

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ljupka Barić**

**ANALIZA ARTERIJSKE ELASTIČNOSTI NA KOHORTI ŽENA U  
PERIMENOPAUI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2015./2016.**

**Mentorica:**

**Doc. dr.sc. Ivana Mudnić**

**Split, srpanj 2016.**

*Zahvaljujem svima na Medicinskom fakultetu u Splitu i KBC-u Split na prenesenom znanju i vještinama tijekom studiranja.*

*Posebno hvala mojoj dragoj mentorici doc. dr. sc. Ivani Mudnić koja me je nesebično vodila od samog početka istraživanja do kraja pisanja diplomskog rada.*

*Također zahvaljujem prijateljima i kolegama na razumijevanju i savjetima kroz svih šest godina studija.*

*Veliko hvala mojoj prekrasnoj obitelji na pruženoj ljubavi, neizmjernoj podršci i vjeri u mene.*

*I na kraju, najveću zaslugu za svoj uspjeh dugujem mojim roditeljima koji su mi bili bezuvjetni oslonac. Hvala vam jer bez vas ne bih bila ovo što jesam.*

## SADRŽAJ PREMA POGLAVLJIMA

### POPIS OZNAKA I KRATICA

|   |           |
|---|-----------|
| <b>2.1. UVOD.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2.1.1. Pokazatelji kardiovaskularnog zdravlja.....</b>                 | <b>2</b>  |
| <b>2.1.2. Periferni arterijski tlak.....</b>                              | <b>3</b>  |
| <b>2.1.3. Arterijska elastičnost.....</b>                                 | <b>4</b>  |
| <b>2.1.4. Procjena i pokazatelji elastičnosti arterijske stjenke.....</b> | <b>9</b>  |
| <b>2.1.4.1. Brzina pulsnog vala (PWV).....</b>                            | <b>10</b> |
| <b>2.1.4.2. Augmentacijski indeks (Alx).....</b>                          | <b>11</b> |
| <b>2.1.4.3. Središnji sistolički (aortni) tlak (cSP).....</b>             | <b>12</b> |
| <b>2.1.4.4. Tlak pulsa (PP).....</b>                                      | <b>13</b> |
| <b>2.1.5. Arterijska elastičnost u kliničkoj praksi.....</b>              | <b>15</b> |
| <b>2.1.6. Učinak estrogena na kardiovaskularni sustav.....</b>            | <b>15</b> |
| <b>2.1.7. Razdoblje perimenopauze u žena.....</b>                         | <b>16</b> |
| <b>2.2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>  | <b>18</b> |
| <b>2.3. ISPITANICI I METODE.....</b>                                      | <b>20</b> |
| <b>2.3.1. Ispitanici.....</b>   | <b>21</b> |
| <b>2.3.2. Postupci.....</b>   | <b>22</b> |
| <b>2.3.2.1. Mjerenje arterijskog tlaka.....</b>                           | <b>22</b> |
| <b>2.3.2.2. Mjerenje elastičnosti arterijske stjenke.....</b>             | <b>22</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>2.3.2.2.1. Arteriograph.....</b>        | <b>22</b> |
| <b>2.3.3. Statistička analiza.....</b>     | <b>25</b> |
| <b>2.4. REZULTATI.....</b>                 | <b>26</b> |
| <b>2.5. RASPRAVA.....</b>                  | <b>31</b> |
| <b>2.6. ZAKLJUČAK.....</b>                 | <b>36</b> |
| <b>2.7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b> | <b>38</b> |
| <b>2.8. SAŽETAK.....</b>                   | <b>46</b> |
| <b>2.9. SUMMARY.....</b>                   | <b>49</b> |
| <b>2.10. ŽIVOTOPIS.....</b>                | <b>52</b> |
| <b>2.11. PRILOZI.....</b>                  | <b>54</b> |

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

% – postotak

AIx – augmentacijski indeks (eng. Augmentation index)

AP – augmentacijski tlak (eng. Augmentation Pressure)

BMI – indeks tjelesne mase (eng. Body Mass Index)

cSP – središnji sistolički tlak (eng. central Systolic Pressure)

PP – pulsni tlak (eng. Pulse Pressure)

P1 – inicijalni (rani sistolički) pulsni val

P2 – reflektirani (kasni sistolički) pulsni val

PWV – brzina pulsnog vala (eng. Pulse Wave Velocity)

## **2.1. UVOD**

### 2.1.1. Pokazatelji kardiovaskularnog zdravlja

Kardiovaskularne bolesti kao vodeći uzrok smrti u suvremenom svijetu sa značajnim udjelom u prijevremenom umiranju i obolijevanju stanovništva važan su javnozdravstveni problem kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. U 2011. godini u Republici Hrvatskoj umrlo je 51.019 osoba. Od njih je bilo 49.4 % muškaraca i 50.6 % žena. Vodeći uzrok smrti bile su upravo kardiovaskularne bolesti s udjelom od 48.7 % u ukupnom mortalitetu. To znači da je u svakog drugog umrlog stanovnika Hrvatske uzrok smrti bila jedna od bolesti kardiovaskularnog sustava. Najčešće pojedinačne dijagnoze u muškaraca i žena u svakoj starosnoj dobi su akutni infarkt miokarda, kardiomiopatija, kronična ishemična bolest srca, nespecifični inzult i hipertenzivna bolest srca. Promatrajući razdiobu smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti prema spolu, žene umiru više, 57.6 % u odnosu na 42.4 % muškaraca (1).

Čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti mogu se podijeliti na one na koje se može utjecati i na one na koje ne možemo utjecati. Najznačajniji čimbenici na koje se može utjecati su: hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, pretilost, nepravilna prehrana, tjelesna neaktivnost i dijabetes. Među njima su najrašireniji pušenje, hipertenzija i hiperlipidemije, a prevalencija pretilosti i dijabetesa posljednjih desetljeća bilježi izraziti porast.

Gornja vrijednost normalnog krvnog tlaka ne smije biti veća od 140/90 mmHg jer u suprotnome nastupa hipertenzija. U zdravih ljudi krvni tak treba kontrolirati bar jednom godišnje, a svaka oscilacija tlaka zahtijeva liječnički pregled i pomno praćenje.

Nikotin je mnogostruko dokazani „ubojica“, toksin koji na mnogim razinama metabolizma utječe na razvoj bolesti srca i krvnih žila. Dim cigarete utječe na stezanje krvnih žila što kod aterosklerotski promijenjenih krvnih žila stvara preduvjet za razvoj infarkta miokarda.

Povišena koncentracija ukupnog kolesterola u krvi potiče „odlaganja“ kolesterola u stjenke arterija što je glavni supstrat aterosklerotskog plaka. Normalna vrijednost koncentracije ukupnog kolesterola u krvi je do 5 mmol/L.

Prekomjerna tjelesna težina nakupljanjem masnoće na krvnim žilama ubrzava proces ateroskleroze arterija, a time povećava rizik od kardiovaskularnih incidenata. Redovita fizička aktivnost ima pozitivan učinak na kardiovaskularni kapacitet.

Primjerena prehrana koja uključuje male količine zasićenih masnih kiselina i kolesterola, smanjen unos soli te mnogo voća i povrća također je važan čimbenik prevencije. Učinak je višestruk te se između ostaloga očituje i u sprečavanju nastanka tromba te snižavanju koncentracije triglicerida u krvi i povećanju elastičnosti stjenki krvnih žila.

Rizični čimbenici na koje se ne može utjecati jesu dob i spol (muškarci iznad 45 godina, žene iznad 55 godina, ili žene u prijevremenoj menopauzi) i pozitivna obiteljska anamneza (prijevremena smrt uslijed koronarne bolesti srca ili infarkta miokarda) (2, 3).

### **2.1.2. Periferni arterijski tlak**

Arterijski krvni tlak je pojam koji označava tlak stupca krvi u arterijama organizma. Srce, mišićna crpka, istiskuje krv preko aortnog zaliska u aortu, a potom krv struji iz aorte, raspodjeljujući se u sve njezine ogranke do najmanjih arterija, arteriola i kapilara. Pri mjerenju krvnog tlaka određuju se vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka. Za vrijeme sistole (kontrakcije lijevog ventrikula) tlak je bitno viši nego tijekom dijastole (razdoblje punjenja klijetki krvlju).

Arterijski krvni tlak se može izražavati i kao srednji arterijski tlak koji je prosjek svih tlakova, mjerenih milisekundu po milisekundu u određenom razdoblju. No, srednji arterijski tlak nije srednja vrijednost sistoličkog i dijastoličkog tlaka jer je tijekom većeg dijela srčanog ciklusa arterijski tlak bliži dijastoličkoj nego sistoličkoj razini. Prema tome, 60% srednjeg arterijskog tlaka određuje dijastolički, a tek 40% sistolički tlak (4).

Točno mjerenje arterijskog tlaka može se ostvariti jedino invazivnim mjerenjem, što podrazumijeva punkciju arterije, pri čemu se čemu se arterijski tlak odražava kao tlak stupca žive u sustavu za takvo mjerenje tlaka. U praksi se arterijski tlak mjeri živinim i digitalnim



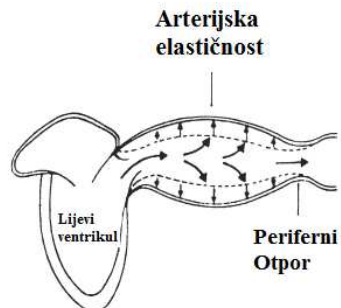
tlakomjerom. Prije započinjanja postupka mjerenja tlaka bolesnik se treba opustiti. To se postiže mirovanjem od 10 do 15 minuta u tihoj prostoriji. Nije uputno mjeriti tlak neposredno nakon obilnog obroka ili nakon konzumacije sredstava koji utječu na njegovu visinu, kao što su antihipertenzivi, crna kava, alkohol ili nikotin. Vrijednosti se izražavaju u mmHg ili kilopaskalima (kPa). Analiziraju se šumovi protoka krvi kroz perifernu arteriju, najčešće brahijalnu arteriju koja je izvana pritisnuta manšetom ispunjenom zrakom. Pojava šumova kroz pritisnutu arteriju mjera je za sistolički tlak, a njihov nestanak označava dijastolički tlak. Spomenuti šumovi nastaju zbog vrtloženja krvi u tako pritisnutoj arteriji (5).

### **2.1.3. Arterijska elastičnost**

Arterije su krvne žile koje prenose krv od srca do perifernih organa. Imaju dvojaku funkciju. Osim provođenja krvi, zahvaljujući svojoj elastičnoj strukturi, prilagođavaju se oscilacijama tlaka krvi koji nastaje normalnim radom srca i osiguravaju kontinuirani dotok krvi u organizmu. Srce kao mehanička pumpa pulsirajući izbacuje krv u arterije, čija je glavna uloga ublažavanje tog potencijalno štetnog fenomena za periferne organe. Najelastičnija od svih arterija je aorta koja prva prima udarni volumen krvi što ga srce izbacuje tijekom sistole. Širenjem ona može zadržati oko 50 % udarnog volumena, a zatim u dijastoli, kada nema dotoka krvi iz srca, skupljanjem (odnosno vraćanjem u početno stanje) istiskuje prethodno nakupljenu krv distalno (6). Na taj način omogućen je kontinuiran protok krvi u perifernim tkivima i organima (Slika 1).

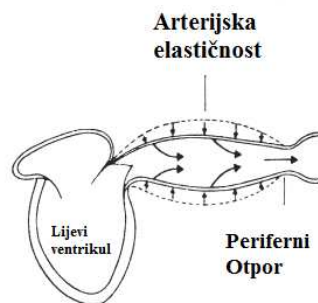
### A. Sistola

U adekvatno elastičnom arterijskom sustavu značajan se dio udarnog volumena tijekom sistole pohranjuje u arterijama



### B. Dijastola

Tijekom dijastole prvobitno dilatirana arterijska stjenka vraća se u prvobitno stanje potiskujući zaostali volumen krvi osiguravajući kontinuiran protok krvi na periferiji



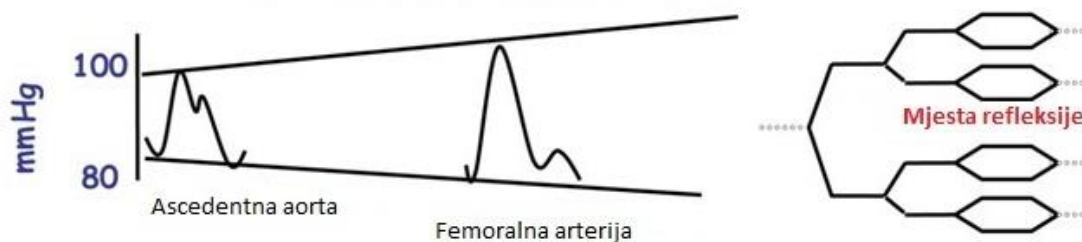
Slika 1. Shematski prikaz uloge arterijske elastičnosti u osiguravanju kontinuiranog protoka kroz perifernu cirkulaciju (*Izvor: London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. Nephrol Dial Transpl. 2010;25(12):3815-23.*)

Stoga se pojednostavljeno arterijska elastičnost može definirati kao različit stupanj krutosti stjenke krvnih žila (7). Kada srce u tijeku sistole izbacuje krv u aortu, najprije se proširi samo proksimalni dio aorte. Uzrok tome je inercija krvi koja onemogućuje naglo pomicanje krvi do periferije. No, tlak koji se u proksimalnom dijelu aorte povisuje ubrzo nadvlada inerciju pa se val rastezanja širi aortom sve dalje prema periferiji, odnosno nastaje pulsni val. Važno je napomenuti da je pulsni val isključivo prijenos energije tlaka pulsa koji putuje niz arterijsko stablo. Za vrijeme jednog srčanog ciklusa on prijeđe put od srca do najmanjih distalnih arterija omogućavajući tako protok krvi širenjem promjera arterija. Pogrešno bi bilo zamijeniti fenomen pulsno vala s protokom krvi koja za vrijeme jednog srčanog ciklusa prevali put od tek 20 cm distalno u aortu (8).

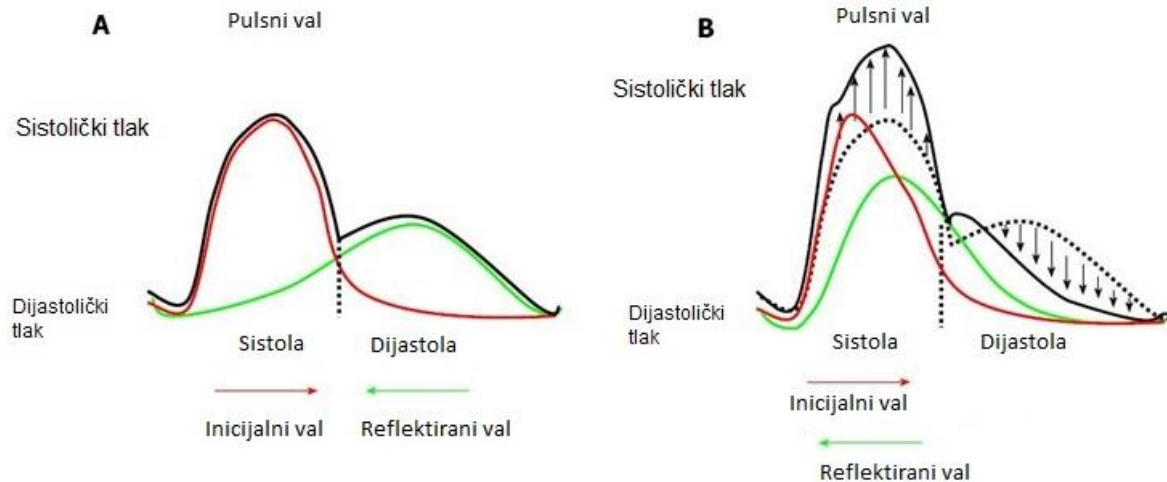
Ovisno o snazi srčane eejkcije i fizičkim karakteristikama arterijskog stabla, pulsni val se mijenja dok putuje nizvodno, no bez obzira gdje se nalazi uvijek zadržava svoje glavne odrednice. Sastoji se od dvije komponente: inicijalni (početni) val i reflektirajući val. Inicijalni val nastaje ventrikulskom kontrakcijom za vrijeme sistole te putuje kroz provodne arterije. Valovi se odbijaju na mjestima gdje postoji razlika u otporu, primjerice mjesta grananja arterija, promjena promjera ili sastava stjenke krvne žile. Iz toga razloga oblik

pulsnog vala varira putujući duž arterijskog stabla (9). Brzina kojom pulsni val putuje vaskularnim sustavom je pod utjecajem elastičnosti stjenke. Veća krutost stjenke krvnih žila rezultira većom brzinom prolaska pulsnog vala. Kod zdravih elastičnih stjenki arterija, reflektirajući val stiže natrag na korijen aorte tijekom dijastole, uzrokujući time povišenje dijastoličkog tlaka i poboljšanje koronarne perfuzije (10).

Gubitkom elastičnosti reflektirani val se zbog veće brzine širenja na središnje arterije vraća ranije, već za vrijeme trajanja sistole uzrokujući tzv. augmentaciju pulsnog vala. To dovodi do porasta sistoličkog tlaka što doprinosi razvoju hipertrofije lijevog ventrikla. S druge strane, dijastolički tlak pada te se smanjuje koronarna arterijska perfuzija čime se povećava rizik od nastanka infarkta miokarda (11).



Slika 2. Širenje pulsog vala i njegova refleksija. (Izvor: Safar ME, Jankowski P. Central blood pressure and hypertension: role in cardiovascular risk assessment. *Clinical Science*. 2009;116(4):273-282.)



Slika 3. Arterijska elastičnost i refleksija pulsnog vala.

A: Pulsni val u zdravih pacijentica s normalnom arterijskom elastičnosti

B: Pulsni val u pacijentica s povišenom arterijskom elastičnosti (*Izvor: Zanoli L, Rastelli S, Inserra G, Castellino P. Arterial structure and function in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2015;21(40):11304-11311.*)

Pored dinamičkih promjena, elastičnost stjenke ovisi i o strukturnim poremećajima. Naime, kolagen i elastin su dva strukturna proteina koja daju stabilnost i elastičnost arterijskoj stijenci. Oni s vremenom podliježu izmjenama i degradaciji (12). Starenjem arterijska stjenka postaje deblja, a samim time arterije postaju tvrđe. Glavne promjene zahvaćaju mediju i intimu gdje uredan raspored elastičnih lamina nestaje, a zamjenjuju ga pocijepana i fragmentirana elastična vlakna (13). U pravilu, najranije se zapaža na centralnim arterijama (ascendentna i descendentna aorta), a potom i na perifernim arterijama (femoralna i radijalna) (14). Degeneracija elastičnih vlakana povezana je s povećanjem kolagenih vlakana i taloženjem kalcija. Gubitak normalne rastezljivosti djelomično je kompenzirana dilatacijom arterija (15).

Povećana je arterijska krutost biljeg kardiovaskularnog „starenja” i prediktor kardiovaskularnih nepovoljnih ishoda u općoj populaciji i u bolesnika s poremećajima kardiovaskularnog sustava. Stoga, osim dinamičkih i statičkih promjena koje zahvaćaju krvne žile postoje i brojni drugi čimbenici koji smanjuju arterijsku elastičnost (Tablica 1).

Poznato je da djevojčice imaju manju arterijsku elastičnost od dječaka iste dobi do puberteta dok se ne očituju pozitivni učinci estrogena (16). Nadalje, elastičnost je nešto manja u nižih ljudi što se objašnjava kraćim putem koji inicijalni val mora preći do mjesta refleksije i time ranijim nastankom reflektiranog vala i njegovom ranijem, „sistolikom” doprinosu inicijalnom (17). Također zamjetnu ulogu imaju i okolišni čimbenici. Dokazano je da pušenje, nedovoljna tjelesna aktivnost i nezdrava prehrana povećavanjem oksidacijskog stresa i upalom smanjuju elastičnost arterija (18, 19). Nadalje, za kronične bolesti (dijabetes, kronična hipertenzija, hiperkolesterolemija, netolerancija glukoze, metabolički sindrom, pretilost) dobro je poznato da su praćene pogoršanjem elastičnosti stjenke te postoji mnogo studija koje dokazuju njihovu povezanost (20, 21, 22, 23).

Tablica 1. Čimbenici rizika povezani s povećanom krutosti arterijske stjenke

| Genetska predispozicija                             | KV faktori rizika       | KV bolesti                   | Ostali fiziološki čimbenici  | Druge bolesti                 |
|---|-------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Pozitivna obiteljska anamneza kronične hipertenzije | Pretilost               | Koronarna bolest             | Menopauzalni status          | Reumatoidni artritis          |
| Pozitivna obiteljska anamneza diabetes mellitusa    | Pušenje                 | Kongestivno srčano zatajenje | Smanjenje fizičke aktivnosti | Sistemska vaskulitis          |
| Pozitivna obiteljska anamneza infarkta miokarda     | Hipertenzija            | Preboljeni infarkt miokarda  | Niska porođajna težina       | Sistemska lupus erythematosus |
| Genetski polimorfizam                               | Hiperkolesterolemija    |                              |                              |                               |
|   | Netolerancija glukoze   |                              |                              |                               |
|   | Metabolički sindrom     |                              |                              |                               |
|   | Diabetes mellitus tip 1 |                              |                              |                               |
|   | Diabetes mellitus tip 2 |                              |                              |                               |
|   | Hiperhomocistinemija    |                              |                              |                               |

*Izvor: Laurent S, Cockcroft J, Bortel VL, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. European heart Journal.2006.27,2588-2605.*

#### 2.1.4. Procjena i pokazatelji elastičnosti arterijske stjenke

Elastičnost arterijske stjenke može se procijeniti na nekoliko načina:

- 1.) mjerenjem promjera krvnih žila i njihove promjene tijekom srčanog ciklusa
- 2.) procjenom brzine pulsog vala u aorti
- 3.) analizom oblika pulsog vala

Prvi način podrazumijeva tehnike koje se temelje na lokalnoj procjeni arterijske elastičnosti na površinskim arterijama. Mjerenjem promjer krvne žile za vrijeme trajanja srčanog ciklusa moguće je procijeniti elastičnost na dotičnom segmentu (24).

Najčešće upotrebljavani i prema smjernicama najpouzdaniji pokazatelji arterijske elastičnosti su brzina pulsnog vala – eng. *Pulse Wave Velocity*, PWV, centralni sistolički tlak – eng. *central Systolic Pressure*, cSP, augmentacijski indeks – eng. *Augmentation indeks*, AIx te tlak pulsa – eng. *Pulse Pressure*, PP. Svi su navedeni pokazatelji nezavisne odrednice kardiovaskularnog rizika (25, 26).

Uz povećanu pozornost usmjerenu na promjenu elastičnosti stjenke velikih arterija i njihovu očiglednu ulogu u patofiziološkim mehanizmima sistoličke hipertenzije, 2007. godine Europska mreža za istraživanja velikih arterija prepoznala je i priznala promjenu arterijske elastičnosti kao značajan čimbenik rizika koji utječe na prognozu bolesnika. Također je evaluirala mjerenje arterijske krutosti kao koristan pokazatelj vaskularnog oštećenja (27).

#### **2.1.4.1. Brzina pulsnog vala (PWV)**

Izravni je pokazatelj arterijske elastičnosti i predstavlja brzinu kojom pulsni val prolazi kroz arterijsko stablo od aorte do periferije. Izračunava se mjerenjem vremena potrebnog pulsnom valu da prijeđe već prethodno izmjerenu udaljenost između dvije točke. Brzina pulsnog vala pruža informaciju o rastezljivosti proučavanih krvnih žila, a sama je rastezljivost inverzno povezana s krutosti stjenke krvnih žila (28).

Mjerenje PWV je općenito prihvaćena kao jednostavna, neinvazivna, robusna i ponovljiva metoda određivanja arterijske elastičnosti. Međutim, brzina pulsnog vala razlikuje se putujući niz arterijsko stablo pa se tako brzina u segmentu između karotidne i femoralne arterije odnosi na brzinu u samoj aorti. Upravo taj segment je klinički najznačajniji i naj snažnije povezan s kardiovaskularnim rizicima u usporedbi s drugim segmentima poput karotidno - radijalne i karotidno - tibijalne udaljenosti (29). Stoga se određivanje karotidno – femoralne PWV smatra „zlatnim standardom“ mjerenja elastičnosti stjenke arterija (30).

Starenjem aorta postaje kruća, pulsni val brže putuje kroz nju te dolazi do povećanja njegove brzine koja je potencijalno vrlo snažan rani biološki pokazatelj tada još uvijek neprimjetne ateroskleroze i kasnijeg suženja lumena krvne žile. PWV varira ovisno o dobi i tlaku između 4 i 12 m/s. Postoji cijeli raspon referentnih vrijednosti za brzinu pulsno vala pri čemu se može govoriti o normalnoj vrijednosti od 6 m/s u zdravih ispitanika mlađih od 30 godina te oko 10 m/s u ispitanika starijih od 70 godina (31, 32). Utvrđena je i granična vrijednost povezana s oštećenjem organa, a to je 12 m/s (33). Prilikom interpretacije dobivenih vrijednosti mora se uzeti u obzir i krvni tlak o kojem ovisi te što je još značajnije, dob ispitanika. Primjerice, vrijednost od 9 m/s normalna je za osobu od 60 godina, dok u osobe od 30 godina označava smanjenu arterijsku elastičnost (34).

#### **2.1.4.2. Augmentacijski indeks (AIx)**

Definira se kao omjer razlike između reflektiranog i inicijalnog pulsno vala što odgovara vrijednosti augmentacijskog tlaka (AP – eng. *Augmentation Pressure*) i tlaka pusa koji predstavlja razliku između sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Augmentacijski indeks označava postotak pulsno vala kojeg čini reflektirani val (35). Neizravni je pokazatelj arterijske elastičnosti, a izravni pokazatelj valne refleksije za koju je poznato da je jedna od temeljnih hemodinamskih procesa koji utječu na opterećenje srca u sistoli (36). AIx se izražava u postocima i može se jednostavno izračunati prema slijedećoj formuli:

$$\text{AIx (\%)} = \left( \frac{P_2 - P_1}{PP} \right) \times 100.$$

Reflektirani val se u mladih zdravih osoba odnosno u elastičnim krvnim žilama vraća kasnije, manje je amplitude i posljedično tome AIx je nizak ili negativan. Povećanjem rigidnosti arterijske stjenke, reflektirani se val vraća ranije, sumira s inicijalnim valom i rezultira pozitivnim vrijednostima AIx-a (37). Iako se često koristi kao mjera refleksije vala, augmentacijski indeks određen je i s mnogo drugih različitih čimbenika. Primjerice, brzina pulsno vala, udaljenost do mjesta refleksije i srčana frekvencija. Povišena srčana frekvencija skraćuje sistolu, reflektirani val stiže kasnije u srčanom ciklusu snižavajući tako AIx. Stoga je



široko prihvaćeno normalizirati vrijednosti AIx na frekvenciju srca od 75 otkucaja u min (AIx@75) (38). Klinički važno ograničenje u tumačenju rezultata AIx-a također snažno ovisi i o vrijednostima perifernog otpora koji ovisi o mnogim bolestima i lijekovima, jer su pri povišenom perifernom otporu vrijednosti AIx-a veće i obrnuto (39). AIx se registrira na brahijalnoj ili radijalnoj arteriji, a softver uređaja rekonstrukcijom pulsog vala izračunava njegovu vrijednost na korijenu aorte te izračunava tzv. središnji ili aortni AIx koji je validiran invazivnim mjerenjima (40).

#### **2.1.4.3. Središnji sistolički (aortni) tlak (cSP)**

Definira se kao tlak kojeg je stvorilo srce izbacivanjem krvi u korijen aorte tijekom sistole. Još je jedan u nizu pokazatelja arterijske elastičnosti. Razlikuje se od vrijednosti izmjerenih na nadlaktici jer je krvni tlak izmjeren na brahijalnoj arteriji tlak perifernih arterija. Za razliku od perifernog arterijskog tlaka ima bolju prediktivnu vrijednost u pogledu kardiovaskularnih događaja. Dakle, predstavlja značajan čimbenik rizika.

Može se mjeriti invazivno ili oscilometrijskom metodom koja dokazano daje pouzdane rezultate usporedive s rezultatima invazivnog mjerenja. Osnovu za izračun vrijednosti čine prethodno izmjerene vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka na nadlaktici (41).

U mlađih ljudi koji imaju zdrave arterije vrijednosti središnjeg sistoličkog tlaka su niže od vrijednosti perifernog tlaka zbog već opisane posljedice fiziološke amplifikacije pulsog vala od aorte prema periferiji.

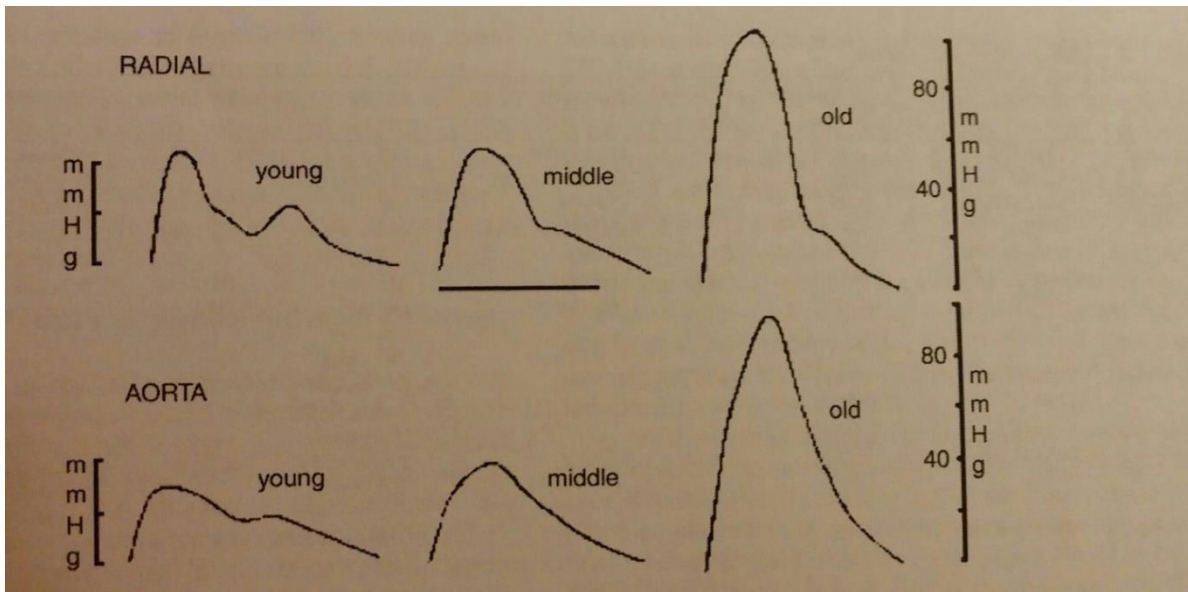
Stupanj razlike cSP i perifernog krvnog tlaka između ostalog ovisi i o rigidnosti arterijske stjenke. Nadalje, kako je već objašnjeno, u elastičnom arterijskom stablu reflektirani val ne doprinosi amplitudi inicijalnog pulsog vala na aorti niti povisuje vrijednosti cSP pa je u zdravih ljudi središnji sistolički tlak uvijek niži od perifernog. Međutim, smanjenjem elastičnosti aorte raste brzina pulsog vala pa se i reflektirani val brže vraća i doprinosi amplitudi inicijalnog vala povisujući time cSP (42).

#### 2.1.4.4. Tlak pulsa (PP)

Tlak pulsa je razlika između sistoličkog i dijastoličkog tlaka i iznosi oko 5.5 kPa. Dva su glavna čimbenika koja utječu na tlak pulsa: srčani minutni volumen i popustljivost (ukupna rastezljivost) arterijskog stabla. Također ovisi i o trajanju srčane eejkcije te o valnoj refleksiji. Općenito, što je veći udarni volumen bit će veća i količina krvi koja se pri svakoj srčanoj kontrakciji mora smjestiti u arterijsko stablo. Stoga, povišenje i sniženje tlaka za vrijeme sistole i dijastole bit će veće, a to će uzrokovati i povišenje tlaka pulsa.

S druge strane, što je manja popustljivost arterijskog sustava, bit će veće povišenje tlaka pri određenom volumenu krvi što ga srce izbacuje u arterije. U starijih ljudi tlak pusa može biti i dvostruko veći od normalnog, a razlog tome je što arterije postaju krute i prema tome razmjerno nepopustljive (4).

Može se izračunati kako iz perifernih, tako i središnjih vrijednosti krvnog tlaka. Pruža neizravnu informaciju o elastičnosti, ali je u brojnim studijama pokazan kao bolja odrednica krvožilnih incidenata nego sistolički i dijastolički tlak. Naime, sistolički i dijastolički tlakovi imaju tendenciju povećavanja vrijednosti s porastom dobi, a time i tlak pulsa značajnije raste (Slika 4). Tlak pulsa pruža neizravnu informaciju o elastičnosti, ali je u mnogim studijama pokazan kao bolja odrednica krvožilnih incidenata nego sistolički ili dijastolički tlak, posebno u ljudi starijih od 50 godina (43).



Slika 4. Shematski prikaz promjene oblika pulsog vala u 3 žene iz iste obitelji – 18 godina stara žena ( lijevo ), 48 godina stara žena ( sredina ) i 97 godina stara žena ( desno ). Vrijednosti pulsog vala su se povisile za skoro 4 puta. (Izvor: Sakuragi S, Abhayaratna WP. *Arterial stiffness: Methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. International Journal of Cardiology.2010;138:112-118.*)

Međutim, sam tlak pulsa nije adekvatan za procjenu rigidnosti arterijske stjenke. Problemi uključuju fiziološku amplifikaciju pulsog vala koji putuje od centra prema periferiji te u mlađih osoba rezultira višim vrijednostima perifernog nego središnjeg tlaka pulsa. Porastom dobi taj fenomen postaje manje izražen (44). Smanjuje se elastičnost arterija, razmjerno više u aorti i središnjim arterijama, stoga su vrijednosti središnjeg tlaka više i slične su perifernima. Iz tog razloga mjerenja na periferiji nisu uvijek odraz stvarnog stanja na korijenu aorte što potvrđuje i nekoliko studija koje su pokazale da je središnji tak pulsa puno bolja odrednica krvožilnih zbivanja od perifernog (45).

### **2.1.5. Arterijska elastičnost u kliničkoj praksi**

Prije više od 100 godina, promjena arterijske elastičnosti prepoznata je kao važan čimbenik u procjeni rizika za kardiovaskularne bolesti. U posljednjih nekoliko godina došlo je do ponovnog otkrića ovog uvida. Metode mjerenja su poboljšane, od ranih pokušaja analize do danas imamo nekoliko relativno jednostavnih, neinvazivnih metoda za procjenu rigidnosti arterijske stijenke. Neke od tih metoda služe za jednostavnu procjenu lokalne arterijske elastičnosti dok se rezultati mjerenja drugih mogu generalizirati za sistemsku cirkulaciju (46).

Rigidnost arterijske stijenke i refleksija valova danas su postali jedan od važnijih uzročnika povišenog sistoličkog tlaka i tlaka pulsa u populaciji koja stari, čime uvelike doprinose riziku od razvoja infarkta miokarda i moždanog udara. Naime, općenito je prihvaćen i dokazan patofiziološki mehanizam da smanjenje arterijske elastičnosti uzrokuje prerano vraćanje reflektiranog pulsog vala još za vrijeme trajanja sistole, što dovodi do povećanja središnjeg pulsog vala i sistoličkog krvnog tlaka. Povišen sistolički tlak dodatno opterećuje lijevi ventrikul te se povećava potražnja za kisikom koja nakon prestanka kompenzacijskih mehanizama rezultira kardiovaskularnim incidentom (47).

Porast središnjeg tlaka pulsa i smanjenje dijastoličkog tlaka izravno može uzrokovati subendokardijalnu ishemiju miokarda (48). Stoga je glavni razlog za rutinsko određivanje stupnja arterijske elastičnosti i refleksije valova dokaz da je upravo arterijska rigidnost nezavisan prediktivni čimbenik za razvoj negativnih kardiovaskularnih događaja (49).

### **2.1.6. Učinak estrogena na kardiovaskularni sustav**

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u žena diljem svijeta. Prevalencija srčanih oboljenja u žena u generativnoj dobi je izrazito niska. Učestalost se drastično povećava nastupom menopauze tj. padom razine estrogena što govori u prilog zaštitne uloge hormona u održavanju kardiovaskularnog zdravlja.

Istraživanja su pokazala da je estrogen neophodan za regulaciju napetosti (tonusa) krvnih žila i u patofiziologiji kardiovaskularnih bolesti (50).

Estrogen smanjuje koncentracije plazmatskog kolestereola i LDL, a povećava koncentraciju HDL i triglicerida. Također, smanjuje oksidaciju lipida u jetri djelovanjem na superoksid – dizmutazu. Ima izravni vazodilatacijski učinak i inhibira proliferaciju vaskularnih glatkih mišića u stjenkama krvnih žila. Ovi su učinci posredovani su putem dva različita mehanizma. Brzi izravni vazodilatacijski učinak je neogenetskog podrijetla, dok antiproliferacijski učinak nastaje vjerojatno zbog receptorske alteracije uvjetovan genetskom ekspresijom. Preklapanja između tih mehanizama postoje jer geni koji reguliraju proizvodnju dva važna vazodilatatora (dušikov oksid i prostaciklin) su dodatno regulirani estrogenom (51).

Stoga estrogeni imaju zaštitni učinak na razvoj ateroskleroze krvnih žila i posljedičnim srčanim incidentima jer interferiraju s početnim patofiziološkim zbivanjima koji su nužni za njihov nastanak (52).

### **2.1.7. Razdoblje perimenopauze u žena**

Perimenopauza je prijelazno razdoblje prije i poslije menopauze koja označava trajan gubitak menstruacija zbog iscrpljenosti održivih folikula. To je proces koji traje više godina, obično nastupa nekoliko godina prije menopauze, a sukladno nekim definicijama može trajati i godinu ili nekoliko godina poslije menopauze. Kod većine žena počinje sredinom četrdesetih godina, no nije isključeno da može nastupiti ranije ili kasnije (53). Iako je žena u perimenopauzi još uvijek plodna, proizvodnja hormona u jajnicima počinje se polako smanjivati, i to ne ravnomjerno pa se u tom razdoblju javljaju i prvi simptomi. Najprije žene primjećuju preznojavanje, probleme sa spavanjem, iznenadne promjene raspoloženja bez vidljivog razloga što rezultira povećanjem nervoze i razdražljivosti, izmijenjena kvaliteta kože, kose, noktiju te brojne druge simptome karakteristične za ovaj period.

Koncentracija estrogena postaje neujednačena, menstrualni ciklus se skraćuje ili produžava, privremeno izostaje pa se opet vraća, primjetna je i razlika u obimu krvarenja, a

česta je i pojava anovulatornih ciklusa. Hormonska slika je promjenjiva, koncentracija progesterona i estrogena se povećava i smanjuje. Smanjenje može biti postupnije ili intenzivnije pa svaka žena individualno reagira na njih, što upućuje na to da ne postoje dvije iste perimenopauze (54).

Na ranije javljanje perimenopauze mogu utjecati razni čimbenici pa je tako češće u žena koje puše. Javlja se u prosjeku 2 godine ranije u odnosu na žene nepušače (55). Kraj ovog razdoblja obilježen je potpunim prestankom funkcije jajnika, trajnim gubitkom plodnosti i menstruacije odnosno nastupom menopauze. U žena je vaskularno starenje jedinstveno po tome što se nepovoljne promjene kao što su sistolička hipertenzija, povećana razina lipida i kolesterola te debljina javljaju u vrijeme značajnih promjena hormonskog statusa. Navedeni događaji sugeriraju da menopauza i promjene koje njoj prethode mogu biti okidač koji dovodi do povećane vaskularne ranjivosti žena u toj dobi (56).

## **2.2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

1. Pokazati mijenja li se arterijska elastičnost zdravih žena u perimenopauzi tijekom godine dana.
2. Izmjeriti periferni arterijski sistolički i dijastolički tlak i neizravne pokazatelje arterijske elastičnosti: središnji arterijski sistolički tlak i tlak pulsa.
3. Izmjeriti središnji augmentacijski indeks i brzinu pulsno vala kao izravne pokazatelje arterijske elastičnosti.



### **2.3. ISPITANICI I METODE**

### 2.3.1. Ispitanici

Prospektivno istraživanje provedeno u Laboratoriju za farmakologiju Zavoda za temeljnu i kliničku farmakologiju uključivalo je kohortu zdravih ispitanica koje su regrutirane u suradnji s liječnicima specijalistima ginekologije i obiteljske medicine primarne zdravstvene zaštite. Kriterij za odabir ispitanica je dijagnoza perimenopauze postavljena od nadležnog ginekologa prema anamnestičkim podacima uz koncentraciju folikul – stimulirajućeg hormona (FSH) veću od 40 IU/L, estradiola (E2) manju od 50 pg/ml te uz odgovarajući ginekološki ultrazvučni nalaz sukladan navedenim hormonalnim promjenama u perimenopauzi.

U sklopu pilot istraživanja učinjena su prva mjerenja 8 ispitanica tijekom siječnja i veljače 2015. godine. Nakon godinu dana provedena su druga mjerenja istih ispitanica. Tijekom 2016. godine u studiju se uključilo još 11 ispitanica čija će se druga mjerenja izvršiti u ožujku i travnju 2017. godine. U istraživanje je uključeno ukupno 19 ispitanica. U diplomskom radu prezentirani su rezultati pilot istraživanja koje je uključivalo 8 ispitanica. Svim ispitanicama uzeta je detaljna obiteljska i osobna anamneza. Isključni kriterij je bio postojanje debljine (indeks tjelesne mase  $\geq 25$ ), hiperlipidemije (vrijednost ukupnog kolestreola  $\geq 5.17$  mmol/L i/ili triglicerida  $\geq 2.26$  mmol/L ili uzimanje hipolipemika), dijabetesa (vrijednost glukoze natašte  $\geq 7$  mmol/L ili uzimanje antidijabetika), arterijske hipertenzije (sistolčki tlak  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastolički  $\geq 90$  mmHg ili uzimanje antihipertenziva), autoimunih bolesti, ovariektomije te hipergonadizma (policistični ovarijalni sindrom, Cushingov sindrom).

Ispitanice koje uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju, hormonske oralne kontraceptive također su isključene. Isključni kriterij je i navika pušenja te anamneza koronarne bolesti.

Sve ispitanice dobrovoljno su pristupile istraživanju nakon prezentacije cilja i metoda korištenih u ispitivanju i potpisivanja informiranog pristanka za sudjelovanje u kliničkim istraživanju. Mjerenja elastičnosti krvnih žila su neinvazivne naravi, detaljno su opisana u sklopu projektnog prijedloga HRZZ projekta „Biološki učinci vina: utjecaj vinifikacijske tehnologije, dealkoholizacije i starenja vina”, voditelja Mladena Bobana,

Hrvatska Zaklada za znanost (HRZZ 8652) koji je dobio odobrenje Povjerenstva za etička pitanja Medicinskog fakulteta u Splitu (Prilog 1).

## **2.3.2. Postupci**

### **2.3.2.1. Mjerenje arterijskog tlaka**

Arterijski tlak mjeren je zračnim sfingomanometrom (Accoson model AC0332, UK) na standardnom mjestu za mjerenje perifernog arterijskog tlaka tj. na brahijalnoj arteriji. Mjerenje je izvršeno u opuštenom ležećem položaju nakon 10 minuta odmora. Ispitanicama je bilo preporučeno da ne govore za vrijeme samog mjerenja. Manžeta primjerena opsegu nadlaktice pacijentica postavljena je na голу nadlakticu u visini srca. Svakoj ispitanici napravljena su dva odvojena mjerenja sistoličkog i dijastoličkog tlaka u razmaku od 5 minuta. Mjerne vrijednosti krvnog tlaka izražavaju se u mmHg (57).

### **2.3.2.2. Mjerenje elastičnosti arterijske stjenke**

Mjerenje arterijske elastičnosti izvodio je liječnik obučen za rukovanje uređajem Arteriograph. Ispitanici su na pregled dolazili natašte, nakon čega su se 10 – 15 minuta relaksirali u ležećem položaju u tihoj i ugodnoj prostoriji. Cijeli postupak je trajao nekoliko minuta , a za to vrijeme ispitanik je trebao mirovati. Mjerenje je ponovljeno najmanje dva puta s vremenskim razmakom od 5 minuta između mjerenja. Od pokazatelja arterijske elastičnosti mjerili smo brzinu pulsno vala, augmentacijski indeks, centralni sistolički tlak i tlak pulsa.

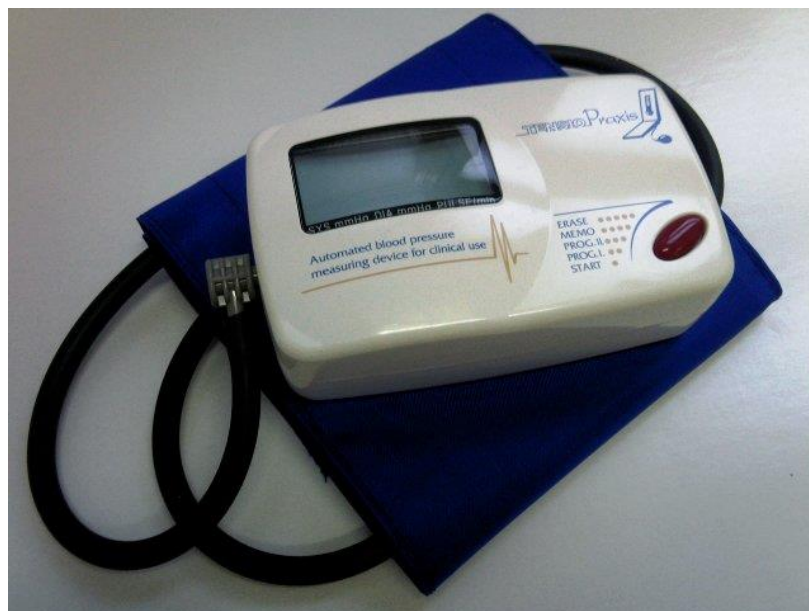
#### **2.3.2.2.1. Arteriograph**

Arteriograph (TensioMed TM Kft, Budimpešta, Mađarska) mjeri promjene arterijskog krvnog tlaka u vremenu. Srce stezanjem utiskuje krv u aortu, što izaziva tlačni val u njoj. Tlačni val putuje arterijskim stablom. Brzina tlačnog vala bit će veća, što je stjenka arterije kruća. Dakle, arteriograph ispituje „arterijsku životnu dob“, tj. krutost arterija koja se

sa starenjem povećava. Dva najznačajnija mjerna rezultata dobivena računalnom obradom su brzina pulsog vala aorte (PWV) i augmentacijski indeks (AIx) (58).

Uređaj radi na principu oscilometrije koja se temelji na fluktuaciji tlaka u okludiranoj arteriji ispod napuhane manžete, spojene na piezoelektrični senzor koji registrira signale izmjerene tlaka. Na desnu nadlakticu odnosno na brahijalnu arteriju postavlja se manžeta i započinje mjerenje (Slika 5).

Arteriograph najprije mjeri sistolički i dijastolički tlak nakon čega manžetu napuše na suprasistoličku vrijednost od 35 mmHg iznad sistoličkog tlaka. Tako napuhana manžeta služi kao senzor za registriranje pulzatilnih promjena (oscilacija) na okludiranoj brahijalnoj arteriji (59).

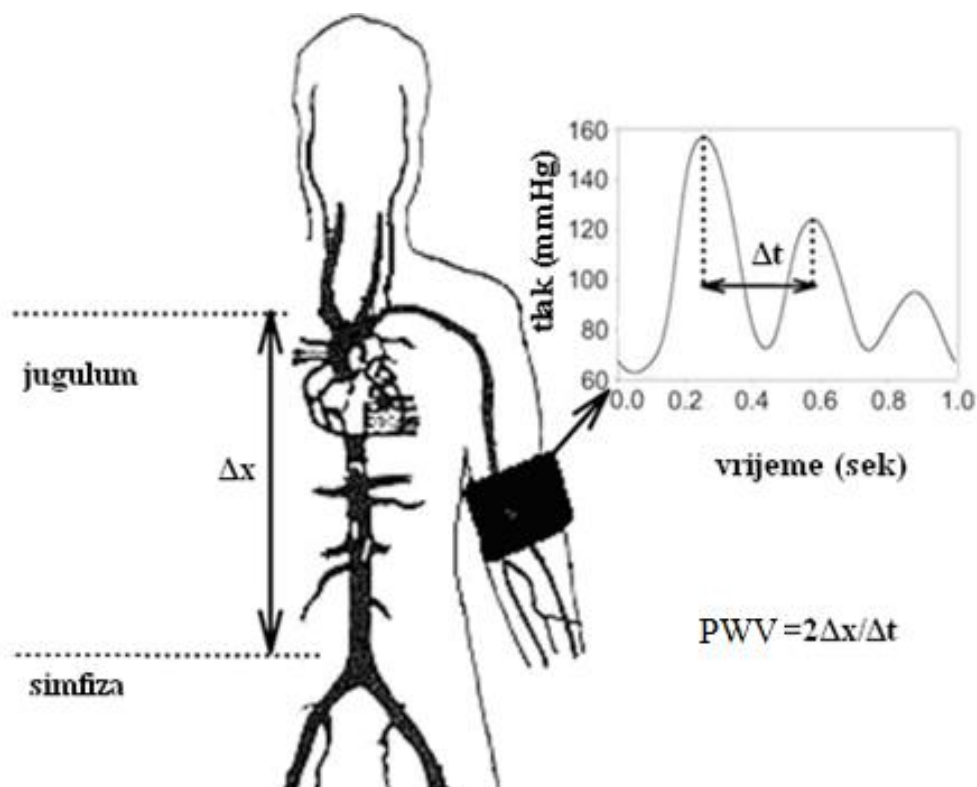


Slika 5. Arteriograph

Prvi signal koji aparat zabilježi odgovara promjeni tlaka koja nastaje zbog sistoličkog izbacivanja krvi iz lijeve klijetke u aortu, a drugi signal potječe od valne refleksije nastale u donjim dijelovima tijela. Vremenska razlika između prvog vala i reflektiranog vala označava se kao „vrijeme povratka“ tj. vrijeme potrebno da val prijeđe put od luka aorte do mjesta refleksije, bifurkacije ili jakalne arterije.

Udaljenost od luka aorte do ilijakalne bifurkacije može se aproksimirati mjerenjem udaljenosti između sternalnog juguluma i pubične simfize. Pomoću nje računa se brzina

pulsnog vala dok softver iz izmjerenih perifernih (brahijalnih ) vrijednosti AIX-a i sistoličkog tlaka računa središnji (aortni) AIX i središnji sistolički tlak (cSP) bez primjene transferne funkcije (60). Najatraktivniji aspekt ove metode je jednostavnost uporabe jer zahtjeva samo postavljanje manžete na nadlakticu ruke te se primjenjuje na potpuno automatski način (Slika 6).



Slika 6. Ilustracija principa rada Arteriograph-a. Na okludiranoj brahijalnoj arteriji mjere se promjene tlaka (oscilacije ). Uređaj mjeri razmak između dva vrška vala kao vrijeme kojim pulsni val putuje aortnim stablom od srca do mjesta refleksije ( $\Delta x$ ) prema formuli:  $PWV=2 \times \Delta x / \Delta t$ . (Izvor: Segers P, Kips J, Trachet B, Swillens A, Vermeersch S, Mahieu D, Rietzschel E, Buyzere M, Van Bortel L. Limitations and pitfalls of non-invasive measurement of arterial pressure wave reflections and pulse wave velocity. *Artery Res* 2009;3:79-88.)

### 2.3.3. Statistička analiza

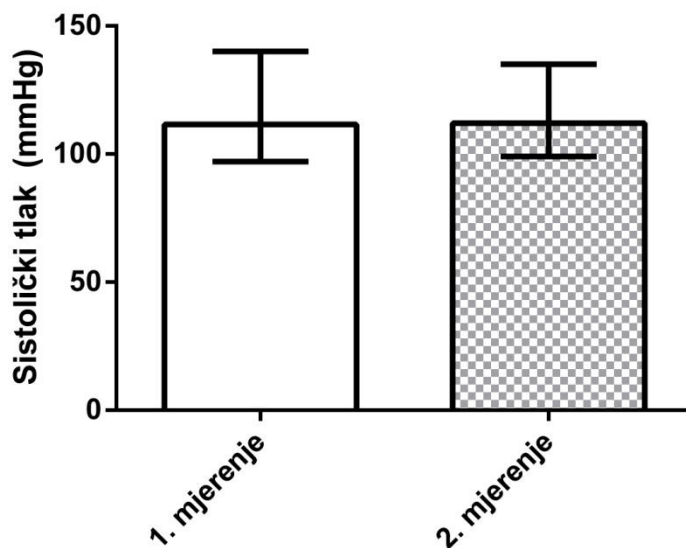
Rezultati su izraženi kao medijan i raspon. Vrijednost  $P < 0.05$  predstavlja granicu statističke značajnosti. Obzirom na mali broj ispitanica primijenjeni su neparametrijski statistički testovi za dva zavisna uzorka. Usporedba hemodinamskih perifernih i središnjih parametara te mjera arterijske elastičnosti u prvom mjerenju i nakon godinu dana u drugom mjerenju izvršena je primjenom Wilcoxonovog testa ekvivalentnih parova. Rezultati su analizirani primjenom programa GraphPad Prism (verzija 6.0; GraphPad Software, San Diego, SAD).

## **2.4. REZULTATI**

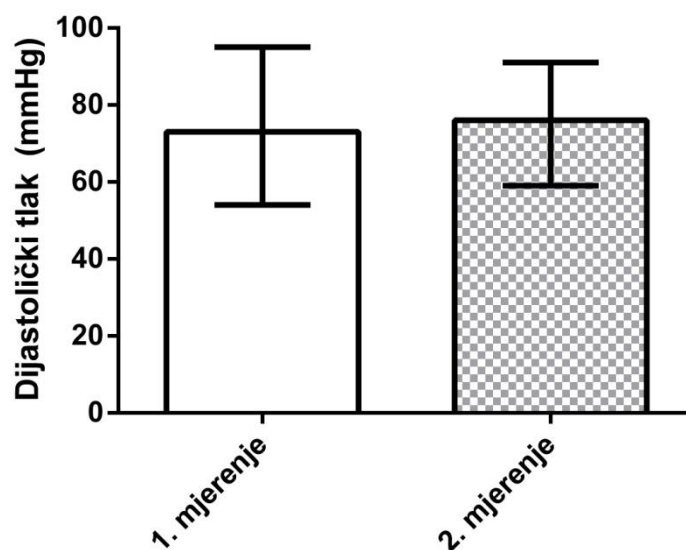
Najmlađa ispitanica imala je 47 godina, a najstarija 54 godine (medijan dobi 49). Tjelesna visina ispitanica bila je od 157 cm do 178 cm (medijan 175 cm), a tjelesna težina od 63 kg do 76 kg (medijan 68 kg). Najmanji indeks tjelesne mase bio je 20.9 kg/m<sup>2</sup>, a najveći 24.8 kg/m<sup>2</sup> (medijan 22.5 kg/m<sup>2</sup>). Tijekom vremenskog perioda od godine dana između mjerenja nije bilo promjena u mjenjenim antropometrijskim obilježjima ispitanica.

Mjerenja perifernog arterijskog sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, pokazala su da nakon godine dana nije došlo do značajnog porasta ni sistoličkog (P=0.844), niti dijastoličkoga tlaka (P=0.609). Medijan vrijednosti početnih mjerenja (1. mjerenje) bio je 111 mmHg za sistolički tlak (raspon od 97 mmHg do 140 mmHg) i 73 mmHg (raspon od 54 mmHg do 95 mmHg) za dijastolički tlak. Medijan vrijednosti u drugom mjerenju bio je 112 mmHg (raspon 99 mmHg do 135 mmHg) za sistolički, a 76 mmHg (raspon od 59 mmHg do 83 mmHg) za dijastolički tlak. Rezultati su prikazani u na Slici 5.

Očekivano, sukladno izmjenjenim vrijednostima, nije se mijenjao niti „izračunati“ tlak pulsa (P=0.328). Medijan je tlaka pulsa u prvom mjerenju bio 41 mmHg (raspon od 36 mmHg do 45 mmHg), a u drugom mjerenju 38 mmHg (raspon od 32 mmHg do 47 mmHg).

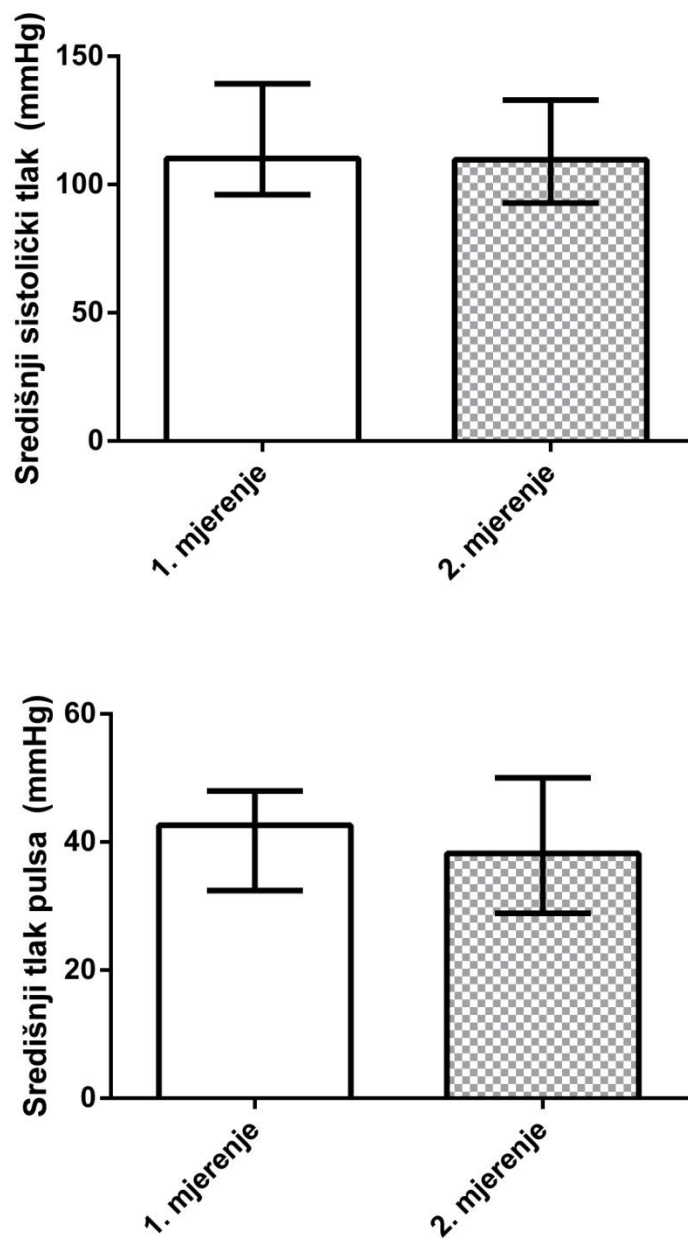






Slika 7. Vrijednosti perifernog arterijskog sistoličkog i dijastoličkog tlaka ispitanica u 1. i 2. mjerjenju

Vrijednosti središnjeg sistoličkog tlaka pokazale su veću varijabilnost, ali se također nisu mijenjale tijekom protekle godine dana. Medijan je u oba mjerenja bio 110 mmHg s rasponom od 96 mmHg do 139 mmHg u prvom mjerjenju i rasponom od 93 mmHg do 133 mmHg u drugom mjerjenju. Središnji tlak pulsa se neznajno smanjio ( $P=0.148$ ), od 43 mmHg u 1. mjerjenju (raspon od 32 mmHg do 48 mmHg) na 38 mmHg u 2. mjerjenju (raspon od 29 mmHg do 50 mmHg).

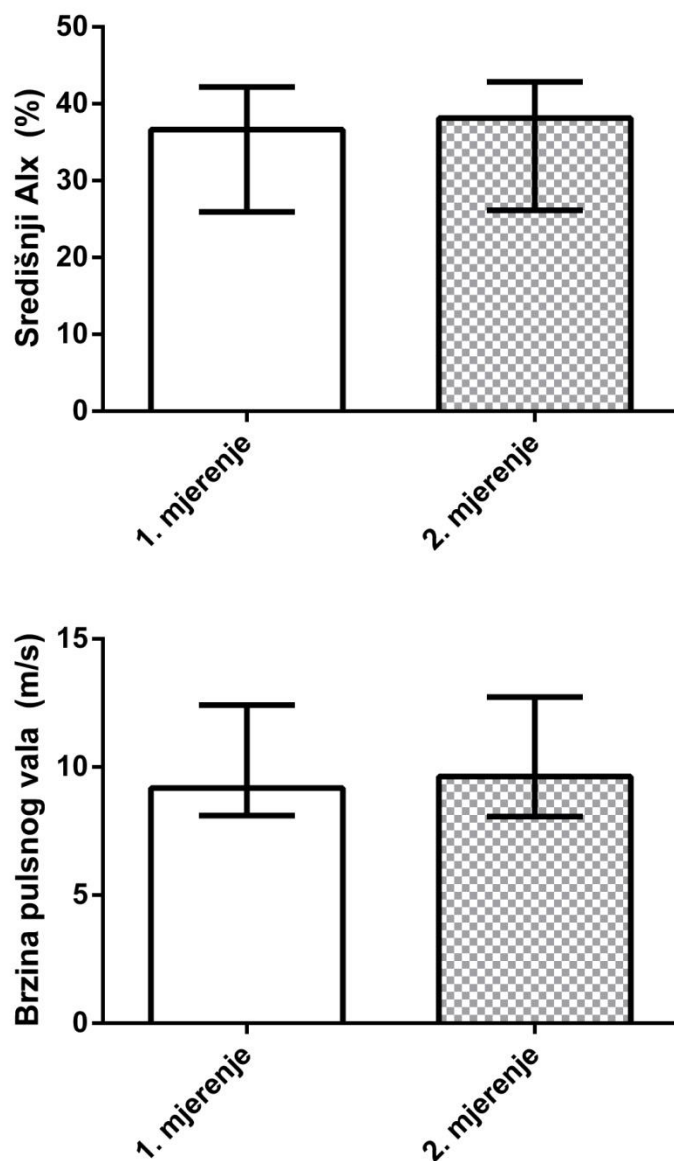


Slika 8. Vrijednosti središnjeg arterijskog sistoličkog tlaka i središnjeg tlaka pulsa ispitanica u 1. i 2. mjerjenju

Mjere arterijske elastičnosti u užem smislu, središnji augmentacijski indeks (AIx) i brzina pulsno vala također se nisu značajno promijenile niti nakon vremenskog perioda od

godine dana. Središnji je augmentacijski indeks u prvom mjerenju bio 36.6 % (raspon od 25.9 % do 42.2 %), a u drugom mjerenju 38.1 % (raspon od 26.1 % do 42.9 %),  $P=0.109$ .

Medijan je vrijednosti brzine pulsno vala u prvom mjerenju bio 9.2 m/s (raspon od 8.1 m/s do 12.4 m/s), a u drugom mjerenju 9.6 m/s (raspon od 8.1 m/s do 12.7 m/s),  $P=0.297$ .



Slika 9. Vrijednosti središnjeg augmentacijskog indeksa (AIx) i brzine pulsno vala ispitanica u 1. i 2. mjerenju

## **2.5. RASPRAVA**

Rizik od kardiovaskularnih bolesti u žena znatno se povećava nakon menopauze. Jedan od uzroka je i gubitak estrogena koji ima višestruki zaštitni učinak na krvožilni sustav. Brojne epidemiološke i znanstveno – istraživačke studije pokazale su da estrogen ima ključnu ulogu u sprečavanju razvoja kardiovaskularnih oboljenja u žena (61). Rezultati studije Hodisa i suradnika o estrogenu u prevenciji razvoja ateroskleroze pokazali su da uzimanje hormonske nadomjesne terapije u obliku  $17\beta$  – estradiola usporava napredovanje zadebljanja intime i medije arterija u zdravih postmenopauzalnih žena bez postojanja kardiovaskularnih bolesti, sugerirajući tako zaštitni učinak estrogena (62).

Iako složen i višestruki učinak estrogena na krvožilni sustav nije još uvijek do kraja objašnjen, incidencija kardiovaskularnih događaja značajno raste poslije 50. godine života, a menopauza se smatra glavnom odrednicom tog povećanja. Što se, međutim, događa u razdoblju perimenopauze, kada se koncentracija estrogena počinje smanjivati i koja bi to bila minimalna koncentracija estrogena pri kojoj ne dolazi do narušavanja zdravlja kardiovaskularnog sustava nije dovoljno istraženo. Cilj našeg istraživanja bio je ustvrditi mijenja li se arterijska elastičnost zdravih žena u perimenopauzi tijekom godine dana te izmjeriti izravne i neizravne parametre elastičnosti arterijske stjenke. Pilot istraživanje uključivalo je 8 pacijentica u perimenopauzi koje su zadovoljavale kriterije uključenja i isključenja studije. Kao prvi pokazatelj moguće promjene elastičnosti arterijske stjenke su vrijednosti perifernog sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Mjerenja su pokazala da tijekom vremenskog perioda od godine dana nije došlo do značajnog porasta ni sistoličkog, niti dijastoličkoga tlaka. To se može objasniti činjenicom da razina estradiola u perimenopauzalnih žena unatoč tome što se polako počela snižavati ipak se održava u granicama dovoljnim da ne nastupe znatne promjene smanjenja elastičnosti arterijskih stjenki. Međutim, nepostojanje promjena vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka ne isključuje vjerojatnost pojave diskretnih promjena na krvnim žilama koje se standardnom metodom mjerenja perifernog arterijskog tlaka ne mogu zabilježiti.

Uspoređujući naše rezultate s rezultatima sličnih studija uvidjeli smo da su dvije studije koje su uključivale žene u postmenopauzi, pokazale da tijekom postmenopauze dolazi do značajnog porasta sistoličkog i dijastoličkog tlaka (63, 64).

Svim ispitanicama izmjerili smo vrijednosti brzine pulsog vala kao izravnog pokazatelja stanja arterijske elastičnosti koji korelira s povećanim rizikom pojave bolesti kardiovaskularnog sustava. U studiji je korišten Arteriograph, automatski analizator promjene brzine širenja pulsog vala. Nije zabilježen porast brzine pulsog vala koji bi upućivao na pogoršanje arterijske elastičnosti tijekom godine dana. Rezultati istraživanja koje je provedeno u Japanu na Odjelu za ginekologiju i opstetriciju u suradnji s Medicinskim fakultetima u Osaki i Yagamati pokazali su da ne postoji statistički značajna razlika vrijednosti PWV u perimenopauzalnih ispitanica, odnosno u žena između 40. i 50. godine života dok iznosi mjerenja PWV u žena nakon 50. godine značajno rastu. Štoviše, analizom regresijskog pravca u grafikonu za promjenu brzine pulsog vala sukladno povećanju dobi, prikazan je strmiji nagib pravca za PWV u postmenopauzalnih žena nego kod onih koje su u perimenopauzi. Nadalje, pokazano je kako brzina pulsog vala sve više raste nakon 65. godine, sugerirajući time da dob od 65 godina života postaje kritična prekretnica za povećanje arterijske krutosti, a time i rizika od kardiovaskularnih incidenata. Također, vrijednosti brzine pulsog vala u žena u 70 – tim godinama izrazito su visoke za razliku od žena u 60 – tim godinama. Predočeni rezultati sugeriraju da menopauza povećava o dobi ovisno smanjenje arterijske elastičnosti (65). Također, istraživanje o elastičnosti stjenke zajedničke karotidne arterije u postmenopauzalnih žena pokazalo je da u postmenopauzalnih žena elastičnost karotidne arterija postaje značajno manja u usporedbi s perimenopauzalnim ženama (66). Rezultati navedenih studija još jednom ukazuju da upravo menopauza ima značajan utjecaj na pogoršanje arterijske elastičnosti povećavajući vrijednosti izravnog pokazatelja, brzine pulsoga vala.

Varijabla središnjeg sistoličkog tlaka također spada u pokazatelje kardiovaskularnog zdravlja koja se izračunava primjenom matematičkih transfernih funkcija. Iako su iznosi mjerenja u naših ispitanica pokazali veću varijabilnost, nisu se značajnije mijenjali tijekom godine dana.

Uz sistolički i dijastolički tlak, brzinu pulsog vala i središnji sistolički tlak u našem su istraživanju izmjerene vrijednosti i središnjeg tlaka pulsa kao još jedne od odrednica arterijske elastičnosti. Nakon godine dana kod drugog mjerenja zapažene su nešto snižene vrijednosti. Upravo te promjene središnjeg tlaka pulsa koje su neznačajne mogu ukazivati na

diskretne promjene u parametrima kardiovaskularne funkcije koje utječu na vrijednosti središnjeg dijastoličkog tlaka. Naime, središnji sistolički tlak nije se nimalo promijenio, a kako je tlak pulsa razlika sistoličkog i dijastoličkog tlaka, mala promjena tlaka pulsa možebitna je posljedica promjena središnjeg dijastoličkog tlaka. Naglašavam kako se radi o sekundarnim varijablama koje se izračunavaju te da su dobivene promjene vrlo male i statistički neznačajne.

Augmentacijski indeks je također jedna od mjera arterijske elastičnosti u užem smislu te ni on nije bio promijenjen u naših ispitanica. Dostupne studije nisu obuhvatile perimenopauzalne već postmenopauzalne žene u kojih je izmjeren veći porast augmentacijskog indeksa. Kako augmentacijski indeks predstavlja mjeru refleksije vala, smanjenjem elastičnosti arterijske stjenke reflektirani se pulsni val vraća ranije i sumira s inicijalnim valom te nastaju pozitivne vrijednosti AIX-a u postmenopauzalnih žena. Istraživanja koja su provedena u Ujedinjenom Kraljevstvu i Japanu sugeriraju da su razina dušikovog oksida (NO) i inhibicija njegove sinteze značajniji čimbenici koji utječu na elastičnost krvnih žila. Predloženi mehanizam estrogenih učinaka je aktivacija endotelne NO – sintetaze i vazodilatacija krvnih žila. Padom razine estrogena smanjuje se i koncentracija oslobođenog NO što doprinosi povećanom vazokonstriksijskom tonusu arterija i posljedičnoj smanjenoj elastičnosti (67, 68).

To potvrđuje i druga japanska studija koja je za cilj istraživanja imala ustvrditi vremenski period u kojem nastupa smanjenje elastičnosti arterija nakon značajnog pada razine estrogena u krvi. Pokazano je da se nastupom trajnog nedostatka endogenog estrogena endotelna funkcija pogoršava unutar tjedan dana (69).

Naše istraživanje je za cilj imalo pokazati postoji li promjena arterijske elastičnosti u žena u perimenopauzi. Nakon analize cijelog spektra pokazatelja arterijske elastičnosti, hemodinamskih perifernih i središnjih čimbenika kao neizravnih pokazatelja i brzine pulsno vala i središnjeg augmentacijskog indeksa kao izravnih pokazatelja, pokazali smo da se elastičnost arterija tijekom godine dana nije značajno promijenila. Međutim, ne može se isključiti tvrdnja da s ulaskom u razdoblje perimenopauze ne nastaju diskretne promjene na krvnim žilama koje se nisu mogle zabilježiti ovako robusnim metodama.

Rezultati ove studije koja je započela u siječnju 2015. godine, a nastavlja se daljnjim praćenjem ispitanica u ožujku i travnju 2017. godine, sugeriraju da je potrebno posvetiti više pozornosti na moguće diskretne promjene na krvnim žilama koje se mogu pojaviti u perimenopausalnih žena.



## **2.6. ZAKLJUČAK**

Iako su koncentracije estradiola i FSH-a te ginekološki nalaz ukazivali da su ispitanice ušle u razdoblje perimenopauze nije došlo do očekivanog smanjivanja arterijske elastičnosti tijekom godine dana. U istraživanje su uključene zdrave žene, te su svi izmjereni hemodinamski parametri i pokazatelji arterijske elastičnosti bili u rasponima fizioloških vrijednosti. Zaključujemo da u relativno kratkom vremenskom periodu od godine dana nije došlo do izražaja mogućih početnih patofizioloških zbivanja na stjenkama „zdravih” arterija koji bi se očitovali smanjivanjem arterijske elastičnosti.

## **2.7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Kralj V, Sekulić K, Šekerija M. i sur. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Zagreb 2013;4-6. Dostupno na: <http://www.hzjz.hr/>. Datum zadnjeg pristupa: 17. lipnja 2016.
2. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ, et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens.* 1997;10:1175-89.
3. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol.* 1994;140:669-82.
4. Guyton CA, Hall EJ. *Medicinska fiziologija*. XI izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. p.173-5.
5. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension.* 1995;26(1):2-9.
6. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transpl.* 2010;25(12):3815-23.
7. Mackenzie IS, Wiklinson IB, Cockcroft JR. Assesment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med.* 2002;95:67-74.
8. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension.* 1992;20(1):10-9.
9. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. The reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens.* 1998;16:2079-84.
10. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2: arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans. *Hypertension.* 2010;56(4):563-70.
11. Demir S, Akpinar O, Akkus O, Nas K, Unal I, Molnar F, et al. The prognostic value of arterial stiffness in systolic heart failure. *Cardiology journal.* 2013;20(6):665-71.
12. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension.* 2005;45(6):1050-5.

13. Avolio AO, Chen SG, Wang RP et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983; 68: 50-8.
14. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb*. 1993;13(1):90-7.
15. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ et al. Changes in arterial stiffness and wave reflections with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43:1239-45.
16. Rossi P, Frances Y, Kingwell BA, Ahimastos AA. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. *Journal of hypertension*. 2011;29(6):1023-33.
17. Vlachopoulos C, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol*. 2000;25(5):303-67.
18. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*. 2003;41(1):183-7.
19. Pase MP, Grima NA, Sarris J. The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(2):446-54.
20. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis*. 1986;6:378-86.
21. Simon AC, Levenson J, Bouthier J, Safar ME, Avolio AP. Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension*. 1985;7:675-80.
22. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD. Amsterdam Growth, Health Longitudinal Study. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:875-82.

23. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1005-11.
24. Sakuragi S, Abhayaratna PW. Arterial stiffness: Methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *International Journal of Cardiology.* 2010;138:112-8.
25. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(18):1730-4.
26. Wang KL, Cheng HM, Sung SH, Chuang SY, Li CH, Spurgeon HA, et al. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. *Hypertension.* 2010;55(3):799-805.
27. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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.* 2007;28:1462-536.
28. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension.* 1999;34:201-6.
29. Song BG, Park JB, Cho SJ, Lee SY, Kim JH, Choi SM, et al. Pulse wave velocity is more closely associated with cardiovascular risk than augmentation index in the relatively low-risk population. *Heart and vessels.* 2009;24(6):413-8.
30. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605.
31. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9): 1753–60.

32. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JC, Wilkinson I, Cockcroft J, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *European heart journal*. 2010;31(19):2338-50.
33. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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). *European heart journal*. 2007;28(12):1462-536.
34. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328-36.
35. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*. 1989;80:1652-9.
36. Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. *Journal of hypertension*. 1995;13(9):943-52.
37. Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation*. 1980;62:105-16.
38. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525:263-70.
39. Segers P, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Vermeersch SJ, De Bacquer D, Van Borte LM, et al. Noninvasive (input) impedance, pulse wave velocity, and wave reflection in healthy middle-aged men and women. *Hypertension*. 2007;49:1248-55.
40. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, et al. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on

assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *Journal of hypertension*. 2009;27(8):1624-30.

41. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: ICARe Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(25):2432-9.

42. Schillaci G, Grassi G. Central blood pressure: getting to the heart of the matter. *Journal of hypertension*. 2010;28(2):237-9.

43. Franklin SS, Gustin IVW, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:308-15.

44. Pauca AL, Wallenhaupt ST, Kon ND, Tucker WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest*. 1992; 102:1193-8.

45. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999; 100:354-60.

46. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:554-66.

47. Roman MJ, Saba PS, Pini R, Spitzer M, Pickering TG, Rosen S, et al. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation*. 1992;86:1909-18.

48. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:932-43.

49. Dijk JM, Algra A, van der Graff Y, Grobbee DE, Bots ML. SMART study group. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *Eur Heart J*. 2005;26:1213-20.



50. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, van der Graaf Y. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am.J.Epidemiol.* 2002 Feb 15;155(4):339-45.
51. Ouyang P, Vaidya D, Dobs A, Golden SH, Szklo M, Heckbert SR, et al. Sex hormone levels and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2009 May;204(1):255-61.
52. Braunstein GD, Johnson BD, Stanczyk FZ, Bittner V, Berga SL, Shaw L, et al. Relations between endogenous androgens and estrogen in postmenopausal women with suspect ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4268-75.
53. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1989;321:641-46.
54. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1987;316:1105-10.
55. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol.* 1983;117:651-8.
56. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:1374-80.
57. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(6):507-22.
58. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Dusing R, Illyes M, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *Journal of hypertension.* 2008;26(3):523-8.
59. Rabben SI, Stergiopoulos N, Hellevik LR, Smiseth OA, Slordahl S, Urheim S, et al. An ultrasound-based method for determining pulse wave velocity in superficial arteries. *J Biomech.* 2004;37:1615-22.

60. Kips J, Rietzschel E, De Buyzere M, Westerhof B, Gillebert T, Van Bortel L, et al. Evaluation of noninvasive methods to assess wave reflection and pulse transit time from the pressure waveform alone. *Hypertension*. 2009;53:142-9.
61. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340:1801–11.
62. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:939–53.
63. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow – mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(10):997–1002.
64. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996;28(4):576–82.
65. Takahashi K, Miura S, Mori – Abe A, Kawagoe J, Takata K, Ohmichi M, et al. Impact of menopause on the augmentation of arterial stiffness with aging. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;60:162-6.
66. Jonason T, Henriksen E, Kangro T, Vessby B, Ringqvist I. Menopause is associated with the stiffness of the common carotid artery in 50-year-old women. *Clin Physiol*. 1998;18:149-55.
67. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation*. 2002;105:213–7.
68. Hisamoto K, Ohmichi M, Kurachi H, Hayakawa J, Kanda Y, Nishio Y, et al. Estrogen induces the Akt–dependent activation of endothelial nitric–oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2001;276:3459–67.
69. Ohmichi M, Kanda Y, Hisamoto K, Morishige K, Takahashi K, Sawada K, et al. Rapid changes of flow–mediated dilatation after surgical menopause. *Maturitas*. 2003;44:125–31.

## **2.8. SAŽETAK**

## Cilj:

Pokazati mijenjaju li se hemodinamski parametri i pokazatelji arterijske elastičnosti u zdravih perimenopausalnih žena tijekom vremenskog perioda od godine dana.

## Ispitanici i metode:

Istraživanje je provedeno na kohorti od 8 zdravih ispitanica koje su na temelju pregleda i laboratorijskog nalaza koncentracije estradiola i FSH-a ušle u razdoblje perimenopauze. Isključni kriteriji su bili: dijabetes, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, autoimune bolesti, ovariectomija, hipergonadizam, anamneza koronarne bolesti, pušenje, pretilost, uzimanje hormonske nadomjesne terapije i oralne kontracepcije. U siječnju i veljači 2015. godine provedeno je prvo mjerenje, a nakon godinu dana drugo mjerenje istih ispitanica. Hemodinamski parametri i pokazatelji arterijske elastičnosti bili su mjere ishoda: periferni sistolički i dijastolički arterijski tlak, središnji sistolički arterijski tlak i središnji tlak pulsa, središnji augmentacijski indeks i brzina pulsnog vala. Mjerenja su učinjena primjenom uređaja *Arteriograph* (TensioMed TM Kft, Budimpešta, Mađarska), čiji se princip rada temelji na oscilometriji.

## Rezultati:

Najmlađa ispitanica imala je 47 godina, a najstarija 54 godine. Indeks tjelesne mase ispitanica bio je u rasponu od 20.9 kg/m<sup>2</sup> do 24.8 kg/m<sup>2</sup>. Tijekom vremenskog perioda od godine dana između mjerenja nije bilo promjena u mjeranim antropometrijskim obilježjima ispitanica. Tijekom vremenskog perioda od godinu dana nije došlo do značajnog porasta ni sistoličkog (P=0.844), niti dijastoličkoga tlaka (P=0.609). Medijan vrijednosti početnih mjerenja (1. mjerenje) bio je 111 mmHg za sistolički tlak i 73 mmHg za dijastolički tlak. Medijan vrijednosti nakon godine dana (2. mjerenje) bio je 112 mmHg za sistolički, a 76 mmHg za dijastolički tlak. Nije se mijenjao niti tlak pulsa (P=0.328). Medijan tlaka pulsa u prvom mjerenju bio je 41 mmHg, a u drugom mjerenju 38 mmHg. Vrijednosti središnjeg sistoličkog tlaka pokazale su veću varijabilnost, ali se također nisu mijenjale tijekom godine. Medijan je u oba mjerenja bio 110 mmHg. Središnji tlak pulsa se neznajno smanjio (P=0.148), od 32 mmHg u 1. mjerenju na 29 mmHg u 2. mjerenju. Središnji augmentacijski indeks (AIx) i brzina pulsnooga vala nisu se značajno promijenile tijekom godine dana. Središnji je

augmentacijski indeks u prvom mjerenju bio 36.6 %, a u drugom mjerenju 38.1 %,  $P=0.109$ . Medijan je vrijednosti brzine pulsog vala u prvom mjerenju bio 9.2 m/s, a u drugom mjerenju 9.6 m/s,  $P=0.297$ .

#### Zaključak:

Iako su koncentracije estradiola i FSH-a te ginekološki nalaz ukazivali da su ispitanice ušle u razdoblje perimenopauze nije došlo do očekivanog smanjivanja arterijske elastičnosti tijekom godine dana. U istraživanje su uključene zdrave žene, te su svi izmjereni hemodinamski parametri i pokazatelji arterijske elastičnosti bili u rasponima fizioloških vrijednosti. Zaključujemo da u relativno kratkom vremenskom periodu od godine dana nije došlo do izražaja mogućih početnih patofizioloških zbivanja na stjenkama „zdravih” arterija koji bi se očitovali smanjivanjem arterijske elastičnosti.

## **2.9. SUMMARY**

Diploma Thesis Title:

## ANALYSIS OF ARTERIAL STIFFNESS IN A COHORT OF PERIMENOPAUSAL WOMEN

Objectives:

To study if the hemodynamic parameters and arterial stiffness indicators of healthy perimenopausal women change during the course of a year.

Patients and Methods:

The study has been conducted in a cohort of eight healthy patients who have reached menopause based on the physical examination and the results of estradiol and FSH concentration laboratory tests. Exclusion criteria have been a history of diabetes, arterial hypertension, hyperlipidaemia, autoimmune disease, ovariectomy, hypergonadism, coronary disease anamnesis, smoking, obesity, taking hormone replacement therapy and oral contraceptives. The first measurement was taken in January and February 2015 and a year later the same patients' measurements were taken once more. Hemodynamic parameters and arterial stiffness indicators served as outcome measures: peripheral systolic and diastolic arterial pressure, central systolic arterial pressure and central pulse pressure, central augmentation index and pulse wave velocity. The measurements were taken by means of *Arteriograph* (TensioMed TM Kft, Budapest, Hungary), a device employing the oscillometric principle.

Results:

The youngest participant was forty-seven years old and the oldest one was fifty-five. The patients' body mass index varied from 20.9 kg/m<sup>2</sup> to 24.8 kg/m<sup>2</sup>. During one year there have been no differences in the measured anthropometric variables. During this period of time there

have been no significant rise of the systolic ( $P=0.844$ ) nor of diastolic pressure ( $P=0.609$ ). Initial measurements' median (the first measurements) was 111 mmHg for systolic pressure and 73 mmHg for diastolic pressure. A year later, the measurements' median (the second measurements) was 112 mmHg for systolic and 76 mmHg for diastolic pressure. Pulse pressure has neither changed ( $P=0.328$ ). Initial pulse pressure median was 41 mmHg while the second measurement's median was 38 mmHg. Central systolic pressure's values have displayed greater variability; however there has been no change during one year period. Both measurements' median was 110 mmHg. The central pulse pressure has insignificantly decreased ( $P=0.148$ ) from 32 mmHg in the initial measurement to 29 mmHg in the second measurement. Central augmentation index (Aix) and pulse wave velocity has not changed significantly. Central augmentation index of the initial measurements was 36.6% and in the following measurements it was 38.1%,  $P=0.109$ . Pulse wave velocity median of the initial measurement was 9.2 m/s and in the second measurement it was 9.6 m/s,  $P=0.297$ .

#### Conclusion:

Even though the estradiol and FSH concentration as well as the gynecological examination have shown that the patients have reached perimenopause, there have been no expected decrease in the arterial elasticity in the period of one year. The study has included healthy women and all the measured hemodynamic parameters and arterial elasticity indicators have been within the physiological values. Thus, it is possible to conclude that during a relatively short period of time – one year, there has been no indications of possible pathophysiological processes on the “healthy“ arterial walls that would be indicated by means of decreased arterial stiffness.



## **2.10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podatci:**

Ime i prezime: Ljupka Barić

Datum i mjesto rođenja: 16.07.1992. Split, Splitsko – Dalmatinska županija, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Doverska 28, 21000 Split

Elektronička pošta: [ljupka.baric555@gmail.com](mailto:ljupka.baric555@gmail.com)

**Školovanje:**

1998. – 2006. Osnovna škola „ Mertojak“ Split, Republika Hrvatska

2006. – 2010. I. Gimnazija, Split, Republika Hrvatska

2010. – 2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicina, Split, Republika Hrvatska

**Dodatna edukacija:**

- Veljača 2015. Tečaj trajne edukacije „Hitna stanja u ORL“

**Slobodne aktivnosti:**

2002. -2007. Članica plesne sekcije „KUD Jedinstvo“ Split

**Znanja i vještine:**

Vozač B kategorije

Poznavanje stranih jezika: Engleski: tečno

Talijanski: osnovno

## **2.11. PRILOZI**

## Prilog 1. Odobrenje Povjerenstva za etička pitanja Medicinskog fakulteta u Splitu

MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠTA U SPLITU  
Etičko povjerenstvo  
Split, 06. prosinca 2013.

Klasa: 003-08/13-03/0003  
Ur. br: 2181-198-03-04-13-0042

### MIŠLENJE

Etičkog povjerenstva povodom prijave istraživanja:

#### **Biološki učinci vina: utjecaj vinifikacijske tehnologije, dealkoholizacije, starenja i termičke obrade vina**

I. Zaprimljen je zahtjev prof. dr. sc. Mladena Bobana, dr. med., za odobrenje znanstvenog istraživanja pod nazivom: **Biološki učinci vina: utjecaj vinifikacijske tehnologije, dealkoholizacije, starenja i termičke obrade vina** – provedba znanstvenog istraživanja na ljudima i životinjama.

Predviđeno je da ovo istraživanje započne u travnju 2014. godine (po odobrenju Hrvatske zaklade za znanost, HRZZ) i da traje četiri (4) godine. Dio istraživanja za koje se traži dozvola Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta, provoditi će se u prostorijama Zavoda za temeljnu i kliničku farmakologiju i Laboratorija za eksperimentalnu farmakologiju Medicinskog fakulteta u Splitu, Zavoda za anatomiju, histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Splitu, Katedre za medicinsku kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta u Splitu, Katedre za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta/KBC u Splitu, te u Laboratoriju za klinička ispitivanja Medicinskog fakulteta u Splitu.

II. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu je na svom sastanku održanom 04. prosinca 2013. godine, prilikom raspravljanja o ovom predmetu, uzelo u obzir da je omjer rizika i koristi na strani koristi za ispitanika. Također je uzeta u obzir izjava da će identitet ispitanika (zdravog ili pacijenta) uvijek ostati anoniman. Opisani protokoli za rad sa pokusnim životinjama već su višestruko odobreni od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (sjednice održane u studenom 2001., u rujnu 2005., u veljači 2006., te u svibnju 2011. god.), a priložene su i dozvole Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i vodnog gospodarstva Republike Hrvatske za opisane protokole.

III. Sukladno odredbi članka 16. Etičkog kodeksa Medicinskog fakulteta u Splitu Povjerenstvo je zauzelo stajalište kako je predmetno istraživanje **u skladu s odredbama Etičkog kodeksa** koje reguliraju istraživanja na ljudima i životinjama u znanstvenom, istraživačkom i stručnom radu i etičkim načelima Helsinške deklaracije.

IV. Mišljenje je doneseno jednoglasno.



Predsjednik Povjerenstva:

Prof. dr. sc. Miroslav Šimunić

#### Dostaviti:

- prof. dr. sc Mladen Boban, dr. med. x2
- Arhiv Etičkog povjerenstva Fakulteta
- Arhiv Fakulteta

## Prilog 2. Karton ispitanica

|                                 |  |  |             |  |  |  |
|---------------------------------|--|--|-------------|--|--|--|
| OZNAKA ISPITANICE               |  |  |             |  |  |  |
| IME I PREZIME                   |  |  |             |  |  |  |
| 1. MJERENJE                     |  |  | 2. MJERENJE |  |  |  |
| DATUM                           |  |  |             |  |  |  |
| VISINA                          |  |  |             |  |  |  |
| TEŽINA                          |  |  |             |  |  |  |
| UDALJENOST JUGULUM-SIMFIZA      |  |  |             |  |  |  |
| BMI                             |  |  |             |  |  |  |
| SISTOLIČKI TLAK                 |  |  |             |  |  |  |
| DIJASTOLIČKI TLAK               |  |  |             |  |  |  |
| TLAK PULSA                      |  |  |             |  |  |  |
| SREDIŠNJI TLAKOVI               |  |  |             |  |  |  |
| SISTOLIČKI                      |  |  |             |  |  |  |
| TLAK PULSA                      |  |  |             |  |  |  |
| SREDIŠNJI AUGMENTACIJSKI INDEKS |  |  |             |  |  |  |
| SRČANA FREKVENCIJA              |  |  |             |  |  |  |
| BRZINA PRENOŠENJA PULSNOG VALA  |  |  |             |  |  |  |
| BRZINA PRENOŠENJA PULSNOG VALA  |  |  |             |  |  |  |