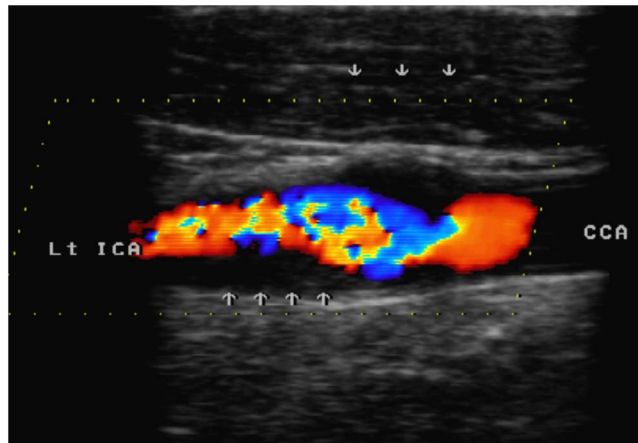


Slika 16. Angiografske metode u određivanju stupnja karotidne stenoze prema ECST-u (European Carotid Surgery Trial) i NASCET-u (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)

CTA je minimalno invazivna dijagnostička radiološka metoda u kojoj se primjenjuje jedno kontrastno sredstvo. Koristi se za procjenu stupnja stenoze prije odluke o endarterektomiji. Prednosti su joj: točnost, preciznost, minimalna invazivnost, a u usporedbi s MRA jeftinija je i brža metoda. U usporedbi s DSA pokazuje 85%-tnu osjetljivost i 93%-tnu specifičnost za dijagnosticiranje stenoza većih od 70% (Cvjetko i sur. 2017), pacijenti su izloženi manjem stupnju zračenja, ali ima ograničenja kod adipoznih i nemirnih bolesnika, bolesnika sa srčanim i bubrežnim bolestima, kao i moguće alergijske reakcije na kontrast. Ponekad je kod jako kalcificiranih lezija teško točno odrediti stupanj stenoze i razlikovati subtotalnu od potpune okluzije (Chen i sur. 2004). Također CTA tendira podcjenjivanju stenoze (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009).

MRA je neinvazivna metoda za prikaz krvnih žila vrata i mozga, uz mogućnost primjene kontrastnoga sredstva (Long i sur. 2002). To je neinvazivna metoda, relativno neosjetljiva na arterijske kalcifikate, za sada se smatra da nema štetan učinak na zdravlje, što joj daje prednost nad CTA. Nedostatci su joj precjenjivanje stupnja stenoze, nemogućnost razlikovanja subtotalne i potpune okluzije, nemogućnost izvođenja pretrage kod ugrađenih elektrostimulatora i defibrilatora srca, prisutnih metalnih klipsi na aneurizmi krvne žile, kao i drugih nekompatibilnih sredstava te duljina trajanja pretrage i klaustrofobija.

Doplerska sonografija i magnetska rezonancija s kontrastom pokazuju visoku senzitivnost i specifičnost za okluziju i 70–99%-tnu stenožu. Kompjutorizirana tomografska angiografija (CTA) ima sličnu senzitivnost i specifičnost za okluziju, ali nešto nižu za otkrivanje 70–99%-tne stenoze (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009).



Slika 17. Prikaz protoka krvi obojenim doplerom kroz stenozirano područje ACI hipoehogenim plakom.

2.4.6.1. Ultrazvuk u neinvazivnoj procjeni subkliničkih karotidnih promjena

S obzirom na visoku prevalenciju kardiovaskularnih bolesti kako u svijetu tako i kod nas, poseban je interes među kliničarima usmjeren na što ranije otkrivanje subkliničkih promjena i pravovremenu prevenciju bolesti. Tako se u posljednjih dvadeset godina sve više koristi direktna, neinvazivna kvantifikacija aterosklerotskih promjena ultrazvukom, mjerenjem debljine intima-medije (Fox i sur. 2003), te kvantitativnom i kvalitativnom analizom karotidnih plakova (Howard i sur. 1993).

Prikaz ekstrakranijske cirkulacije uporabom obojenoga doplera prvi je omogućio C. Kasai sa suradnicima 1984. Uporabom B-mod ultrazvuka omogućen je morfološki prikaz struktura visokom rezolucijom, analiza stijenke, prikaz intime i aterosklerotskih plakova. Na postojeću B-mod sliku superponira se bojom kodirani protok, čime se omogućava bolja analiza površine i sastava plaka (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009).

U ranoj fazi ateroskleroze, jedna od prvih strukturalnih promjena koja se može detektirati uporabom B-mod ultrazvuka je zadebljanje intimalnoga i medijalnoga dijela stijenke karotidne arterije, IMT. Mjerenje IMT-a koristi se kao marker ateroskleroze, za procjenu rizika cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti, a uvriježeno je i rasprostranjeno među kliničarima jer je to najmanje škodljiv, najjeftiniji, a pritom vrlo precizan način detektiranja procjene aterosklerotskih i drugih patomorfoloških promjena na karotidnim arterijama.

Ultrazvučno mjerenje IMT-a prvi je put opisano 1986., kada su Pignoli i suradnici dokazali in-vitro mjerenjima humanih uzoraka aorte i zajedničke karotidne arterije da nema značajnije razlike između mjerenja IMT-a s pomoću B-mod ultrazvuka i patohistološkoga mjerenja IMT-a (Pignoli 1986). Mjerenje IMT-a može se koristiti za procjenu zadebljanja

arterijske stijenke od djetinjstva do starije životne dobi, u svim fazama aterosklerotskoga procesa: u ranoj fazi prije stvaranja lezija, u fazi kada započinje proces arterijskoga remodeliranja, ali i kod procjene korisnosti medikamentozne terapije (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009).

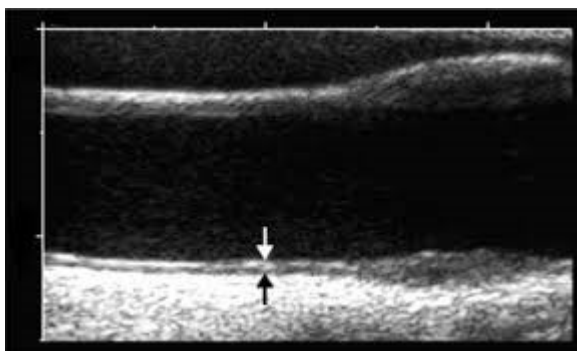
Karotidni IMT koristio se u mnogobrojnim studijama kao marker ateroskleroze. U Cardiovascular Health Study karotidni IMT bio je povezan s incidencijom kardiovaskularnih događaja tijekom prosječnoga vremena praćenja od šest godina (O'Leary i sur. 1992). U Roterdamskoj studiji, u kojoj se pratilo 8000 ispitanika u dobi iznad 55 godina, pronašla se povezanost karotidnoga IMT-a i moždanoga udara, angine pektoris, infarkta miokarda, intermitentne kaludikacije i esencijalne hipertenzije. ARIC istraživanje, provedeno na 15 800 ispitanika, potvrdilo je da se uz pomoć B-mod ultrazvuka visoke rezolucije mogu procijeniti svi stadiji ateroskleroze, te da i malo povećanje od 0,2 mm karotidnoga IMT-a značajno povećava rizik od akutnoga infarkta miokarda i moždanoga udara (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009).

2.4.6.2. IMT u asimptomatskoj populaciji

Na debljinu intime medije kod zdrave populacije utječu životna dob, spol i kardiovaskularni rizični čimbenici. Dosadašnja su istraživanja pokazala da vrijednosti IMT-a progresivno rastu s godinama, i veće su u muškaraca. Povećanje IMT-a nije samo odraz aterosklerotskih, već i drugih neaterosklerotskih procesa poput hipertrofije/hiperplazije glatkih mišićnih stanica medije, kompenzatornih mehanizama preoblikovanja u stijenci arterije, genetskih čimbenika, arterijske hipertenzije i starosti. U ARIC studiji medijan vrijednosti IMT-a svih dobnih skupina bio je između 0,5 i 1 mm. Rezultati istraživanja pokazali su da vrijednosti IMT-a u zdrave osobe dosežu 0,78 mm u dobi od 76 godina (Vrkić Kirhmajer 2016; Chambless 1997).

2.4.6.3. Protokol za pregled i očitavanje karotidnoga IMT-a

Mjerenje IMT-a temelji se na ultrazvučnom B-prikazu visoke rezolucije, uporabom linearne sonde, frekvencije 5–15 Hz. Karakteristični dvodimenzionalni prikaz IMT-a čine dvije paralelne linije koje odgovaraju granici između udaljene stijenke lumena i intime, dok druga linija nastaje na granici medije i adventicije krvne žile (Lovrenčić-Huzjan 2009) (slika 18.).



Slika 18. Prikaz intime-medije karotidne arterije

Za točnu procjenu karotidnoga IMT-a potrebno je pridržavati se standardiziranih protokola. Mannheimska konferencija – *Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus* (Touboul i sur. 2012) – detaljno opisuje standardizirani protokol slikovnog prikaza i analize karotidnoga IMT-a uz pomoć ultrazvuka visoke rezolucije prema kojem se mjerenje debljine intime-medije provodi na zajedničkoj karotidnoj arteriji, njezinoj bifurkaciji i polazištu unutarnje karotidne arterije, na udaljenom zidu na kojem je mjerenje preciznije zbog razlika impedancije tkiva.

Za kliničku primjenu IMT-a važno je definirati normalne vrijednosti IMT-a u općoj populaciji. Tako su vrijednosti IMT-a jednake ili veće od 75. percentile za ispitanikovu dob, spol i rasu, indikativne za povećani kardiovaskularni rizik.

2.4.6.4. Plak u karotidnoj arteriji i procjena stenoze karotidne arterije

Primjenom ultrazvuka visoke rezolucije omogućen je prikaz aterosklerotskoga plaka na karotidnoj stijenci. Plak se, prema Mannheimskom konsenzusu, definira kao zadebljanje IMT-a $> 1,5$ mm, odnosno kao fokalna struktura koja prominira u lumen arterije za 0,5 mm ili za 50% od vrijednosti okolnoga IMT-a.

U procjeni aterosklerotskoga plaka bitno je odrediti njegovu lokalizaciju (ACC, bulbus, ACI), distribuciju (koncentričan, rubni), veličinu (duljinu), morfologiju (homogeni, heterogeni), strukturu (koju određuje ehogenost), površinu plaka (ravna, neravna, ulcerirana) te procijeniti stupanj stenoze lumena žile. Također možemo razlikovati homogene (ujednačenoga ehogenog prikaza), heterogene plakove (niske, srednje i visoke razine odjeka), pri čemu su niske razine odjeka (hipoehogeni) odraz nakupine lipida, kolesterola, nekrotičnog materijala i krvarenja u plak. Više razine odjeka (izoehogeni) su odraz fibrina, dok su visoke (hiperehogeni) odraz kalcifikata. Takvi su manje rizični i rjeđe emboliziraju i rastu. Istraživanja su pokazala da heterogeni plakovi nose veći rizik za pojavu ulceracija i rupture, dok hipoehogeni (lipidni)

plakovi nose najveći rizik za pojavu vaskularnih incidenata. Opis položaja i duljine plaka je također bitan jer se ponekad pristupa kirurškoj intervenciji na temelju ultrazvučnoga nalaza bez prethodne angiografije. Uporabom power doplera omogućava se bolji prikaz minimalnoga protoka, kao i prikaz hipoehogenih – „mekih“ plakova (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009).

Primjena ultrazvuka zauzela je važno mjesto kod procjene stupnja stenozе karotidne arterije. Doplerski ultrazvučni parametri koji se mogu mjeriti jesu maksimalna sistolička brzina protoka na mjestu stenozе ACI (PSV; engl. *peak systolic velocity*), enddiastolička brzina protoka na mjestu stenozе ACI (EDV; engl. *end diastolic velocity*) te omjer maksimalnih sistoličkih brzina na mjestu stenozе ACI s maksimalnom sistoličkom brzinom u srednjem ili distalnom odsječku ACC (tzv. ACI/ACC omjer). Postoji više kriterija za stupnjevanje stenozе. U sjevernoameričkoj NASCET studiji (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) koristio se angiografski način stupnjevanja stenozе na temelju usporedbe promjera na mjestu stenozе s promjerom normalne ACI distalno od mjesta stenozе.

Tablica 3. Određivanje stupnja stenozе prema NASCET kriterijima

STUPANJ STENOZE	PSV ACI (cm/s)	PSV ACI/PSV ACC omjer	PSV ACI/EDV ACC
<50%	<125	<2	<8
50–69%	>125	2,0–4	8–10
60–69%			11–13
70–79%	≥230	≥4	14–21
80–89%			22–29
>90%	≥400	≥5	≥30
SUBTOTALNA STENOZA	Visok ili nizak protok	Promjenjivo	Promjenjivo
OKLUZIJA	Nema protoka	Neprimjenjivo	Neprimjenjivo

Preuzeto i modificirano prema Oates i sur. 2007; Naylor i sur. 2018.

U europskoj ECST studiji stenozа ACI mjerila se na način da se procijeni rezidualni promjer arterije na mjestu stenozе pa se postotak stenozе odredi prema formuli: 1-minimalni promjer ACI/promjer normalne ACI distalno na vratu.

Danas se u Europi u većini centara primjenjuju NASCET kriteriji (Brkljačić 2010).

Doplerski kriteriji za stupnjevanje stenozе trebali bi se temeljiti na standardiziranom angiografskom stupnjevanju stenozе kako ne bi bilo diskrepanci u nalazima koji mogu dovesti

vaskularne kirurge u zabunu prilikom odluke o operativnom liječenju. Na Klinici za neurologiju KBC-a „Sestre milosrdnice“ postavljeni su kriteriji u svrhu gradacije pojedinih kategorija karotidne stenoze: 1) početna stenoza (najmanje dva od navedenih kriterija): redukcija promjera za vrijeme sistole u longitudinalnom prikazu do 50%, PSV u ACI 120–170 cm/s, omjer PSV ACI/PSV ACC manji ili jednak 1,8; 2) umjerena stenoza (najmanje dva od navedenih kriterija): redukcija promjera za vrijeme sistole u longitudinalnom prikazu 51–75%, PSV u ACI 171–299 cm/s, omjer PSV ACI/PSV ACC 1,9–3,9; 3) značajna stenoza (najmanje dva od navedenih kriterija): redukcija promjera za vrijeme sistole u longitudinalnom prikazu više od 75%, PSV u ACI od 300 cm/s i više, omjer PSV ACI/PSV ACC jednak ili veći od 4, PSV ipsilateralnoj oftalmičnoj arteriji manji od 10 cm/s ili inverzni protok u njoj. Pseudookluzija: uzak trak protoka kodiranoga kolorom, pri čemu je stenoza lumena veća od 95%, PSV u ACI manja od 50 cm/s, uz odsutnost dijastoličkoga protoka. Kod okluzije je lumen ispunjen plakovima i ne registrira se protok distalno. Distalna okluzija podrazumijeva snižene PSV uz odsutnost dijastoličkoga protoka te manji povrat krvi tijekom dijastole, a takvi se pacijenti svrstavaju u kategoriju okluzije (Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009).

Ovisno o stupnju stenoze, pacijent se prati ili upućuje na kirurški ili neki od endovaskularnih zahvata. Kada je ultrazvučni pregled otežan te se ne može jasno procijeniti stupanj stenoze, mogu se primijeniti druge, ranije spomenute vaskularne slikovne metode: MRA, CTA ili DSA.

2.4.7. Liječenje karotidne aterosklerotske bolesti

2.4.7.1. Medikamentozno liječenje

U svrhu primarne i sekundarne prevencije MU-a u pacijenata s karotidnom aterosklerozom liječenje podrazumijeva kontrolu rizičnih čimbenika ateroskleroze, te se uz promjenu životnih navika, zdravom prehranom, apstinencijom od pušenja, pristupa medikamentoznom liječenju arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, hiperlipidemije, kao i primjena antitrombocitnih lijekova.

Istraživanja su pokazala da se prestankom pušenja smanjuje rizik od moždanoga udara unutar pet godina (Kawachi i sur. 1993; Wannamethee i sur. 1995). U PROGRESS studiji (*Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia*) u kojoj je bilo uključeno 6105 ispitanika liječenje kombinacijom inhibitora angiotenzin-konvertirajućega enzima perindopрила i diuretika (indapamida) smanjilo je rizik od ponavljajućih ishemijskih događaja u bolesnika koji su doživjeli ishemijski moždani udar (smanjenje relativnoga rizika za 28%) (PROGRESS Collaborative Group 2001). Rezultati

HOPE studije (*Heart Outcomes Protection Evaluation*) pokazali su da snižavanje tlaka ima protektivni učinak i u slučajevima bez hipertenzije (Yusuf i sur. 2000), što se ipak ne preporučuje u simptomatskih bolesnika s teškom stenozom karotidne arterije zbog potencijalne opasnosti od redukcije cerebralne perfuzije. U SPARCLE studiji (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) primjenom 80 mg atorvastatina dnevno dokazano je protektivno djelovanje statina, uz smanjenje apsolutnoga rizika od moždanoga udara za 2,2% nakon pet godina (Amarenco i sur. 2006). Kod pacijenata sa šećernom bolesti potrebno je liječenje hiperglikemije, kao i drugih čimbenika rizika ateroskleroze, a primjena statina kod dijabetičara pokazala se učinkovitom i kada vrijednosti lipida nisu značajno povišene (Colhoun i sur. 2004).

Antiagregacijski lijekovi su acetilsalicilna kiselina (75 do 325 mg dnevno), klopidogrel (75 mg dnevno) te kombinacija acetilsalicilne kiseline i sporo otpuštajućega dipiridamola (25 i 200 mg 2× dnevno). Monoterapija acetilsalicilnom kiselinom ili klopidogrelom ima prednost u odnosu na njihovu istodobnu primjenu. Rezultati MATCH studije (*Management of Atherotrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients*) pokazali su da dodavanjem ASK klopidogrelu nije postignuta znatna razlika u smanjenju vaskularnih događaja, a u skupini bolesnika koja je primala ASK i klopidogrel zabilježena je veća učestalost krvarenja (Diener i sur. 2004), dok se u ESPS-2 studiji (*Second European Stroke Prevention Study*), kombinacija aspirina i dipiridamola pokazala učinkovitijom od samoga aspirina u bolesnika s prethodnom TIA-om ili moždanim udarom (Diener i sur. 1996). Rezultati PROFESS studije (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke*) nisu pokazali razlike učinkovitosti primjene kombinacije dipiridamola i aspirina u odnosu na sam klopidogrel u prevenciji ponovnoga moždanoga udara, srčanoga udara i vaskularne smrti uz češću pojavu krvarenja u bolesnika koji su uzimali dipiridamol i aspirin (4,1% u odnosu na 3,6%) (Sacco i sur. 2008).

U pacijenata koji imaju indikaciju za liječenje antikoagulantnom terapijom (oni s atrijskom fibrilacijom ili mehaničkom srčanom valvulom), preporučuje se antikoagulantna terapija varfarinom (ciljani INR 2,0–3,0) ili jednim od novih oralnih antikoagulanasa (NOAK-a).

2.4.7.2. Karotidna endarterektomija

Karotidna endarterektomija (CEA) je kirurški postupak uklanjanja plaka iz karotidne arterije. Predstavlja „zlatni standard“ za liječenje karotidne stenozе visokoga stupnja s ciljem sprječavanja moguće embolizacije i prevencije moždanoga udara. Rezultati ECST i NASCET studije pokazali su da je CEA metoda izbora u liječenju umjerene i teške karotidne stenozе u

sekundarnoj prevenciji MU-a (NASCET Collaborators 1991; ECST Collaborators 1991). Rezultati dosadašnjih studija pokazali su da je učinak CEA maksimalan u bolesnika koji se operiraju unutar dva tjedna od nastanka neurološkoga incidenta, odnosno onih s blažim moždanim udarom ili TIA-om. Tako u bolesnika sa 70–99%-tnom stenozom smanjenje rizika opada s 23% na 16%, te na 8% kada su liječeni unutar dva tjedna, između dva i četiri tjedna, i nakon četiri tjedna (Brott i sur. 2011; Liapis i sur. 2009). Rezultati ACST studije (*Asymptomatic Carotid Surgery Trial*) dokazali su da je u asimptomatskih bolesnika mlađih od 75 godina sa stenozom ACI većom od 70%, koji su bili najbolje moguće medikamentozno liječeni, hitna CEA prepolovila petogodišnji rizik za MU s 12 na 6%. (*MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial* /ACST/ Collaborative Group 2004; Demarin i Lovrenčić-Huzjan 2009). Najvažniji rizici ovaog operativnog postupka su smrtni ishod (1%) i moždani udar (oko 5%) (ECST Collaborators 1991; Stingele i sur. 2008).

2.4.7.3. Karotidni stenting (CAS) i karotidna balonska angioplastika (CBA)

Karotidni stenting i balonska angioplastika endovaskularne su metode koje se u posljednje vrijeme sve više koriste u liječenju simptomatske značajne stenozе karotidne arterije, kod bolesnika kod kojih postoje kontraindikacije za CEA, poput stenozе na kirurški nedostupnom mjestu („visoke“ stenozе sa širenjem intrakranijalno ili „niske“ stenozе sa širenjem intratorakalno), restenozе nakon ranije CEA, otvorene traheostomije, kontralateralne paralize glasiljki, stanja nakon radikalne kirurgije vrata i iradijacije vrata. Postupak se provodi u specijaliziranim CAS centrima s iskusnim intervencijskim radiolozima kod kojih je periproceduralni rizik manji od 6%, a zahvat se izvodi pod lokalnom anestezijom. Karotidna angioplastika sa ili bez stentinga ne preporučuje se u bolesnika s asimptomatskom karotidnom stenozom (Brott i sur. 2011; Ricotta i sur. 2011; Ois i sur. 2009; Strenja-Linić i sur. 2013; Cvjetko i sur. 2017).

3. ISPITANICI I METODE

Ovo istraživanje opisuje trenutno stanje debljine karotidne arterije u usporedbi s hormonskim statusom štitne žlijezde i lipidnim statusom kod žena u dobi između 30 i 70 godina. Istraživanje je provedeno u Općoj bolnici Zabok i bolnici hrvatskih veterana. Podatci su prikupljeni u razdoblju od prosinca 2014. do prosinca 2015. godine.

3.1. Ispitanici

Ispitivanje je provedeno na ispitanicama, ženama (N = 100) u dobi od 30 do 70 godina koje su dobrovoljno odlučile sudjelovati u istraživanju nakon što im je prezentiran plan, postupci i svrha izvođenja istraživanja (Prilog 1) te su pristupile istraživanju nakon što su potpisale suglasnost za sudjelovanje (Prilog 2). Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Opće bolnice Zabok i bolnice hrvatskih veterana, kao i Etičko povjerenstvo Medicinskoga fakulteta u Zagrebu, a provedeno je u skladu s principima Dobre kliničke prakse.

Svakoj je ispitanici pridodan identifikacijski broj i oznaka. Sve su ispitanice bile podvrgnute anamnestičkom dijelu istraživanja u kojem su prikupljeni demografski podaci, zabilježena prisutnost važnih čimbenika rizika za nastanak ateroskleroze te neke štetne životne navike (Prilog 3).

Dio ispitanica upućen je iz endokrinološke ambulante u koju su došle na prvi endokrinološki pregled zbog sumnje na neki endokrinološki poremećaj, dio iz opće internističke, neurološke ili ginekološke ambulante. Ostale su ispitanice bile zdrave dobrovoljke, uglavnom djelatnice bolnice u kojoj se istraživanje provodilo.

3.2. Plan ispitivanja (postupci)

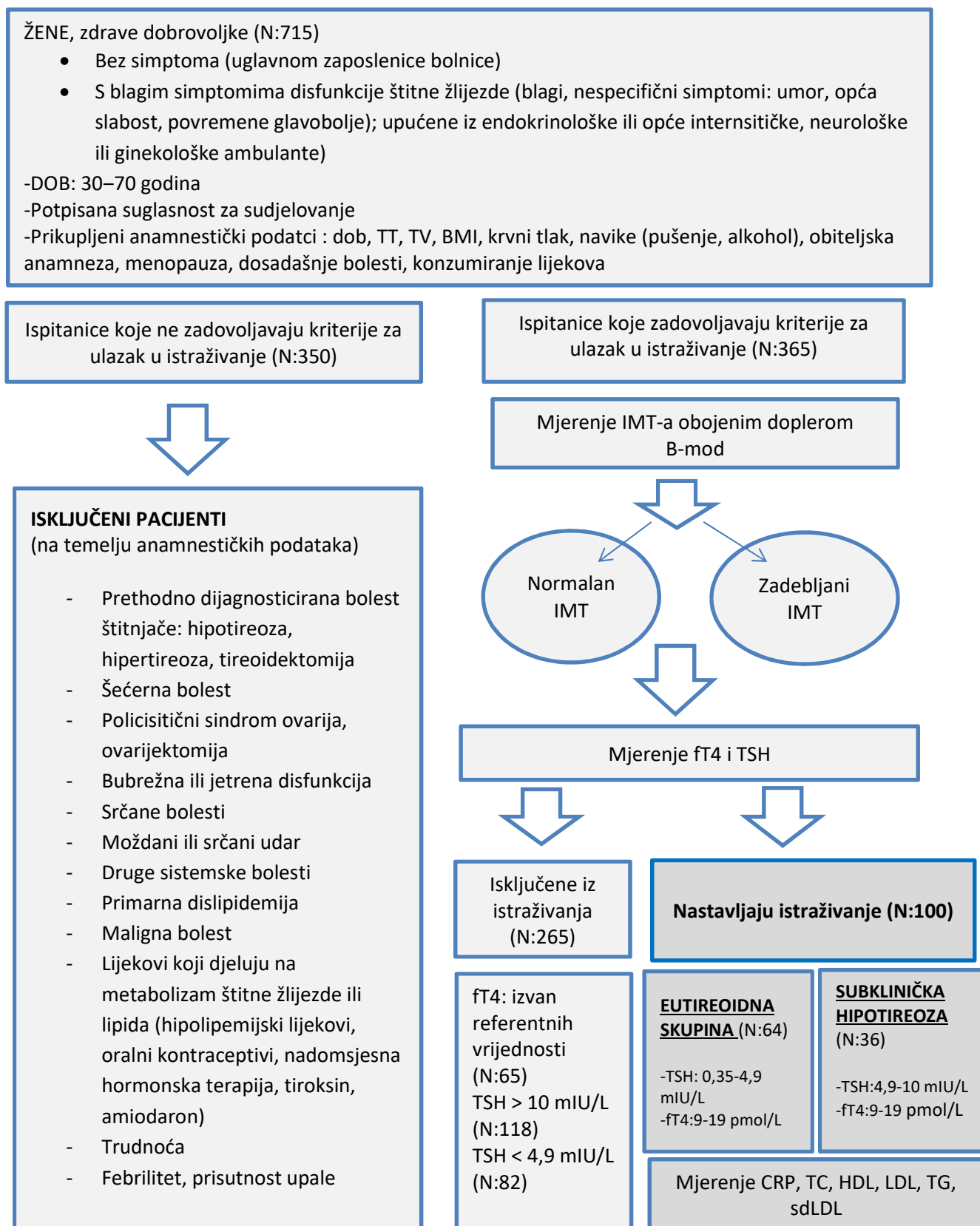
Svim je ispitanicama određena dob, tjelesna visina i težina, te određena vrijednost indeksa tjelesne mase (BMI). BMI se izračunavao standardno, tako da se vrijednost tjelesne težine (kg) podijelio s kvadratom tjelesne visine (m^2). Prema NHANES kriterijima (*Second National Health and Nutrition Examination Survey*), temeljenima na vrijednostima indeksa tjelesne mase, osobe imaju prekomjernu tjelesnu težinu ako im je $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$, odnosno pretile su ako im je $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. Zabilježeni su podatci o prisutnosti bolesti poput bolesti štitne žlijezde, arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, primarne hiperlipidemije, kronične bolesti bubrega, jetre i gušterače, ginekoloških bolesti, preboljeloga moždanog ili srčanog

udara. Zabilježene su navike poput pušenja (pušači: oni koji puše barem jednu cigaretu tijekom najmanje pola godine ili apstinencija < 30 dana) i konzumacije alkohola. Također je zabilježeno razdoblje menopauze i uzimanje lijekova. Među čimbenike rizika ateroskleroze bilježila se i pozitivna obiteljska anamneza, koja se definirala pozitivnom za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti ako je ispitanica imala barem jednoga prvog rođaka s preboljelim moždanim ili srčanim udarom.

Uključujući kriteriji bili su žene u dobi 30–70 godina bez simptoma ili s blagim simptomima disfunkcije štitne žlijezde (umor, opća slabost, povremene glavobolje), upućene iz endokrinološke, opće internističke neurološke ili ginekološke ambulante, a isključujući kriteriji: žene mlađe od 30 i starije od 70 godina, trudnoća, prethodna bolest štitne žlijezde, operacija štitne žlijezde, primarna hiperlipidemija, disfunkcija jajnika, ovarijektomija, histerktomija, šećerna bolest, bolest jetre ili bubrega, kronična upala gušterače, maligna bolest, preboljeli srčani infarkt, preboljeli moždani udar, operacija karotidne arterije, uzimanje lijekova za regulaciju rada štitne žlijezde ili metabolizam lipida, amiodaron te febrilitet ili prisutnost upale.

Bolest štitne žlijezde, primarna hiperlipidemija, disfunkcija jajnika, šećerna bolest, bolest jetre ili bubrega, kronična upala gušterače i maligna bolest definirane su kao već registrirane ili liječene na osnovi anamnestičkih podataka. Arterijska je hipertenzija definirana ukoliko je ispitanici izmjeren dijastolički krvni tlak > 90 mmHg i/ili sistolički krvni tlak > 140 mmHg ili ukoliko je kronično (> 6 mjeseci) uzimala antihipertenzivne lijekove.

Ispitanice koje su zadovoljile prethodno definirane kriterije, bile su uključene u istraživanje. Pristupilo se ultrazvučnom pregledu karotidnih arterija (obojenim doplerom) prema standardiziranom protokolu, kojim je utvrđeno stanje karotidnih arterija te eventualno postojanje subkliničkih ili kliničkih promjena. Uporabom B-mod ultrazvuka utvrđena je debljina unutarnjega i srednjega sloja (tunica intima i tunica media) karotidnih arterija, tj. IMT, prema kojem su se ispitanice podijelile u skupinu s normalnim IMT-om i onu sa znacima (subkliničke) ateroskleroze, uzimajući u obzir dob. Svim je ispitanicama u jutarnjim satima, prije jela, uziman uzorak krvi za analizu. Ukoliko su imale simptome upale ili povišenu tjelesnu temperaturu ($TT > 37^{\circ}\text{C}$), bile su isključene iz istraživanja. Svim ispitanicama se određivala koncentracija tireoidnih hormona (TSH i fT4) iz krvi, na temelju čega su podijeljene u dvije podskupine: 1. eutireoidne, tj. one s normalnom funkcijom štitnjače s vrijednostima fT4 (9–19 pmol/L) i TSH (0,35–4,9 mU/L), i 2. one sa znacima subkliničke hipotireoze. Kriteriji za subkliničku hipotireozu bili su normalna koncentracija fT4 i koncentracija TSH 4,9–10 mU/L. Zatim je svim ispitanicama određena koncentracija ukupnoga kolesterola, HDL-a, LDL-a, sdLDL-a, triglicerida i CRP-a.



Slika 19. Algoritam istraživanja (TC – ukupni kolesterol, HDL – lipoproteini visoke gustoće, LDL – lipoproteini niske gustoće, TG – trigliceridi, sdLDL – mali gusti LDL, TSH – tireotropin, fT4 – slobodni tiroksin, CRP – C-reaktivni protein, TT – tjelesna težina, TV – tjelesna visina, BMI – indeks tjelesne mase, IMT – debljina intima-medije

3.3. Metode istraživanja

3.3.1. Serološke analize

Laboratorijski testovi provodili su se u Medicinsko biokemijskom laboratoriju Opće bolnice Zabok i bolnice hrvatskih veterana. Uzorci periferne venske krvi za određivanje hormona, ukupnoga kolesterola, triglicerida, HDL-a, LDL-a, CRP-a i sdLDL-a dobiveni su od svih ispitanica u jutarnji satima (7–9 sati) nakon 12-satnoga gladovanja, u standardizirane epruvete za biokemijske pretrage/serum (bez antikoagulansa). Centrifugiranje uzoraka provodilo se tijekom 10 min na 3500 okretaja u minuti. Uzorci su određivani istoga dana, a za sdLDL pohranjeni su do određivanja na temperaturi od -80°C.

Koncentracije fT4 i TSH određivale su se kemiluminiscentnom imunoanalizom (CMIA) uporabom komercijalnoga reagensa tvrtke ABBOTT na ARCHITECT 1000SRi imunokemijskom analizatoru. Referentne vrijednosti TSH iznosile su 0,35–4,9 mIU/L, a fT4 9–19 pmol/L.

Serumske koncentracije triglicerida, ukupnoga kolesterola, HDL-a, LDL-a, sdLDL-a i CRP-a određene su uz pomoć selektivnoga biokemijskog analizatora Olympus AU 680 uporabom komercijalnih reagensa.

Koncentracije triglicerida određivale su se fotometrijskom metodom (primjenom reagensa Triglyceride, OSR61118 tvrtke Beckman Coulter), a koncentracije kolesterola fotometrijskom metodom uz uporabu komercijalnoga reagensa (Cholesterol OSR 6116 tvrtke Beckman Coulter). Preporučene vrijednosti ukupnoga kolesterola iznosile su < 5,0 mmol/L, a triglicerida < 1,7 mmol/L.

Koncentracije HDL kolesterola određivale su se fotometrijskom metodom uz uporabu HDL Cholesterol reagensa, OSR 6187, tvrtke Beckman Coulter. Preporučene vrijednosti HDL-a iznosile su > 1,2 mmol/L.

Koncentracije LDL kolesterola određivale su se fotometrijskom metodom uz uporabu LDL Cholesterol reagensa, OSR 6183, tvrtke Beckman Coulter. Preporučene vrijednosti LDL-C iznosile su < 3,0 mmol/L.

Koncentracije CRP-a u serumu određivale su se visoko osjetljivom imunoturbidimetrijskom metodom, uporabom CRP Latex reagens, OSR 6229 tvrtke Beckman Coulter, a referentne vrijednosti iznosile su od 0,0 do 5,0 mg/L.

Koncentracije sdLDL-a određivale su se LDL-EX „SEIKEN” testom, fotometrijskom metodom uporabom reagensa tvrtke Randox. Referentni interval za mlađe žene (21–54 godina) iznosio je 0,246–1,099 mmol/L, a za starije (55–75 godina) 0,276–1,259 mmol/L.

3.3.2. Ultrazvučni pregled karotidnih arterija – određivanje IMT-a

Pregled karotidnih arterija proveden je obojenim dopler ultrazvučnim aparatom (Aloka SSD 4000), primjenom linearne sonde (UST -5524-7.5) frekvencije 10 MHz. Tehnika izvođenja ultrazvučne pretrage karotidnih arterija i procjene karotidnoga IMT-a provedena je prema standardiziranom protokolu (Touboul i sur. 2012) uporabom B-moda.

Protokol pregleda za određivanje karotidnoga IMT-a sastojao se od longitudinalnoga pregleda karotidnih arterija na tri segmenta, dok ispitanica leži s glavom položenom na jastuk koji je podignut 45°. Ručno su izmjerene tri vrijednosti IMT-a sa svake strane na stražnjoj stijenci zajedničke karotidne arterije, 10 do 20 mm proksimalnije od razdjelnika protoka, na karotidnoj bifurkaciji u duljini 10 mm, počevši od razdjelnika protoka prema proksimalno i na unutarnjoj karotidnoj arteriji 10 mm proksimalno. Naknadno je ukupni karotidni IMT izražen kao zbirna mjera (aritmetička sredina) sva tri uzastopna mjerenja na sva tri segmenta, sa svake strane. Mjerenje IMT-a provedeno je samo na stražnjoj stijenci jer zbog razlike u porastu impedancije pruža točniju informaciju o debljini IMT-a. Unutarnja hiperehogena linija bliže lumenu predstavlja granicu lumena i tunike intime, a vanjska hiperehogena linija granicu tunike medije i tunike adventicije (Hennerici i Meairs 2000; Jurašić 2008).

U slučaju kada se u prikazanom segmentu nalazi aterosklerotski plak, mjeri se maksimalna debljina plaka. Plak se definira kao područje fokalnoga povećanja ili zadebljanja arterijske stijenke za više od 50% u odnosu na arterijsku stijenku u neposrednoj blizini, odnosno za $IMT > 1,5$ mm.

3.3.3. Statistička analiza

Podatci su prikazani tablično i grafički. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli provjerena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom te su se shodno raspodjeli u daljnjoj analizi primijenili odgovarajući neparametrijski način prikaza podataka te neparametrijski statistički testovi. Kontinuirani podatci prikazani su kroz medijane i interkvartilne raspone te aritmetičke sredine, standardne devijacije, radi usporedbe s dostupnim literaturnim podacima. Razlike u kvantitativnim vrijednostima analizirane su Mann-Whitneyjevim U-testom te prikazane Box i Whiskerovim plotovima (standardni prikaz: vrijednosti iznad najmanje vrijednosti, 25. centila, medijan, 75. centila, najveća vrijednost). Outlieri (vanjske vrijednosti na Box i Whiskerovim plotovima) definirani su kao vrijednosti koje odstupaju najmanje 1,5 interkvartilnoga raspona. Razlike u kategorijskim vrijednostima analizirane su Fisherovim egzaktnim testom. Izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije (ρ) između vrijednosti TSH te promatranih vrijednosti lipidograma, kao i IMT-a. Apsolutne vrijednosti koeficijenata korelacije veće od 0,600

smatrane su jakom korelacijom, od 0,300 do 0,599 srednje jakom, dok su manje vrijednosti od 0,300 smatrane slabom korelacijom (bila ona pozitivna ili negativna). ROC analizom (engl. *Receiver Operating Characteristics Analysis*) pokušale su se definirati granične vrijednosti TSH koje su s najboljim omjerom osjetljivosti i specifičnosti (Youdenov indeks) predviđale IMT koji bi bio jednak ili veći od 75. centile.

Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima. U analizi je korištena programska podrška IBM SPSS Statistics verzija 24.0.0.1², dok je za ROC analizu korištena programska podrška MedCalc verzija 15.8³.

² www.spss.com

³ www.medcalc.org

4. REZULTATI

U ovo je istraživanje bilo uključeno 100 ispitanica, podijeljenih u skupinu sa znacima subkliničke hipotireoze (N = 36) i kontrolnu (eutireoidnu) skupinu (N = 64). Prosječna dob svih ispitanica iznosila je $49,46 \pm 10,30$ godina (tablica 6.), u kontrolnoj (eutireoidnoj) skupini $48,67 \pm 10,05$ godina, a u skupini sa subkliničkom hipotireozom $50,85 \pm 10,74$ godine (tablica 4.).

Tablica 4. Usporedba promatranih kliničkih varijabli s obzirom na vrijednost TSH >4,9 mIU/L: Mann-Whitneyjev U-test

Subklinička hipotireoza (TSH > 4,9 mIU/L)		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
							25.	Medijan	75
DOB (godine)	Ne	64	48,67	10,05	31,00	68,00	40,25	49,50	54,00
	Da	36	50,86	10,74	33,00	70,00	40,25	53,50	58,50
Kolesterol (mmol/L)	Ne	64	5,68	0,93	3,80	8,10	4,93	5,60	6,38
	Da	36	6,15	1,27	3,50	9,16	5,30	6,00	6,95
Trigliceridi (mmol/L)	Ne	64	1,22	0,58	0,40	3,50	0,80	1,10	1,49
	Da	36	1,37	0,62	0,50	2,90	0,83	1,25	1,88
HDL (mmol/L)	Ne	64	1,57	0,34	1,00	2,50	1,34	1,50	1,80
	Da	36	1,50	0,26	1,10	2,10	1,30	1,40	1,70
LDL (mmol/L)	Ne	64	3,45	0,91	1,67	5,24	2,80	3,33	4,22
	Da	36	3,80	0,97	1,85	6,26	3,15	3,73	4,49
sdLDL (mmol/L)	Ne	64	0,80	0,31	0,33	2,00	0,58	0,77	0,90
	Da	36	1,00	0,48	0,32	2,70	0,67	0,90	1,29
LDL/HDL indeks	Ne	64	2,31	0,81	0,81	4,65	1,59	2,32	2,87
	Da	36	2,60	0,80	1,32	4,82	2,01	2,50	3,04
Kolesterol/HDL indeks	Ne	64	3,76	0,93	1,91	6,29	3,12	3,67	4,20
	Da	36	4,18	0,99	2,79	6,63	3,33	4,00	4,81
TSH (mIU/L)	Ne	64	2,07	1,29	0,39	4,90	1,07	1,64	2,65
	Da	36	6,12	1,20	4,96	10,00	5,20	5,75	6,46
fT4 (pmol/L)	Ne	64	13,32	1,47	10,60	18,00	12,00	13,00	14,00
	Da	36	12,31	1,07	10,50	14,30	11,23	12,00	13,00
CRP (mg/L)	Ne	64	2,15	2,95	0,20	21,90	0,70	1,20	2,65
	Da	36	2,21	1,94	0,30	8,60	0,75	1,50	2,88
TT (kg)	Ne	64	68,30	10,64	42,00	90,00	62,00	68,00	76,50
	Da	36	73,50	11,84	50,00	100,00	67,00	73,00	80,00
TV (cm)	Ne	64	164,20	5,47	152,00	176,00	161,25	164,00	167,75
	Da	36	165,19	5,33	150,00	176,00	162,00	165,00	168,00
BMI (kg/m ²)	Ne	64	25,35	3,90	18,18	34,30	22,35	25,38	28,19
	Da	36	26,99	4,47	17,93	36,74	24,53	27,42	29,30
Trajanje menopauze (godine)*	Ne	31	8,82	8,94	0,00	33,00	2,00	4,00	16,00
	Da	23	7,64	6,67	0,00	21,00	2,00	6,00	14,00

*Vrijeme trajanja menopauze odnosi se na one ispitanice koje su ušle u menopauzu (N = 54)

	Mann-Whitney U	Z	P
DOB (godine)	975,500	-1,269	0,205
Kolesterol (mmol/L)	899,500	-1,815	0,070
Trigliceridi (mmol/L)	992,500	-1,148	0,251
HDL (mmol/L)	1005,500	-1,057	0,291
LDL (mmol/L)	919,000	-1,673	0,094
sdLDL (mmol/L)	875,500	-1,986	0,047
LDL/HDL indeks	930,500	-1,591	0,112
Kolesterol/HDL indeks	878,000	-1,968	0,049
TSH(mlU/L)	0,000	-8,273	<0,001
fT4 (pmol/L)	714,500	-3,176	0,001
CRP (mg/L)	1014,000	-0,992	0,321
TT(kg)	850,000	-2,171	0,030
TV(cm)	1017,500	-0,969	0,333
BMI (kg/m ²)	902,000	-1,795	0,073
Trajanje menopauze (godine)	340,000	-0,290	0,772

HDL – lipoproteini visoke gustoće, LDL – lipoproteini niske gustoće, sdLDL – mali gusti LDL, TSH – tireotropin, fT4 – slobodni tiroksin, CRP – C-reaktivni protein, TT – tjelesna težina, TV – tjelesna visina, BMI – indeks tjelesne mase

Tablica 4. prikazuje usporedbu promatranih kliničkih varijabli s obzirom na vrijednost TSH > 4,9 mlU/L. Značajne razlike zabilježene su u razini sdLDL-a (veće vrijednosti u ispitanica sa subkliničkom hipotireozom; P = 0,047), kolesterol/HDL indeksa (veće vrijednosti u ispitanica sa subkliničkom hipotireozom; P = 0,049), fT4 (veće vrijednosti u ispitanica sa subkliničkom hipotireozom; P = 0,001) te tjelesnoj težini (veće vrijednosti u ispitanica sa subkliničkom hipotireozom; P = 0,030). S obzirom na to da između ispitivanih skupina nije bilo značajnih razlika u dobi (P = 0,205) te indeksu tjelesne mase (P = 0,073), može se ustvrditi da su ispitivane skupine ujednačene i prema dobi i indeksu tjelesne mase.

Sociodemografske i kliničke varijable ispitivanoga uzorka prikazane su u tablici 5. Pozitivnu obiteljsku anamnezu kardiovaskularnih bolesti imale su 43 (43,0%) ispitanice, dok je arterijsku hipertenziju imalo njih 34 (34,0%). Od terapije, najviše ih je koristilo analgetike (25,0%), beta-blokatore (19,0%) te razne suplemente, vitamine i minerale (17,0%).

Tablica 5. Socio-demografske i kliničke varijable ispitivanoga uzorka

		N	%
Dobne skupine (godine)	<40	21	21,0
	41-50	24	24,0
	51-60	37	37,0
	≥61	18	18,0
Alkohol	Ne	95	95,0
	Da	5	5,0
Pušenje	Ne	86	86,0
	Da	14	14,0
Pozitivna obiteljska anamneza	Ne	57	57,0
	Da	43	43,0
Arterijska hipertenzija	Ne	66	66,0
	Da	34	34,0
Menopauza	Ne	49	49,0
	Da	51	51,0
Hormonska nadomjesna terapija	Ne	100	100,0
	Da	0	0,0
ACE inhibitori	Ne	86	86,0
	Da	14	14,0
Blokatori Ca kanala	Ne	90	90,0
	Da	10	10,0
Beta-blokatori	Ne	81	81,0
	Da	19	19,0
Antagonisti angiotenz. II	Ne	94	94,0
	Da	6	6,0
Diuretici	Ne	90	90,0
	Da	10	10,0
Analgetici	Ne	75	75,0
	Da	25	25,0
IPP	Ne	94	94,0
	Da	6	6,0
Suplementi (vitamini, minerali i sl.)	Ne	83	83,0
	Da	17	17,0
Triptani	Ne	98	98,0
	Da	2	2,0
Sedativi	Ne	95	95,0
	Da	5	5,0
ASK	Ne	95	95,0
	Da	5	5,0
Antidepresivi	Ne	97	97,0
	Da	3	3,0
Ostali lijekovi	Ne	91	91,0
	Da	9	9,0

ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućega enzima, IPP – inhibitori protonske pumpe, ASK – acetilsalicilna kiselina

Tablica 6. Opisna statistika promatranih varijabli kroz kvantitativne vrijednosti

	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
						25.	Medijan	75
Kolesterol (mmol/L)	100	5,85	1,08	3,50	9,16	5,20	5,60	6,58
Trigliceridi (mmol/L)	100	1,27	0,60	0,40	3,50	0,80	1,20	1,50
HDL (mmol/L)	100	1,54	0,31	1,00	2,50	1,30	1,50	1,73
LDL (mmol/L)	100	3,58	0,94	1,67	6,26	3,02	3,47	4,30
sdLDL (mmol/L)	100	0,87	0,39	0,32	2,70	0,65	0,78	0,99
LDL/HDL indeks	100	2,41	0,81	0,81	4,82	1,76	2,35	2,97
Kolesterol/HDL indeks	100	3,91	0,97	1,91	6,63	3,16	3,78	4,41
TSH (mIU/L)	100	3,53	2,32	0,39	10,00	1,54	2,93	5,38
ft4 (pmol/L)	100	12,96	1,42	10,50	18,00	12,00	13,00	14,00
CRP (mg/L)	100	2,17	2,62	0,20	21,90	0,70	1,30	2,80
DOB (godine)	100	49,46	10,30	31,00	70,00	40,25	50,00	57,00
TT(kg)	100	70,17	11,31	42,00	100,00	63,00	69,00	78,00
TV(cm)	100	164,56	5,41	150,00	176,00	162,00	164,00	168,00
BMI (kg/m ²)	100	25,94	4,17	17,93	36,74	23,12	25,92	28,89
Trajanje menopauze (godine)	54	8,32	8,00	0,00	33,00	2,00	4,00	15,00
IMT ACC desno (mm)	100	0,70	0,11	0,50	1,16	0,63	0,70	0,76
IMT CB desno (mm)	94	0,74	0,13	0,50	1,00	0,63	0,73	0,83
IMT ACI desno (mm)	96	0,72	0,17	0,46	1,90	0,63	0,70	0,80
IMT ACC lijevo (mm)	100	0,71	0,10	0,50	0,93	0,63	0,70	0,79
IMT CB lijevo (mm)	92	0,71	0,12	0,46	1,03	0,63	0,73	0,79
IMT ACI lijevo (mm)	94	0,68	0,11	0,46	0,93	0,60	0,70	0,76
PLAK CB desno (mm)	6	1,75	0,48	1,50	2,70	1,50	1,50	2,03
PLAK ACI desno (mm)	4	1,65	0,19	1,50	1,90	1,50	1,60	1,85
PLAK CB lijevo (mm)	8	1,58	0,14	1,50	1,80	1,50	1,50	1,73
PLAK ACI lijevo (mm)	6	1,54	0,09	1,50	1,73	1,50	1,50	1,56

HDL – lipoproteini visoke gustoće, LDL – lipoproteini niske gustoće, sdLDL – mali gusti LDL, TSH– tireotropin, ft4 – slobodni tiroksin, CRP – C-reaktivni protein, TT – tjelesna težina, TV – tjelesna visina, BMI – indeks tjelesne mase, IMT – debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija, CB – karotidna bifurkacija, ACI – unutarnja karotidna arterija

Opisna statistika promatranih varijabli kroz kvantitativne vrijednosti prikazana je u tablici 6. Vrijednosti IMT-a veće i jednake 75. centili koristile su se kao granične i upućivale su na zadebljanu stjenku promatranih arterija. Za desnu ACC iznosila je 0,76 mm, a za lijevu ACC 0,79 mm.

Tablica 7. Opisna statistika raspodjele pojedinih nalaza lipidograma i TSH na cjelokupnom ispitivanom uzorku (N = 100)

		N	%
Kolesterol: skupine	≤5,0 mmol/L	23	23,0
	>5,0 mmol/L	77	77,0
Trigliceridi: skupine	≤1,7 mmol/L	83	83,0
	>1,7 mmol/L	17	17,0
HDL: skupine	≥1,2 mmol/L	88	88,0
	<1,2 mmol/L	12	12,0
LDL: skupine	≤3 mmol/L	25	25,0
	>3 mmol/L	75	75,0
sdLDL: skupine	u referentnim vrijednostima za dob	81	81,0
	povišen	19	19,0
LDL/HDL indeks: skupine	<3	76	76,0
	≥3	24	24,0
Kolesterol/HDL indeks: skupine	<4,5	79	79,0
	≥4,5	21	21,0
Subklinička hipotireoza (TSH >4,9 mIU/L)	Ne	64	64,0
	Da	36	36,0

HDL– lipoproteini visoke gustoće, LDL– lipoproteini niske gustoće, sdLDL – mali gusti LDL

Tablica 7. prikazuje opisnu statistiku raspodjele pojedinih nalaza lipidograma i TSH na cjelokupnom ispitivanom uzorku. Povećanu razinu kolesterola imalo je 77 (77,0%) ispitanica, triglicerida njih 17 (17,0%), LDL-a 75 (75,0%) te sdLDL-a 19 (19,0%). Snižene vrijednosti HDL-a imalo je 12 (12,0%) ispitanica, nepovoljni LDL/HDL omjer njih 24 (24,0%), a nepovoljni kolesterol/HDL omjer 21 (21,0%) ispitanica.

Subklinička hipotireoza, s obzirom na to da su svi nalazi fT4 bili u referentnom rasponu, određena je kroz vrijednosti TSH veće od 4,9 mIU/L te se za 36 (36,0%) ispitanica može tvrditi da su ispunjavale kriterije subkliničke hipotireoze.

Tablica 8. Raspodjela rizične debljine stijenke (> 0,9 mm) i otkrivenoga plaka prema pojedinim segmentima arterija

		N	%
IMT ACC desno: skupine	≤0,9 mm	98	98,0
	>0,9 mm	2	2,0
IMT CB desno: skupine	≤0,9 mm	91	91,0
	>0,9 mm	9	9,0
IMT ACI desno: skupine	≤0,9 mm	95	95,0
	>0,9 mm	5	5,0
IMT ACC lijevo: skupine	≤0,9 mm	98	98,0
	>0,9 mm	2	2,0
IMT CB lijevo: skupine	≤0,9 mm	96	96,0
	>0,9 mm	4	4,0
IMT ACI lijevo: skupine	≤0,9 mm	99	99,0
	>0,9 mm	1	1,0
PLAK ACC desno	Ne	100	100,0
	Da	0	0,0
PLAK CB desno	Ne	94	94,0
	Da	6	6,0
PLAK ACI desno	Ne	96	96,0
	Da	4	4,0
PLAK ACC lijevo	Ne	100	100,0
	Da	0	0,0
PLAK CB lijevo	Ne	92	92,0
	Da	8	8,0
PLAK ACI lijevo	Ne	94	94,0
	Da	6	6,0
Plak (zbirno)	Ne	85	85,0
	Da	15	15,0

IMT – debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija, CB – karotidna bifurkacija, ACI – unutarnja karotidna arterija

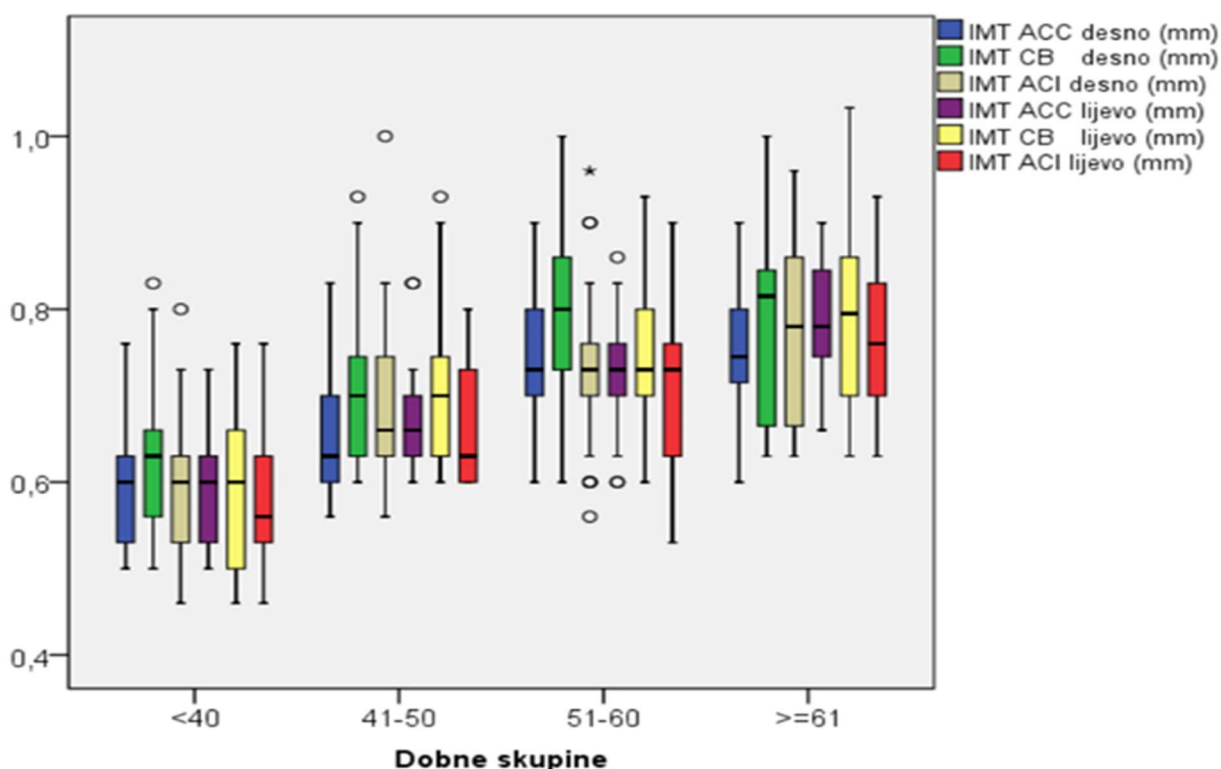
Raspodjela rizične debljine stijenke (> 0,9 mm) i otkrivenoga plaka prema pojedinim segmentima arterija prikazana je u tablici 8. Ovaj kriterij podjele debljine IMT-a možda je prikladniji za starije pacijentice, kao i one s većim brojem kardiovaskularnih rizika. Razvidno je da relativno malen broj (< 10%) ispitanica ima IMT vrijednost > 0,9 mm. Plak (barem na jednom segmentu ispitivane krvne žile) ima 15 (15,0%) ispitanica.

Tablica 9. Raspodjela zadebljanja stijenke pojedinih arterija u odnosu na vrijednosti koje su ≥ 75 . centile (prikazane u tablici 6.)

		N	%
IMT ACC desno: skupine	<75. centile	68	68,0%
	≥ 75 . centile	32	32,0%
IMT CB desno: skupine	<75. centile	64	68,1%
	≥ 75 . centile	30	31,9%
IMT ACI desno: skupine	<75. centile	69	71,9%
	≥ 75 . centile	27	28,1%
IMT ACC lijevo: skupine	<75. centile	75	75,0%
	≥ 75 . centile	25	25,0%
IMT CB lijevo: skupine	<75. centile	69	75,0%
	≥ 75 . centile	23	25,0%
IMT ACI lijevo: skupine	<75. centile	66	70,2%
	≥ 75 . centile	28	29,8%

IMT– debljina intima – medije, ACC–zajednička karotidna arterija, CB – karotidna bifurkacija, ACI – unutarnja karotidna arterija

Raspodjela zadebljanja stijenke pojedinih arterija u odnosu na vrijednosti koje su ≥ 75 . centili prikazane su u tablici 9. Učestalost varira od 25,0% do 32,0%, s obzirom na to da je kod pojedinih IMT vrijednosti bilo više podjednako izmjerenih.



Slika 20. Očekivano povećanje vrijednosti IMT-a ovisno o dobi

IMT – debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija, CB – karotidna bifurkacija, ACI– unutarnja karotidna arterija

Tablica 10. Raspodjela zadebljanja stijenke desne u odnosu na lijevu ACC

	N	Aritmetička sredina (mm)	SD (mm)	Min (mm)	Max (mm)	Centile (mm)			P
						25.	Median	75.	
IMT ACC desno	100	0,704	0,11	0,50	1,16	0,63	0,70	0,760	0,515
IMT ACC lijevo	100	0,707	0,10	0,50	0,93	0,63	0,70	0,790	

IMT– debljina intima – medije, ACC – zajednička karotidna arterija

Prosječne vrijednosti IMT-a ACC lijevo (0,707 mm) veće su u odnosu na IMT ACC desno (0,704 mm), bez statistički značajne razlike ($P = 0,515$), što je prikazano u tablici 10.

Tablica 11. Promjene IMT-a ACC s obzirom na dobne skupine

	Dobne skupine (godine)	N	Aritmetička sredina (mm)	SD (mm)	Min (mm)	Max (mm)	Centile (mm)			P
							25.	Medijan	75.	
IMT ACC desno	<40	21	0,600	0,083	0,500	0,760	0,515	0,600	0,645	<0,001
	41-50	24	0,661	0,071	0,560	0,830	0,600	0,630	0,700	
	51-60	37	0,754	0,070	0,600	0,900	0,700	0,760	0,815	
	≥61	18	0,781	0,126	0,600	1,160	0,723	0,745	0,815	
IMT ACC lijevo	<40	21	0,591	0,075	0,500	0,730	0,530	0,600	0,630	<0,001
	41-50	24	0,675	0,065	0,600	0,830	0,630	0,660	0,700	
	51-60	37	0,745	0,073	0,600	0,860	0,700	0,730	0,800	
	≥61	18	0,806	0,077	0,660	0,930	0,753	0,800	0,860	

IMT– debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija

Raspodjela vrijednosti IMT-a desne i lijeve ACC prema dobi prikazana je u tablici 11. Može se ustvrditi da IMT raste s dobi, i to na obje ACC.

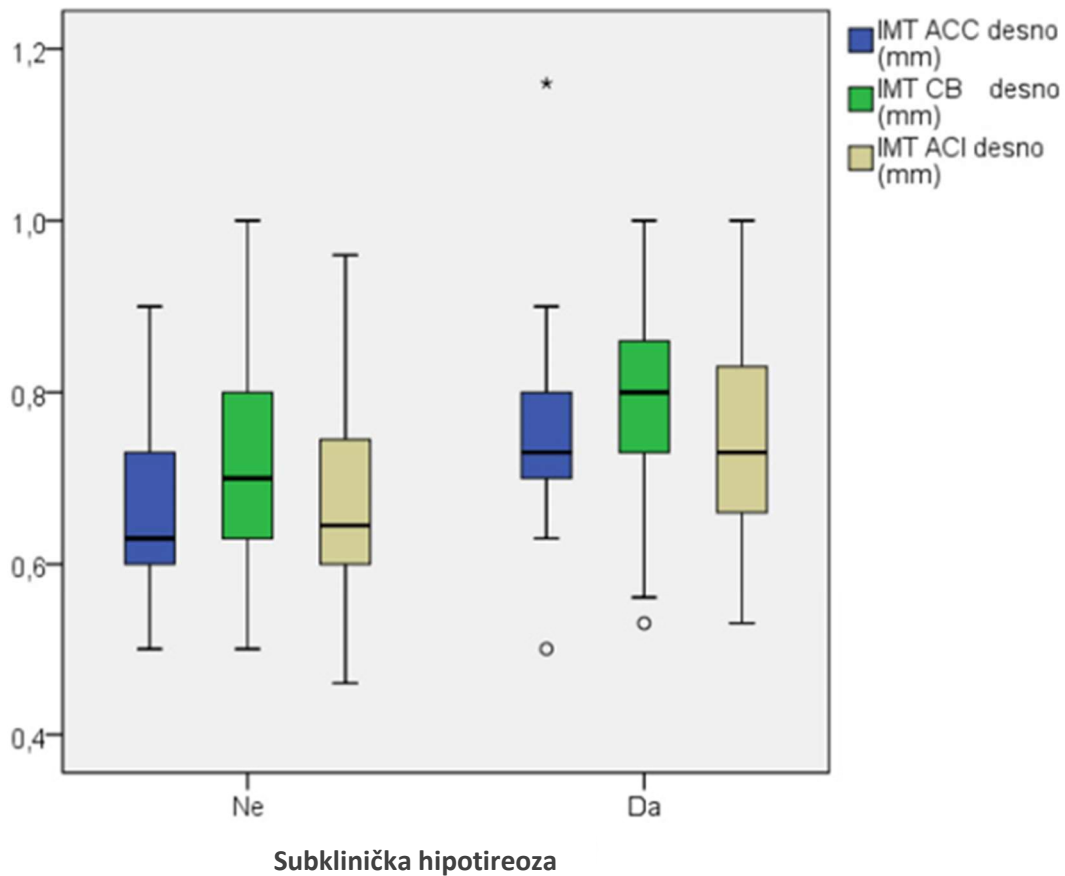
Tablica 12. Usporedba promatranih IMT vrijednosti pojedinih arterija s obzirom na vrijednost TSH > 4,9 mlU/L; Mann-Whitneyjev U-test

Subklinička hipotireoza (TSH > 4,9 mlU/L)		N	Aritmetička sredina (mm)	SD (mm)	Min (mm)	Max (mm)	Centile(mm)		
							25.	Medijan	75
IMT ACC desno	Ne	64	0,67	0,093	0,5	0,9	0,6	0,66	0,73
	Da	36	0,76	0,11	0,5	1,16	0,7	0,76	0,83
IMT CB desno	Ne	61	0,71	0,12	0,5	1	0,63	0,7	0,8
	Da	33	0,8	0,12	0,53	1	0,73	0,83	0,88
IMT ACI desno	Ne	63	0,68	0,11	0,46	0,96	0,6	0,7	0,76
	Da	33	0,79	0,23	0,53	1,9	0,66	0,76	0,85
IMT ACC lijevo	Ne	64	0,675	0,095	0,5	0,9	0,6	0,68	0,73
	Da	36	0,763	0,09	0,53	0,93	0,7	0,76	0,83
IMT CB lijevo	Ne	61	0,69	0,11	0,46	0,93	0,6	0,66	0,76
	Da	31	0,77	0,12	0,5	1,03	0,7	0,76	0,83
IMT ACI lijevo	Ne	62	0,66	0,1	0,46	0,93	0,6	0,66	0,73
	Da	32	0,72	0,11	0,46	0,9	0,64	0,76	0,8
PLAK CB desno	Ne	3	1,9	0,69	1,5	2,7	1,5	1,5	2,7
	Da	3	1,6	0,17	1,5	1,8	1,5	1,5	1,8
PLAK ACI desno	Ne	1	1,7		1,7	1,7			
	Da	3	1,63	0,23	1,5	1,9	1,5	1,5	1,9
PLAK CB lijevo	Ne	3	1,5	0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
	Da	5	1,62	0,16	1,5	1,8	1,5	1,5	1,8
PLAK ACI lijevo	Ne	2	1,5	0	1,5	1,5	1,13	1,5	1,25
	Da	4	1,56	0,12	1,5	1,73	1,5	1,5	1,67

	Mann-Whitney U	Z	P
IMT ACC desno (mm)	564	-4,25	<0,001
IMT CB desno (mm)	566,5	-3,50	<0,001
IMT ACI desno (mm)	645	-3,06	0,002
IMT ACC lijevo (mm)	572	-4,19	<0,001
IMT CB lijevo (mm)	575,5	-3,07	0,002
IMT ACI lijevo (mm)	586,5	-3,25	0,001
PLAK CB desno (mm)	4	-0,26	0,796
PLAK ACI desno (mm)	1	-0,47	0,637
PLAK CB lijevo (mm)	4,5	-1,18	0,237
PLAK ACI lijevo (mm)	3	-0,71	0,480

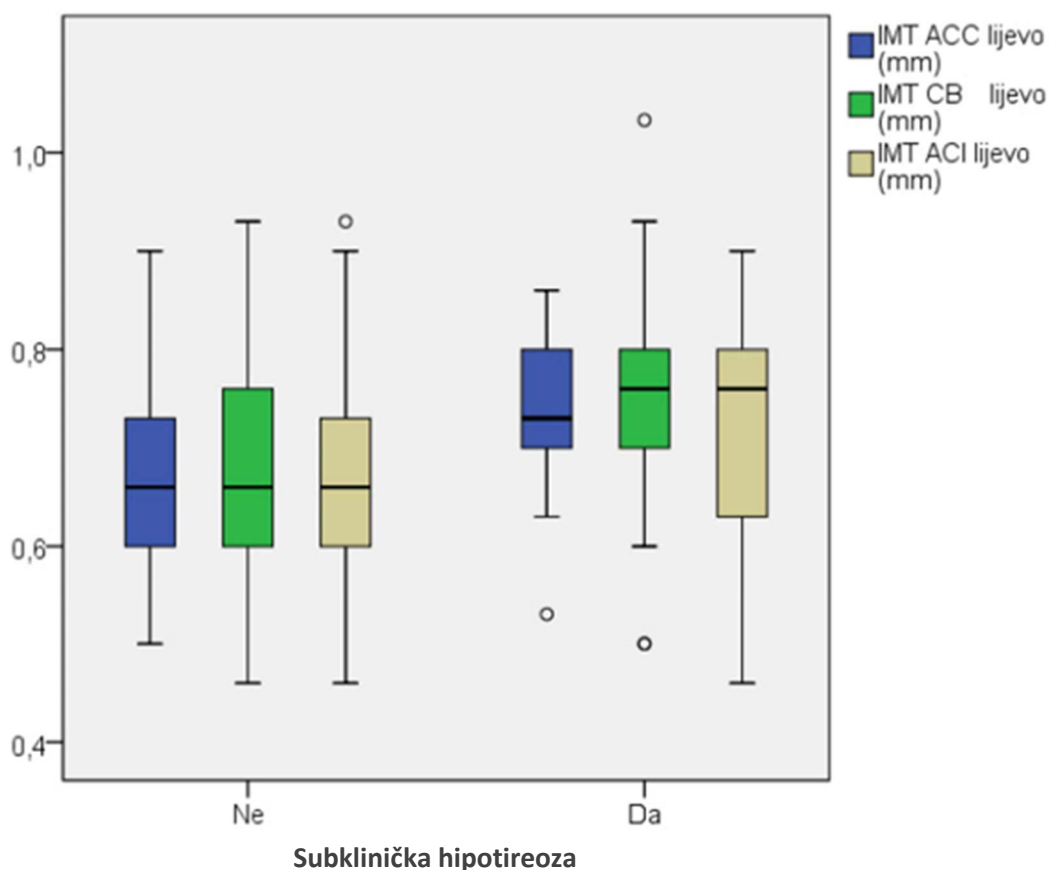
IMT – debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija, CB – karotidna bifurkacija, ACI – unutarnja karotidna arterija

Usporedba promatranih IMT vrijednosti pojedinih segmenata arterija s obzirom na vrijednost TSH > 4,9 mIU/L prikazane su u tablici 12. Ispitanice sa subkliničkom hipotireozom imaju značajno veće vrijednosti IMT-a u ACC, CB i ACI obostrano, dok razlike vrijednosti debljine plaka nisu bile statistički značajne s obzirom na malen broj plakova. Sve značajne razlike prikazane su grafički na slikama 21. i 22.



Slika 21. Značajne razlike u IMT-u ACC, CB i ACI desno s obzirom na vrijednost TSH > 4,9 mIU/L

IMT – debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija, CB – karotidna bifurkacija, ACI – unutarnja karotidna arterija



Slika 22. Značajne razlike u IMT-u ACC, CB i ACI lijevo obzirom na vrijednost TSH > 4,9 mIU/L

IMT – debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija, CB – karotidna bifurkacija, ACI – unutarnja karotidna arterija

Tablica 13. Usporedba IMT-a ACC kod ispitanica s vrijednostima TSH > 4,9 mIU/L u odnosu na dostupne literaturne podatke; neovisni t-test

	Subklinička hipotireoza TSH > 4,9 mIU/L N = 36	Podatci iz literature za populaciju bez rizika (Touboul i sur. 2009) N = 1050	P vrijednost
	Aritmetička sredina ± SD (mm)	Aritmetička sredina ± SD (mm)	
IMT ACC desno	0,764 ± 0,110	0,685 ± 0,128	<0,001
IMT ACC lijevo	0,763 ± 0,090	0,706 ± 0,124	<0,001

IMT– debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija

Tablica 14. Usporedba IMT-a ACC kod ispitanica s vrijednostima TSH $\leq 4,9$ u odnosu na dostupne literaturne podatke; neovisni t-test

	Bez subkliničke hipotireoze N = 64	Podatci iz literature za populaciju bez rizika (Touboul i sur. 2009) N = 1050	P vrijednost
	Aritmetička sredina \pm SD (mm)	Aritmetička sredina \pm SD (mm)	
IMT ACC desno	0,670 \pm 0,093	0,685 \pm 0,128	0,356
IMT ACC lijevo	0,675 \pm 0,095	0,706 \pm 0,124	0,051

IMT– debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija

Usporedba IMT-a ACC kod ispitanica s vrijednostima TSH $> 4,9$ mIU/L u odnosu na dostupne literaturne podatke prikazana je u tablici 13. Ispitanice sa subkliničkom hipotireozom imale su značajno veće vrijednosti IMT-a ACC u odnosu na podatke populacije bez rizika dobivene iz literature (Touboul i sur. 2009). Taj podatak dobiva na važnosti kada se sagleda usporedba IMT-a ACC kod ispitanica bez hipotireoze u odnosu na referentnu populaciju iz literature koja nije bila statistički značajna (tablica 14).

Zaključno – ispitanice sa subkliničkom hipotireozom imale su značajno veće vrijednosti IMT-a ACC u odnosu na populaciju bez kardiovaskularnoga rizika.

Razlike u promatranim kategorijskim varijablama s obzirom na vrijednost TSH $> 4,9$ mIU/L prikazane su u tablici 15. Jedina značajna razlika bila je u učestalosti pozitivne obiteljske anamneze, koja je bila češća u skupini sa subkliničkom hipotireozom: P = 0,023.

Tablica 15. Razlike u promatranim kategorijskim varijablama s obzirom na vrijednost TSH > 4,9 mIU/L

		Subklinička hipotireoza (TSH > 4,9 mIU/L)				P vrijednost Fisherov egzaktni test
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Dobne skupine (godine)	<40	13	20,3	8	22,2	0,335
	41-50	19	29,7	5	13,9	
	51-60	21	32,8	16	44,4	
	≥61	11	17,2	7	19,4	
Alkohol	Ne	63	98,4	32	88,9	0,055
	Da	1	1,6	4	11,1	
Pušenje	Ne	55	85,9	31	86,1	0,999
	Da	9	14,1	5	13,9	
Pozitivna obiteljska anamneza	Ne	42	65,6	15	41,7	0,023
	Da	22	34,4	21	58,3	
Arterijska hipertenzija	Ne	45	70,3	21	58,3	0,273
	Da	19	29,7	15	41,7	
Menopauza	Ne	35	54,7	14	38,9	0,149
	Da	29	45,3	22	61,1	
Hormonska nadomjesna terapija	Ne	64	100,0	36	100,0	NA
	Da	0	0,0	0	0,0	
ACE inhibitori	Ne	55	85,9	31	86,1	0,999
	Da	9	14,1	5	13,9	
Blokatori Ca kanala.	Ne	60	93,8	30	83,3	0,161
	Da	4	6,3	6	16,7	
Beta-blokatori	Ne	55	85,9	26	72,2	0,114
	Da	9	14,1	10	27,8	
Antagonisti angiotenz. II	Ne	62	96,9	32	88,9	0,184
	Da	2	3,1	4	11,1	
Diuretici	Ne	60	93,8	30	83,3	0,161
	Da	4	6,3	6	16,7	
Analgetici	Ne	48	75,0	27	75,0	1,000
	Da	16	25,0	9	25,0	
IPP	Ne	62	96,9	32	88,9	0,184
	Da	2	3,1	4	11,1	
Suplementi (vitamini, minerali i sl.)	Ne	56	87,5	27	75,0	0,164
	Da	8	12,5	9	25,0	
Triptani	Ne	63	98,4	35	97,2	0,999
	Da	1	1,6	1	2,8	
Sedativi	Ne	59	92,2	36	100,0	0,156
	Da	5	7,8	0	0,0	
ASK	Ne	63	98,4	32	88,9	0,055
	Da	1	1,6	4	11,1	
Antidepresivi	Ne	62	96,9	35	97,2	0,999
	Da	2	3,1	1	2,8	
Ostali lijekovi	Ne	56	87,5	35	97,2	0,151
	Da	8	12,5	1	2,8	

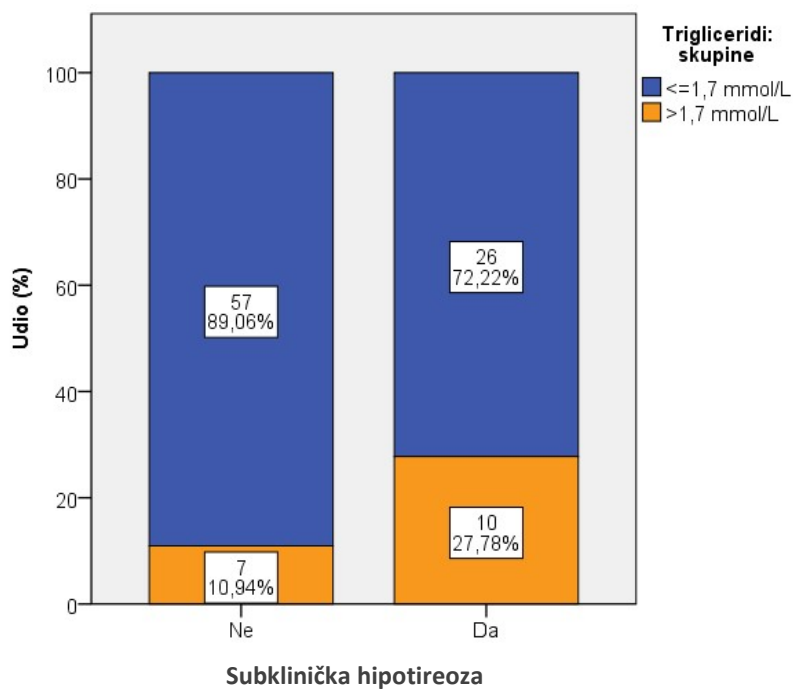
ACE – angiotenzin konvertirajućeg enzima, IPP – inhibitori protonske pumpe, ASK – acetilsalicilna kiselina

Tablica 16. Razlike u vrijednostima lipidograma s obzirom na vrijednost TSH > 4,9 mIU/L

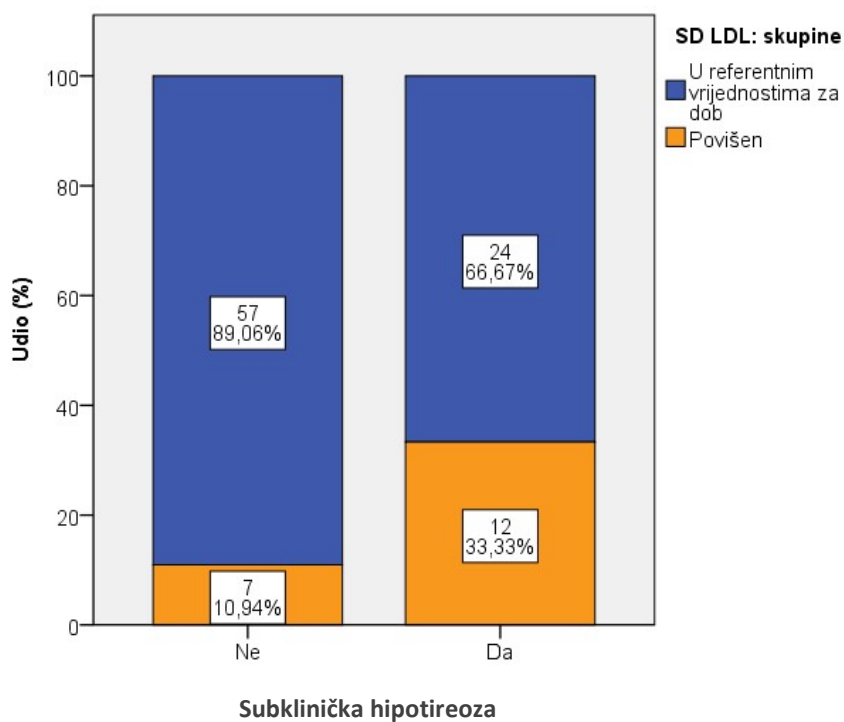
		Subklinička hipotireoza (TSH > 4,9 mIU/L)				P vrijednost Fisherov egzaktni test
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Kolesterol: skupine	≤5,0 mmol/L	17	26,60	6	16,70	0,326
	>5,0 mmol/L	47	73,40	30	83,30	
Trigliceridi: skupine	≤1,7 mmol/L	57	89,10	26	72,20	0,049
	>1,7 mmol/L	7	10,90	10	27,80	
HDL: skupine	≥1,2 mmol/L	55	85,90	33	91,70	0,529
	<1,2 mmol/L	9	14,10	3	8,30	
LDL: skupine	≤3 mmol/L	19	29,70	6	16,70	0,229
	>3 mmol/L	45	70,30	30	83,30	
sdLDL: skupine	u referentnim vrijednostima za dob povišen	57	89,10	24	66,70	0,008
		7	10,90	12	33,30	
LDL/HDL indeks: skupine	<3	51	79,70	25	69,40	0,330
	≥3	13	20,30	11	30,60	
Kolesterol/HDL indeks: skupine	<4,5	55	85,90	24	66,70	0,039
	≥4,5	9	14,10	12	33,30	
CRP: skupine	≤5,0 mg/L	59	92,19	32	88,89	0,719
	>5,0 mg/L	5	7,81	4	11,11	

HDL – lipoproteini visoke gustoće, LDL – lipoproteini niske gustoće, sdLDL – mali gusti LDL, CRP – C-reaktivni protein

Razlike u vrijednostima lipidograma s obzirom na vrijednost TSH > 4,9 mIU/L prikazane su u tablici 16. Ispitanice sa subkliničkom hipotireozom imale su značajno češće povećane vrijednosti triglicerida (27,8% naprema 10,9%; P = 0,049), povećani sdLDL (33,3% naprema 10,9%; P = 0,008) te omjer kolesterol/HDL (33,3% naprema 14,1%; P = 0,039). Značajne razlike u vrijednostima triglicerida i sdLDL-a prikazane su na slikama 23. i 24.



Slika 23. Razlike u vrijednostima triglicerida obzirom na vrijednost TSH > 4,9 mIU/L: Fisherov egzaktni test, P = 0,049



Slika 24. Razlike u vrijednostima sdLDL-a s obzirom na vrijednost TSH > 4,9 mIU/L: Fisherov egzaktni test, P = 0,008

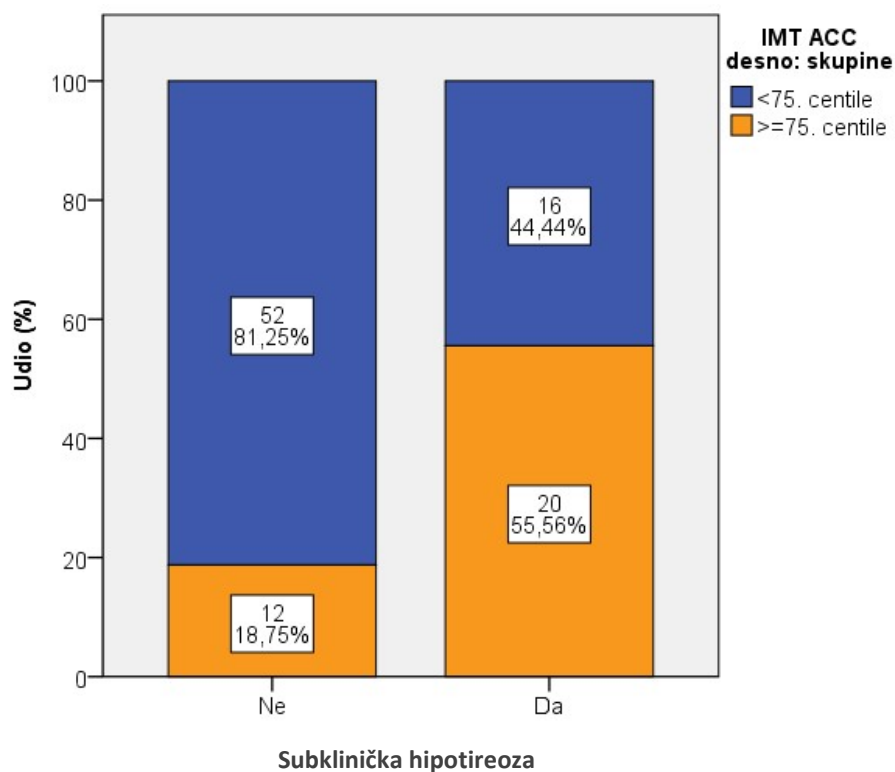
sdLDL – mali gusti LDL

Tablica 17. Razlike u vrijednostima IMT-a ACC, CB-a i ACI (lijevo i desno) i plaka s obzirom na vrijednosti TSH > 4,9 mlU/L

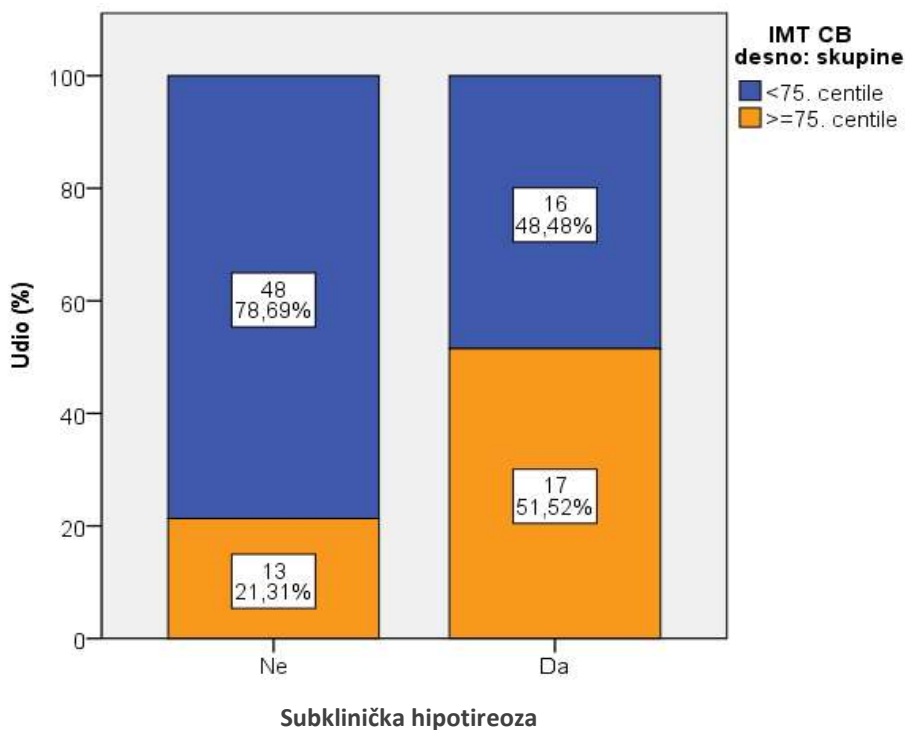
		Subklinička hipotireoza (TSH > 4,9 mlU/L)				P vrijednost Fisherov egzaktni test
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
IMT ACC desno: skupine	<75. centile	52	81,3	16	44,4	<0,001
	≥75. centile	12	18,8	20	55,6	
IMT CB desno: skupine	<75. centile	48	78,7	16	48,5	0,005
	≥75. centile	13	21,3	17	51,5	
IMT ACI desno: skupine	<75. centile	51	81,0	18	54,5	0,009
	≥75. centile	12	19,0	15	45,5	
IMT ACC lijevo: skupine	<75. centile	55	85,9	20	55,6	0,001
	≥75. centile	9	14,1	16	44,4	
IMT CB lijevo: skupine	<75. centile	50	82,0	19	61,3	0,042
	≥75. centile	11	18,0	12	38,7	
IMT ACI lijevo: skupine	<75. centile	52	83,9	14	43,8	<0,001
	≥75. centile	10	16,1	18	56,3	
Plak (zbirno)	Ne	58	90,6	27	75,0	0,045
	Da	6	9,4	9	25,0	

IMT– debljina intima – medije, ACC – zajednička karotidna arterija, CB – karotidna bifurkacija, ACI – unutarnja karotidna arterija

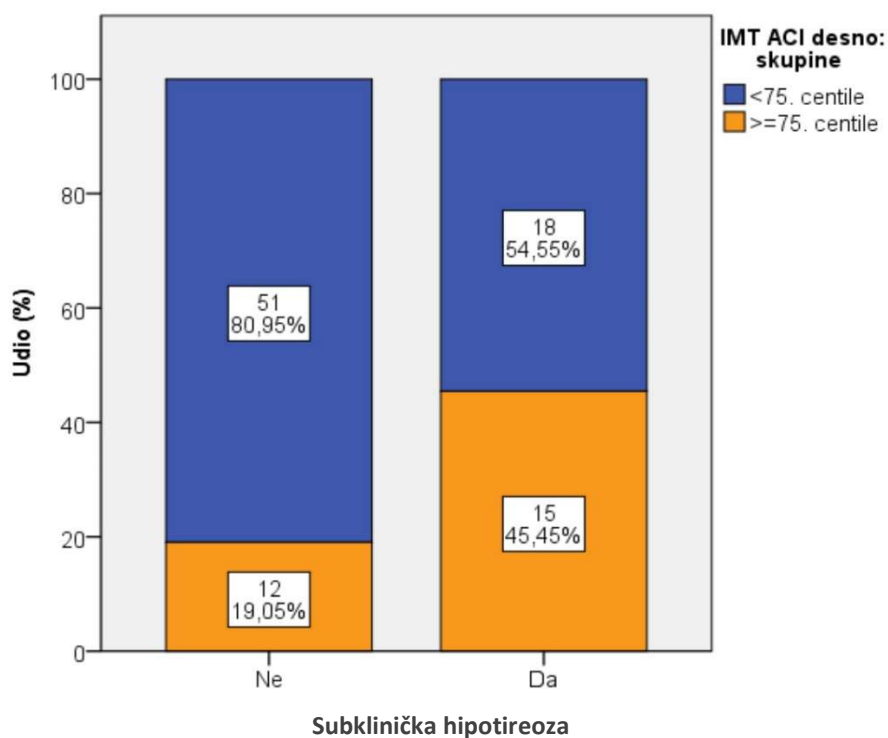
Tablica 17. prikazuje razlike u vrijednostima IMT-a ACC, CB-a i ACI (lijevo i desno) i plaka obzirom na vrijednosti TSH > 4,9 mlU/L. U skupini sa subkliničkom hipotireozom značajno su zadebljane stjenke svih promatranih arterija, te je značajno učestaliji plak (25,0% naprema 9,4%). Sve značajne vrijednosti prikazane su na slikama 25. do 31.



Slika 25. Razlike u vrijednostima IMT-a ACC desno s obzirom na vrijednosti TSH > 4,9 mIU/L:
Fisherov egzakti test, P < 0,001
IMT– debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija

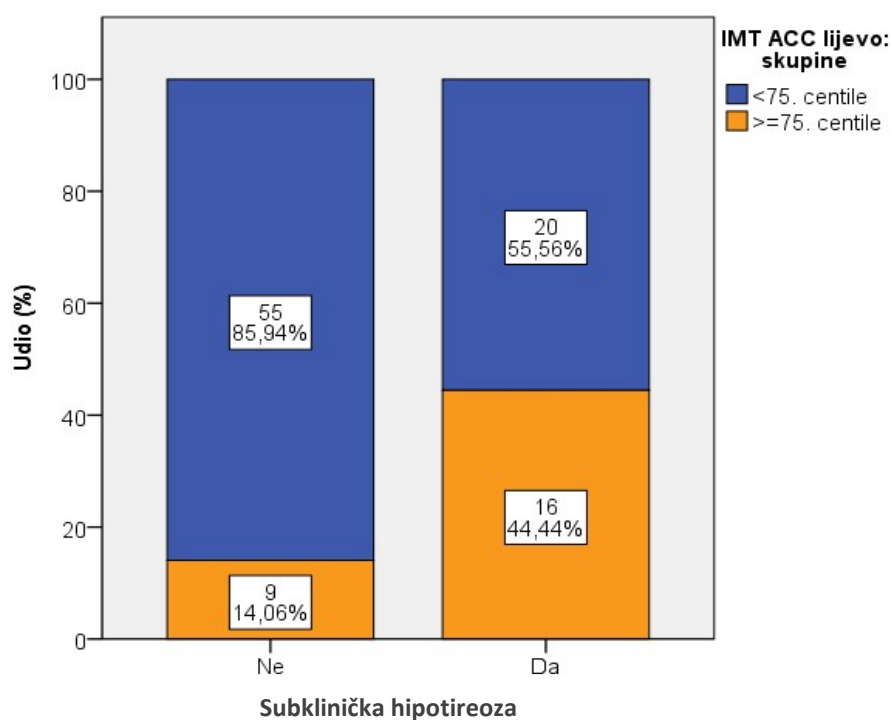


Slika 26. Razlike u vrijednostima IMT-a CB desno s obzirom na vrijednosti TSH > 4,9 mIU/L:
Fisherov egzakti test, P = 0,005
IMT– debljina intima-medije, CB – karotidna bifurkacija



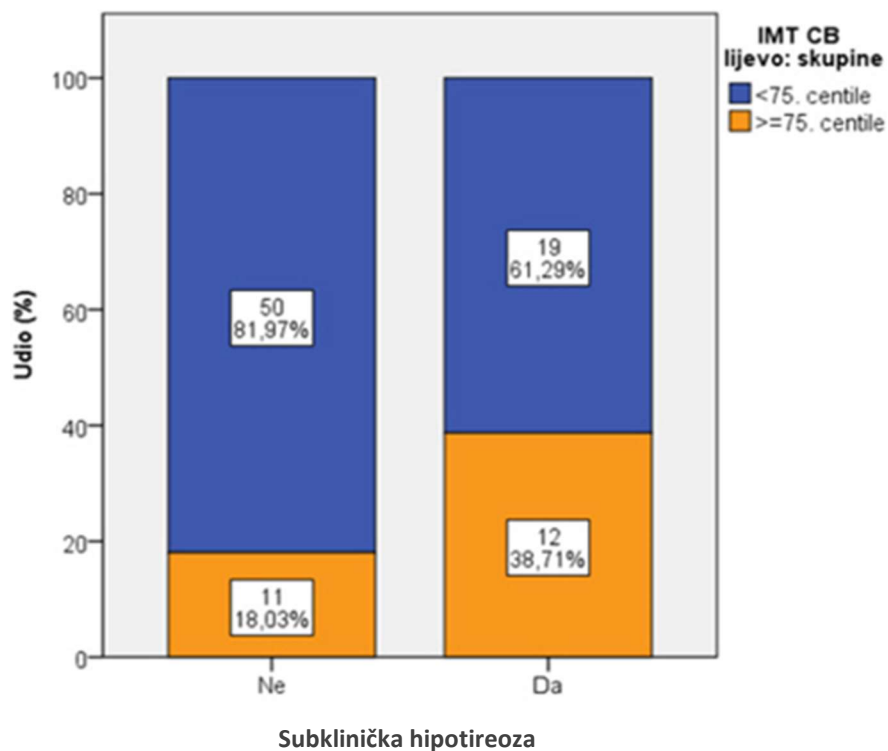
Slika 27. Razlike u vrijednostima IMT-a ACI desno s obzirom na vrijednosti TSH > 4,9 mlU/L:
Fisherov egzakti test, P = 0,009

IMT– debljina intima-medije, ACI – unutarnja karotidna arterija

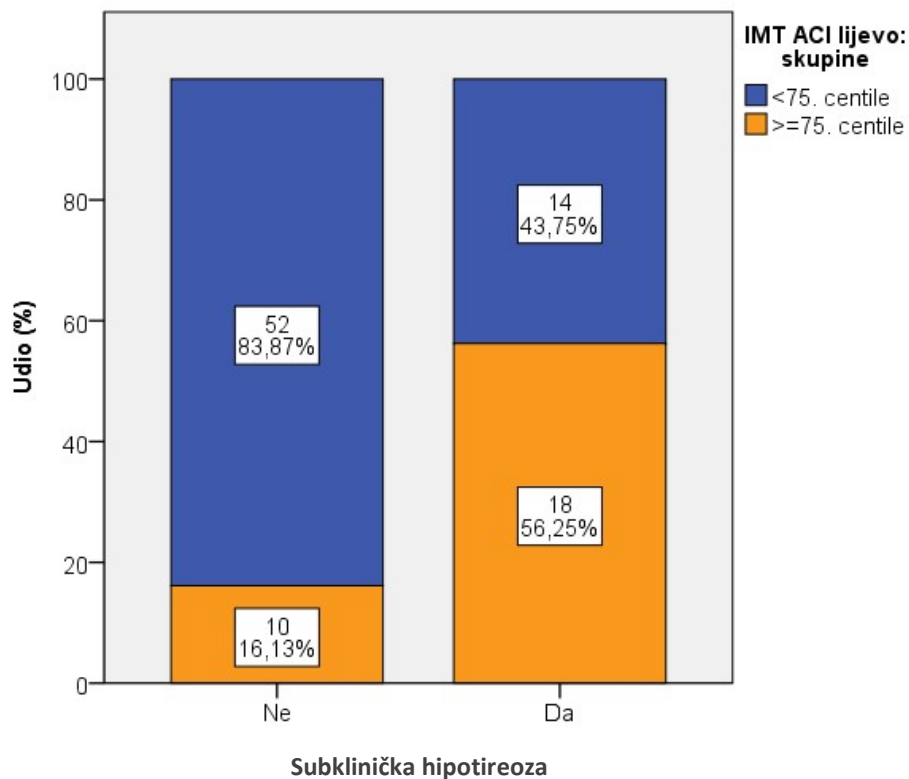


Slika 28. Razlike u vrijednostima IMT-a ACC lijevo s obzirom na vrijednosti TSH > 4,9 mlU/L:
Fisherov egzakti test, P = 0,001

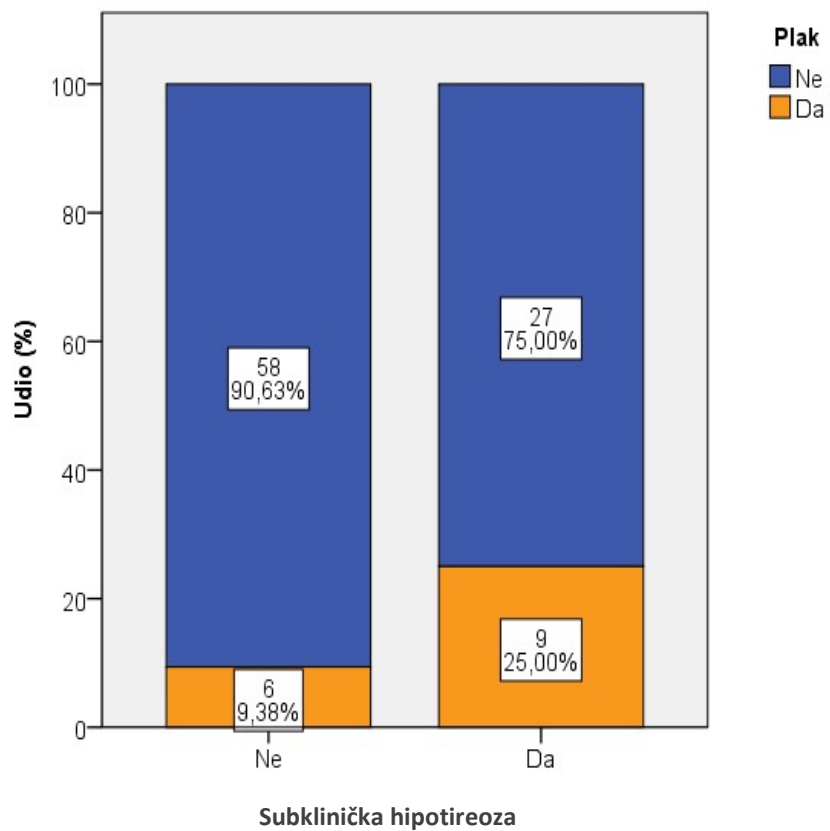
IMT– debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija



Slika 29. Razlike u vrijednostima IMT-a CB lijevo s obzirom na vrijednosti TSH > 4,9 mlU/L:
Fisherov egzakti test, P = 0,042
IMT– debljina intima-medije, CB – karotidna bifurkacija



Slika 30. Razlike u vrijednostima IMT-a ACI lijevo s obzirom na vrijednosti TSH > 4,9 mlU/L:
Fisherov egzakti test, P < 0,001
IMT– debljina intima-medije, ACI – unutarnja karotidna arterija



Slika 31. Razlike u raspodjeli plaka s obzirom na vrijednosti TSH >4,9 mIU/L: Fisherov egzaktni test, P = 0,045

Tablica 18. Spearmanovi korelacijski koeficijenti između vrijednosti TSH u odnosu na fT4, lipidogram i C-reaktivni protein na ukupnom uzorku te unutar pojedine dobne skupine

		Svi ispitanici	< 40 godina	41–50 godina	51–60 godina	≥ 61 godina
fT4 (pmol/L)	Korelacijski koeficijent	-0,421	-0,719	-0,187	-0,310	-0,589
	P	<0,001	<0,001	0,381	0,062	0,010
	N	100	21	24	37	18
Kolesterol (mmol/L)	Korelacijski koeficijent	0,154	0,102	-0,065	0,373	0,083
	P	0,125	0,659	0,761	0,023	0,744
	N	100	21	24	37	18
Trigliceridi (mmol/L)	Korelacijski koeficijent	0,189	0,330	-0,308	0,194	0,391
	P	0,060	0,144	0,143	0,250	0,108
	N	100	21	24	37	18
HDL (mmol/L)	Korelacijski koeficijent	-0,132	-0,300	0,140	-0,218	-0,241
	P	0,192	0,186	0,513	0,195	0,335
	N	100	21	24	37	18
LDL (mmol/L)	Korelacijski koeficijent	0,150	0,060	0,136	0,173	0,049
	P	0,136	0,797	0,526	0,305	0,848
	N	100	21	24	37	18
sdLDL (mmol/L)	Korelacijski koeficijent	0,208	0,100	-0,039	0,438	0,086
	P	0,038	0,666	0,856	0,007	0,735
	N	100	21	24	37	18
CRP (mg/L)	Korelacijski koeficijent	0,112	0,298	-0,130	-0,102	0,178
	P	0,269	0,189	0,545	0,548	0,481
	N	100	21	24	37	18

HDL– lipoproteini visoke gustoće, LDL – lipoproteini niske gustoće, sdLDL – mali gusti LDL, TSH – tireotropin, fT4– slobodni tiroksin, CRP – C-reaktivni protein

Spearmanovi korelacijski koeficijenti između vrijednosti TSH u odnosu na fT4, lipidogram i C-reaktivni protein na ukupnom uzorku te unutar pojedine dobne skupine prikazani su u tablici 18. Kod svih ispitanica značajna je srednje jaka negativna korelacija razine TSH s fT4, te slaba pozitivna korelacija sa sdLDL-om. Srednje jaka pozitivna korelacija s kolesterolom zabilježena je u dobnoj skupini od 51 do 60 godina, u kojoj je i srednje jaka pozitivna korelacija sa sdLDL-om.

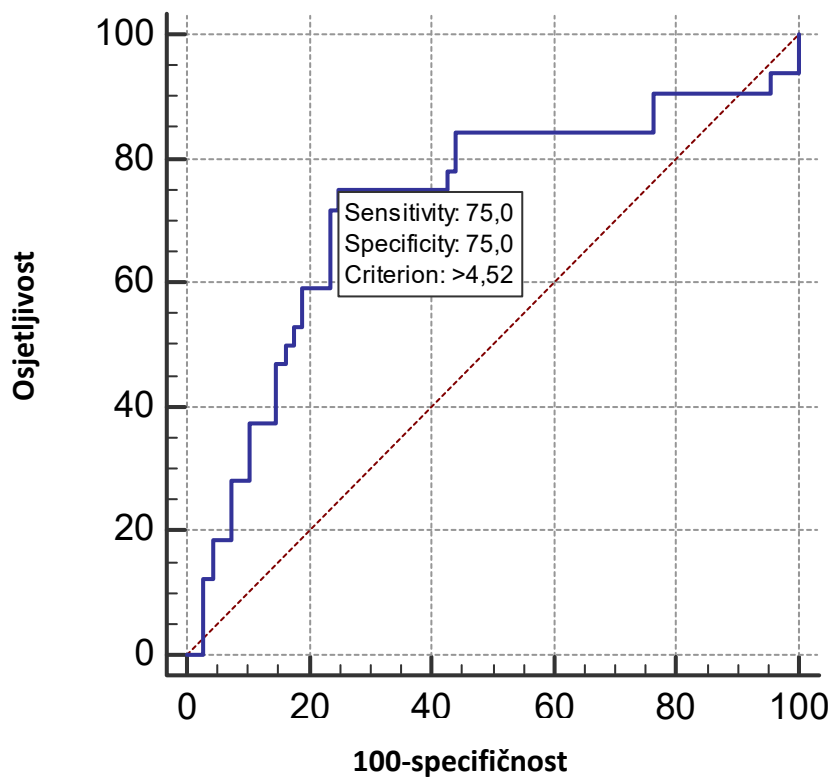
Tablica 19. Spearmanovi korelacijski koeficijenti između vrijednosti TSH u odnosu na IMT ACC, CB i ACI vrijednosti na ukupnom uzorku te unutar pojedine dobne skupine

		Svi ispitanici	< 40 godina	41–50 godina	51–60 godina	≥ 61 godina
IMT ACC desno (mm)	Korelacijski koeficijent	0,447	0,553	0,461	0,443	0,641
	P	<0,001	0,009	0,023	0,006	0,004
	N	100	21	24	37	18
IMT CB desno (mm)	Korelacijski koeficijent	0,416	0,436	0,400	0,531	0,236
	P	<0,001	0,048	0,053	0,001	0,397
	N	94	21	24	34	15
IMT ACI desno (mm)	Korelacijski koeficijent	0,327	0,460	0,452	0,332	0,355
	P	0,001	0,036	0,026	0,059	0,149
	N	96	21	24	33	18
IMT ACC lijevo (mm)	Korelacijski koeficijent	0,432	0,674	0,491	0,508	0,421
	P	<0,001	0,001	0,015	0,001	0,082
	N	100	21	24	37	18
IMT CB lijevo (mm)	Korelacijski koeficijent	0,361	0,344	0,470	0,450	0,362
	P	<0,001	0,127	0,024	0,007	0,224
	N	92	21	23	35	13
IMT ACI lijevo (mm)	Korelacijski koeficijent	0,396	0,398	0,373	0,491	0,219
	P	<0,001	0,074	0,080	0,003	0,414
	N	94	21	23	34	16

IMT– debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija, CB – karotidna bifurkacija, ACI – unutarnja karotidna arterija

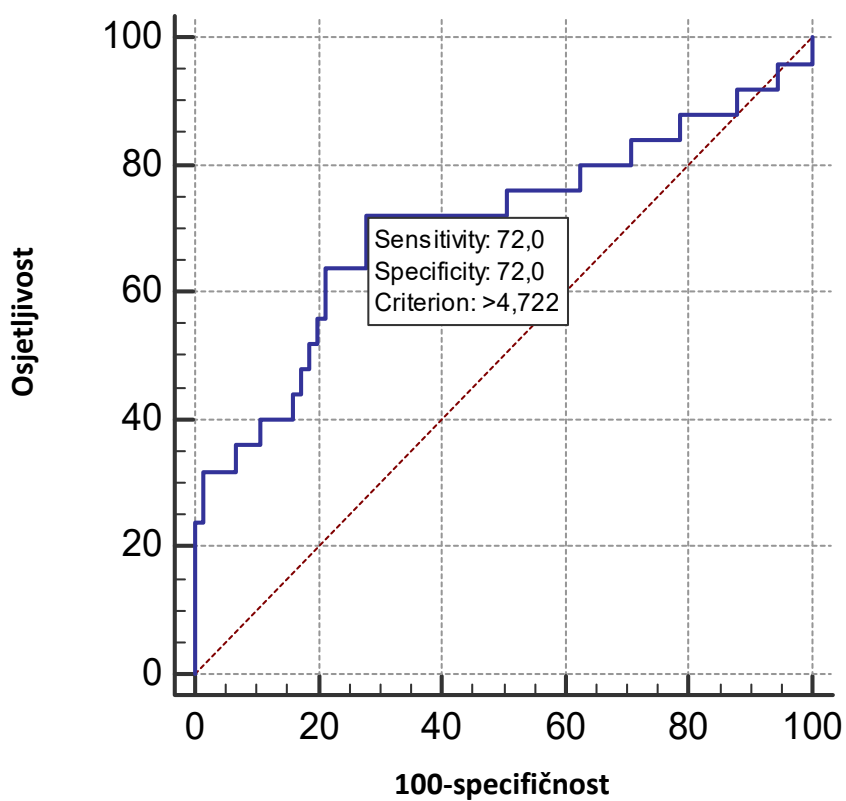
Spearmanovi korelacijski koeficijenti između vrijednosti TSH u odnosu na IMT ACC, CB i ACI vrijednosti na ukupnom uzorku te unutar pojedine dobne skupine prikazani su u tablici 19. Na ukupnom uzorku zabilježene su značajne srednje jake pozitivne korelacije TSH sa svim ispitivanim IMT vrijednostima, što znači da su veće vrijednosti TSH povezane s većim vrijednostima IMT-a.

Slike 32. do 37. prikazuju ROC krivulje vrijednosti TSH s obzirom na vrijednost IMT-a ≥ 75 . centili za svaki analizirani segment karotidne arterije desno i lijevo. Određene granične vrijednosti TSH koje upućuju na povećane IMT vrijednosti variraju od 4,52 mIU/L do 5,10 mIU/L i time dodatno potvrđuju da je korišten kriterij ($> 4,9$ mIU/L) klinički, ali i statistički ispravan.



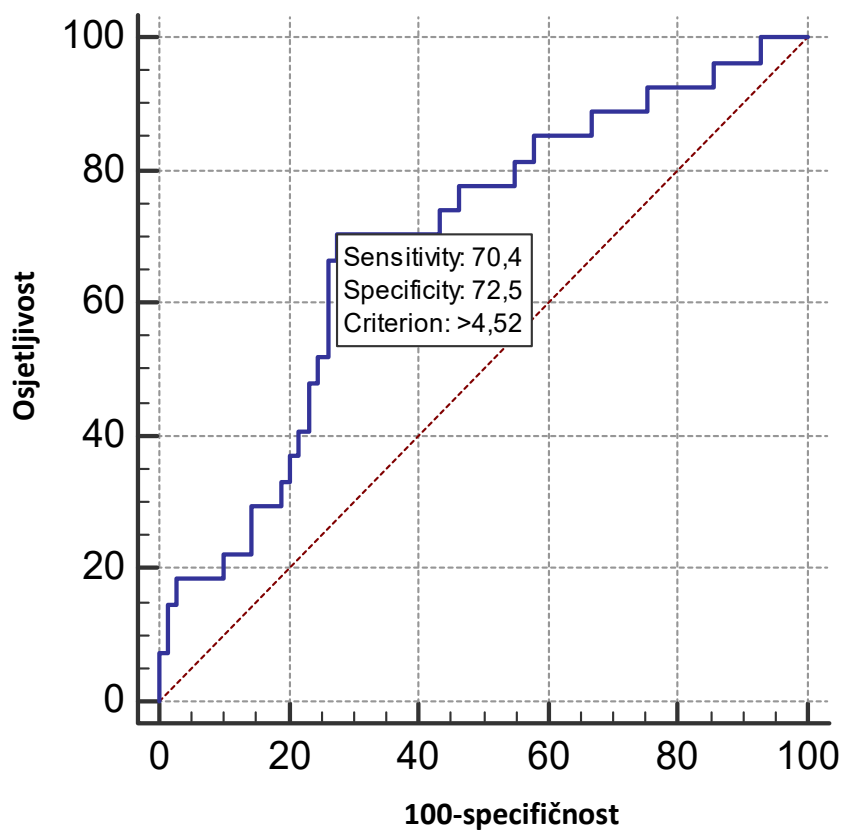
Površina pod krivuljom (AUC)	0,722
Standardna greška	0,0599
95% interval pouzdanosti	0,624 to 0,807
z statistika	3,713
Razina značajnosti P	0,0002
Youden indeks	
Youden index J	0,5
Povezani kriterij	>4,52
Osjetljivost	75
Specifičnost	75

Slika 32. ROC krivulja vrijednosti TSH s obzirom na vrijednost IMT-a \geq 75. centili: ACC desno
TSH – tireotropin, IMT – debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija



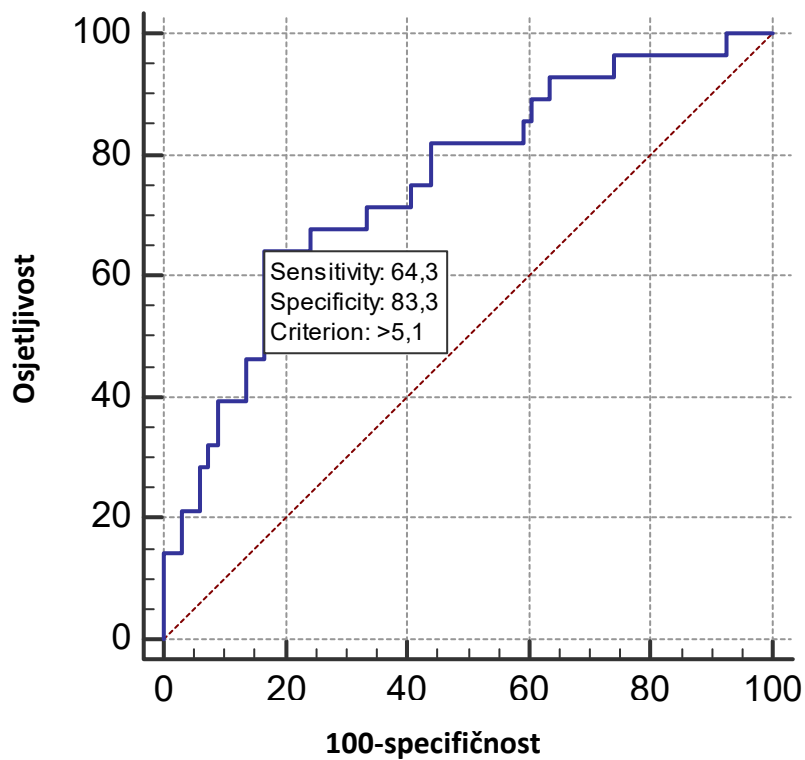
Površina pod krivuljom (AUC)	0,706
Standardna greška	0,0701
95% interval pouzdanosti	0,606 to 0,793
z statistika	2,932
Razina značajnosti P	0,0034
Youden indeks	
Youden index J	0,44
Povezani kriterij	>4,722
Osjetljivost	72
Specifičnost	72

Slika 33. ROC krivulja vrijednosti TSH s obzirom na vrijednost IMT-a ≥ 75 . centili: ACC lijevo
TSH – tireotropin, IMT– debljina intima-medije, ACC – zajednička karotidna arterija



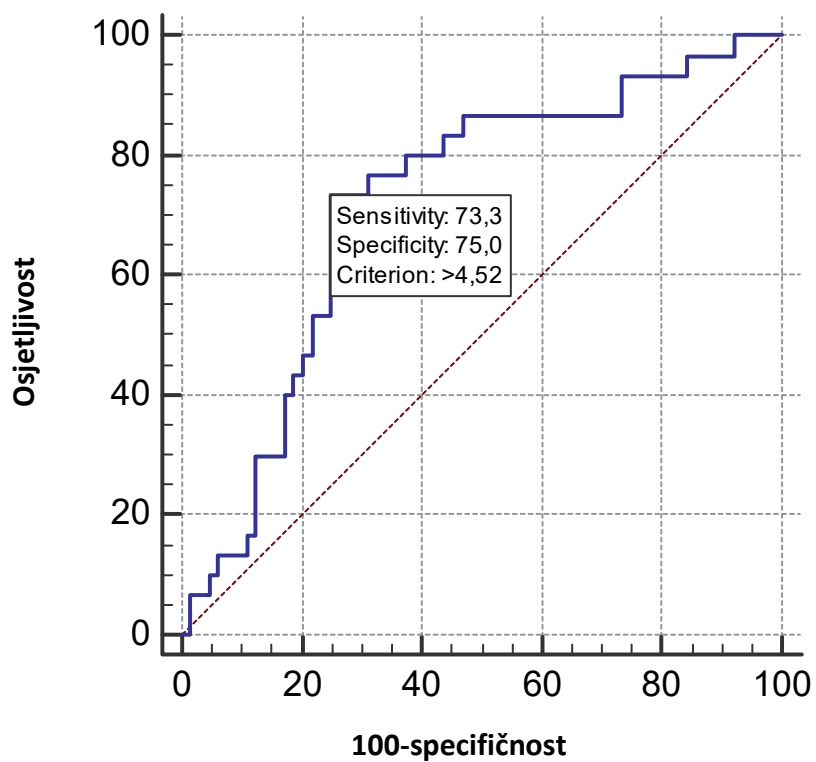
Površina pod krivuljom (AUC)	0,692
Standardna greška	0,0603
95% interval pouzdanosti	0,589 to 0,782
z statistika	3,183
Razina značajnosti P	0,0015
Youden indeks	
Youden index J	0,4283
Povezani kriterij	>4,52
Osjetljivost	70,37
Specifičnost	72,46

Slika 34. ROC krivulja vrijednosti TSH s obzirom na vrijednost IMT-a ≥ 75 . centili: ACI desno
TSH – tireotropin, IMT– debljina intima-medije, ACI – unutarnja karotidna arterija



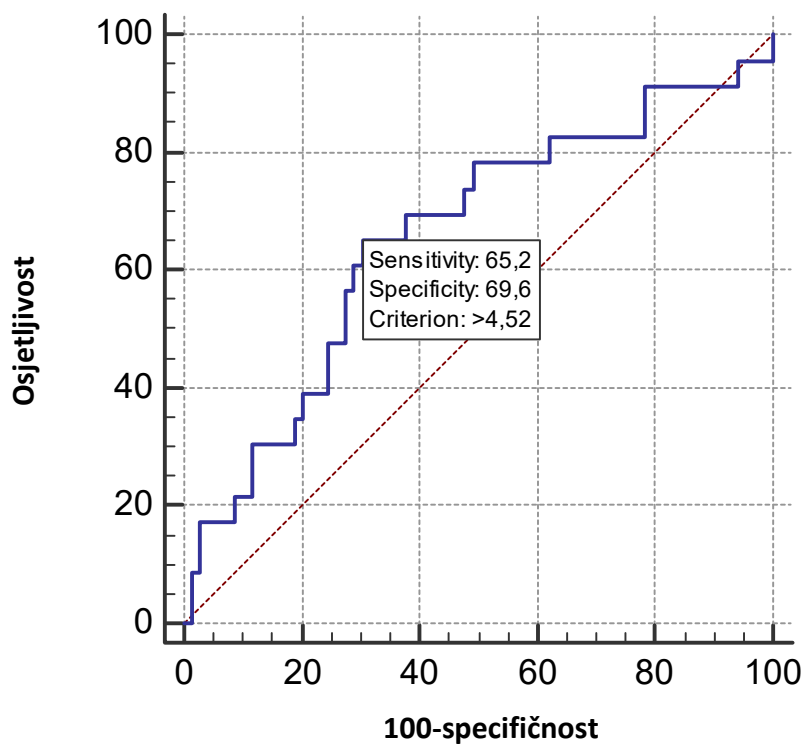
Površina pod krivuljom (AUC)	0,753
Standardna greška	0,0561
95% interval pouzdanosti	0,654 to 0,836
z statistika	4,517
Razina značajnosti P	<0,0001
Youden indeks	
Youden index J	0,4762
Povezani kriterij	>5,1
Osjetljivost	64,29
Specifičnost	83,33

Slika 35. ROC krivulja vrijednosti TSH s obzirom na vrijednost IMT-a ≥ 75 . centili: ACI lijevo
TSH– tireotropin, IMT– debljina intima-medije, ACI – unutarnja karotidna arterija



Površina pod krivuljom (AUC)	0,719
Standardna greška	0,0568
95% interval pouzdanosti	0,617 to 0,807
z statistika	3,862
Razina značajnosti P	0,0001
Youden indeks	
Youden index J	0,4833
Povezani kriterij	>4,52
Osjetljivost	73,33
Specifičnost	75

Slika 36. ROC krivulja vrijednosti TSH s obzirom na vrijednost IMT-a ≥ 75 . centili: CB desno
TSH – tireotropin, IMT– debljina intima-medije, CB – karotidna bifurkacija



Površina pod krivuljom (AUC)	0,656
Standardna greška	0,0696
95% interval pouzdanosti	0,550 to 0,752
z statistika	2,239
Razina značajnosti P	0,0251
Youden indeks	
Youden index J	0,3478
Povezani kriterij	>4,52
Osjetljivost	65,22
Specifičnost	69,57

Slika 37. ROC krivulja vrijednosti TSH s obzirom na vrijednost IMT-a ≥ 75 . centili: CB lijevo
TSH – tireotropin, IMT– debljina intima-medije, CB – karotidna bifurkacija

Tablica 20. Univarijatni i multivarijatni regresijski model predikcije većega IMT-a ACC

Predikcija IMT-a ACC	Univarijatna analiza		Multivarijatna linearna regresija*	
	Koeficijent korelacije	P	Standardizirani beta koeficijent	P
DOB (godine)	0,710	<0,001	0,444	0,001
Kolesterol (mmol/L)	0,435	<0,001	-0,704	0,069
Trigliceridi (mmol/L)	0,268	0,007	-0,002	0,983
HDL (mmol/L)	0,029	0,778		
LDL (mmol/L)	0,436	<0,001	1,370	0,018
sdLDL (mmol/L)	0,345	<0,001	-0,187	0,203
LDL/HDL indeks	0,318	0,001		
Kolesterol/HDL indeks	0,336	0,001	1,158	0,058
TSH (mIU/L)	0,460	<0,001	0,336	<0,001
fT4(pmol/L)	-0,037	0,713		
CRP (mg/L)	0,327	0,001	0,122	0,079
BMI (kg/m ²)	0,371	<0,001	0,082	0,293
Alkohol	0,255	0,010	0,000	0,996
Pušenje	-0,055	0,584		
Pozitivna obiteljska anamneza	0,087	0,388		
Arterijska hipertenzija	0,393	<0,001	-0,231	0,063
Menopauza	0,623	<0,001	0,029	0,800
ACE inhibitori	0,296	0,003	0,138	0,155
Blokatori Ca kanala.	0,227	0,023	0,104	0,215
Beta-blokatori	0,228	0,023	0,135	0,135
Antagonisti angiotenz. II	0,159	0,114		
Diuretici	0,344	<0,001	0,105	0,192
Analgetici	-0,104	0,303		
IPP	0,159	0,114		
Suplementi (vitamini, minerali i sl.)	0,126	0,213		
Triptani	-0,181	0,072		
Sedativi	0,076	0,450		
ASK	0,287	0,004	0,071	0,364
Antidepresivi	0,169	0,093		
Ostali lijekovi	-0,115	0,254		

* U multivarijatnom linearnom regresijskom modelu uključene su samo one prediktorske varijable koje su bile značajne univarijatno na razini $P < 0,05$; $r^2 = 70,5\%$, $P < 0,001$

HDL – lipoproteini visoke gustoće, LDL – lipoproteini niske gustoće, sdLDL – mali gusti LDL, TSH – tireotropin, fT4 – slobodni tiroksin, CRP – C-reaktivni protein, TT – tjelesna težina, TV – tjelesna visina, BMI – indeks tjelesne mase, ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućega enzima, IPP – inhibitori protonске pumpe, ASK – acetilsalicilna kiselina

Tablica 20. pokazuje predikciju prosječnih vrijednosti IMT-a desne i lijeve ACC univarijatnom i multivarijatnom regresijskom analizom. Na razini univarijantne analize pokazalo se značajnima 18 prediktorskih varijabli (dob, kolesterol, trigliceridi, LDL, sdLDL,

LDL/HDL indeks, TSH, CRP, BMI, alkohol, arterijska hipertenzija, menopauza, ACE inhibitori, blokatori Ca kanala, beta-blokatori, diuretici, ASK). Najjači koeficijent korelacije s IMT-om ACC bio je za dob ($r = 0,710$; $p < 0,001$). Sve značajne varijable pozitivno su korelirale s vrijednosti IMT-a ACC (prosječne vrijednosti obje ACC), što znači da je povećanje tih vrijednosti povezano s povećanjem IMT-a ACC. S obzirom na to da je ova analiza pokazala povezanost na univarijantnoj razini, u daljnjem je koraku načinjen multivarijantni regresijski model. Kao zavisna varijabla korištena je vrijednost IMT-a ACC, a kao prediktorske varijable u regresijskom modelu korištene su sve one koje su bile statistički značajne na univarijantnoj razini. S obzirom na to da je LDL ulazio u izračun LDL/HDL indeksa, kako ne bi došlo do redudancije u multivarijantnom modelu, korištena je samo vrijednost LDL-a. Multivarijantni regresijski model objašnjava 70,5% varijance zavisne varijable (IMT-a ACC) te je statistički značajan ($p < 0,001$). U modelu se tako izdvajaju značajni utjecaji triju prediktorskih varijabli koje su pozitivno povezane s povišenim vrijednostima IMT-a ACC: LDL (beta = 1,37; $p = 0,018$), dob (beta = 0,444; $p = 0,001$), TSH (beta = 0,336; $p < 0,001$), kontrolirano na utjecaj svih ostalih varijabli u modelu.

5. RASPRAVA

U ovom se istraživanju analizirao utjecaj hormona štitnjače na metabolizam masti i promjene na stijenama karotidne arterije, s pretpostavkom da je u subkliničkoj hipotireozu povećan rizik od obolijevanja od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti zbog utjecaja tireoidne disfunkcije na kardiovaskularne čimbenike rizika poput dislipidemije, povećane sklonosti LDL-a oksidaciji i abnormalne endotelne reaktivnosti.

Glavni rezultati ovoga istraživanja pokazali su da ispitanice sa subkliničkom hipotireozom razvijaju rane znakove subkliničke karotidne ateroskleroze u vidu zadebljanja karotidne stijenke (IMT), uz češću pojavu plaka u odnosu na kontrolnu (eutireoidnu) skupinu. Također su utvrđene značajne razlike u lipidnom statusu ispitanica sa subkliničkom hipotireozom koje imaju više serumske koncentracije triglicerida i aterogenih, sdLDL-a, kao i omjer kolesterol/HDL indeks.

5.1. Sociodemografska i klinička obilježja

U ovo je istraživanje bilo uključeno 100 ispitanica u dobi između 30 i 70 godina, koje su bile podijeljene u skupinu sa znacima subkliničke hipotireoze (N = 36) i kontrolnu (eutireoidnu) skupinu (N = 64). Prosječna dob svih ispitanica iznosila je $49,46 \pm 10,30$ godina (tablica 6.), u kontrolnoj (eutireoidnoj) skupini $48,67 \pm 10,05$ godina, a u skupini sa subkliničkom hipotireozom $50,85 \pm 10,74$ godine. Prema statističkim vrijednostima sociodemografskih kliničkih obilježja dobivenih iz rezultata istraživanja, može se ustvrditi da su ispitivane skupine bile ujednačene i prema dobi i indeksu tjelesne mase (tablica 4.).

Slični su rezultati objavljeni u istraživanju koje je analiziralo subkliničku hipotireozu i rizik od karotidne ateroskleroze u koje je bilo uključeno 99 ispitanika, 10 muškaraca i 89 žena, prosječne dobi $42,8 \pm 15$ godina, bez značajne razlike u godinama i indeksu tjelesne mase između skupine sa subkliničkom hipotireozom i eutireoidne skupine (Velkoska Nakova i sur. 2011). U istraživanju Luboshitzky i Herera također nije bilo razlika u dobi između ispitivanih skupina (Luboshitzky i Herer 2004). U Brazilskoj studiji, u kojoj je bilo uključeno 8623 ispitanika (ELSA-Brasil), koja je analizirala utjecaj subkliničke hipotireoze na karotidni IMT, medijan dobi iznosio je 50 godina. Skupina ispitanika sa subkliničkom hipotireozom bila je starije dobi i imala veći BMI u odnosu na kontrolnu skupinu (Peixoto de Miranda i sur. 2016).

U ovom se istraživanju 14% ispitanica izjasnilo kao pušači, tj. da puše barem jednu cigaretu tijekom najmanje pola godine ili apstiniraju manje od 30 dana. Dobro je poznato da je

pušenje značajan čimbenik rizika za aterosklerozu. Howard i suradnici objavili su da pušači imaju 50%, a bivši pušači 25% veću učestalost pogoršanja aterosklerotske bolesti karotidne arterije u odnosu na nepušače (Howard i sur. 1998), a u Framinghamskoj je studiji pokazano da je karotidna aterosklerotska bolest korelirala s ukupnim brojem popušanih cigareta (Wilson i sur. 1997). U Brazilskoj je studiji pak bila veća učestalost nepušača u skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom (Peixoto de Miranda i sur. 2016).

U ovom je istraživanju samo 5% ispitanica potvrdilo da konzumira alkohol, i na tako malom uzorku nisu nađene značajne razlike između ispitivanih skupina. Od ukupnoga broja ispitanica, 51% ih je u menopauzi, bez razlike između ispitivanih skupina ($P = 0,149$). Slični su rezultati objavljeni u istraživanju Velkoske Nakove i suradnika u kojem također nije bilo značajne razlike u trajanju menopauze kao i navikama između ispitivanih skupina (Velkoska Nakova i sur. 2011).

U ovom je istraživanju pozitivnu obiteljsku anamnezu kardiovaskularnih bolesti (definirana pozitivnom ako je ispitanica imala barem jednoga prvog rođaka s preboljelim moždanim ili srčanim udarom) imalo 43% ispitanica. Uočena je značajna razlika između ispitivanih skupina, uz češću pojavnost pozitivne obiteljske anamneze kardiovaskularnih bolesti u skupini sa subkliničkom hipotireozom ($P = 0,023$).

U ovom je istraživanju 34% ispitanica imalo arterijsku hipertenziju, bez značajne razlike između ispitivanih skupina ($P = 0,273$). Do sada je dokazano da je arterijska hipertenzija jedan od najznačajnijih čimbenika rizika za razvoj ateroskleroze i njezinih posljedica. Rezultati epidemiološke Framinghamske studije dokazali su povezanost arterijske hipertenzije i karotidne ateroskleroze (Wilson i sur. 1997). Gao i suradnici su, analizirajući osam opservacijskih studija, u metaanalizi objavili da je subklinička hipotireoza povezana s povišenim sistoličkim, ali ne i dijastoličkim tlakom (Gao i sur. 2013). Rezultati istraživanja koje su proveli Luboshitzky i Herer pokazali su da su u skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom više vrijednosti sistoličkoga ($P < 0,01$) i dijastoličkoga ($P < 0,001$) tlaka u odnosu na kontrolnu skupinu (Luboshitzky i sur. 2004). U istraživanju Velkoske Nakove i suradnika prosječni sistolički i dijastolički tlak bio je viši u skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom, bez statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu (eutireoidnu) skupinu ispitanika (Velkoska Nakova i sur. 2011).

S obzirom na to da je poznato da arterijska hipertenzija ima utjecaj na porast IMT-a, ujednačenost među skupinama u ovom istraživanju dobiva na važnosti.

U ovom je istraživanju konzumiranje lijekova koji mogu utjecati na lipidni i hormonski status štitne žlijezde bio isključujući kriterij. Ispitanice su najviše koristile analgetike (25%),

beta-blokatore (19%) te razne suplemente, poput vitamina i minerala (17%), bez razlika u pojedinim ispitivanim skupinama.

5.2. Subkliničke promjene karotidne arterije i IMT-a

Prve morfološke promjene u stijenci karotidne arterije mogu se vizualizirati uporabom B-mod ultrazvuka koji je među kliničarima rasprostranjen zbog visoke rezolucije, neinvazivnosti i jednostavnosti. Mjerenje IMT-a koristi se u kliničkim ispitivanjima kao surogatni marker ateroskleroze, a njegova primjena u istraživanjima zahtijeva standardiziranje metoda mjerenja i klasifikaciju ranih aterosklerotskih lezija. U ovom istraživanju korištene su standardizirane metode mjerenja IMT-a uporabom B-mod ultrazvuka, prema preporukama s posljednjega Mannheimskoga konsenzusa (Touboul i sur. 2012).

Prema tim preporukama mjerenje debljine intime-medije provodi se na zajedničkoj karotidnoj arteriji, njezinoj bifurkaciji i polazištu unutarne karotidne arterije s ciljem preciznoga određivanja rane faze ateroskleroze. U ovom istraživanju IMT je mjereno na sva tri navedena segmenta na udaljenom zidu karotidne arterije, na kojem je mjerenje preciznije zbog razlika impedancije tkiva.

Oko pitanja definiranja referentnih vrijednosti karotidnoga IMT-a postoje nesuglasice. Prema smjernicama iz ESH (engl. *European Society of Hypertension*) i ESC (engl. *European Society of Cardiology*) iz 2013. godine, karotidni IMT $> 0,9$ mm smatra se zadebljalim i markerom asimptomatskoga oštećenja organa (Mancia i sur. 2013). Po preporuci Radne skupine Američkoga društva za ehokardiografiju (ASE), vrijednosti IMT-a ≥ 75 . centile predstavljaju povećani kardiovaskularni rizik, vrijednosti od 25. do 75. centile prosječni i nepromijenjen kardiovaskularni rizik, dok se vrijednosti ≤ 25 . centile smatraju niskima i pokazuju kardiovaskularni rizik nižim od očekivanog. Postoje i drugi prijedlozi da se vrijednosti IMT-a ≥ 97.5 . centile prilagođene za dob definiraju kao abnormalne (Simova i sur. 2015).

Prvospomenutu „cut off“ vrijednost IMT-a $> 0,9$ mm u ovom je ispitivanju imao malen broj ispitanica ($< 10\%$) te nije korištena u daljoj interpretaciji, budući da je među ispitanicima bilo i onih mlađih od 40 godina, kao i onih bez kardiovaskularnih čimbenika rizika. Stoga su kao granične vrijednosti IMT-a korištene one veće i jednake 75. centili, koje predstavljaju zadebljanu stijenu. Za desnu ACC vrijednost IMT-a iznosila je 0,76 mm, a za lijevu 0,79 mm (tablica 6.).

Rezultati ovoga istraživanja pokazali su da su prosječne vrijednosti IMT-a ACC desno $0,704 \pm 0,109$ mm, dok su lijevo nešto veće i iznose $0,707 \pm 0,10$ mm, bez statistički značajne razlike ($P = 0,515$) (tablica 10.). U PARC studiji, u koju je bilo uključeno 5433 ispitanika sa i bez konvencionalnih kardiovaskularnih čimbenika rizika, s ciljem utvrđivanja referentnih vrijednosti IMT-a zajedničke karotidne arterije (ACC), također su uočene veće vrijednosti IMT-a na lijevoj u odnosu na desnu zajedničku karotidnu arteriju, sa statistički značajnom razlikom od $0,021$ mm (95% CI $0,014-0,027$), čime je naglašena važnost obostranoga mjerenja. Vjerojatno objašnjenje ove asimetrije leži u razlici smične napetosti kojoj su izložene prednja, odnosno stražnja stijenka. Stražnja stijenka lijeve ACC smještena je dublje u usporedbi s desnom, što podrazumijeva manji smični napor i stoga veće zadebljanje (Touboul i sur. 2009).

Također je uočen porast vrijednosti IMT-a s dobi i, prema rezultatima ovoga istraživanja, IMT na obje ACC u prosjeku raste za $0,065$ mm svakih 10 godina (slika 20., tablica 11.). I u PARC studiji također je uočen porast vrijednosti IMT-a na zajedničkoj karotidnoj arteriji svakih 10 godina za $0,049$ mm (Touboul i sur. 2009).

5.3. Subklinička hipotireoza, lipidni profil i CRP

Rezultati ovoga istraživanja pokazali su da od ukupnoga broja ispitanica njih 77% ima povišene vrijednosti kolesterola, 17% triglicerida, 75% LDL kolesterola, a 19% sdLDL-a. Snižene vrijednosti HDL-a imalo je 12% ispitanica, nepovoljni LDL/HDL omjer 24%, a nepovoljni kolesterol/HDL omjer 21% (tablica 7.).

Smatra se da su u osnovi patofiziološkoga procesa koji dovodi do hiperlipidemije i nakupljanja LDL kolesterola kod pacijenata s tireoidnom disfunkcijom, smanjenje broja i aktivnosti LDL receptora, što vodi k smanjenju katabolizma LDL kolesterola i njegovu nakupljanju u krvi uz veću izloženost oksidaciji, smanjenoj sekreciji kolesterola putem žuči uz smanjenu esterifikaciju, dok je hipertigliceridemija posljedica smanjene aktivnosti lipoproteinske lipaze, koja snižava razinu triglicerida hidrolizom lipoproteina obogaćenih trigliceridima i olakšavanjem prijenosa kolesterola iz tih lipoproteina u HDL kolesterol (Rizos i sur. 2011).

U ovom istraživanju za definiranje subkliničke hipotireoze kao donja granična vrijednost za TSH korištena je vrijednost od $4,9$ mU/L, dok je gornja vrijednost iznosila 10 mU/L, uz uredne vrijednosti fT4 ($9-19$ pmol/L). Tako je od ukupno 100 ispitanica, njih 36 zadovoljilo kriterije subkliničke hipotireoze. Oko definiranja graničnih vrijednosti TSH u subkliničkoj hipotireozi vodile su se polemike. U većini studija, kao donje granične vrijednosti

TSH koristile su se one između 4,5 i 5,0 mU/L, iako su neki autori snizili tu granicu na 2,5 i 3,0 mU/L (Gao i sur. 2013).

Uspoređujući grupu ispitanica sa subkličkom hipotireozom (36) u odnosu na kontrolnu (eutireoidnu) grupu (64), u ovom istraživanju mogu se ustvrditi razlike kvantitativnih vrijednosti kolesterol/HDL indeksa ($P = 0,049$), TSH ($P < 0,001$), fT4 ($P = 0,001$) i tjelesne težine ($P = 0,030$), koje su bile više u skupini ispitanica sa subkličkom hipotireozom uporabom Mann-Whitneyjeva U-testa (tablica 4.). Uporabom Fisherova testa u skupini ispitanica sa subkličkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu (eutireoidnu) skupinu utvrđene su značajno više serumske vrijednosti triglicerida (27,8% naprema 10,9%; $P = 0,049$), omjer kolesterol/HDL-a (33,3% naprema 14,1%; $P = 0,039$). Vrijednosti ukupnoga kolesterola, HDL-a, LDL-a, LDL/HDL indeksa i CRP-a nisu se razlikovale u ispitivanim skupinama (tablica 16.), što je slično rezultatima istraživanja Velkoske Nakove i suradnika u kojima je od 99 ispitanika njih 67 zadovoljilo kriterije subkličke hipotireoze (normalane vrijednosti fT4, povišene vrijednosti TSH: 4,2–20 mU/L) koji su imali značajno više vrijednosti triglicerida ($P = 0,016$), omjer kolesterol/HDL ($P = 0,037$) u odnosu na kontrolnu skupinu ($N = 30$), dok razlike vrijednosti ukupnoga kolesterola, HDL-a, LDL-a i omjer LDL/HDL nisu bile statistički značajne (Velkoska Nakova i sur. 2011).

U Brazilskoj studiji nađene su pak više vrijednosti ukupnoga kolesterola, triglicerida i CRP-a u skupni ispitanika sa subkličkom hipotireozom (Peixoto de Miranda i sur. 2016).

U istraživanju u kojem su bile uključene žene srednje dobi (57 žena sa subkličkom hipotireozom i 34 u kontrolnoj skupini) Luboshitzky i suradnici dokazali su povezanost subkličke hipotireoze s hipertenzijom, hipertrigliceridemijom i povišenim omjerom TC / HDL-C (Luboshitzky i sur. 2002). Tourner i suradnici objavili su rezultate u kojima su nađene povišene vrijednosti ukupnoga kolesterola ($P < 0,05$), LDL-a ($P < 0,05$) i triglicerida ($P < 0,001$) u skupini ispitanika sa subkličkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu, dok nije nađena značajna razlika u vrijednostima CRP-a, homocisteina, fibrinogena, HDL-a, apolipoproteina A-1, apolipoproteina B (Apo B), kao i inzulinske rezistencije između dvije promatrane skupine (Tourner i sur. 2008).

Canaris i suradnici pokazali su u Colorado studiji, u koju su bila uključena 25 862 ispitanika, pozitivnu povezanost TSH i dislipidemije, te da su osobe sa subkličkom hipotireozom imale značajno više vrijednosti ukupnoga kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida (Canaris i sur. 2000). U jednoj australskoj studiji, u koju su bile uključene 1423 žene, nađena je pozitivna korelacija između ukupnoga kolesterola i triglicerida sa serumskim TSH, ali nisu nađene značajne razlike u vrijednostima ukupnoga kolesterola, LDL-a,

triglicerida i HDL-a između pacijenta sa subkliničkom hipotireozom i eutireoidnih pacijenata (Bell i sur. 2007). Prospektivna EPIC-Norfolk studija, u koju su bila uključena 11 554 ispitanika, muškaraca i žena u dobi 45–79 godina, pokazala je povezanost između razine hormona štitnjače i kardiovaskularnih čimbenika rizika te da su kod žena sa subkliničkom hipotireozom povišene vrijednosti kolesterola, LDL-a i triglicerida, bez statistički značajne povezanosti s povećanim rizikom za buduće kardiovaskularne incidente (Boekholdt i sur. 2010).

Nasuprot tome, rezultati Rotterdamske studije, u koju je bilo uključeno 1149 žena, nisu pokazali da je ukupni kolesterol viši u skupini sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na eutireoidnu skupinu (Hak i sur. 2000). Slični su rezultati dobiveni i u Nagasaki studiji (ukupno 7564 ispitanika, od kojih 3374 muškaraca i 4190 žena), u kojoj nisu otkrivene značajne razlike u vrijednostima serumskoga kolesterola između ispitanika sa subkliničkom hipotireozom i eutireoidnim ispitanicima, a dokazana je povezanost subkliničke hipotireoza i prevalencije ishemijske srčane bolesti, neovisno o koronarnim čimbenicima rizika kao što su krvni tlak, BMI, ukupna razina kolesterola, pušenje, brzina sedimentacije eritrocita, kao i prisutnosti šećerne bolesti (Imaizumi i sur. 2004).

5.4. Subklinička hipotireoza i mali gusti LDL (sdLDL)

Iako se LDL kolesterol smatra važnim markerom ateroskleroze, kod mnogih bolesnika kod kojih dolazi do kliničke manifestacije aterosklerotske bolesti, kao što su kardiovaskularne (npr. koronarna bolest) i cerebrovaskularne bolesti (npr. CVI), mogu se naći normalne ili niže vrijednosti LDL kolesterola. To se može objasniti fizičko-kemijskim svojstvima LDL kolesterola, posebno njegovom komponentom – sdLDL-om, za koji se smatra da ima posebno aterogena svojstva. Tako su prospektivne studije uočile povezanost sdLDL-a s povećanim rizikom razvoja kardiovaskularnih bolesti, što se pripisuje njegovoj gustoći, boljoj sposobnosti penetracije u stijenku arterije i smanjenom afinitetu za LDL receptore, uz produženo poluvrijeme života u plazmi, te manjoj rezistenciji na oksidacijski stres (Hirano i sur. 2003).

Limitiran je broj studija koje su istraživale utjecaj hormona štitnjače na podtipove LDL čestica. U većini prethodnih studija mjerenja sdLDL-a temeljila su se na metodama poput gel-elektroforeze u gradijentu gustoće, nuklearne magnetske rezonantne spektroskopije i analitičkog ultracentrifugiranja, koje su zahtijevale vrijeme, specijalizirane vještine i opremu. Tek se posljednjih godina razvila direktna metoda za kvantifikaciju sdLDL-a, uporabom modificiranoga fotometrijskog postupka koji je komercijalno dostupan, primjenjiv na

automatiziranim analizatorima, čime se vrijeme testiranja smanjilo na 10 minuta i postalo primjenjivo za uporabu u općoj kliničkoj praksi.

U ovom je istraživanju korištena upravo ova izravna metoda za određivanje vrijednosti sdLDL-a. Rezultati su pokazali povišene kvantitativne vrijednosti sdLDL-a ($P = 0,047$) u skupini ispitanica sa subkliničkom hipotireozom uporabom Mann-Whitneyjeva U-testa (tablica 4.). Također su utvrđene značajno više serumske vrijednosti sdLDL-a u skupini ispitanica sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu (eutireoidnu) skupinu (33,3% naprema 10,9%; $P = 0,008$) primjenom Fisherova testa (tablica 16.).

Rezultati studije koju su proveli Abbas i suradnici na 114 pacijenata, podijeljenih u skupinu sa novodijagnosticiranom hipotireozom (60 pacijenata, $TSH > 5\text{mU/L}$) i zdravu kontrolnu skupinu (54 pacijenta), pokazali su povezanost hipotireoidizma i sdLDL-a, uz povišene vrijednosti ApoB i CRP-a. Također se pokazalo da postoji jaka povezanost između veličine LDL čestica i plazmatskih vrijednosti triglicerida, neovisno o tireoidnom statusu (Abbas i sur. 2008). Također je dokazano da se oksidabilnost LDL-C povećava u hipotireoidizmu (Diekman i sur. 1998).

Međutim, Roscini i suradnici koji su proučavali utjecaj hipotireoze na 50 žena u menopoauzi nisu pronašli značajnu razliku u veličini LDL čestica mjerenih gel-elektroforezom u gradijentu gustoće, prije i nakon liječenja levotiroksinom (Roscini i sur. 1999). Ozcan i suradnici pokazali su da su vrijednosti sdLDL-a (mjerene taloženjem i centrifugiranjem) bile značajno niže u 84 žene s neliječenom subkliničkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu eutireoidnu skupinu, uz normaliziranje njihovih koncentracija uvođenjem supstitucijskoga liječenja (Ozcan i sur. 2005). U studiji u kojoj se za određivanje podtipova pojedinih lipida, uključujući i sdLDL, koristila NMR spektroskopija, nije dokazana povezanost hipotireoze i sdLDL-a (Pearce i sur. 2008).

5.5. Subklinička hipotireoza i IMT

Rezultati ovoga istraživanja pokazuju da ispitanice sa subkliničkom hipotireozom imaju značajno veće vrijednosti IMT-a ($IMT \geq 75.$ centile) na sva tri mjerena segmenta desne i lijeve karotidne arterije u odnosu na kontrolnu (eutireoidnu) skupinu, uz značajno učestaliju pojavu plaka u odnosu na kontrolnu skupinu (25,0% naprema 9,4%) (tablica 17., slike 25.–31.).

Srednje vrijednosti IMT-a ACC desno kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu skupinu iznosile su $0,76 \pm 0,11$ mm naprema $0,67 \pm 0,093$ mm, slično kao i vrijednosti IMT-a ACC lijevo koje su iznosile $0,763 \pm 0,09$ mm naprema $0,675 \pm 0,095$ mm.

Razlike vrijednosti debljine plaka nisu bile statistički značajne, s obzirom na malen broj evidentiranih plakova (tablica 12., slike 21. i 22.) 75. percentila za IMT na ACC u skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom iznosila je 0,83 mm, dok je u kontrolnoj skupini iznosila 0,73 mm (tablica 12.).

Velkoska i suradnici objavili su slične rezultate u istraživanju u kojem su prosječne vrijednosti IMT-a ACC u skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom bile značajno veće u odnosu na kontrolnu skupinu ($0,61 \pm 0,1$ mm naprema $0,56 \pm 0,1$ mm; $P = 0,034$), uz češću pojavu plaka u skupini sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu (10,1% naprema 3,3%) (Velkoska Nakova i sur. 2011).

Rezultati Brazilske studije također su pokazali više vrijednosti IMT-a u skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom. Medijan vrijednosti IMT-a iznosio je 0,60 mm (IQR = 0,53–0,70) u skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na 0,58 mm (IQR = 0,51–0,67). Vrijednost 75. percentile mjenenoga IMT-a u uzorku iznosila je 0,67 mm (Peixoto de Miranda i sur. 2016).

Vrijednosti IMT-a ACC kod ispitanica sa subkliničkom hipotireozom u ovom su istraživanju bile značajno veće u odnosu na one iz PARC studije, u ispitanika bez kardiovaskularnoga rizika (tablica 13.). Taj podatak dobiva na važnosti kada se sagleda usporedba IMT-a ACC kod eutireoidnih ispitanica, u odnosu na referentnu populaciju iz PARC studije, bez kardiovaskularnoga rizika, koja nije bila statistički značajna (tablica 14.). Time se potvrdila teza da ispitanice sa subkliničkom hipotireozom imaju značajno veće vrijednosti IMT-a ACC u odnosu na populaciju bez kardiovaskularnoga rizika.

Nagasaki i suradnici također su dokazali da pacijenti s hipotireozom imaju više vrijednosti karotidnoga IMT-a ($0,635 \pm 0,018$ mm) nego kontrolna skupina ($0,559 \pm 0,021$ mm; $p < 0,005$), te da nakon primjene supstitucijskoga liječenja i postizanja eutireoze nakon godinu dana dolazi do signifikantnoga smanjenja debljine karotidnoga IMT-a ($0,552 \pm 0,015$ mm; $p < 0,0001$) (Nagasaki i sur. 2003).

U metaanalizi u kojoj su Gao i suradnici analizirali osam opservacijskih studija, s 3602 bolesnika, uočeno je povećanje karotidnoga IMT-a za 0,056 mm (95% CI 0,020, 0,092, $P = 0,002$) u skupini ispitanika sa subkliničkom hipotireozom u odnosu na eutireoidnu skupinu (Gao i sur. 2013). Aziz i suradnici objavili su metaanalizu koja je istraživala povezanost IMT-a i subkliničke hipotireoze te rezultate supstitucijskoga liječenja levotiroksinom. Pokazalo se da je karotidni IMT bio znatno veći među skupinom ispitanika sa subkliničkom hipotireozom ($N = 280$) u usporedbi s kontrolnom eutireoidnom skupinom ($N = 263$) na početku ispitivanja, te da terapija levotiroksinom u ispitanika sa subkliničkom hipotireozom značajno smanjuje

debljinu karotidnoga IMT-a i poboljšava lipidni profil uz modificiranje kardiovaskularnih čimbenika rizika (Aziz i sur. 2017). Rezultati studije koju su proveli Akkoca i suradnici pokazali su da postoji značajna razlika karotidnoga IMT-a između kontrolne (eutireoidne) i skupine pacijenata s kliničkom i subkliničkom hipotireozom te da klinička i subklinička hipotireoza rezultiraju ranim aterosklerotskim promjenama stijenki krvnih žila, a uvođenjem hormonske supstitucijske terapije dolazi do zaustavljanja ovih promjena (Akkoca i sur. 2014).

Rezultati ovoga istraživanja pokazali su pozitivnu povezanost TSH s vrijednostima IMT-a na svim analiziranim segmentima karotidne arterije (tablica 19.) i to tako da su ispitanice s višim vrijednostima TSH imale više vrijednosti karotidnoga IMT-a.

Za razliku od ovih rezultata, rezultati norveške Tromso studije, provedene na 2034 sudionika u dobi starijih od 24 godine (53% žena), nisu pokazali značajnu povezanost karotidnoga IMT-a i TSH (Jorde i sur. 2008). U talijanskoj studiji SardiNIA, koja je sprovedena na 5815 ispitanika na talijanskom otoku Sardiniji, u dobi od 14 do 102 godine, rezultati su pokazali da je IMT bio značajno povezan s dobi, spolom, pušenjem, LDL-om, HDL-om, pulsnom tlakom, pozitivnom obiteljskom anamnezom za arterijsku hipertenziju, šećernom bolešću i prethodnim kardiovaskularnim događajem ($p = 0,001$ ili niži, $R(2) = 0,47$), dok hormoni štitnjače nisu bili povezani s povećanim IMT-om ili prisutnošću plaka na karotidnoj arteriji (Delitala i sur. 2015).

Neke su studije objavile rezultate u kojima je pak nađena inverzna povezanost između vrijednosti TSH i prosječnoga IMT-a. U jednoj njemačkoj studiji (*Study of Health in Pomerania*), provedenoj na 2086 muškaraca i žena srednje dobi, ispitanici s nižim vrijednostima TSH ($< 0,03$ mIU/l) imali su više vrijednosti IMT-a u odnosu na ispitanike s višim vrijednostima TSH (Völzke i sur. 2004).

Dvije kineske studije također su našle inverznu povezanost između vrijednosti TSH i karotidnoga IMT-a, u kojima su ispitanici sa subkliničkom hipertirozom i nižim TSH imali više vrijednosti karotidnoga IMT-a. Tako su Feng i suradnici proveli istraživanje s ciljem procjene diskriminativne vrijednosti elastičnosti i debljine stijenke karotidne arterije korištenjem radiofrekvencijske sonografske analize signala na 180 bolesnica s Hashimotovim tireoiditisom, podijeljenih u tri skupine prema laboratorijskim vrijednostima: skupina A – hipertireoidna, skupina B – hipotireoidna, i skupina C – eutireoidna skupina. Rezultati su pokazali da su vrijednosti karotidnoga IMT-a bile znatno veće u skupini A (skupini sa hipertireozom) u odnosu na ostale skupine (Feng i sur. 2016).

Zhou i suradnici proveli su istraživanje na 2276 kineskih ispitanika starijih od 40 godina koji nisu bolovali od šećerne bolesti, analizirajući povezanost karotidnoga IMT-a s

disfunkcijom štitnjače. Serumske vrijednosti fT3 bile su obrnuto povezane s povišenim IMT-om kod odraslih osoba srednje i starije dobi neovisno o tradicionalnim čimbenicima rizika za aterosklerozu (Zhou i sur. 2016).

5.6. Prediktori subkliničkih promjena karotidne arterije

Rezultati dobiveni univarijantnom regresijskom analizom u ovom su istraživanju pokazali da su dob, kolesterol, trigliceridi, LDL, sdLDL, LDL/HDL indeks, TSH, CRP, BMI, alkohol, arterijska hipertenzija i menopauza pozitivno korelirali s prosječnim vrijednostima IMT-a na obje ACC te da je porast njihovih vrijednosti povezan s povećanjem IMT-a na zajedničkoj karotidnoj arteriji. Najjači koeficijent korelacije s IMT-om ACC bio je za dob ($r = 0,710$; $p < 0,001$). Multivarijantna regresijska analiza pokazala je da su LDL (beta = 1,37; $p = 0,018$), dob (beta = 0,444; $p = 0,001$) i TSH (beta = 0,336; $p < 0,001$) pozitivno povezani s povišenim vrijednostima IMT-a ACC i tako predstavljaju prediktore zadebljanoga IMT-a karotidnih arterija.

U studiji Velkoske Nakove i suradnika, TSH, trigliceridi i dijastolički arterijski tlak pokazali su se kao neovisni prediktori prosječnoga IMT-a, dok se fT4 pokazao neovisnim prediktorom maksimalnoga IMT-a. Takamura i suradnici, u studiji u koju je bilo uključeno 1772 ispitanika, multivarijantnom linearnom regresijskom analizom prilagođenom za dob i spol, pokazali su da je fT4 u značajnoj korelaciji s debljinom karotidnoga IMT-a (beta = -0,13, $p = 0,043$), a TSH s HDL-om (beta = -0,001, $p < 0,001$), HbA1c (beta = 0,04, $p = 0,021$) i debljinom karotidnoga IMT-a (beta = 0,29, $p = 0,001$), čime se pokazalo da je debljina karotidnoga IMT-a neovisno povezana s funkcijom štitnjače normalnoga referentnog raspona te da postoji porast kardiovaskularnoga rizika kod osoba s niskom normalnom funkcijom štitnjače (Takamura i sur. 2009).

Prema rezultatima ovoga, ali i drugih istraživanja, može se zaključiti da su dob, LDL kolesterol te smanjena funkcija štitne žlijezde važni prediktori za razvoj subkliničkih promjena karotidne arterije.

Naposljetku treba navesti kako je moguće ograničenje ovoga istraživanja činjenica da je provedeno na ispitanicama iz jednoga centra, te bi ubuduće trebalo provesti multicentrično istraživanje u koje bi se uključio još veći broj ispitanika s novootkrivenom, neliječenom subkliničkom hipotireozom. Također bi ih trebalo pratiti te ustvrditi eventualne promjene u lipidnom statusu, uključujući i mjerenje sdLDL-a, CRP-a, kao i promjene na karotidnim arterijama nakon uvođenja terapije levotiroksinom, u usporedbi s onima kojima terapija nije uvedena, te pratiti eventualni razvoj kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti kako bi se procijenio njihov rizik.

6. ZAKLJUČCI

1. Ovo je istraživanje potvrdilo hipotezu da ispitanice sa subkličkom hipotireozom imaju veće vrijednosti debljine intime medije (IMT-a) karotidne arterije, u odnosu na kontrolnu (eutireoidnu) skupinu. IMT se koristi kao pokazatelj ateroskleroze i za procjenu rizika cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti.
2. Utvrđeno je da vrijednosti IMT-a rastu s dobi u obje skupine ispitanica.
3. U skupini ispitanica sa subkličkom hipotireozom utvrđen je promijenjen lipidni status u odnosu na kontrolnu skupinu.
4. U skupini ispitanica sa subkličkom hipotireozom značajno su više vrijednosti triglicerida, kao i omjer kolesterol/HDL.
5. Značajno više vrijednosti serumskih koncentracija sdLDL-a nađene su u skupini sa subkličkom hipotireozom u odnosu na kontrolnu skupinu. Smatra se da sdLDL ima posebna aterogena svojstva zbog veće gustoće, bolje sposobnosti penetracije u stijenk u arterije, smanjen afinitet za LDL receptore uz produženo poluvrijeme života u plazmi i manju rezistenciju na oksidacijski stres.
6. Nisu nađene značajne razlike u vrijednostima kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i CRP-a između skupine ispitanica sa subkličkom hipotireozom i eutireoidne, kontrolne skupine.
7. Multivarijantnom regresijskom analizom dokazano je da su dob, LDL kolesterol i TSH glavni prediktori porasta karotidnoga IMT-a, kao znaka ranih, subkličkih aterosklerotskih promjena karotidne arterije.

Na temelju ovih rezultata može se zaključiti da je potreban probir, praćenja i eventualno liječenje osoba koje pokazuju rane, subkličke znakove disfunkcije štitne žlijezde, te je potrebno, uz konvencionalne čimbenike rizika, provesti mjerenje sdLDL-a koji ima posebno aterogena svojstva, s ciljem preveniranja kliničkih manifestacija karotidne ateroskleroze.

7. LITERATURA

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A (2007) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8 Suppl): 1–47.

Abbas JM, Chakraborty J, Akanji AO, Doi SA (2008) Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia. *Endocr J.* 55(2): 381–389.

Akkoca AN, Özdemir ZT, Özler GS, Karabulut L (2014) The evaluation of carotid intima thickness in clinical and subclinical hypothyroidism and effects of thyroid hormone treatment. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2(4): 59–63.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120(16): 1640–1645.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Zivin JA (2006) High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355: 549–559.

Anker GB, Lonning PE, Aakvaag A, Lien EA (1998) Thyroid function in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Scand J Clin Lab Invest* 58: 103–107.

Austin MA (2000) Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein, and the atherogenic lipoprotein phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2: 200–207.

Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM (1988) Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 260: 1917–1921.

Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD (1994) Characterization of low-density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. *Curr. Opin. Lipidol* 5: 395–403.

Austin MA, King MC, Viranizan KM, Krauss RM (1990) Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 82: 495–506.

Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, McNeely MJ, Edwards KL, Curb JD, Sharp DS (2000) Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and highdensity lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol* 86: 412–416.

Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW (2000) When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29: 399–415.

Aziz M, Kandimalla Y, Machavarapu A, Saxena A, Das S, Younus A, Nguyen M, Malik R, Anugula D, Latif MA, Humayun C, Khan IM, Adus A, Rasool A, Veledar E, Nasir K (2017) Effect of Thyroxin Treatment on Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) Reduction in Patients with Subclinical Hypothyroidism (SCH): a Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Atheroscler Thromb* 24(7): 643–659.

Bakić M (2007) Pathogenetic aspects of atherosclerosis. *Acta medica Mediane* 46(1): 25–29.

Baldassare D, Amato M, Bondioli A, Sirtori C, Tremoli E (2000) Carotid artery intima.media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factor. *Stroke* 31: 2426–2430.

Basaria S, Cooper DS (2004) Amiodarone and the thyroid. *AmJ Med* 118: 706–714.

Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, Donath S, Davis SR (2007) Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease-a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66: 548–556.

Berneis KK, Krauss RM (2002) Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 43: 1363–1379.

Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, Stern BJ, Kittner SJ (2008) Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke* 39(9): 2439–2443.

Biondi B, Klein I (2004) Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 24: 1–13.

Biondi B, Cooper DS (2008) The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 29(1): 76–131.

Bjornheded T, Babyi A, Bodjers G, Wiklund O (1996) Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an in vitro perfusion system. *Atherosclerosis* 123: 43–56.

Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, Ridker PM (2002) Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation* 106: 1930–1937.

Boden-Albala B, Cammack S, Chong J, Wang C, Wright C, Rundek T, Elkind MSV, Paik MC, Sacco RL (2008) Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care* 31(6): 1132–1137.

Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DCG, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT (2010) Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72: 404–410.

Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, Wolf PA, Wilson PWF (1999) Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 131(5): 352–355.

Brkljačić B (2010) *Vaskularni ultrazvuk*. Zagreb, Medicinska naklada.

Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIff B, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ (2011) Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *Stroke* 42: 420–463.

Burns DM (2003) Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 46(1): 11–29.

Campos H, Genest J, Blijlevens E, McNamara JR, Jenner JL, Ordovas JM, Wilson PW, Schaefer EJ (1992) Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arteriosclerosis* 12: 187–195.

Campos H, Roederer GO, Lussier-Cacan S, Davignon J, Krauss RM (1995) Predominance of large LDL and reduced HDL2 cholesterol in normolipidemic with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 1043–1048.

Campos H, Walsh BW, Judge H, Sacks FM (1997) Effect of estrogen on very low density lipoprotein and low density lipoprotein subclass metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3955–3963.

Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC (2000) The Colorado Thyroid Disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160: 526–534.

Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC (1997) Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med*. 12(9): 544–550.

Caplan LR (2009) *Caplan's stroke: A clinical approach*. Elsevier Health Sciences

Cappola AR, Ladenson PW (2003) Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88(6): 2438–2444.

Caraccio N, Ferranini E, Monzani F (2002) Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1533–1538.

Carmena R, Duriez P, Fruchart J-C (2004) Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 109 (23 Suppl 1): 2–7.

Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szkio M (1997) Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 146: 483–494.

Chan DC, Watts GF (2011) Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother* 12(1): 13–30.

Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E (1998) Atherogenic, low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur. Heart. J.* 19 (Suppl.): 24–30.

Chen CJ, Lee TH, Hsu HL, Tseng YC, Lin SK, Wang LJ, Wong YC (2004) Multi-slice CT angiography in diagnosing total versus near occlusions of the internal carotid artery: comparison with catheter angiography. *Stroke* 35: 83–85.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr., Jones DW, Matersn BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289(19): 2560–2572.

Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Muller B (2003) Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? Across-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 166: 379–386.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil AW, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 685–696.

Cooper DS (2001) Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 345(4): 260–265.

Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC (1984) L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 101(1): 18–24.

Coresh J, Kwiterovich Jr PO, Smith HH, Bachorik PS (1993) Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. *J Lipid Res* 34: 1687–1697.

Crouse JR, Parks JS, Schey HM, Kahl FR (1985) Studies of low density lipoprotein molecular weight in human beings with coronary artery disease. *J Lipid Res* 26: 566–574.

Cvjetko I, Kovačević M, Penović S, Ajduk M, Palenkić H, Erdelez L, Pinotić K, Škopljanač-Mačina A, Lovričević I, Petrunić M (2017) Guidelines for treatment of carotid artery stenosis. *Liječ Vjesn* 139: 51–55.

Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud B (2009) Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World J Gastroenterol* 15(23): 2834–2838.

Danzi S, Klein I (2003) Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens* 5(6): 513–520.

Davies KN, Humphrey PR (1993) Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 967–972.

Davis PJ, Davis PB (2002) Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 12: 459–466.

Dayan CM, Daniels GH (1996) Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 335: 99–107.

De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahime S, Faergeman O, Grahame I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechteme U, Silber S, Thomsen T, Wood D (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 24: 1601–1610.

Del Sol AI, Moons KGM, Hollander M, Hofman A, Koustaal PJ, Grobee DE, Breteler MM, Witteman JC, Bots ML (2001) Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam study. *Stroke* 32: 1532–1538.

Delitala AP, Filigheddu F, Orrù M, AlGhatrif M, Steri M, Pilia MG, Scuteri A, Lobina M, Piras MG, Delitala G, Lakatta EG, Schlessinger D, Cucca F (2015) No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metabolism Cardiovasc Dis* 25: 1104–1110.

Demarin V, Antić S (2013) Moždani udar i imunološke bolesti. U: *Prevenција ateroskleroze. Uloga imunoloških mehanizama. Zbornik radova sa Znanstvenog skupa održanog 24. travnja 2012. u Zagrebu. Zagreb. HAZU.*

Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A (2009) *Neurosonologija. Zagreb, Školska knjiga*

Di Bello V, Talini E, Delle Donne MG, Aghini-Lombardi F, Monzani F, La Carrubba S, Antonini-Canterin F, Dini FL, Di Salvo G, Carerj S, Marzilli M (2009) New echocardiographic techniques in the evaluation of left ventricular mechanics in subclinical thyroid dysfunction. *Echocardiography* 26(6): 711–719.

Diekman MJ, Harms MP, Endert E, Wieling W, Wiersinga WM (2001) Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 144: 339–346.

Diekman T, Diemacker PN, Kastelein JJP, Stalenhoeff AFH, Wiersinga WM (1998) Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1752–1775.

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ (2004) Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 331–337.

Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A (1996) European Stroke Prevention Study: 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143: 1–13.

Djuric T, Stankovic A, Koncar I, Radak D, Davidovic L, Alavantic D, Zivkovic M. (2011) Association of MMP-8 promoter gene polymorphisms with carotid atherosclerosis: preliminary study. *Atherosclerosis* 219(2): 673–678.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360(2): 129–139.

Duggal J, Singh S, Barasano CP, Arora R (2007) Cardiovascular risk with subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism: pathophysiology and management. *J Cardiometab Syndr* 2(3): 198–206.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ (2005) The metabolic syndrome. *Lancet* 365(9468): 1415–1428.

Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ, Connors CM, Miller KB, Kaplan MM (1983) Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 28: 971–975.

Eman RA (2016) Assessment of functional lung impairment in patients with thyroid disorders. *Egypt J Bronchol* 10:337–347.

Esdaille JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, Cote R, Grover SA, Fortin PR, Clarke AE, Senecal JL (2001) Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 44(10): 2331–2337.

European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1991) MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-20%) carotid stenosis. *Lancet* 337: 1235–1243.

Falk E (2006) Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 47(8Suppl): 7-12.

Faraci FM, Lentz SR (2004) Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke* 35(2): 345–347.

Fatourechi V (2009) Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clin Proc* 84(1): 65–71.

Feng X, Zhao L, Jiang J, Ma W, Shang X, Zhou Q, Zhang H, Yu S, Qi Y (2016) Discriminatory value of carotid artery elasticity changes for the evaluation of thyroid dysfunction in patients with hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 44: 298–304.

Fisher M (1951) Occlusion of the internal carotid artery. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 65: 346–377.

Fox CS, Polak JF, Chazaro I, Cupples LA, Wolf PA, D'Agostino RA, O'Donnell CJ (2003) Genetics and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women. Heritability of carotid intima-media thickness in the Framingham Heart Study. *Stroke* 34: 397–401.

Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kasowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Ž, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P (2008) The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 102(10 Suppl): 1-34.

Gao N, Zhang W, Zhang YZ, Yang Q, Chen SH (2013) Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *227*(1): 18–25.

Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM (1996) Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 276: 875–881.

Giannotti G, Landmesser U (2007) Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz* 32(7): 568–572.

Glass CK, Witztum JL (2001) Atherosclerosis. The road ahead. *Cell* 104: 503–516.

Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr., Sorlie P, Stone NJ, Wilson PWF (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. *Circulation* 129(25 Suppl 2): 49-73.

Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart, RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JVI, Pearson TA (2011) Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42(2): 517–584.

Goodman HM (2003) *Basic Medical Endocrinology*. Academic Press, London

Gray RS, Robbins DC, Wang W, Yeh JL, Fabsitz RR, Cowan LD, Welty TK, Lee ET, Krauss RM, Howard BV (1997) Relation of LDL size to the insulin resistance syndrome and coronary heart disease in American Indians. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 2713–2720.

Guerin M, Le Goff W, Lassel TS, Van Tol A, Steiner G, Chapman MJ (2001) Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL(1) and dense LDL in type 2 diabetes: impact of the degree of triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 282–288.

Guthikonda S, Haynes WG (2006) Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. *Herz* 32: 568–572.

Hackam DG, Anand SS (2003) Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. A critical review of the evidence. *JAMA* 290: 932–940.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341: 549–555.

Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC (2000) Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132: 270–278.

Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group (2004) Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 363: 1491–1502.

Haluska BA, Fathi R, Jefriess L, Leano R, Criler SG, Marwick TH (2004) Noninvasive test for arterial structure, function, and compliance: Do they identify risk or diagnose disease? *J Am Soc Echocardiogr* 17(2): 195–202.

Hancock SL, Cox RS, McDougall IR (1991) Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 325: 599–605.

Hansson GK (2005) Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 352(16): 1685–1695.

Hartong R, Wang N, Kurokawa R, Lazar MA, Glass CK, Apriletti, Dillmann WH (1994) Delineation of three different thyroid hormone-response elements in promoter of rat sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase gene. *J Biol Chem* 269: 13021–13029.

Held C, Sumner G, Sheridan P, McQueen M, Smith S, Dagenais G, Yusuf S, Lonn E (2008) Correlations between plasma homocysteine and folate concentrations and carotid atherosclerosis in high-risk individuals: baseline data from the Homocysteine and Atherosclerosis Reduction Trial (HART). *Vasc Med* 13(4): 245–253.

Hennerici M, Meairs S (2000) Imaging arterial wall disease. U: Bogousslavsky J, Aichner F (eds.) *Arterial wall disease and stroke prevention*. *Cerebrovasc Dis* 10 (suppl 5): 9–20.

Hirano T, Ito Y, Koba S, Toyoda M, Ikejiri A, Saegusa H, Yamazaki J, Yoshino G (2004) Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 558–563.

Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yoshino G (2003) A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. *J Lipid Res* 44(11): 2193–2201.

Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Mahrer PR, Sevanian A, Liu CR, Liu CH, Hwang J, Selzer RH, Azen SP, VEAPS Research Group (2002) Tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: the Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS). *Circulation* 106: 1453–1459.

Hoecks APG, Reneman RS (2001) Flow patterns and arterial wall dynamics. U: Hennerici MG, Meairs SP (eds.) *Cerebrovascular ultrasound*. Cambridge University Press 77–87.

Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke G (1993) Carotid intimal- medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC investigators. *Stroke* 24: 1297–1304.

Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF (1998) Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 29: 913–917.

Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis (http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis_2014.pdf; pristupljeno 18. V. 2018)

<http://www2.highlands.edu/academics/divisions/scipe/biology/faculty/harnden/2122/notes/cvbw.htm> (pristupljeno 18. V. 2018)

<http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/4907/Pleiotropni-ucinci-statina.html> (pristupljeno 18. V. 2018)

https://hr.wikipedia.org/wiki/C-reaktivni_protein (pristupljeno 18. V. 2018)

Hutchinson WL, Noble GE, Hawkins PN, Pepys MB (1994) The pentraxins, C-reactive protein and serum amyloid P component, are cleared and catabolized by hepatocytes in vivo. *J Clin Invest* 94: 1360–1366.

Ichiki T (2010) Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 52(3-4): 151–156.

Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K (2004) Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3365–3370.

Isozumi K (2004) Obesity as a risk factor for cerebrovascular disease. *Keio J Med* 53(1): 7–11.

Jameson JL, De Groot LJ (2010) *Endocrinology adult and pediatric*. Saunders, Philadelphia

Jausch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H (2013) Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44(3): 870–947.

Joakimsen O, Bonna KH, Mathiasen EB, Stensland-Bugge E, Amesen E (2000) Prediction of mortality by ultrasound screening of a general population for carotid stenosis. The Tromso Study. *Stroke* 31: 1871–1876.

Jorde R, Joakimsen O, Stensland E, Mathiesen EB (2008) Lack of significant association between intima-media thickness in the carotid artery and serum TSH level. The Tromsø Study. *Thyroid* 18: 21–25.

Junqueira LC i Carneiro J (2006) *Osnove histologije*. Zagreb, Školska knjiga.

Jurašić MJ (2008) Novi pristup neinvazivnom mjerenju elastičnosti karotidne arterije poluautomatskom ultrazvučnom tehnikom („eTracking“). Zagreb, Doktorska disertacija.

Kamigaki AS, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Edwards KL, Raghunathan TE, Austin MA (2001) Low density lipoprotein particle size and risk of early-onset myocardial infarction in women. *Am J Epidemiol* 153: 939–945.

Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH (1993) Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 269: 232–236.

Kelemen LE, Anand SS, Hegele RA, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Montague PA, Lonn E, Vuksan V, Teo KK, Devanesen S, Yusuf S (2004) Associations of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with carotid intima media thickness among South Asian, Chinese and European Canadians. *Atherosclerosis* 176(2): 361–370.

Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL (2013) Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke*. 44(1): 278–286.

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA (2014) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45(7): 2160–2236.

Khatawkar AV, Awati SM (2015) Thyroid gland – Historical aspects, Embryology, Anatomy and Physiology. *IAIM* 2(9): 165–171.

Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I (1994) Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 75: 245–251.

Klee GG, Hay ID (1997) Biochemical testing of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26(4): 763–775.

Klein I, Danzi S (2007) Thyroid disease and heart. *Circulation* 116: 1725–1735.

Klein I, Ojamaa K (2001) Thyroid hormone. Targeting the vascular smooth muscle cell. *Circ Res* 88: 260–261.

Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, Dore CJ, Finer N (2002) A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 112: 348–354.

Krauss RM (1994) Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol* 5: 339–349.

Krmpotić-Nemanić J (1993) Anatomija čovjeka. 5. izd. Zagreb, Medicinska naklada.

Kulkarni KR, Garber DW, Jones MK, Segrest JP (1995) Identification and cholesterol quantification of low density lipoprotein subclasses in young adults by VAP-II methodology. *J Lipid Res* 36: 2291–2302.

Kusic Z, Jukic T, Franceschi M, Debelic N, Roncevic S, Lukinac L (2009) Croatian Thyroid Society guidelines for rational detection of thyroid dysfunction. *Lijec Vjesn.* 131(11-12): 328–338.

Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J (2004) Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61: 232–238.

Lamarche B, Lemieux I, Despres JP (1999) The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology, and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 25: 199–211.

Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP (1997) Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 95(1): 69–75.

Laragh JH, Sealey JE (2003) Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens* 16: 407– 415.

Leonardi M, Cenni P, Simonetti L, Battaglia S (2005) Retrospective study of complications arising during cerebral and spinal diagnostic angiography from 1998 to 2003. *Interv Neuroradiol* 11: 213–221.

Liang YL, Shiel LM, Teede H, Kotsopoulos D, McNeil J, Cameron JD, McGrath BP (2001) Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function. *Hypertension* 37: 6–11.

Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes E, Fernandes J, Biasi G, Norgren L (2009) ESVS guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: Indications, Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37: 1–19.

Libby P (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420(6917): 868–874.

Libby P, Ridker PM (2006) Inflammation and Atherothrombosis From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol* 48(9s1): 33–46.

Liberopoulos EN, Elisaf MS (2002) Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones* 1: 218–223.

Long A, Lepoutre A, Corbillon E, Branchereau A (2002) Critical review of non- or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR- and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 24: 43–52.

Lovrenčić-Huzjan A, Bosnar Puretić M, Vuković V, Malić M, Thaller N, Demarin V (2000) Correlation of carotid Doppler and angiographic findings in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Acta Clin Croat* 39: 215–220.

Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L (2002) Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 12(5): 421–425.

Luboshitzky R, Herer P (2004) Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol. Lett* 85: 1049–1053.

Maleki N, Kazerouni F, Hedayati M, Rahimipour A, Parham M (2015) Subclinical Hypothyroidism and the Alterations of Lipid Profile as a Cardiovascular Risk Factor. *J Paramed Sci.* 6(4): 2008–4978.

Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G (1993) Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 87(4): 1107–1113.

Mamas MA, Fraser D, Neyses L (2008) Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 130(3): 304–309.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HAJ, Zanchetti A (2007) ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 25(9): 1751–1762.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members (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.* 34(28): 2159–2219.

Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, Kuller LH (1999) Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 42(1): 51–60.

Marcisz C, Jonderko G, Kucharz EJ (2001) Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy. *Am J Hypertens* 14: 995–1002.

Mariani LH, Berns JS (2012) The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol.* 23(1): 22–6.

Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC (2006) Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 113: 657–663.

Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Muller B (2001) TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4860–4866.

Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E (2004) Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2099–2106.

MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group (2004) Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet* 363: 1491–1502.

MSD priručnik dijagnostike i terapije (<http://www.msd-prirucnici.placeo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-shtitnjace>; pristupljeno 18. V. 2018)

MSD priručnik za pacijente (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-srca-i-krvnih-zila/ateroskleroza>; pristupljeno 18. V. 2018)

Muačević-Katanec D (2011) Struktura i funkcija HDL čestica. U: *Prevenција ateroskleroze. Smanjeni HDL kolesterol kao čimbenik rizika. Zbornik radova sa Znanstvenog skupa održanog 13. travnja 2010. u Zagrebu.* Zagreb. HAZU.

Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, Sugiguchi S, Fujiwara S, Emoto M, Ishimura E, Onoda N, Ishikawa T, Nishizawa Y (2003) Decrease in carotid intimamedia thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59: 607–612.

Nambi V, Hoogeveen RC, Chambless L, Hu Y, Bang H, Coresh J, Ni H, Boerwinkle E, Mosley T, Sharrett R, Folsom AR, Ballantyne CM (2009) Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 40(2): 376–381.

Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, Hamilton G, Kakisis J, Kakkos S, Lepidi S, Markus HS, McCabe DJ, Roy J, Sillesen H, van den Berg JC, Vermassen F, ESVS Guidelines Committee b, Kolh P, Chakfe N, Hinchliffe RJ, Koncar I, Lindholt JS, Vega de Ceniga M, Verzini F, ESVS Guideline Reviewers c, Archie J, Bellmunt S, Chaudhuri A, Koelemay M, Lindahl AK, Padberg F, Venermo M (2018) Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur J Vasc Endovasc Surg* 55: 3–81.

Nestel PJ, Chronopoulos A, Cehun M (2003) Arterial stiffness is rapidly induced by raising the plasma homocysteine concentration with methionine. *Atherosclerosis* 171: 83–86.

Netter FH (1996) *Atlas of Human Anatomy*. 5th edn. New Jersey, CIBA-GEIGY Corporation

Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL (2008) Thyroid disease, dyslipidemia and cardiovascular pathology. *Rev Port Cardio* 27(10): 1211–1236.

Nolan CJ, Damm P, Prentki M (2011) Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 378(9786): 169–181.

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445–453.

Oates CP, Naylor AR, Hartshorne T, Charles SM, Humphries K, Aslam M, Khodabakhsh P (2009) Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37: 251–261.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr., Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ (1992) Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study. The CHS collaborative research group. *Stroke* 23: 1752–1760.

Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijnen T, Breteler MM, Witteman JCM (2005) Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 111(5): 570–575.

Ois A, Cuadrado-Godía E, Rodríguez-Campello A, Jiménez-Conde J, Roquer J (2009) High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 40: 2727–2731.

Otvos JD, Jeyarajah EJ, Bennett WD, Krauss RM (1992) Development of a proton nuclear magnetic resonance spectroscopic method for determining plasma lipoprotein concentrations and subspecies distributions from single, rapid measurement. *Clin Chem* 38: 1632–1638.

Ozcan O, Cakir E, Yaman H, Akgul EO, Erturk K, Beyhan Z, Bilgi C, Erbil MK (2005) The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 63: 203–206.

Packard CJ, Demant T, Stewart JP, Bedford D, Caslake MJ, Schwertfeger G, Bedynek A, Shepherd J, Seidel D (2000) Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. *J Lipid Res* 41: 305–318.

Packard CJ, Shepherd J (1997) Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 12: 3542–3556.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan B, Joshi R, Travert F (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24): 2560–2572.

Pearce EN, Wilson PW, Yang Q, Vasani RS, Braverman LE (2008) Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 93(3): 888–894.

Peixoto de Miranda EJM, Bittencourt MS, Pereira AC, Goulart AC, Santos IS, Lotufo PA, Bensenor IM (2016) Subclinical hypothyroidism is associated with higher carotid intima-media thickness in cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 26: 915–921.

Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R (1986) Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74: 1399–1406.

PROGRESS Collaborative Group (2001) Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358: 1033–1041.

Prummel MF, Wiersinga WM (2005) Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19(1): 1–15.

Quinet E, Tall A, Ramakrishnan R, Rudel L (1991) Plasma lipid transfer protein as a determinant of the atherogenicity of monkey plasma lipoproteins. *J Clin. Invest* 87: 1559–1566.

Rajala U, Laakso M, Paivansalo M, Pelkonen O, Suramo I, Keinanen-Kiukaanniemi S (2003) Associations of blood pressure with carotid intima-media thickness in elderly Finns with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *J Hum Hypertens* 17(10): 705–711.

Rajman I, Kendall MJ, Cramb R, Holder RL, Salih M, Gammage MD (1996) Investigation of low density lipoprotein subfractions as a coronary risk factor in normotriglyceridaemic men. *Atherosclerosis* 125: 231–242.

Razvi S, McMillan CV, Weaver JU (2005) Instruments Used in Measuring Symptoms, Health Status and Quality of Life in Hypothyroidism: A Systematic Qualitative Review. *Clin Endocrinol* 63(6): 617–624.

Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM (1993) Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 92: 141–146.

Reiner Ž (2008a) Ateroskleroza. U: Vrhovac i sur. (ur.) *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb, Naklada Ljevak, 568–573.

Reiner Ž (2008b) Poremećaji metabolizma lipoproteina. U: Vrhovac i sur. (ur.) *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb, Naklada Ljevak, 1286–1293.

Reiner Ž (2011) Metabolički sindrom i dislipidemija. *Medix* 17(97): 96–110.

Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK (2011) Updated Society for Vascular Surgery guidelines, for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* 54: 1–31.

Ridker PM (2009) C-Reactive Protein: Eighty Years from Discovery to Emergence as a Major Risk Marker for Cardiovascular Disease. *Clin Chem* 55(2): 209–215.

Ridker PM (2007) C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 49: 2129–2138.

Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF, De Marchi D, Lombardi M, L'Abbate A, Iervasi G (2005) Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 45: 439–445.

Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN (2011) Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile, *Open Cardiovasc Med J*. 5: 76–84.

Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, Sammaritano L, Devereux RB, Schwartz JE, Levine DM, Salmon JE (2006) Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 144(4): 249–256.

Roscini AR, Lupattelli G, Siepi D, Pagliaricci S, Pirro M, Mannarino E (1999) Low-density lipoprotein size in primary hypothyroidism: effects of hormone replacement therapy. *Ann Nutr Metab* 43: 374–379.

Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PWF (2001) Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 32(11): 2575–2579.

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PRoFESS Study Group (2008) Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 359: 1238–1251.

Sacks FM, Campos H (2003) Low-Density Lipoprotein Size and Cardiovascular Disease: A Reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 88(10): 4525–4532.

Saland JM, Ginsberg HN (2007) Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency. *Pediatric Nephrology* 22: 1095–1112.

Salazar J, Martinez MS, Chavez-Castillo M, Núñez V, Anez R, Torres Y, Toledo A, Chacín M, Silva C, Pacheco E, Rojas J, Bermudez V (2014) C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation. *Int Sch Res Notices* 1-11.

Salmon J, Roman M (2008) Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 121(10 Suppl 1): 3–8.

Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg IH (1995) Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 332(5): 286–291.

Sherrard B, Simpson H, Cameron J, Wahi S, Jennings G, Dart A (1996) LDL particle size in subjects with previously unsuspected coronary heart disease: relationship with other cardiovascular risk markers. *Atherosclerosis* 126(2): 277–287.

Shinton R, Beevers G (1989) Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 298(6676): 789–794.

Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME (2010) *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. Springer Science & Business Media, 216.

Simova I (2015) Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement, described. ESC Council for Cardiology Practice 13(21): 1–14.

Sinclair D (2006) Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem* 43(3): 173–183.

Singer P (2005) Primary hypothyroidism due to other causes. U: Braverman LE, Utiger RD (eds.) *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th edn. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 745–754.

Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS (2009) Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 119(2): 351–357.

Slyper AH, Zvereva S, Schectman G, Hoffmann RG, Walker JA (1997) Lowdensity lipoprotein particle size is not a discriminating marker for atherogenic risk in male offspring of parents with early coronary artery disease. *Metabolism* 46: 954–958.

Solter M (2007) *Bolesti štitnjače – klinička tireoidologija*. Zagreb, Medicinska naklada.

Spence JD (2001) New approaches to atherosclerosis based on endothelial function. U: Fisher M, Bogousslavsky J (eds.) *Current review of cerebrovascular disease*. Philadelphia, Current Medicine Inc. 1–14.

Stingele R, Berger J, Alfke K, Eckstein HH, Fraedrich G, Allenberg J, Hartmann M, Ringleb PA, Fiehler J (2008) Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol* 7: 216–222.

Strenja-Linić I, Kovačević M, Kovačić S, Čaljkušić-Mance T, Miljanović I, Hasandić D, Grubešić A (2013) Clinical presentation, diagnostics and guidelines in treatment of patients with carotid artery stenosis. *Medicina Fluminensis* 49(1): 17–30.

Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M (2017) Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch Intern Med.* 127(5): 352–360.

Tabas I, Williams KJ, Boren J (2007) Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 116: 1832–1844.

Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Chiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F (2003) Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 88(8): 3731–3737.

Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F (2006) Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 5076–5082.

Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Usa T, Nakazato M, Maeda T, Ozono Y, Aoyagi K (2009) Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects. *Atherosclerosis* 2004(2): 77–81.

Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, Brunner D, Behar S, Sela BA (2003) Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 34(3): 632–636.

Thompson D, Pepys MB, Wood SP (1999) The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 7: 169–177.

Tiryakioglu SK, Tiryakioglu O, Ari H, Basel MC, Ozkan H, Bozat T (2010) Left ventricular longitudinal myocardial function in overt hypothyroidism: a tissue Doppler echocardiographic study. *Echocardiography* 27(5): 505–511.

Toruner F, Altinova AE, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M (2008) Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Ther.* 25(5): 430–437.

Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adrai V, Chedru F, Amarenco P (2000) Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction. *Circulation* 102: 313–318.

Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaud E, Woo KS (2012) 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* 34(4): 290–296.

Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, Pithois-Merli I, Amarenco P (2009) Country-based reference values and impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness in a French population: The ‘Paroi Artérielle et Risque Cardio-Vasculaire’ (PARC) Study. *Cerebrovasc Dis* 27: 361–367.

Tourner F, Altinova AE., Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M (2008) Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Ther.* 25(5): 430–437.

Tribble DL, Rizzo M, Chait A, Lewis DM, Blanche PJ, Krauss RM (2001) Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small, dense low-density lipoproteins. *Am J Med* 110: 103–110.

Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG (2005) C-reactive protein, interleukin -6 and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation* 112: 976–983.

Valentino R, Savastano S, Maglio M, Paparo F, Ferrara F, Dorato M, Lombardi G, Troncone R (2002) Markers of potential coeliac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 146: 479–483.

Valtin H, Tenney S (2009) Respiratory adaptation to hyperthyroidism. *J Appl Physiol* 15: 1107–1112.

Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Stegmayr B, Hallmans G, Nilsson TK, Weinehall L, Witthoft C, Palmqvist R, Winkvist A (2005) Folate, vitamin B12, and risk of ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective, nested case-referent study of plasma concentrations and dietary intake. *Stroke* 36(7): 1426–1431.

Vandermeersch A, Ameye S, Puype D, Petitjean D, De Buyzere M, Langlois MR (2010) Estimation of the low-density lipoprotein (LDL) subclass phenotype using a direct, automated assay of small dense LDL-cholesterol without sample pretreatment. *Clin Chim Acta* 411(17–18): 1361–1366.

Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET (1995) The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 43(1): 55–68.

Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I, Wangenstein R, Osuna A, Alvarez-Guerra M, Garcia-Estan J (2006) Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 154: 197–212.

Velkoska NV, Bosevski M, Dimitrovski C, Krstevska B (2011) Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 55(7): 475–480.

Verhoye E, Langlois MR (2009) Asklepios investigators. Circulating oxidized low-density lipoprotein: a biomarker of atherosclerosis and cardiovascular risk? *Clin Chem Lab Med* 47(2): 128–137.

Verma S, Szmítko PE, Yeh ET (2004) C-reactive protein: Structure affects function. *Circulation* 109: 1914–1917.

Verma S, Yeh ET (2003) C-reactive protein and atherothrombosis-beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285(5): 1253–1256.

Völzke H, Robinson DM, Schminke U, Lüdemann J, Rettig R, Felix SB, Kessler C, John U, Meng W (2004) Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metabolism* 89: 2145–2149.

Vrkić Kirhmajer M (2016) Debljina intima medija arterija u procjeni asimptomatske ateroskleroze. U: *Prevenција ateroskleroze. Asimptomatska ateroskleroza. Zbornik radova sa Znanstvenog skupa održanog 09. travnja 2015. u Zagrebu. Zagreb. HAZU.*

Wahi S, Gatzka CD, Sherrard B, Simpson H, Collins V, Dowse G, Zimmet P, Jennings G, Dart AM (1997) Risk factors for coronary heart disease in a population with a high prevalence of obesity and diabetes: a case-control study of the Polynesian population of Western Samoa. *J Cardiovasc Risk* 4: 173–178.

Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O’leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V (2005) Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 670–675.

Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J (2008) The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke* 39(4): 1078–1083.

Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D’Agostino RB, Vasan RS (2006) Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 355: 2631–2639.

Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M (1995) Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 274: 155–160.

Wasan KM, Brocks DR, Lee SD, Sachs-Barrable K, Thornton SJ (2008) Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implications for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* 7: 84–99.

Weber F (2002) Risk factors for subclinical carotid atherosclerosis in healthy men. *Neurology* 59: 524–528.

Welch GN, Loscalzo J (1998) Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338(15): 1042–1050.

Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R (2009) Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373(9669): 1083–1096.

WHO (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva, World Health Organization.

Wiersinga WM (2015) Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? *Eur Thyroid J* 4(3): 143–148.

Willims KJ (2001) Arterial wall chondroitin sulfate proteoglycans: diverse molecules with distinct roles in lipoprotein retention and atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 12: 477–487.

Wilson GR, Curry RW (2005) Subclinical Thyroid Disease. *Am Fam Physician* 72(8): 1517–1524.

Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA (1997) Cumulative efforts of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 337: 516–522.

Winkler K, Abletshauer C, Hoffmann MM, Friedrich I, Baumstark MW, Wieland H, Marz W (2002) Effect of fluvastatin slow-release on low density lipoprotein (LDL) subfractions in patients with type 2 diabetes mellitus: baseline LDL profile determines specific mode of action. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 5485–5490.

Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB (1992) Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke* 23(11): 1551–1555.

Wolfe F, Freundlich B, Straus WL (2003) Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 30(1): 36–40.

W van Lammeren G, L Moll F, Borst GJ, de Kleijn DP, P M de Vries JP, Pasterkamp G (2011) Atherosclerotic plaque biomarkers: beyond the horizon of the vulnerable plaque. *Curr Cardiol Rev* 7(1): 22–27.

Yatsuya H, Yamagishi K, North KE, Brancati FL, Stevens J, Folsom AR (2010) Associations of obesity measures with subtypes of ischemic stroke in the ARIC Study. *J Epidemiol* 20(5): 347–354.

Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilen E, Albayrak S, Yildiz O, Uyan C (2004) Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 95: 135–143.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G (2000) Effects of an angiotensin-convertingenzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 145–153.

Zhou Y, Zhao L, Wang T, Hong J, Zhang J, Xu B, Huang X, Xu M, Bi Y (2016) Free Triiodothyronine concentrations are inversely associated with elevated carotid intima-media thickness in middle-aged and elderly Chinese population. *J Atheroscler Thromb* 23(2): 216–224.

Žmire J, Solter M (2008) Bolesti štitnjače. U: Vrhovac i sur. (ur.) *Interna Medicina*. 4. izd. Zagreb, Naklada Ljevak, 1196–1199.

8. DODATCI

PRILOG 1

OBAVIJEST ZA ISPITANIKU

Poštovani,

pozivamo Vas da u svojstvu ispitanika sudjelujete u znanstvenom istraživanju kojemu je glavni cilj istražiti ulogu hormona štitnjače u razvoju poremećaja metabolizma masti te važnost malih, aterogenih LDL čestica u procesu ateroskleroze koji se manifestira zadebljanjem krvožilne stijenke.

Istraživanje se provodi u sklopu izrade doktorske disertacije. Voditelj istraživanja je Maida Seferović Šarić, dr. med., spec. neurolog, a predviđeno trajanje projekta je godinu dana (od prosinca 2014. do prosinca 2015.). Projekt se provodi u Općoj bolnici Zabok i bolnici hrvatskih veterana, a financira ga samostalno voditelj istraživanja.

Vaše sudjelovanje u istraživanju treba se temeljiti na jasnom razumijevanju ciljeva istraživanja, načina i postupaka za njegovo provođenje te mogućih koristi ili rizika za Vas kao ispitanika. Stoga Vas molimo da, prije donošenja odluke, pažljivo pročitate i proučite ovu obavijest te o svim nejasnoćama i/ili nepoznatim riječima i izrazima pitajte istraživače i liječnike koji u istraživanju sudjeluju i koji su Vam spremni odgovoriti na svako pitanje.

OPIS KLJUČNOGA PROBLEMA I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

U ovom istraživanju riječ je o utjecaju hormona štitnjače na promjene stijenke krvnih žila i metabolizma masti. Subklinička hipotireoza stanje je kod kojega nema kliničkih tegoba, ali postoji blago odstupanje vrijednosti hormona štitnjače od normale (blago do umjereno povišen TSH, uz normalne vrijednosti fT4). Dosadašnja istraživanja upućuju na to da subklinička hipotireoza može biti rizična za zdravlje. Smatra se da je kod subkliničke hipotireoze pojačan razvoj ateroskleroze (aterogeneza), koja se prezentira povećanjem debljine stijenke karotidne arterije (karotidni IMT) te promjenama koncentracije masnoća u krvi (porastom „lošega“ kolesterola, LDL-a, i smanjenjem „dobrog“ kolesterola, HDL-a).

Stoga je u ovom istraživanju temeljna znanstvena pretpostavka (hipoteza) da ispitanici sa subkliničkom hipotireozom imaju poremećen metabolizam masti s povećanjem ukupnoga i maloga LDL kolesterola te pokazuju rane (subkliničke) promjene na stijenkama zajedničke karotidne arterije u usporedbi s ispitanicima koji imaju uredne vrijednosti hormona štitnjače.

CILJ I SVRHA ISTRAŽIVANJA

Cilj je ovoga istraživanja spoznati ulogu hormona štitnjače u razvoju poremećaja metabolizma masti te važnost malih, aterogenih LDL čestica u procesu ateroskleroze koji se manifestira zadebljanjem krvožilne stijenke.

ULOGA VAS KAO ISPITANIKA U ISTRAŽIVANJU

Sudjelovanje u istraživanju je dragovoljno i ovisi isključivo o Vama. Ako se odlučite sudjelovati, ispunit ćete upitnik o svojim dosadašnjim stanjima, bolestima i navikama. Liječnik istraživač izmjerit će Vam tjelesnu težinu i visinu te napraviti ultrazvučni pregled karotidnih arterija. To je neinvazivna slikovna metoda koja daje uvid u stanje stijenki krvnih žila mjerenjem debljine stijenke karotidne arterije, kao i uvid u postojanje plaka ili stenozе. Medicinska sestra izvadit će Vam uzorak krvi za laboratorijsku analizu za određivanje razine hormona štitnjače (TSH i fT4), masnoća u krvi (ukupnoga kolesterola, triglicerida, LDL-a, HDL-a i malog LDL-a) te C reaktivnoga proteina (CRP).

Ukupno istraživanje trajat će do godine dana od trenutka uključivanja u istraživanje.

KOJE SU ZA VAS MOGUĆE PREDNOSTI I KORISTI OD SUDJELOVANJA?

Moguće je da će se ultrazvučnim pregledom karotidnih arterija na vrijeme prikazati stanje koje bi moglo zahtijevati daljnje medicinsko liječenje, od kojega ćete imati koristi, kao i pravodobno utvrđivanje promjena razine hormona štitnjače i masti u krvi koje može također zahtijevati daljnje praćenje ili liječenje. Također je moguće da će se rezultati koristiti u planiranju preventivnih mjera osoba s poremećajem funkcije štitnjače, dislipidemije i ateroskleroze.

KOJI SU ZA VAS MOGUĆI RIZICI SUDJELOVANJA U ISTRAŽIVANJU?

U ovome istraživanju ne postoje dodatni rizici za ispitanike. Istraživanje ne uključuje dodatne terapijske intervencije koje bi odudarale od uobičajenih dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

MORATE LI SUDJELOVATI U ISTRAŽIVANJU?

Vi ćete u potpunosti slobodno i samostalno odlučiti hoćete li u ovom istraživanju sudjelovati ili ne. Vaše sudjelovanje je dragovoljno i imate pravo ne pristati na njega.

POVJERLJIVOST I PRAVO UVIDA U DOKUMENTACIJU

Svi Vaši osobni podatci bit će pohranjeni i obrađivani u elektroničkom obliku, a voditelj istraživanja i njegovi suradnici dužni su u potpunosti poštivati propisane postupke za zaštitu osobnih podataka. U naše baze podataka bit ćete uvedeni s inicijalima imena i prezimena te s pomoću posebnoga koda. Vašu medicinsku dokumentaciju pregledavat će samo voditelj istraživanja i njegovi suradnici, a Vaše ime nikada neće biti otkriveno trećim osobama. Pristup Vašoj dokumentaciji mogu imati i predstavnici Etičkoga povjerenstva u Općoj bolnici Zabok i bolnici hrvatskih veterana te predstavnici Etičkoga povjerenstva Medicinskoga fakulteta, koje je odgovorno za odobravanje i nadzor nad provođenjem ovoga istraživanja.

ZA ŠTO ĆE SE KORISTITI PODATCI DOBIVENI U OVOM ZNANSTVENOM ISTRAŽIVANJU?

Podatci dobiveni ovim znanstvenim istraživanjem mogu biti korisni u kliničkoj praksi, ali se mogu koristiti i u svrhu daljnjega razvoja i unaprjeđenja znanosti. Stoga se očekuje da se ti podatci objave u odgovarajućim znanstvenim časopisima i publikacijama. Pri tom će Vaš identitet ostati u potpunosti anoniman i zaštićen.

TKO ORGANIZIRA I FINANCIRA OVO ISTRAŽIVANJE?

Financiranje istraživanja voditelj istraživanja snosi samostalno. Istraživanje se u cijelosti provodi u Općoj bolnici Zabok i bolnici hrvatskih veterana.

TKO JE ODOBRILO OVO ISTRAŽIVANJE?

Ovo je istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Etičko povjerenstvo Opće bolnice Zabok i bolnice hrvatskih veterana nakon temeljite analize dostavljenoga prijedloga istraživanja i prateće dokumentacije. Istraživanje se provodi u skladu sa svim primjenljivim smjernicama kojima je cilj osigurati pravilno provođenje istraživanja te sigurnost osoba koje u njemu sudjeluju, uključujući „Osnove dobre kliničke prakse“ i „Helsinšku deklaraciju“.

KOGA MOŽETE KONTAKTIRATI ZA DODATNE OBAVIJESTI I UPITE?

Ukoliko su Vam potrebne bilo kakve dodatne informacije, ili imate dodatnih pitanja, slobodno se obratite voditelju istraživanja:

Maida Seferović Šarić, dr. med., spec. neurolog, Opća bolnica Zabok i bolnici hrvatskih veterana, Bračak 8, 49210 Zabok, telefon: 049/240–390

O VAŠOJ PISANOJ SUGLASNOSTI ZA SUDJELOVANJE U OVOM ISTRAŽIVANJU

Preslik dokumenta (potpisne stranice) koji trebate potpisati ako pristajete sudjelovati u ovom istraživanju dobit ćete Vi i voditelj istraživanja. Izvorni primjerak dokumenta zadržat će i pohraniti voditelj istraživanja.

Hvala Vam što ste pročitali ovaj dokument i razmotrili mogućnost sudjelovanja u ovom znanstvenom istraživanju.

Ova je obavijest sastavljena u skladu s odredbama Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakona o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

PRILOG 2

SUGLASNOST ZA SUDJELOVANJE

ISPITANIK:

Potpisivanjem ove stranice potvrđujem sljedeće:

- da sam na meni razumljiv način, dostatno i prikladno informiran/informirana o prirodi, svrsi, trajanju i rizicima ovoga istraživanja, zajedno s činjenicom što se od mene očekuje;
- imao/imala sam priliku postavljati pitanja te razumijem da je moje sudjelovanje dragovoljno, te se mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga, bez ikakvih posljedica po zdravstvenom ili pravnom pitanju;
- razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji imaju pristup odgovorni pojedinci, tj. glavni istraživač i njegovi suradnici, članovi Etičkoga povjerenstva ustanove u kojoj se istraživanje obavlja, te Etičkoga povjerenstva Medicinskoga fakulteta. Dajem dozvolu tim pojedincima za pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji.

Želim sudjelovati (suglasan/a sam sudjelovati) u navedenom znanstvenom istraživanju.

IME I PREZIME ISPITANIKA:

DATUM:

(velika tiskana slova)

POTPIS:

Osoba koja je vodila postupak obavijesti za ispitanika i suglasnost za sudjelovanje:

IME I PREZIME (velika tiskana slova):

POTPIS: _____

DATUM: _____

GLAVNI ISTRAŽIVAČ NA PROJEKTU: Maida Seferović Šarić, dr. med., spec. neurolog

PRILOG 3

UPITNIK

BROJ: _____ INICIJALI: _____

IME I PREZIME: _____

ADRESA: _____

Telefon: _____

DATUM ROĐENJA: _____

DOB: _____; DOBNA SKUPINA (1-4): _____

TJELESNA TEŽINA: _____ kg, VISINA: _____ cm; BMI: _____

RR: 1. _____ mmHg; 2. _____ mmHg

Tax. _____ °C

KONZUMIRANJE ALKOHOLA: DA NE

PUŠENJE: DA NE

Koliko cigareta pušite dnevno?

Ako ste prestali pušiti, kada ste prestali?

Koliko ste pušili cigareta dnevno?

JE LI U VAŠOJ OBITELJI BILO KARDIOVASKULARNIH ILI
CEREBROVASKULARNIH BOLESTI (ANGINA PEKTORIS, INFARKT SRCA,
MOŽDANI UDAR)? DA NE

KOJIH? _____

DOSADAŠNJA STANJA I BOLESTI:

- | | |
|--|-------|
| 1. PRETHODNA BOLEST ŠTITNE ŽLIJEZDE (hipotireoza, hipertireoza, tireoidektomija) | DA NE |
| 2. ŠEĆERNA BOLEST | DA NE |
| 3. POLICISTIČNI SINDROM OVARIJA, OVARIJEKTOMIJA | DA NE |
| 4. BUBREŽNA ILI JETRENA DISFUNKCIJA | DA NE |

5. SRČANE BOLESTI DA NE
6. MOŽDANI ILI SRČANI UDAR DA NE
7. DRUGE SISTEMSKE BOLESTI DA NE
8. PRIMARNA DISLIPIDEMIJA DA NE
9. MALIGNA BOLEST DA NE
10. LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA METABOLIZAM
11. ŠTITNE ŽLIJEZDE ILI LIPIDA
(hipolipemijski lijekovi, oralni kontraceptivi,
nadmjesna hormonska terapija, tiroksin, amiodaron) DA NE
12. TRUDNOĆA DA NE
13. FEBRILITET, PRISUTNOST UPALE DA NE

BOLUJETE LI OD ARTERIJSKE HIPERTENZIJE? DA NE

LIJEKOVI ZA HIPERTENZIJU: _____

MENOPAUZA: DA NE

Od kada? _____

OSTALI LIJEKOVI: _____

Supplementalni lijekovi/pripravci: _____

CDFI karotida i vert. art

IMT: B MOD

MJERENJA	1.	2.	3.
ACC desno (mm)			
CB desno (mm)			
ACI desno (mm)			
ACC lijevo (mm)			
CB lijevo (mm)			
ACI lijevo (mm)			

ACC – zajednička karotidna arterija; CB – karotidna bifurkacija; ACI – unutarnja karotidna arterija

ABC	adenosine-triphosphate-binding cassette transport protein adenozin-trifosfat vezujući kasetni protein
ACAT	acyl-CoA cholesterol acyltransferase acil-koenzim A kolesterol aciltransferaza
ACC	arteria carotis communis zajednička karotidna arterija
ACI	arteria carotis interna unutarnja karotidna arterija
ACE	angiotensin converting enzyme angiotenzin-konvertirajući enzim
ApoAV	apolipoprotein AV
ApoB	apolipoprotein B
ASK	acetil salicilna kiselina
ATP	adenozin trifosfat
BMI	indeks tjelesne mase
cAMP	ciklički adenzin monofosfat
Ca-ATP-aza	kalcij-adenozin trifosfataza
CAS	carotid artery stenting karotidni stenting
CB	carotid bifurcation karotidna bifurkacija
CBA	karotidna balonska angioplastika
CDFI	color doppler flow imaging obojeni dopler
CEA	carotid endarterectomy karotidna endarterektomija
CETP	cholesteryl ester transfer protein prijenosni protein kolesterol-estera
CRP	C-reaktivni protein
CT	computed tomography kompjutorizirana tomografija
CTA	computed tomography angiography kompjutorizirana tomografska angiografija
CVB	cerebrovaskularne bolesti

CVI	cerebrovascular insult moždani udar
DIT	Dijodtirozin
DSA	digitalna suptrakcijska angiografija
FT3	slobodni trijodtironin
FT4	slobodni tiroksin
HDL	high-density lipoprotein lipoprotein visoke gustoće
HL	hepatic lipase hepatička lipaza
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A
H ₂ O ₂	vodikov superoksid
ICAM	intercellular adhesion molecule međustanične adhezijske molekule
IDL	intermediate density lipoproteins lipoproteini srednje gustoće
IL-6	interleukin-6
IMT	intima-media thickness debljina intima-medije
IPP	inhibitori protonske pumpe
KVB	kardiovaskularne bolesti
LCAT	lecitin-kolesterol-acil-transferaza
LDL	low density lipoproteins lipoprotein niske gustoće
Lp (a)	lipoprotein (a)
LPL	lipoprotein lipaza
MCP-1	monocyte chemoattractant protein 1 kemotaktični monocitni protein
MIT	monojodtirozin
MR	magnetska rezonancija
MRA	magnetska angiografija
mRNA	glasnička ribonukleinska kiselina
MU	moždani udar
NO	dušikov monoksid
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor aktivacije plazminogena 1

PDGF	platelet-derived growth factor trombocitni čimbenik rasta
PET	pozitronska emisijska tomografija
PON 1	paraoksonaza 1
PSV	peak systolic velocity maksimalna sistolička brzina protoka
SAA	serumski amiloid A
sdLDL	mali gusti LDL
SPECT	single-photon emission computed tomography jednofotonska emisijska tomografija
SR-B1	scavenger receptor B1 receptor čistač B1
SREBP2	sterol regulatory element-binding protein 2 regulacijski element sterola 2
TBG	thyroxine-binding globulin globulin koji veže hormone štitnjače
TBP	thyroxine-binding prealbumin transtiretin
TC	total cholesterol ukupni kolesterol
rT3	obrnuti (reverzni) trijodtironin
TG	trigliceridi
Tg	tireoglobulin
Tg-At	protutijela za tireoglobulin
TIA	tranzitorna ishemijska ataka
TNF- α	tumor-nekrotizirajući faktor- α
TPO	tireoidna jodna peroksidaza
TPO-At	protutijela za tireoidnu peroksidazu
TREs	thyroid hormone response elements tri-jod-tironinu (T3) odgovarajući element
TRH	thyreotropin-releasing hormone tireoliberin
TS-At	protutijela koje stimulira receptor za TSH
TSH	tireotropin
TT	tjelesna težina
TV	tjelesna visina

T3	trijodtironin
T4	tiroksin
VCAM	vascular cell adhesive molecule adhezijska vaskularna molekula
VLDL	very low-density lipoprotein lipoprotein vrlo niske gustoće

9. ŽIVOTOPIS

Dr. med. Maida Seferović Šarić rođena je 23. svibnja 1975. godine u Bosanskoj Gradskoj, BiH, gdje je završila osnovnu školu. U Zagrebu je maturirala 1994. godine u II. općoj gimnaziji, Križanićeva 4, i u Glazbenoj srednjoj školi „Pavao Markovac“, na klavirskom odsjeku. Iste je godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, na kojem je diplomirala 2001. godine i stekla zvanje doktora medicine. Tijekom studija bila je demonstrator na Katedri za anatomiju te je sudjelovala u studentskoj razmjeni u Njemačkoj (Universität Hamburg – Eppendorf; Universität Tübingen – Kinderklinik). Kao pripravnik zaposlila se u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče, položivši 2002. godine državni ispit. Kao monitor kliničkih ispitivanja radila je u tvrtki Merck Sharp & Dohme. Godine 2003. zaposlila se u Općoj bolnici Zabok, najprije na Internom odjelu, a potom 2005. godine započela specijalistički staž iz neurologije u Općoj bolnici Zabok i Klinici za neurologiju KBC Sestara milosrdnica, tijekom kojega je pohađala i poslijediplomski studij iz kliničke neurologije. Specijalistički ispit iz neurologije položila je 2010. godine, stekavši zvanje specijalista neurologije.

Poslijediplomski studij na Prirodoslovno matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu na Biološkom odsjeku upisala je 2013. godine.

Tijekom specijalističkoga usavršavanja, a i kasnije, stručni interes dr. Maide Seferović Šarić bio je i ostao usmjeren na područje cerebrovaskularnih bolesti i neurosonologije, što ju je i usmjerilo prema znanstvenim istraživanjima. Godine 2009. završila je poslijediplomski tečaj „Obojeni dopler i novosti u dopler sonografiji u ispitivanju ekstrakranijske i transkranijске moždane cirkulacije“, kao i druge tečajeve stručnoga usavršavanja u domeni neurosonologije i neurologije. Aktivno je sudjelovala na brojnim kongresima (dobitnica 2. nagrade za poster na 57. međunarodnom neuropsihijatrijskom kongresu Mind & Brain INPC u Puli 2017. godine).

Osim temeljnom djelatnosti, dr. med. Maida Seferović Šarić bavi se i glazbom, čiji je velik poklonik još od studentskih dana kada je bila članica Europskoga medicinskog orkestra u Baselu, Švicarska (EMSO 2000).

Udana je i ima dvije kćeri – Enu (10) i Vitu (7).

POPIS RADOVA I KONGRESNIH PRIOPĆENJA

Seferovic Saric M, Jurasic MJ, Sovic S, Kranjcec B, Glivetic T, Demarin V (2017) Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism requires assessment of small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C). *Rom J Intern Med* 55(3):159-166. doi: 10.1515/rjim-2017-0015.

Kovacic S, Roginic S, Nemrava J, Gospocic K, Seferovic Saric M, Luetic K (2017) Acute pancreatitis in two patients with Parkinson's disease. *Cogent Medicine* 4: 1312802, <http://dx.doi.org/10.1080/2331205X.2017.1312802>.

Seferovic Saric M, Jurasic MJ, Sovic S, Kranjcec B, Kovacic S, Bogoje Raspopović A, Demarin V (2017) Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism requires assessment of small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C). *MIND & BRAIN – 57th International Neuropsychiatric Congress*. Pula. Abstr. book (Intern. Neuropsychiatr. Congr., Online) 1:99–100.

Glivetic T, Rodin U, Milosevic M, Mayer D, Filipovic-Grcic B, Seferovic Saric M (2015) Prevalence, prenatal screening and neonatal features in children with Down syndrome: a registry-based national study. *Ital J Pediatr*. 41:81. doi: 10.1186/s13052-015-0192-9.

Kovacic S, Vukovic S, Kocijan-Lovko S, Seferovic Saric M (2009) Combination of fluvoxamine and analgesics can cause serotonin syndrome. *Eur J Psychiatr* 23(1) Zaragoza ene./mar.

Seferović Šarić M, Lovrenčić-Huzjan A, Vuković V, Kovačić S, Bogoje A, Jurašić MJ, Dežmalj Grbelja L, Planinc D, Demarin V (2008) Detection of embolic signals and changes of haemodynamic spectres in transcranial doppler imaging as one of the indicators of complications of cardiological disease in stroke patient. *Liječ Vjesn* 130 (6): 53–53.

Jurašić MJ, Morović S, Šarac R, Vuković V, Lovrenčić-Huzjan A, Seferović Šarić M, Demarin V (2008) Vascular age in smokers // 4. Kongres Hrvatskog društva za ultrazvuk u medicini i biologiji s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb, Zbornik radova. 43–44.

Jurašić MJ, Šarac R, Morović S, Lovrenčić-Huzjan A, Seferović Šarić M, Demarin V (2008) Evaluation of mechanics and hemodynamics in common carotid artery // 4. Kongres Hrvatskog društva za ultrazvuk u medicini i biologiji s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb. Zbornik radova, 37–38.

Seferović Šarić M, Lovrenčić-Huzjan A, Vuković V, Kovačić S, Dežmalj Grbelja L, Planinc D, Demarin V (2008) Emboly signal detection and hemodynamic spectre changes on TCD as an indicator for complications of cardiac disease in stroke patients // 4. Kongres Hrvatskog društva za ultrazvuk u medicini i biologiji s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb. Zbornik radova, 39–40.

Morović-Vergles J, Galešić K, Seferović M, Škobić N (2002) Still disease – patient and literature review. Reumatizam 49(1): 29–32.