

Odnos antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s pokazateljima elastičnosti arterijske stjenke u naizgled zdravih ispitanika

Budimir Mršić, Danijela

Doctoral thesis / Disertacija

2012

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:840293>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

DANIJELA BUDIMIR

**ODNOS ANTROPOMETRIJSKIH MJERA TJELESNE
MASE I MASNOSTI TKIVA S POKAZATELJIMA
ELASTIČNOSTI ARTERIJSKE STJENKE U
NAIZGLED ZDRAVIH ISPITANIKA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2012.

**Ova disertacija je izrađena na Medicinskom fakultetu Sveučilišta
u Splitu.**

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Mladen Boban, dr. med.

Zahvale:

Hvala cijelom timu liječnika i medicinskih sestara bez kojih ne bi bilo moguće izraditi ovu disertaciju. Posebne zahvale prof. Mladenu Bobanu, koji mi je omogućio izradu ove disertacije i nesebično me vodio od početka do kraja istraživanja.

Hvala majci Marini, ocu Danijelu, bratu Davoru i dragom Marku na podršci, razumijevanju i strpljenju.

| | |
|--|----|
| SADRŽAJ | 1 |
| POPIS OZNAKA I KRATICA | 4 |
| 1. UVOD | 6 |
| 1.1. Masno tkivo u organizmu i njegova procjena | 6 |
| 1.1.1. Fiziološke i patofiziološke osnove masnog tkiva | 6 |
| 1.1.2. Masno tkivo kao čimbenik krvožilnog rizika..... | 7 |
| 1.1.3. Tehnike procjene količine i raspodjele masnog tkiva..... | 10 |
| 1.1.4. Antropometrijske mjere za opću procjenu masnog tkiva..... | 11 |
| 1.1.5. Antropometrijske mjere za procjenu centralnog masnog tkiva..... | 15 |
| 1.2. Elastičnost arterijske stjenke | 16 |
| 1.2.1. Nastanak i širenje pulsog vala..... | 16 |
| 1.2.2. Patogeneza smanjene arterijske elastičnosti i čimbenici rizika..... | 19 |
| 1.2.3. Procjena elastičnosti arterijske stjenke..... | 21 |
| 1.2.4. Pokazatelji elastičnosti arterijske stjenke..... | 22 |
| 1.2.5. Arterijska elastičnost u kliničkoj praksi..... | 29 |
| 2. CILJEVI I HIPOTEZE | 31 |
| 3. METODE I MATERIJAL | 32 |
| 3.1. Ispitanici i dizajn studije | 32 |
| 3.2. Antropometrijska mjere tjelesne mase i masnog tkiva | 34 |
| 3.3. Procjena elastičnosti arterijske stjenke | 37 |

| | |
|--|-----------|
| 3.4. Statistička obrada podataka..... | 38 |
| 4. REZULTATI | 40 |
| 4.1. Osnovne karakteristike ispitanika..... | 40 |
| 4.2. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s pokazateljima arterijske elastičnosti..... | 42 |
| 4.2.1. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s brzinom pulsnog vala u premenopauzalnih žena..... | 42 |
| 4.2.2. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s brzinom pulsnog vala u postmenopauzalnih žena..... | 44 |
| 4.2.3. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s brzinom pulsnog vala u muškaraca..... | 46 |
| 4.2.4. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s centralnim augmentacijskim indeksom u premenopauzalnih žena..... | 48 |
| 4.2.5. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s centralnim augmentacijskim indeksom u postmenopauzalnih žena..... | 50 |
| 4.2.6. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s centralnim augmentacijskim indeksom u muškaraca..... | 52 |
| 4.2.7. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s centralnim sistoličkim tlakom u premenopauzalnih žena..... | 54 |
| 4.2.8. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s centralnim sistoličkim tlakom u postmenopauzalnih žena..... | 56 |
| 4.2.9. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s centralnim sistoličkim tlakom u muškaraca..... | 58 |
| 4.3. Međusobna povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva..... | 60 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.3.1. | Međusobna povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u žena..... | 60 |
| 4.3.2. | Međusobna povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u muškaraca..... | 63 |
| 5. | RASPRAVA..... | 66 |
| 5.1. | Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s pokazateljima arterijske elastičnosti..... | 67 |
| 5.2. | Kritička procjena pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva..... | 69 |
| 6. | ZAKLJUČCI..... | 75 |
| 7. | SAŽETAK..... | 76 |
| 8. | SUMMARY..... | 77 |
| 9. | POPIS LITERATURE..... | 78 |
| 10. | KRATKA BIOGRAFIJA..... | 94 |

POPIS OZNAKA I KRATICA

% - postotak

% TM – postotak tjelesne masti

AIx – augmentacijski indeks

ALT – alanin aminotransferaza

AST - aspartat aminotransferaza

BIA – bioelektrična impendancija

BPV – brzina pulsno vala

cAIx – centralni augmentacijski indeks

cm - centimetar

CRP – C-reaktivni protein

cST – centralni sistolički tlak

CT - kompjuterizirana tomografija

DEXA – dvoenergetska rendgenska (engl. X - ray) apsorpciometrija

EKG - elektrokardigram

GGT – gama glutamil transferaza

HDL – high density lipoprotein

IL-6 – interleukin-6

ITM – indeks tjelesne masti

kg – kilogram

kg/m² – kilogram po metru kvadratnom

LDL – low density lipoprotein

m/s – metar u sekundi

min - minuta

MLR – multipla linearna regresija

mmHg – milimetar žive

mmol/L – milimol po litri

MR – magnetska rezonanca

OB – opseg bokova

OS – opseg struka

OS/B– omjer opsega struka i bokova
OS/V – omjer opsega struka i visine
PAI 1 – inhibitor plazminogen aktivatora 1
SMK – slobodne masne kiseline
SZO – Svjetska zdravstvena organizacija
TNF- α – tumor nekrotizirajući čimbenik α
TP – tlak pulsa

1. UVOD

1.1. Masno tkivo u organizmu i njegova procjena

1.1.1. Fiziološke i patofiziološke osnove masnog tkiva

Masno tkivo se sastoji od masnih stanica (adipocita) okruženih visoko vaskulariziranim i inerviranim vezivnim tkivom. Prevladavajući oblik masnog tkiva u sisavaca je bijelo masno tkivo. Najveće količine bijelog masnog tkiva se nalaze potkožno i oko unutarnjih organa. Osnovna uloga masnog tkiva je skladištenje energije. Porast glukoze, inzulina i lipida tijekom obroka potiče pohranu triglicerida u masnom tkivu. Izvor triglicerida su hilomikroni i lipoproteini vrlo niske gustoće koji se uz pomoć lipoprotein-lipaze hidroliziraju na slobodne masne kiseline (SMK) i glicerol. Tako nastale SMK u masnom tkivu služe za ponovno stvaranje triglicerida. Tijekom gladovanja, kad se smanji razina inzulina, enzim lipaza počinje razgrađivati pohranjene trigliceride na SMK, osiguravajući stalnu količinu energije u organizmu. Uz skladištenje energije, masno tkivo je prepoznato kao aktivan endokrini i parakrini organ, koji luči različite hormone i medijatore, poput adiponektina, leptina, rezistina, angiotenzina II i mnogih citokina. Time aktivno sudjeluje u metabolizmu glukoze i lipida, upali, koagulaciji, kontroli krvnog tlaka i kontroli unosa hrane. Također, masno tkivo regulira količinu, vrstu i aktivnost spolnih hormona preko enzima aromataze i dehidrogenaze, koji posreduju pretvorbu muških u ženske spolne hormone ili pak u njihove aktivnije oblike. Različite lokalne razine hormona su odgovorne za spolne razlike u raspodjeli masti pa tako žene imaju više supkutanog masnog tkiva nego muškarci, koji imaju jače razvijeno visceralno masno tkivo (1,2).

Do prekomjerne količine masnog tkiva dolazi kad nastane nerazmjer između unesene i potrošene energije u organizmu. Adipociti skladište povećane količine triglicerida čime dolazi do hipertrofije i njihove disfunkcije. Također, mijenja se i vezivno tkivo oko adipocita. Raste broj makrofaga, koji luče različite citokine, neke s parakrinim učinkom na adipocite. Cirkulacija masnog tkiva ne uspijeva pratiti rast adipocita i nastaje hipoksija. Povećan broj makrofaga i hipoksični uvjeti u masnom tkivu mogu dodatno pogoršati funkciju adipocita. Adipociti u takvim uvjetima oslobađaju povećane količine hormona, citokina i ostalih

medijatora koji pokreću niz događanja u organizmu. Endotelna disfunkcija, inzulinska rezistencija i s njima povezane hiperglikemija, hipertenzija i dislipidemija, samo su neke od posljedica. Važno je naglasiti da cjelokupni zdravstveni rizik ne ovisi samo o količini masnog tkiva u organizmu već i o njegovoj raspodjeli (3). Do sada je više puta pokazana povezanost prekomjernih količina visceralnog masnog tkiva s različitim zdravstvenim rizicima (4-7). Nasuprot tome, nekoliko studija je pokazalo da supkutano masno tkivo pokazuje paradoksalni protektivni učinak (8-10). Rizik od masnog tkiva vezan je za razvoj kroničnih bolesti, ponajprije krvožilnih poremećaja, dijabetesa i dislipidemije (11-17). Uz to, masno tkivo se povezuje s razvojem muskulo-skeletnih poremećaja (18), karcinoma endometrija, dojke i kolona (19), estetskih problema (20) i nekolicine drugih (21,22).

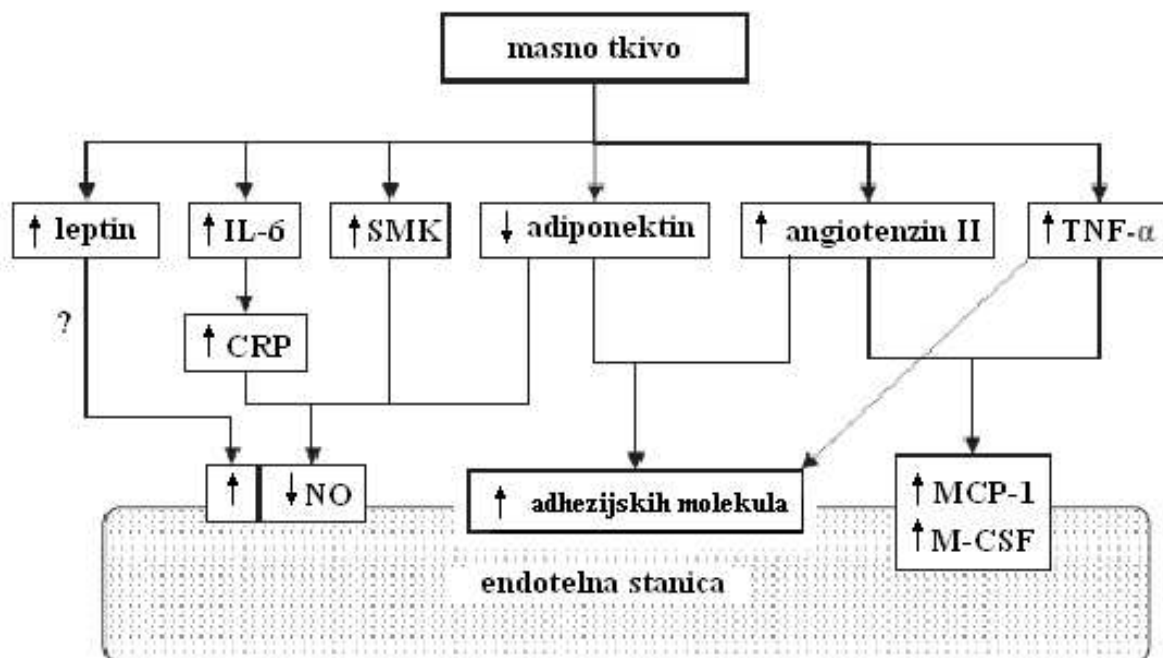
Povećane količine masnog tkiva u organizmu, definirane kao prekomjerna tjelesna masa i pretilost, predstavljaju rastući javno-zdravstveni problem u svijetu, u posljednje vrijeme posebno izražen u zemljama u razvoju. Prema posljednjim podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) procjenjuje se da trenutno oko 1,5 milijarda odraslih ima prekomjernu tjelesnu masu, a da je više od 500 milijuna ljudi pretilo. Ovi rezultati ukazuju na to da svaka treća osoba na svijetu ima prekomjernu tjelesnu masu te da je svaka deveta pretila. Predviđa se da će 2015 godine oko 2,3 milijardi odraslih imati prekomjernu tjelesnu masu, a da će više od 700 milijuna ljudi biti pretilo. Hrvatska prati svjetski trend te prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo trenutno u Republici Hrvatskoj čak 64,1% muškaraca i 54% žena ima prekomjernu tjelesnu masu, dok je podjednako 22,3% pretilih muškaraca i žena (24).

1.1.2. Masno tkivo kao čimbenik krvožilnog rizika

Najčešća i najvažnija posljedica prekomjerne količine masnog tkiva se očituje kroz njegov učinak na krvožilni sustav. Framinghamska studija je bila prva epidemiološka studija koja je pokazala njihovu uzročnu povezanost prije gotovo tri desetljeća (25). Danas se višak masnog tkiva dovodi u vezu s razvojem nekoliko krvožilnih poremećaja poput hipertenzije (14), koronarne bolesti srca (26), hipertrofije lijeve klijetke (27), fibrilacije atrijske (28) te srčanog zatajenja (16).

Pretpostavlja se da bi višak masnog tkiva svoj učinak na krvožilni sustav mogao ostvarivati narušavanjem funkcije arterijske stjenke. Posljedica toga je, između ostalog, smanjenje arterijske elastičnosti, ranog prediktora ateroskleroze i s njom povezanih krvožilnih događanja. Patofiziološka veza prekomjerne količine masnog tkiva i smanjene elastičnosti se može objasniti preko nekoliko složenih i još uvijek nedovoljno razjašnjenih mehanizama. Masno tkivo je aktivan endokrini i parakrini organ koji proizvodi bioaktivne medijatore koji utječu na razvoj upale, poremećaj koagulacije, unos hrane, metabolizam lipida i glukoze (29,30). Nakupljeno visceralno masno tkivo pojačano otpušta leptin (zbog periferne rezistencije na leptin), angiotenzin II, SMK, interleukin-6 (IL-6), C-reaktivni protein (CRP), inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1), čimbenik nekroze tumora α (engl. tumor necrosis factor α , TNF- α), a smanjuje otpuštanje zaštitnog adiponektina (Slika 1). Pretpostavlja se da oni uzrokuju poremećaj funkcije endotelnih stanica, što rezultira smanjenjem proizvodnje i biorasploživosti dušikovog II oksida (engl. nitric oxide, NO) i posljedičnoj vazokonstrikciji. Uz to, dolazi do poremećaja funkcije i migracije monocita/makrofaga u stjenku krvne žile zbog poticanja proizvodnje čimbenika kemotaksije monocita (engl. monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) i čimbenika stimulacije monocitnih kolonija (engl. monocyte colony-stimulating factor, M-CSF). Zatim, povećava se agregacija trombocita, a poremećen je i metabolizam lipida u lipoproteinima te dolazi do njihovog povećanog odlaganja u stjenku (31-33). Uz opisane mehanizme potaknute lučenjem navedenih čimbenika, pretpostavlja se da masno tkivo može poticati simpatičku aktivnost, moguće preko hiperleptinemije ili hiperinzulinemije (34). Uz to, prekomjerna količina visceralnog masnog tkiva vodi k razvoju inzulinske rezistencije, koja između ostalog pogoduje nastanku hiperglikemije. Ona rezultira pojačanom glikozilacijom proteina u arterijskoj stjenci i poremećenom rasporedu kolagenskih niti, što izravno dovodi do smanjene elastičnosti (35). Kronična hiperglikemija i upala dovode do nastanka slobodnih kisikovih radikala i oksidacijskog stresa koji smanjuje proizvodnju NO-a, ali je odgovoran i za kidanje kolagenskih i elastinskih niti u stjenci krvnih žila (36). Inzulinska rezistencija, uz povećanje razine glukoze u krvi, dovodi do proliferacije i migracije glatkih mišićnih stanica (37). Svi navedeni mehanizmi preko kojih djeluje visceralno masno tkivo u konačnici dovode do funkcionalnog i strukturnog oštećenja arterijske stjenke, koje se očituje smanjenjem elastičnosti. Nasuprot tome, za potkožno masno

tkivo je pokazano da ima aktivniju lipoprotein lipazu te da još nedovoljno poznatim mehanizmima smanjuje perifernu rezistenciju na inzulin, čime ima učinke suprotne od visceralnog masnog tkiva (9).



Slika 1. Prikaz jednog od predloženih mehanizama kojima masno tkivo dovodi do endotelne disfunkcije. Prekomjerna količina visceralnog masnog tkiva luči povećane količine leptina (zbog periferne rezistencije na leptin), interleukin-6 (IL-6), slobodne masne kiseline (SMK), angiotenzin II, čimbenik nekroze tumora α (TNF- α) i C-reaktivni protein (CRP) te smanjene količine zaštitnog adiponektina, koji dovode do poremećaja funkcije endotelnih stanica i smanjenje proizvodnje i bioraspoloživosti dušikovog II oksida. Uz to, dovode do poremećaja funkcije i migracije monocita/makrofaga u stjenku krvne žile zbog poticanja proizvodnje čimbenika kemotaksije monocita (engl. monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) i čimbenika stimulacije monocitnih kolonija (engl. monocyte colony-stimulating factor, M-CSF). (Izvor: Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. Pharmacol Rep 2006;58:S81-S88.)

Suprotno navedenim studijama koje su istraživale mehanizme kojima masno tkivo dovodi do narušavanja strukture i funkcije arterijske stjenke te posljedične smanjene elastičnosti, nekolicina studija je istražila njihovu izravnu povezanost (38,39,40). Studije su bile presječnog karaktera i većinom su ispitivale povezanost u populaciji s razvijenim komplikacijama prekomjerne količine masnog tkiva poput hipertenzije, dijabetesa ili hiperlipidemije. Te komplikacije mogu nezavisno od masnog tkiva dovesti do smanjenja arterijske elastičnosti te se njihovi mehanizmi mogu isprepletati, stoga je u navedenim studijama teško razlučiti nezavisni učinak masnog tkiva. Nadalje, smanjenju arterijske elastičnosti pridonose različiti okolišni i konstitucijski čimbenici poput dobi, krvnog tlaka, srčane frekvencije, pušenja i ostalih (vidi odlomak 1.2.2). Do sada nije istraženo u kojoj mjeri bi ti čimbenici mogli utjecati na pronađenu povezanost između masnog tkiva i arterijske elastičnosti. Unatoč neodgovorenim navedenim pitanjima u znanstvenoj literaturi, prevladava opće mišljenje o postojanju pozitivne povezanosti između prekomjerne količine masnog tkiva i smanjenja arterijske elastičnosti.

1.1.3. Tehnike procjene količine i raspodjele masnog tkiva

Masno tkivo u organizmu se može procijeniti na dva osnovna načina. Prvi način je procjenjivanje količine i/ili raspodjele masti u tijelu tehnikama poput podvodnog vaganja, bioelektrične impendancije (BIA), kompjuterizirane tomografije (CT), magnetske rezonance (MR), dvoenergetske rendgenske (engl. X - ray) apsorpciometrije (DEXA). Drugi način je uporaba antropometrijskih metoda poput indeksa tjelesne mase (ITM) (3).

Podvodno vaganje je najstariji način procjene ukupne količine masnog tkiva. Dugo je bio zlatni standard u procjeni. Temelji se na činjenici da masno tkivo ima manju gustoću nego mišićno ili koštano i da pojedinac s manje masnog tkiva teži manje u vodi. Ovom tehnikom se mjeri tjelesna gustoća koja se onda matematički preračunava u postotke masti. Tehnika je kompleksna, zahtjeva skupu opremu i edukaciju osoblja pa se ne rabi u praksi.

BIA se temelji na kompjuteriziranim sustavu koji u tijelo ispitanika šalje električnu struju niske voltaže preko elektroda koje ispitanik drži u šaci dok stoji na metalnoj ploči. Masno tkivo slabo provodi električnu struju i na osnovu otpora protoku struje može se

procijeniti količina masti u tijelu. Metoda, iako mnogo jednostavnija i praktičnija nego prethodna, također ima ograničenu uporabu zbog svoje nepreciznosti i činjenice da mnogi čimbenici mogu utjecati na rezultate, poput tjelesne temperature ili stupnja hidracije.

DEXA se temelji na emitiranju dva snopa rendgenskih zraka različitih energija i vrlo niskih doza zračenja. Jedan energetski snop se apsorbira u koštanom tkivu, a drugi u mekom tkivu, uključujući masno tkivo. Kompjutorski se kasnije preračuna količina masnog tkiva. Široku primjenu ove metode, uz izlaganje rendgenskom zračenju, ograničava potreba za posebno opremljenim prostorima te skupoća metode.

CT i MR su najpreciznije metode za procjenu masnog tkiva jer uz procjenjivanje ukupne količine masti, mogu razlikovati visceralnu od supkutano nakupljene masti. Ipak, riječ je o kompliciranim i skupim metodama koje zahtijevaju određene vještine u izvođenju i interpretiranju nalaza uz neizostavno izlaganje zračenju pa se tako ni one ne rabe u praksi.

U kliničkoj praksi se najšire upotrebljavaju **antropometrijska mjerenja**. Antropometrija (grč. antropos = čovjek; metrein = mjeriti) je po definiciji metoda antropologije kojom se vrše mjerenja ljudskog tijela, njegovih dijelova i funkcionalnih sposobnosti. Za procjenu masnog tkiva mjere se tjelesna visina, tjelesna masa, različiti opsezi i debljina kožnih nabora. Antropometrijske mjere predstavljaju praktičan, jednostavan, jeftin i siguran način, a pokazala su dobru korelaciju s preciznijim tehnikama (41-44). Trenutno je u uporabi nekoliko antropometrijskih mjera koje procjenjuju opće nakupljanje masnog tkiva i nekoliko mjera koje procjenjuju raspodjelu masnog tkiva (poglavito centralnu).

1.1.4. Antropometrijske mjere za opću procjenu masnog tkiva

Najstarija i najčešće korištena antropometrijska mjera je **ITM ili Queteletov indeks** (engl. body mass indeks, BMI). Budući da je samo mjerenje tjelesne mase nedostatno i neprecizno, belgijski matematičar Quetelet je u 19-tom stoljeću predložio odnos tjelesne mase i visine, prvobitno poznat kao Queteletov indeks, a danas kao indeks tjelesne mase. Vrijednost ITM-e izračunava se dijeljenjem mase izražene u kilogramima s kvadratom visine izražene u metrima [$ITM = \text{masa}(\text{kg}) / \text{visina}(\text{m}^2)$], a zatim pomoću dobivenog rezultata pojedinca se svrstava u određenu kategoriju. Vrijednosti ITM u određenoj kategoriji su određene na

temelju rizika za razvoj bolesti i stanja povezanih s prekomjernim masnim tkivom, a predložila ih je Svjetska zdravstvena organizacija. ITM koji označava normalnu tjelesnu masu je 18,5-25 kg/m². ITM između 25 i 30 kg/m² implicira prekomjernu tjelesnu masu. Indeks između 30-35 i 35-40 kg/m² označava pretilost (pretilost I i II stupnja), a veći od 40 kg/m² ekstremnu pretilost (pretilost III stupnja) (45), Tablica 1.

ITM je najčešće korištena antropometrijska mjera, korištena u svim važnim epidemiološkim studijama, gdje je pokazala povezanost s morbiditetom i mortalitetom (46,47). Međutim, prepoznata su i ograničenja ITM, posebno kod pojedinaca s ITM-e ispod 30 kg/m². ITM zapravo mjeri tjelesnu masu, a ne količinu masnog tkiva. To znači da pojedinci mogu imati veći ITM ako imaju jače razvijeno koštano ili mišićno tkivo, neovisno o količini masnog tkiva. Osim toga, ne daje informaciju o raspodjeli masnog tkiva, koja je važna za zdravstveni rizik. Pri izračunu ITM-e ne uzimaju se u obzir razlike u spolu, dobi, a donedavno i o rasi. Npr. žene na istim vrijednostima ITM-e uvijek imaju više masnog tkiva nego muškarci, koji imaju više mišićnog tkiva. Uz to, u žena se značajnije nakuplja supkutano masno tkivo, a u muškaraca visceralno, a ITM to ne razlikuje. SZO je nedavno djelomice uzela u obzir rasne razlike. Azijati, naime, imaju manju mišićnu masu i lakše kosti od crnaca i bijelaca. Crnci, za razliku od bijelca, imaju manju količinu masti u tijelu. Postoje i razlike između američkih i europskih bijelca. Stoga su se počele predlagati drukčije granične vrijednosti ITM-e za različite populacije. Prvotna podjela ITM-e prema SZO je promijenjena na način da je postavljena niža granica za azijsku populaciju; 23 kg/m² za prekomjernu tjelesnu masu, odnosno 25 kg/m² za pretilost. Za sada, sve ostale populacije uzimaju granične vrijednosti koje su većinom istraživane na američkim bijelcima.

Tablica 1. Kategorije indeksa tjelesne mase (ITM) prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO)

| Klasifikacija | Indeks tjelesne mase (kg/m ²) |
|------------------------|---|
| Poثرanjenost | < 18,5 |
| Normalna tjelesna masa | 18,5 – 24,9 |
| Povećana tjelesna masa | 25,0 – 29,9 |
| Pretilost I stupnja | 30,0 – 34,9 |
| Pretilost II stupnja | 35,0 – 39,9 |
| Pretilost III stupnja | ≥ 40,0 |

Uz ITM, **postotak tjelesne masti (%TM)**, (engl. percentage of body fat, %BF) je još jedna antropometrijska mjera za procjenu općeg nakupljanja masnog tkiva, koja se nešto rjeđe rabi nego ITM-e. Može se odrediti na temelju antropometrijskih mjerenja, ali i na nekoliko dugih kompliciranijih načina (v. 1.1.3.). Najjednostavnije ga je odrediti antropometrijskim mjerenjima debljine kožnih nabora, čime se mjeri debljina supkutane masti na nekoliko mjesta na tijelu pomoću kalipera. Metoda se zasniva na pretpostavci da je količina supkutane masti odraz ukupne količine masti u tijelu. Unošenjem debljine kožnih nabora u posebne tablice procjenjuje se gustoća tijela nakon čega se uvrštavanjem u odgovarajuću formulu dobije vrijednost postotka tjelesne masti. Postoji 19 točaka na tijelu na kojima možemo mjeriti kožne nabore, a također postoji nekoliko formula za izračunavanje, svaka od njih uzima u obzir 3 do 7 nabora. Prvi korak u računanju %TM iz kožnih nabora je izračunavanje gustoće tijela. Najpoznatije formule su izradili Durnin i Womersley uzimajući u obzir 4 kožna nabora te Jackson i Pollock uzimajući u obzir 3 ili 7 kožna nabora (48). Nakon dobivenih vrijednosti gustoće tijela, lako se može izračunati postotak masti u tijelu prema formuli koju je predložio Siri (49), v. Materijal i metode.

Pojedince na temelju postotka masti, slično kao ITM, možemo svrstavati u kategorije, međutim zbog različite fiziološke količine masti u tijelu, koja se uz to mijenja s dobi, ne postoje jedinstvene kategorije za oba spola i za sve dobne skupine kao što je to bio slučaj kod ITM. Tako, primjerice, mlađi muškarci (<40 godina) koji imaju postotak ukupne masti u

tijelu 20-25% imaju prekomjernu masu, a oni iznad te vrijednosti su pretili, dok za starije muškarce (>60 godina) kažemo da imaju prekomjernu masu ako imaju postotak masti 25-30%, a tek one s postotkom većim od 30% smatramo pretilima. Sukladno tome, žene također svrstavamo u dobne kategorije, ali one imaju fiziološki nešto veći postotak masti pa one ispod 30% masti ne smatramo ni pretilima niti prekomjerno teškima. Pretilost se kod žena definira tek s postotkom masti preko 40%, iako također postoje dobne razlike, Tablica 2 (50). Osnovni nedostatak metode izračunavanja postotka tjelesne masti je da ne razlikuje raspodjelu masnog tkiva, već mjeri njegovu ukupnu količinu, stoga %TM ubrajamo u mjere za opću procjenu masnog tkiva.

Tablica 2. Kategorije postotka tjelesne masti (%TM) prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) i Američkom nacionalnom institutu za zdravlje

| Muškarci – dobne skupine | Pothranjenost | Normalna tjelesna masa | Prekomjerna tjelesna masa | Pretilost |
|-------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| 21 - 40 | <8 % | 8-19% | 19-25% | > 25% |
| 41 - 60 | <11 % | 11-22% | 22-27% | > 27% |
| 61 - 80 | <13 % | 13-25% | 25-30% | > 30% |
| Žene – dobne skupine | | | | |
| 21 - 40 | <21 % | 21-33% | 33-39% | > 39% |
| 41 - 60 | <23 % | 23-35% | 35-40% | > 40% |
| 61 - 80 | <24 % | 24-36% | 36-42% | > 42% |

1.1.5. Antropometrijske mjere za procjenu centralnog masnog tkiva

Antropometrijska mjerenja koja pokazuju raspodjelu masti i mogu procijeniti količinu centralno nakupljenog masnog tkiva su uvedena u posljednja dva desetljeća zbog pokazanog rizika koji o njemu ovisi (7).

Najčešće korištena antropometrijska mjera za procjenu centralnog nakupljanja masnog tkiva je **opseg struka (OS)**, (engl. waist circumference, WC). Dugo se smatralo da opseg struka veći od 102 cm u muškaraca i 88 cm u žena upućuje na povećani zdravstveni rizik od pretilosti (51). Postoji trend smanjivanja tih graničnih vrijednosti pa su predložene manje vrijednosti opsega struka povezane sa zdravstvenim rizikom - u muškaraca 94, a u žena 80 cm (51). OS je uz ITM najčešće korištena mjera u kliničkim pokusima i otkako je uvedena, pokazala je snažnu povezanost sa zdravstvenim rizikom u velikom broju studija (52,53). Uz ITM ili umjesto njega, uvrštena je kao jedan od kriterija za procjenu metaboličkog sindroma. Za azijsku populaciju predložene su niže granične vrijednosti OS-a povezane s zdravstvenim rizikom te iznose 90 cm za muškarce i 80 cm za žene (54).

Uz OS, predložena je preciznija mjera koja uzima u obzir i širinu bokova. Širina bokova je povezana s manjim zdravstvenim rizikom u usporedbi s opsegom struka, jer se tu nakuplja supkutano masno tkivo, povezano s manjim rizikom (55). Računa se kao **omjer opsega struka i bokova (OS/B)**, (engl. waist-hip ratio, WHpR). Omjer veći od 0,8 kod žena ili 1,0 kod muškaraca predstavljaju povećani rizik za zdravlje (51). Također, postoji trend smanjivanja tih graničnih vrijednosti. Iako nešto rjeđe nego OS, OS/B je povezan sa zdravstvenim rizicima u mnogim studijama (56).

Omjer opsega struka i visine (OS/V), (engl. waist-height ratio, WHtR), uveden je jer se smatralo da opseg struka ovisi o visini te da isti opseg struka kod dvije različito visoke osobe ne znači isti zdravstveni rizik, što je i pokazano u studiji Parikh *i sur* (57). Tu su uspoređivane dvije osobe koje imaju iste vrijednosti opsega struka, ali različitu količinu visceralne masti i drukčiji zdravstveni rizik jer su bili različite visine i konstitucije. OS/V je jedna od najjednostavnijih mjera za interpretaciju; vrijednosti veće od 0,5 pokazuju povećani rizik kod muškaraca i žena, u različitim etničkim skupina, ali i kod djece (58). To je posljednja uvedena mjera i do sada nije često istraživana u literaturi. Ipak postoje radovi u kojima je potvrđena njena povezanost sa zdravstvenim rizicima (58).

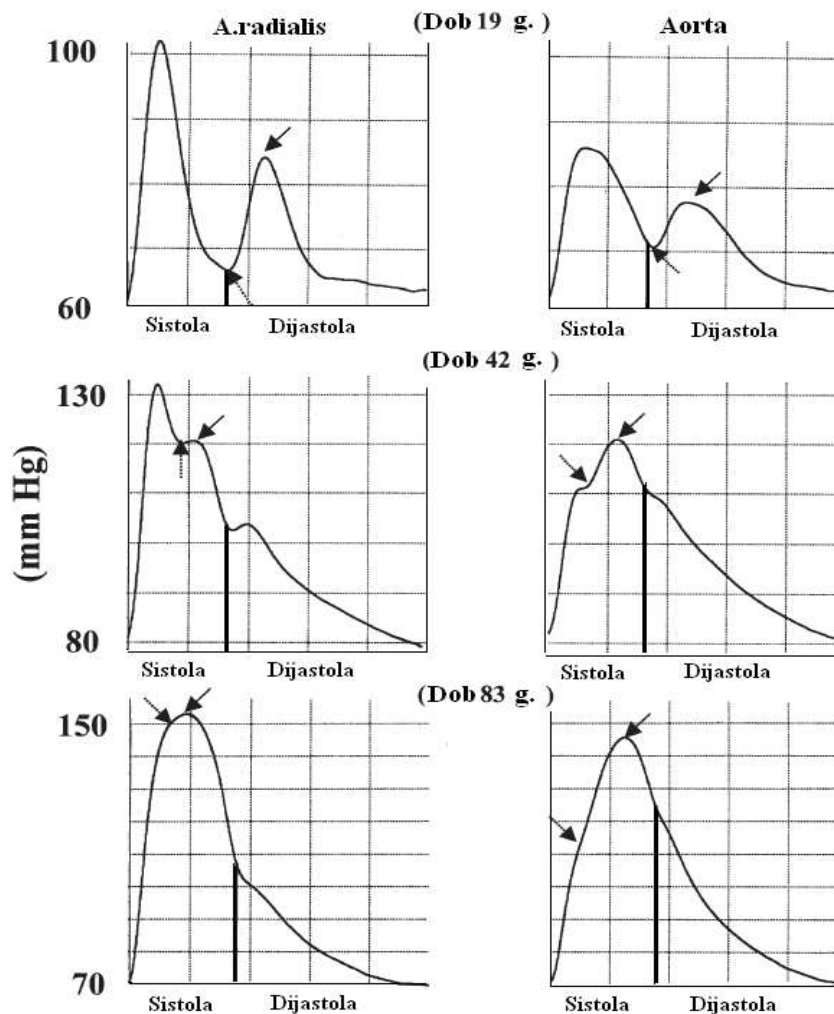
Sveukupno gledajući, iako postoji široko suglasje da su antropometrijske mjere trenutno po svim kriterijima najprihvatljivije u procjenjivanju količine masnog tkiva, još uvijek postoje oprečna mišljenja o uporabi najpouzdanije mjere u tu svrhu. Antropometrijskih mjera ima poprilično mnogo, a to upućuje na zaključak da niti jedna mjera nije idealna. Isto pokazuju i rezultati znanstvenih radova koji su ih kritički evaluirali (7,59). Rezultati su poprilično heterogeni i još nema pravog dokaza koja antropometrijska mjera najbolje opisuje zdravstveni rizik te koja bi se prema preporuci trebala upotrebljavati. Razlozi nesuglasja u rezultatima su uglavnom prisutni zbog metodoloških ograničenja studija, ali i ovisnosti o populacijskim razlikama u konstituciji. Gledajući našu etničku skupinu, vrlo su oskudni podaci o vrijednostima pojedinih antropometrijskih mjera kao pokazatelja zdravstvenog rizika te njihovih optimalnih graničnih vrijednosti.

1.2. Elastičnost arterijske stjenke

1.2.1. Nastanak i širenje pulsog vala

Tijekom sistole srce izbacuje krv u aortu (udarni volumen) stvarajući inicijalni (sistolčki, prvi, početni) pulsni val koji putuje niz arterijsko stablo. Izgled pulsog vala ovisi o srčanoj eejkciji (udarnom volumenu) i fizičkim karakteristikama arterijskog stabla. Arterije su krvne žile koje su po svojoj strukturi normalno elastične čime se mogu prilagođavati udarnom volumenu. Centrale arterije su elastičnije u usporedbi s perifernima, koje imaju jače razvijenu mišićnu strukturu. Aorta ima najviše elastičnih niti i ona prva prima udarni volumen. Širenjem aorta zadržava i do 60% udarnog volumena tijekom sistole, a zatim u dijastoli skupljanjem (vraćanjem na početno stanje) polako otpušta krv omogućujući time stalan protok u perifernim tkivima. Daljnjim putovanjem kroz arterijsko stablo inicijalni pulsni val se zbog perifernog otpora reflektira, čime nastaje reflektirani val koji se vraća natrag u aortu. Kod elastičnih krvnih žila, inicijalni val ima manju amplitudu (jer se dio krvi zadržava u proširenoj aorti). Uz to putuje sporije pa reflektirani val nastaje i vraća se u aortu kasnije, obično tijekom dijastole, tzv. C-tip vala (Slika 2, gore). To povećava dijastolički tlak i posljedično punjenje koronarnih arterija. Gubitkom elastičnosti, koja je najčešće uvjetovana

starenjem, inicijalni val putuje brže do mjesta refleksije te se reflektirani val već u sistoli preklapa s inicijalnim povećavajući mu amplitudu, tzv. augmentacija, koju karakterizira A-tip vala (Slika 2, dolje). Time raste sistolički tlak, a dijastolički pada. Posljedica smanjenog dijastoličkog tlaka je slabije punjenje koronarnih arterija krvlju. Posljedično povećanje sistoličkog tlaka dovodi do većeg tlačnog opterećenja za srce i rizika za razvoj hipertrofije lijeve klijetke te dodatno smanjuje elastičnost aorte, čime se stvara začarani krug. Smanjena elastičnost aorte uz to dovodi i do gubitka sposobnosti njezinog zadržavanja krvi tijekom sistole i cijeli udarni volumen već tijekom sistole pod većim tlakom dolazi u periferna tkiva. Nastali tzv. pulsatilni stres oštećuje periferna tkiva. Izlaganje jačem pulsatilnom stresu je posebice štetno u organima koji imaju nizak otpor, poput mozga ili bubrega, čime je omogućen nastanak mikrovaskularne bolesti s posljedičnim slabljenjem funkcije tih organa (60,61). U literaturi je do sada potvrđeno da je smanjenje arterijske elastičnosti potvrđeni rizični čimbenik za hipertenziju, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, renalnu disfunkciju te povećanje ukupnog mortaliteta (62-64).



Slika 2. – Prikaz pulsno vala na radijalnoj arteriji (lijevo) i aorti (desno) u tri dobne skupine zdravih ispitanika (19, 42 i 83 god.). Uočljive su promjene u valnoj refleksiji i obliku pulsno vala sa starenjem i time povezanim smanjenjem elastičnosti arterija. Kod osobe od 19 god., amplituda inicijalnog pulsno vala je zbog elastične aorte manja, pulsni val putuje sporije pa reflektirani val stiže kasnije u dijastoli i ne doprinosi amplitudi inicijalnog pulsno vala, već povećava dijastolički tlak (tzv. C tip pulsno vala). Kod osobe od 42, a još izraženije kod osobe od 83 god. uslijed smanjene elastičnosti aorte i veće brzine inicijalnog pulsno vala, reflektirani val stiže ranije već u sistoli povećavajući amplitudu inicijalnog pulsno vala i time sistolički tlak (tzv. A tip pulsno vala). (Izvor: Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. Am J Hypertens 2005;18(1):3S-10S.)

1.2.2. Patogeneza smanjene arterijske elastičnosti i čimbenici rizika

Arterijska elastičnost ovisi o složenoj interakciji stabilnih i dinamičkih promjena u arterijskoj stjenci. Dva strukturna proteina koja daju stabilnost i elastičnost arterijskoj stjenci su kolagen i elastin. Oni normalno podliježu trajnoj sporoj izmjeni, produkciji i degradaciji. Poremećaji tih procesa karakteristično rezultiraju prekomjernom stvaranjem abnormalnog kolagena ili pucanjem niti elastina što dovodi do gubitka elastičnosti. Uz navedene strukturne poremećaje u stjenci, elastičnost arterija uvelike ovisi i o održanoj funkciji endotela i tonusu glatkih mišića. Poremećaj bilo koje komponente može rezultirati nastankom smanjene arterijske elastičnosti (60). U pravilu, gubitak elastičnosti se najranije zapaža u centralnim arterijama (aorta, karotide), gdje je i najizraženiji, a kasnije se događa i na perifernim arterijama (femoralna, brahijalna, radijalna) u nešto manjoj mjeri.

Čimbenici koji dovode do navedenih poremećaja i smanjene elastičnosti arterija mogu se klasificirati u tri glavne skupine. Prvu čine *konstitucijski* čimbenici poput dobi, spola, visine, tlaka, hormonskog statusa i genetske predispozicije. Drugi su *okolišni* čimbenici poput prehrane, pušenja, tjelesne aktivnosti. Posljednja skupina je dugotrajno izlaganje *kroničnim bolestima*, između ostalih hipertenziji, hiperkolesterolemiji, dijabetesu, renalnoj insuficijenciji i ostalima (65).

Od svih čimbenika najveći utjecaj ima dob. Starenjem arterije gube elastičnost kao rezultat degeneracije i fragmentacije elastinskih niti, povećane količine kolagena i sadržaja kalcija. To je posebice izraženo u centralnim elastičnim arterijama. Da je dob najvažniji čimbenik u smanjenju elastičnosti potvrđuje i dio rezultata Framinghamske studije koji je pokazao da se prevalencija smanjene arterijske elastičnosti kreće od nekoliko postotaka u dobnoj skupini do 50 godina do oko 70% u dobnoj skupini preko 70 godina, nezavisno o popratnim bolestima i stanjima češće prisutnim u starijoj populaciji (66). Drugi važni čimbenik o kojemu ovisi arterijska elastičnost je krvni tlak. Arterijska elastičnost se smanjuje s porastom tlaka. Porast krvnog tlaka najprije dovodi do širenja elastinskih niti, a zatim se tlak prenosi na čvrste kolagenske niti i stjenka postaje kruća. Tako se elastičnost uvijek opisuje uz date vrijednosti krvnog tlaka. Npr. ako zabilježimo smanjenu elastičnost, ali uz povišen krvni tlak, ne možemo smatrati da se stvarno smanjila elastičnost, nego da je to posljedica trenutnog učinka višeg tlaka. Jedino ako uz smanjenu elastičnost vrijednosti

krvnog tlaka ostanu iste, možemo smatrati da se ona uistinu smanjila (67). Uz ta dva čimbenika, arterijska elastičnost fiziološki ovisi i o spolu, što se može pripisati različitoj prosječnoj visini između spolova i hormonskom statusu, a koji oboje imaju dokazan učinak na krvne žile. Arterijska elastičnost je, naime, smanjena kod nižih ljudi što se može objasniti kraćim putem koji inicijalni val mora preći do mjesta refleksije i time ranijim nastankom reflektiranog vala i njegovom doprinosu inicijalnom (67). Slično, kod sporije frekvencije srca produljeno je vrijeme eejkcije i vjerojatnost preklapanja reflektiranog vala s inicijalnim valom za vrijeme sistole raste, što ne mora označavati smanjenje arterijske elastičnosti (68). Zbog dokazanog protektivnog učinka na krvne žile, količina estrogena pozitivno korelira elastičnošću arterija. Pokazano je da u menopauzi dolazi do smanjenja elastičnosti (69,70), a također elastičnost je smanjena tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa zbog manjka estrogena (71). Estrogeni povećavaju proizvodnju i smanjuju razgradnju dušikovog II oksida, čine osjetljivijim β -2 adrenergičke receptore na kateholamine, smanjuju aktivaciju i migraciju glatkih mišićnih stanica, povećavaju omjer elastina i kolagena u stjenci, što sve pogoduje smanjenju arterijskog tonusa (72,73). Manje je jasan učinak progesterona na arterijsku elastičnost. Neke studije pokazuju njegovu zaštitnu ulogu preko poticanja endotel-ovisne, ali i endotel-neovisne vazodilatacije, a druge daju dokaze o smanjenju pozitivnih učinaka estrogena kad se progesteron daje s njima u kombinaciji (73). Također je kontroverzna uloga androgena. Slično progesteronu, pokazani su pozitivni učinci androgena na stjenku krvnih žila, poput smanjenja aterosklerotskih promjena (smanjuju koncentraciju IL-6 i TNF α), ali i nepoželjni učinci poput smanjenja endotel-ovisne vazodilatacije ili smanjenja omjera elastina i kolagena u stjenci (73). Poznato je da djevojčice imaju manju arterijsku elastičnost u usporedbi s dječacima iste dobi sve do puberteta dok ne prevladaju pozitivni učinci estrogena (73). To se djelomice može pripisati postojanju genetskih razlika u strukturi i funkciji proteina, ali i ostalih komponenti u arterijskoj stjenci koji mogu pridonijeti različitoj elastičnosti između spolova (74). Nadalje, od okolišnih čimbenika, postoje čvrsti dokazi da neprimjerena prehrana, pušenje i smanjena tjelesna aktivnost smanjuju arterijsku elastičnost povećavanjem oksidacijskog stresa, upale i sličnih mehanizama narušavajući endotelnu funkciju i funkciju glatkih mišića (75,76). Kod navedenih kroničnih bolesti koje su praćene razvojem smanjene arterijske elastičnosti (hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija, renalna insuficijencija, pretilost), uz mnoštvo studija koje su čvrsto dokazale njihovu međusobnu

povezanost, gubitak elastičnosti je predložen kao potvrđeni nezavisni prediktor smrtnosti kod većine njih (77,78). Mehanizmi preko kojih masno tkivo smanjuje arterijsku elastičnost su detaljno prikazani u odlomku 1.1.2., a mehanizmi svih ostalih kroničnih poremećaja i bolesti se uvelike isprepleću s navedenim.

1.2.3. Procjena elastičnosti arterijske stjenke

Elastičnost arterijske stjenke se može procijeniti na nekoliko načina - mjerenjem promjera krvnih žila i njegove promjene tijekom srčanog ciklusa (lokalna elastičnost), procjenom brzine pulsog vala u aorti (regionalna elastičnost) i analizom valne refleksije (regionalna elastičnost) (79,80).

Prvi način podrazumijeva ultrazvučnu tehniku lokalne procjene arterijske elastičnosti na površinskim arterijama mjerenjem njihovog promjera i promjene promjera između sistole i diastole. Uz ultrazvuk, kao najčešće korištene metode procjene, magnetska rezonanca ima prednost jer može mjeriti i dublje smještene arterije u tijelu, poput aorte. Prednost tehnika je mogućnost izravnog određivanja elastičnosti mjerenjem promjena volumena nastalih zbog promjena tlaka. Osnovni nedostatak je manjak preciznosti jer su promjene promjera vrlo male. Uz to, nedostatak reproducibilnosti te tehničko i vremensko zahtjevno izvođenje, doveli su do njihove ograničene uporabe u ovu svrhu. Trenutno se primjenjuju samo u farmakološkim i fiziološkim istraživanjima (79).

Za razliku od njih, izračunavanje brzine pulsog vala u aorti (BPV) je po mnogim autorima najprihvatljiviji i najpouzdaniji način procjene arterijske elastičnosti što se objašnjava činjenicom da je aorta najveći spremnik krvi i da sva zbivanja u arterijskom stablu imaju izravnog utjecaja na nju. To je potvrđeno i najjačom povezanosti BPV u aorti s mnogim krvožilnim incidentima. BPV se izračunava mjerenjem vremena potrebnim da pulsni val prijeđe udaljenost od mjesta nastanka (korijen aorte) do mjesta mjerenja. Trenutno postoji nekoliko tehnika kojima se BPV može odrediti, između ostalog Dopplerski ultrazvuk, aplanacijska tonometrija i oscilometrija (79).

Treći način procjene arterijske elastičnosti, analiza pulsog vala, slično BPV-a, često se rabi u praksi, a uobičajeno i procjenjuje istim tehnikama. Ovaj način podrazumijeva

analiziranje oblika pulsog vala s posebnim osvrtom na augmentaciju. Uz to, daje informacije o centralnoj hemodinamici (centralni sistolički tlak, tlak pulsa, augmentacijski indeks), koja je potvrđena kao pouzdaniji prediktor krvožilnih incidenata u odnosu na perifernu. Iako se široko rabi, nedostatak metode analize pulsog vala je nesigurna interpretacija rezultata jer postoji velika ovisnost dobivenih pokazatelja o drugim čimbenicima poput perifernog otpora ili trajanja eejkcije (79).

Posljednje smjernice za kliničko ispitivanje smanjene elastičnosti preporučuju procjenu karotidno-femoralne BPV, mjerenu aplanacijskom tonometrijom, kao najpouzdaniju tehniku. Analiza valne refleksije je komplementarna metoda pri interpretaciji arterijske elastičnosti (79). SphygmoCor (AtCor Medical, Sidney, Australija) je neinvazivni uređaj koji radi na principu aplanacijske tonometrije. Koristi se na način da se senzor (tonometar) polaže na periferne arterije, najčešće na radijalnu, karotidnu i femoralnu, koje zatim pritisne (aplanira) i registrira pulsni val u tim arterijama (periferni pulsni val). Iz vala registriranog nad radijalnom arterijom softver uređaja preko generalizirane transferne funkcije izračuna aortalni (centralni) val, koji se također može analizirati. Karotidna i femoralna mjerenja služe za izračunavanje brzine pulsog vala. Kalibracija se vrši krvnim tlakom prethodno izmjerenim na brahijalnoj arteriji, temeljenim na činjenici da su brahijalna i radijalna arterija obje mišićne arterije smještene blizu i da je mala razlika u tlaku između njih (81). Arteriograph (TensioMed, Budimpešta, Mađarska) je noviji, ali sve šire korišten uređaj koji se služi principom oscilometrije za izračunavanje brzine pulsog vala i analize valne refleksije. Suprasistolički napuhana manžeta (+35 mmHg) služi kao senzor koji registrira pulsatilne promjene (oscilacije) na okludiranoj brahijalnoj arteriji i prenosi ih u uređaj (82) (za detaljniji opis v. pogl. 3.3.). Objе tehnike i uređaji su validirani s invazivnim mjerenjima (82,83) i međusobno (84,85).

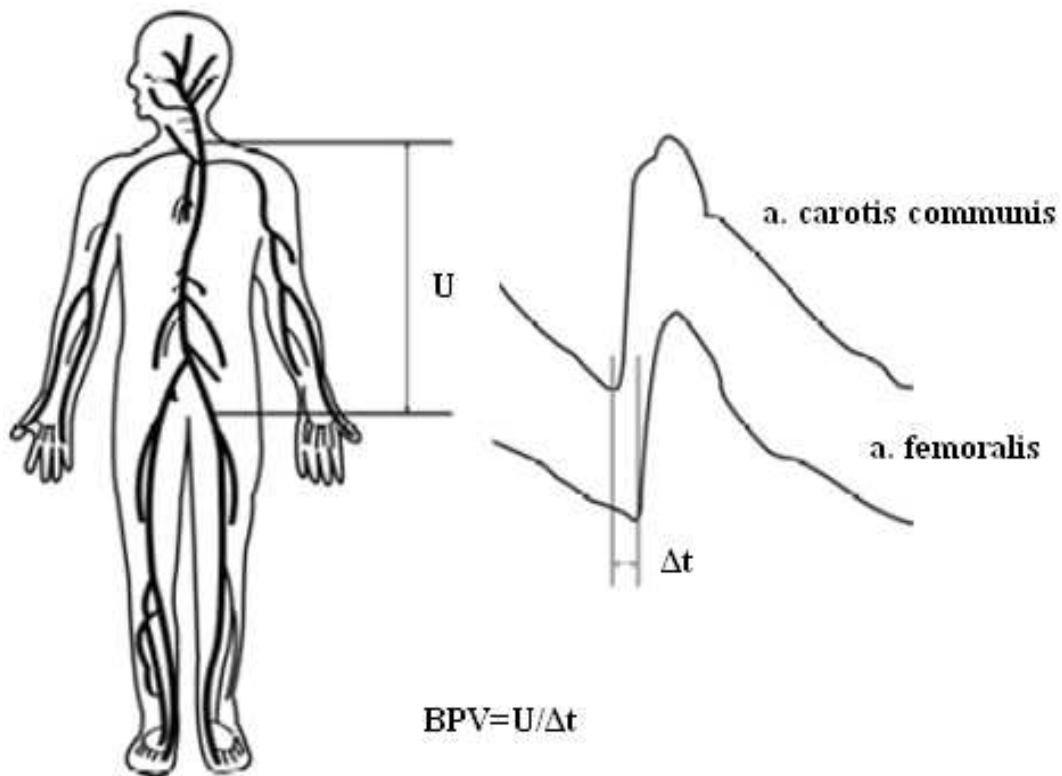
1.2.4. Pokazatelji elastičnosti arterijske stjenke

Najšire upotrebljavani i prema smjernicama najpouzdaniji pokazatelji arterijske elastičnosti su BPV, a zatim pokazatelji dobiveni centralnom analizom valne refleksije - centralni sistolički tlak (cST), augmentacijski indeks (AIx) i tlak pulsa (TP). Svi navedeni

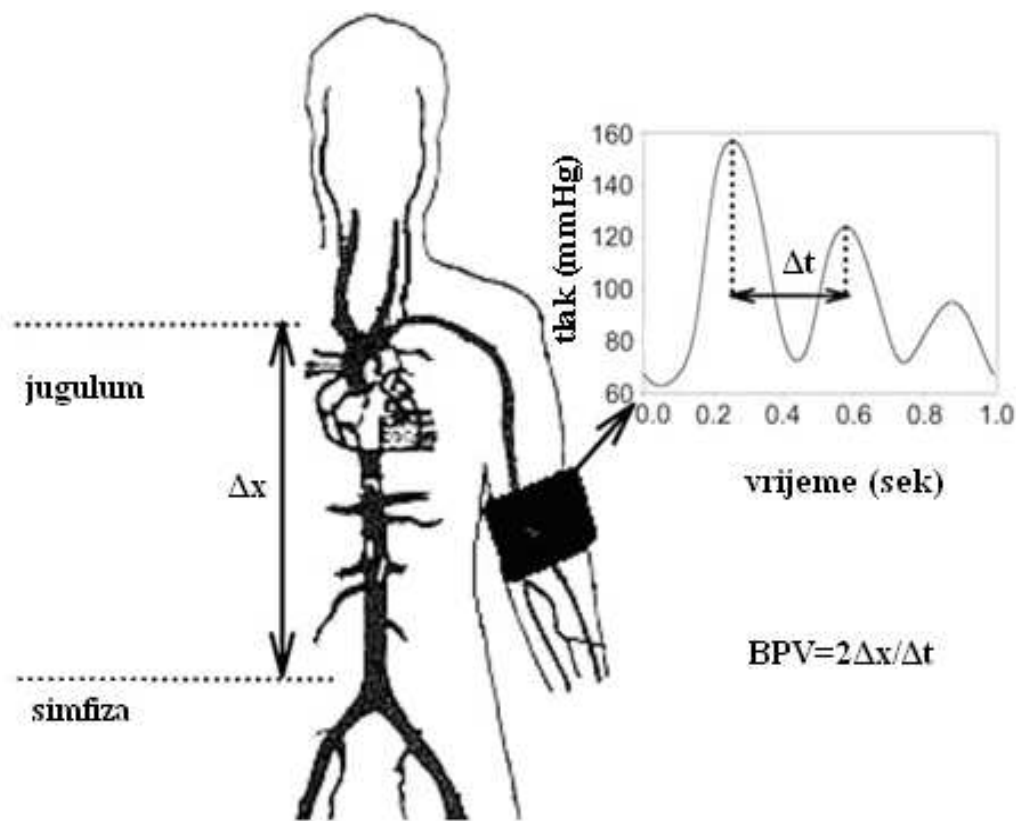
pokazatelji su nezavisni prediktori krvožilnog rizika (77,86-88). Ipak za BPV postoje najjači dokazi. Problem čest u kliničkoj praksi jest da se u interpretaciji arterijske elastičnosti ovi pokazatelji koriste kao međusobno zamjenjivi, ali to je zapravo pogrešan pristup zbog nekoliko razloga. Različiti pokazatelji ovise o različitim čimbenicima, različita patološka stanja i lijekovi ih ne mijenjaju jednako, a utjecaj dobi je različit. Posljednje smjernice donesene od Europske mreže za neinvazivna istraživanja velikih arterija iz 2007 godine predlažu karotidno-femoralnu BPV kao zlatni standard, uz eventualnu dodatnu, ali ne međusobno zamjenjivu, interpretaciju ostalih pokazatelja poput cST-a ili AIx-a (79).

Brzina pulsog vala (BPV)

BPV je jedini izravni pokazatelj arterijske elastičnosti. Predstavlja prijedeni put inicijalnog pulsog vala kroz aortu u jedinici vremena. Kako aorta postaje rigidnija, pulsni val brže putuje kroz nju i obrnuto. Može se procijeniti preko nekoliko različitih tehnika, međutim procjena karotidno-femoralne BPV mjerene aplanacijskom tonometrijom (Slika 1.a) predložena je kao zlatni standard nakon što je u mnogim studijama bila najjače povezana sa zdravstvenim rizicima u usporedbi sa ostalim pokazateljima (64,89). Utvrđena je i granična vrijednost BPV-a povezana s oštećenjem organa, a to je 12 m/s (90). Međutim, metoda ima nekoliko ograničenja. Osnovni problem je procjena udaljenosti kojom pulsni val putuje do mjesta mjerenja. SphygmoCor mjeri udaljenost od karotidne do femoralne arterije, a upravo je ta udaljenost predmet rasprave (91). Neki istraživači smatraju da se treba mjeriti ukupna udaljenost između karotidne i femoralne arterije, drugi smatraju da se od ukupno izmjerene udaljenosti treba oduzeti duljina između karotide i juguluma, dok treći smatraju da se od udaljenosti juguluma i femoralne arterije treba oduzeti duljina između karotide i juguluma (79). Kod Arteriograph-a se pak rabi udaljenost od juguluma do simfize (Slika 1.b). Sljedeće ograničenje BPV pokazuje u mlađih ljudi kod kojih se za razliku od starijih, teško mjere vrlo male promjene brzine pulsog vala, pa se ne bi trebala upotrebljavati u mlađoj dobnoj skupini kao pokazatelj smanjene elastičnosti. Također, uvijek se mora interpretirati uz vrijednosti krvnog tlaka o kojem snažno ovisi (92). Uz krvni tlak, snažno ovisi o dobi, primjerice vrijednost od 9 m/s je normalna za osobu od 60 godina, dok kod osobe od 30 godina označava smanjenu arterijsku elastičnost (92,93).



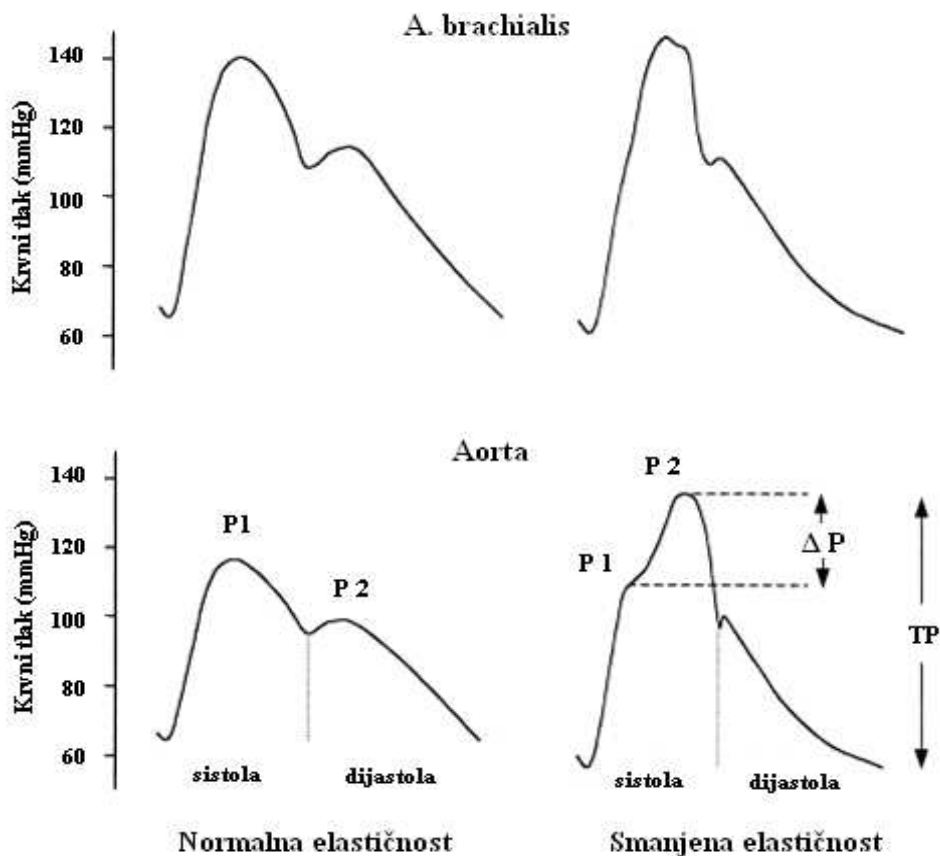
Slika 3.a. Karotidno-femoralna brzina pulsog vala (BPV) procijenjena SphygmoCor-om, uređajem koji radi na principu aplanacijske tonometrije. Karotidni i femoralni pulsni val se registriiraju preko senzora (tonometar) postavljenog iznad karotidne i femoralne arterije. Vrijeme putovanja pulsog vala se mjeri od početka karotidnog do početka femoralnog pulsog vala. BPV se izračunava kao udaljenost (U) koju pulsni val pređe kroz aortu od karotidne do femoralne arterije u jedinici vremena (Δt) prema formuli: $BPV=U/\Delta t$. (Izvor: Rhee MY, Lee HY, Park JB. Measurements of Arterial Stiffness: Methodological Aspects. Korean Circ J 2008;38:343-350.)



Slika 3.b. Aortna brzina pulsog vala (BPV) procijenjena oscilometrijskim uređajem Arteriograph-om. Na okludiranoj brahijalnoj arteriji se mjere promjene tlaka (oscilacije). Uređaj mjeri razmak između dva vrška vala kao vrijeme kojim pulsni val putuje aortnim stablom od srca do mjesta refleksije (Δx) prema formuli: $BPV = 2 \times \Delta x / \Delta t$. (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;3:79e88)

Augmentacijski indeks (AIx)

AIx je neizravni pokazatelj arterijske elastičnosti i izravni pokazatelj valne refleksije. Predstavlja razliku tlakova između inicijalnog (P1) i reflektiranog pulsog vala (P2) u odnosu na TP te se izračunava prema formuli: $AIx(\%) = [(P2-P1)/TP] \times 100$. Kod elastičnih krvnih žila reflektirani val vraća se kasnije tako da nema augmentacije. Sukladno tome, vrijednosti AIx-a su negativne. Povećanjem rigidnosti arterijske stijenke, reflektirani val se vraća ranije i preklapa se s inicijalnim. Augmentacija reflektiranog vala na inicijalni je u ovom slučaju vidljiva, a kao posljedica vrijednosti AIx-a su pozitivne (Slika 4) (94). AIx ovisi i o vrijednostima perifernog otpora, i to na način da kad je povišen periferni otpor, vrijednosti AIx-a su veće i obrnuto. To je njegovo osnovno ograničenje pri uporabi jer periferni otpor ovisi o mnogim bolestima i lijekovima. AIx, nadalje, ovisi i o srčanoj frekvenciji, odnosno trajanju ejske, na način da pokazuje više vrijednosti kod sporije frekvencije. Stoga je široko prihvaćeno normalizirati vrijednosti AIx na frekvenciju srca od 75 otkucaja u min (AIx@75). Uz to, AIx se nelinearno povećava s dobi. Iako AIx kod mlađih ljudi pokazuje dobru korelaciju s dobi za razliku od brzine pulsog vala, nakon 60-te godine AIx doseže plato mjerljivih vrijednosti suprotno BPV koja dramatično počinje rasti (95). To pokazuje da kod starijih ljudi ima ograničenu sposobnost kao pokazatelj arterijske elastičnosti i ukupnog krvožilnog rizika, suprotno brzini pulsog vala. Ovo također govori u prilog preporuci da se pri procjeni arterijske elastičnosti u praksi može interpretirati više pokazatelja radi dobivanja potpune informacije (79). AIx se registrira na periferiji (brahijalna ili radijalna arterija, ovisno o metodi), tzv. periferni AIx, a softver uređaja analizom pulsog vala izračunava njegovu vrijednost na korijenu aorte, tzv. centralni AIx.



Slika 4. – Prikaz inicijalnog i reflektiranog pulsog vala u perifernom (brahijalna arterija) i centralnom (aorta) dijelu arterijskog stabla. Na slici se vidi da je kod elastičnih krvnih žila (lijevo) amplifikacija pulsog vala veća na periferiji u usporedbi s centralnim dijelom arterijskog stabla. Kod smanjene elastičnosti (desno), amplifikacija je smanjena pa se mjere gotovo iste vrijednosti sistoličkog tlaka na obje krvne žile. Uz to, vidi se je da kod smanjene elastičnosti periferni sistolički tlak isti u usporedbi s perifernim tlakom kod normalne elastičnosti, za razliku od centralnog (**cST**) koji je veći od tlaka kod normalne elastičnosti. Za visinu sistoličkog tlaka kod normalne elastičnosti važna je amplituda inicijalnog vala (**P1**), dok kod smanjene elastičnosti, važna postaje amplituda reflektiranog vala (**P2**) koji u ovom slučaju dolazi već tijekom sistole. Augmentacijski indeks (**AIx**), koji se izračunava prema formuli: $AIx(\%) = [(P2 - P1) / TP] \times 100$; kod elastičnih krvnih žila ima negativnu vrijednost, a kod smanjene elastičnosti pozitivnu vrijednost nezavisno o lokaciji krvne žile. (Izvor: Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(4):554-566.)

Centralni sistolički tlak (cST)

CST je sljedeći pokazatelj arterijske elastičnosti. Sistolički tlak je posebice važan kod starijih ljudi jer je u toj populaciji potvrđen kao čimbenik rizika za nastanak krvožilnih incidenata. U mlađih ljudi koji imaju zdrave arterije vrijednosti centralnog ST-a su niže nego vrijednosti perifernog ST-a. To je posljedica fiziološke amplifikacije pulsog vala od centra prema periferiji. Naime, od aorte prema periferiji raste krutost muskularnih provodnih arterija čiji se lumen ujedno sužava, što je važan fizički razlog fiziološke amplifikacije. Uz to, refleksija pulsog vala se događa na periferiji i nastali reflektirani val dolazi vrlo brzo nakon inicijalnog pulsog vala u periferne arterije, preklapa se s inicijalnim valom i doprinosi njegovoj amplitudi povećavajući tako periferni sistolički tlak. Za razliku od perifernih arterija, aorta se nalazi dalje od mjesta refleksije i reflektirani val treba više vremena da stigne natrag u aortu, što se događa najčešće krajem sistole ili tek u dijastoli. Time reflektirani val ne doprinosi inicijalnom pulsom valu niti povisuje vrijednosti centralnog sistoličkog tlaka pa je u zdravih mlađih ljudi cST uvijek niži od perifernog. Međutim, kad se smanji elastičnost aorte raste brzina pulsog vala pa se i reflektirani val brže vraća i doprinosi inicijalnom valu u aorti povisujući centralni sistolički tlak. Također, događa se proporcionalno veći gubitak elastičnosti aorte u odnosu na periferne arterije. Time se smanjuje fiziološka amplifikacija, odnosno razlika između centralnog i perifernog sistoličkog tlaka (Slika 4). Upravo na temelju tih činjenica, cST je široko upotrebljavan u studijama gdje je pokazao jaču povezanost s krvožilnim rizikom nego periferni (88,96,97). CST je uz to pokazao jaku povezanost s hipertrofijom lijeve klijetke jer njegov porast dovodi do povećanja tlačnog opterećenja za srce (98).

Tlak pulsa (TP)

Posljednji pokazatelj, **TP** predstavlja razliku sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Tlak pulsa se može izračunati iz perifernih vrijednosti krvnog tlaka, tzv. periferni tlak pulsa, ali i iz centralnih, tzv. centralni tlak pulsa. Smanjenje arterijske elastičnosti povisuje sistolički tlak, a snižava dijastolički, koji dovode do većih vrijednosti tlaka pulsa. Tlak pulsa pruža neizravnu informaciju o elastičnosti. U mnogim studijama je pokazan kao bolji prediktor krvožilnih incidenata nego sistolički ili dijastolički tlak posebno, osobito kod starijih od 50 godina (kod mlađih od 50 godina dijastolički tlak je dokazan kao superiorniji jer rizik u toj

populaciji ovisi o povišenom perifernom otporu, a ne o smanjenoj elastičnosti). Međutim, tlak pulsa često podliježe kritikama da je nepouzdan pokazatelj arterijske elastičnosti jer ovisi o srčanoj funkciji: frekvenciji srca (trajanju ejske) i udarnom volumenu.

Zbog fiziološke amplifikacije pulsnog vala od centra prema periferiji (v. opis cST-a) u mlađih ljudi mjere se više vrijednosti perifernog TP nego centralnog TP. Starenjem se smanjuje arterijska elastičnost (razmjerno više u aorti i centralnim elastičnim arterijama) pa su vrijednosti centralnog TP više, slične perifernima (Slika 4). Stoga, mjerenja na periferiji nisu uvijek odraz stvarnog stanja na korijenu aorte. To potvrđuje i nekoliko studija koje su pokazale da je centralni TP bolji prediktor krvožilnih zbivanja nego periferni. Uz to, porast centralnog tlaka pulsa, kao i porast centralnog sistoličkog tlaka, dovodi do većeg tlačnog opterećenja srca i razvoja hipertrofije lijeve klijetke pa je time nezavisno od arterijske elastičnosti prediktor morbiditeta i mortaliteta (88,96).

1.2.5. Arterijska elastičnost u kliničkoj praksi

Iako se već dva desetljeća procjena elastičnosti arterijske stjenke široko rabi u različitim fiziološkim, patofiziološkim i farmakološkim istraživanjima, zadnjih godina se sve više uvodi u kliničku praksu. Procjenjivanje arterijske elastičnosti je uvedeno i u Smjernice za liječenje arterijske hipertenzije od Europskog društva za hipertenziju i Europskog kardiološkog društva iz 2007 godine s ciljem otkrivanja oštećenja organa i izračunavanja krvožilnog rizika kod pacijenata s hipertenzijom (90).

Mjera do koje se smanjena elastičnost arterija može poboljšati (vratiti) još uvijek je predmet rasprave. Istraživači se slažu da su strukturne promjene (elastina i kolagena) kod centralnih elastičnih arterija uglavnom nepovratne, dok se smanjena elastičnost u mišićnim perifernim arterijama može izravno modificirati vazodilatatorima (antagonisti kalcija, nitrovazodilatatori, inhibitori angiotenzin konvertaze, inhibitori fosfodiesteraze i ostali) (65). Ipak, treba biti oprezan s lijekovima koji djelujući na male muskularne arterije i arteriole snižavaju periferni otpor, jer se na taj način smanjuje dijastolički krvni tlak te posljedično punjenje koronarnih arterija krvlju. Treba težiti poboljšanju arterijske elastičnosti velikih arterija, prvenstveno aorte. To se može postići liječenjem bolesti i stanja koje dovode do

upalnih procesa i endotelne disfunkcije. Endotelna funkcija se može poboljšati i nefarmakološkim mjerama, ponajprije zdravim načinom života (nepušenjem, pravilnom ishranom, povećanjem tjelesne aktivnosti i dr.) (99).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Utvrditi povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva (ITM, OS, OS/B, OS/V, %TM) s pokazateljima arterijske elastičnosti (BPV, AIx, CST) u naizgled zdravoj populaciji, kod koje se uvidom u medicinsku dokumentaciju i rutinskim sistematskim pregledom ne nalaze poremećaji karakteristični za razvoj komplikacija prekomjernog masnog tkiva. Povezanost će se utvrditi u tri skupine ispitanika različitih kategorija tjelesne mase – muškarci, premenopausalne i postmenopausalne žene, prije i nakon normalizacije rezultata s obzirom na druge poznate čimbenike rizika koji se ne mogu ukloniti odabirom populacijskog uzorka, a koji mogu utjecati na smjer i jačinu povezanosti.

2. Sporedni cilj je vrednovanje antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva kroz istraživanje prirode njihove međusobne povezanosti i usporedbe jačine povezanosti s arterijskom elastičnošću.

U istraživanju smo testirali sljedeće **hipoteze**:

1. Postoji pozitivna povezanost između antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva sa smanjenjem arterijske elastičnosti u sve tri skupine ispitanika prije i nakon normalizacije rezultata s obzirom na druge poznate čimbenike rizika.

3. Mjere za centralno nakupljanje masnog tkiva (OS, OS/B, OS/V) su snažnije povezane međusobno i s arterijskom elastičnošću u usporedbi s mjerama za opće nakupljanje masnog tkiva (ITM, %TM).

3. METODE I MATERIJAL

3.1. Ispitanici i dizajn studije

Istraživanje je osmišljeno u sklopu znanstveno-istraživačkog projekta „10001 Dalmatinac“ čije provođenje je u tijeku na Medicinskom fakultetu u Splitu. Svrha Projekta je prikupljanje genetskih, biokemijskih, fizioloških, morfoloških i drugih podataka stanovnika Dalmacije i na temelju njih istraživanje povezanosti ljudskog genoma, podneblja i biokemijskih obilježja. Projekt planira uključiti oko 10000 ispitanika s cijelog područja Dalmacije, a od toga broja već je prikupljeno nekoliko tisuća iz Splita i okolice. Svi ispitanici uključeni u studiju su neplaćeni dobrovoljci, punoljetne osobe, odabrani slučajnim uzorkom. Ispitanike se prethodno obavijesti o datumu sudjelovanja u studiji. Svaki radni dan po nekoliko ispitanika dolazi natašte ujutro u 8 sati. Nakon što im se predstave ciljevi, postupci i rizici u istraživanju, ispitanici odlučuju žele li potpisati informirani pristanak za sudjelovanje u studiji. Oni koji potpišu informirani pristanak pristupaju jutarnjem vađenju krvi i urina, detaljnom uvidu u medicinsku dokumentaciju i kliničkom pregledu u sklopu kojega se uzimaju određene fenotipske karakteristike predviđene u sklopu Projekta (100,101). Cijeli postupak s ispitanicima traje nekoliko sati.

U vremenskom razdoblju od dvije godine (2009 i 2010 god.) u sklopu Projekta na području Splita pronašli smo nešto više od 400 ispitanika oba spola koji su zadovoljili kriterije uključenja u naše istraživanje. Postupak s ispitanicima se vršio u prostorijama Medicinskog fakulteta u Splitu. Pregled ispitanika i potrebna mjerenja su se odvijala u tihim prostorijama s kontroliranom sobnom temperaturom od 24°C. Pregled je izvodio tim od nekoliko prethodno educiranih liječnika i medicinskih sestara. Uzimanje anamnestičkih podataka bilo je detaljno i uključivalo je standardno uzimanje podataka o prethodnim i trenutnim zdravstvenim tegobama te uvid u postojeću medicinsku dokumentaciju. Uz to, ispitanici su popunili upitnik o socioekonomskom statusu, stilu života, prehrambenim navikama i navikama pijenja, dali podatke o obrazovanju i trenutnom zanimanju, razini tjelesne aktivnosti i nekolicini drugih. Također, sve ženske ispitanice su dale podatke o redovitosti mjesečnih ciklusa i/ili o dobi zadnje mjesečnice te o broju trudnoća koje su završile porodom ili pobačajem. Klinički pregled je uključivao mjerenje krvnog tlaka,

snimanje EKG-a, procjenu plućne funkcije, ispitivanje vida i sluha, klasična antropometrijska mjerenja poput tjelesne visine, mase i nekoliko opsega (v. ispod) te analizu uzoraka krvi i urina. Krvni tlak je mjereno klasičnim živinim tlakomjerom. Funkcija srca je procijenjena EKG-om (Mortara ELI 150, Winsconsin, SAD). Plućna funkcija je procijenjena spirometrom (Microlab, Micro Medical Limited, Kent, Ujedinjeno Kraljevstvo). Analiza urina obavljena je test-trakicama (Urignost reagens trakice za brzu analizu urina, Biognost d.o.o, Hrvatska). U uzorcima krvi mjereno su rutinski laboratorijski parametri: razina glukoze, lipida (ukupni, LDL i HDL kolesterol te trigliceridi), uree i kreatinina, mokraćne kiseline, jetrenih enzima (AST, ALT, GGT), albumina, natrija, kalcija, kalija te kompletna krvna slika.

Konačno, u istraživanje su uključeno naizgled zdravi ispitanici kojima u anamnezi, rutinskom sistematskom kliničkom pregledu i/ili pretragama krvi i urina nisu dokazne kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, dijabetes, hiperlipidemija, poremećaj plućne funkcije, poremećaj rada štitnjače, autoimune i maligne bolesti, kao i svi oni koji primaju bilo kakvu terapiju, posebice onu koja može mijenjati arterijsku elastičnost (kardiovaskularna terapija, lijekovi s djelovanjem na središnji i autonomni živčani sustav, hipolipemici, antidijabetici, analgetici, kemoterapeutici te različiti hormonski pripravci). Odabrani ispitanici su podijeljeni u tri skupine – premenopauzalne i postmenopauzalne žene te muškarci. Sve premenopauzalne žene su imale redovite mjesečne cikluse; isključene su one s neredovitim ciklusima ili one koje su primale oralne kontraceptive. Kriterij uključenoja za postmenopauzalne žene je bio prestanak mjesečnice ≥ 12 mjeseci. Također, uključene su samo one postmenopauzalne žene koje nisu primale hormonsku nadomjesnu terapiju. Na odabranim ispitanicima mjerene su antropometrijske mjere tjelesne mase i masnog tkiva (v. 5.2.) te procijenjivali arterijsku elastičnost (v. 5.3.).

3.2. Antropometrijske mjere tjelesne mase i masnog tkiva

Ispitanici su svim antropometrijskim mjerenjima pristupili skinuti do pojasa i u laganoj odjeći. Tijekom mjerenja stajali su uspravno na ravnoj podlozi s rukama opuštenim uz tijelo i relaksiranih mišića. Sva antropometrijska mjerenja izvela je jedna osoba, viša medicinska sestra, a mjerenjima je prethodila višetjedna edukacija.

Tjelesna masa i visina su mjerene digitalnim mjerачem (SECA 789 Bionetics, Canada) s preciznošću od 0,1 cm i 0,1 kg. Kalibracija mjerачa tjelesne mase je izvođena prema preporukama proizvođača svaki dan prije početka mjerenja. Ispitanici su tijekom mjerenja visine stajali uspravno okrenuti leđima visinometru s težinom raspoređenom jednako na obje noge, peta skupljenih i naslonjenih na visinometar te glave postavljene u položaj tzv. frankfurtske horizontale, što znači da je zamišljena linija koja spaja donji rub lijeve orbite i tragus heliksa lijevog uha bila u vodoravnom položaju. Uz pete, bokovi, lopatice i glava također su dodirivali visinometar. Vodoravni krak antropometra spušta se polako do tjemena glave (točka vertex) tako da prianja čvrsto, ali bez pritiska, i nakon toga se očitava visina. ITM izračunat je dijeljenjem tjelesne mase izražene u kilogramima (kg) s kvadratom tjelesne visine izražene u metrima (m^2) i izražen u kg/m^2 .

Opsezi struka i bokova su mjereni centimetarskom vrpcom s preciznošću 0,5 centimetrima (cm) u uspravnom položaju ispitanika sa skupljenim petama i u minimalnom udahu. Vrpca se polaže na sredini udaljenosti između donje granice rebara i ilijačnog grebena i izmjeri se opseg struka u cm (Slika 5.a.). Opseg bokova (OB) se mjeri na njegovom najširem dijelu, iznad trohantera bedrene kosti (Slika 5.b.). Omjer opsega struka i bokova dobiven je dijeljenjem opsega struka (cm) s opsegom bokova (cm). Omjer opsega struka i visine dobiven je dijeljenjem opsega struka (cm) s tjelesnom visinom (cm).

Slike 5.a i 5.b. - Mjesto mjerenja opsega struka (OS) centimetarskom vrpcom: sredina udaljenosti između donje granice rebara i ilijačnog grebena (5.a.) te mjesto mjerenja opsega bokova (OB) centimetarskom vrpcom: iznad trohantera bedrene kosti (5.b.).



(5.a.)

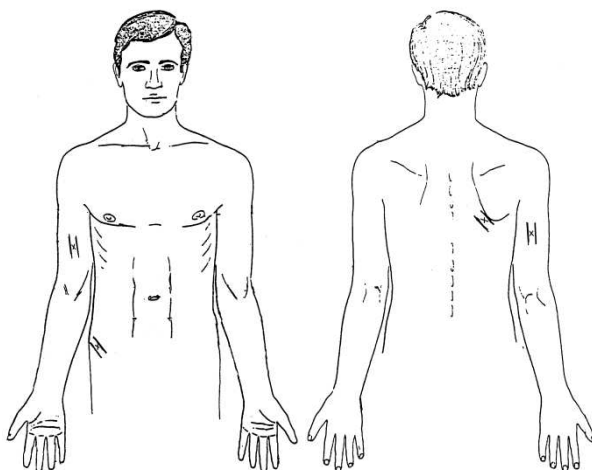


(5.b.)

Postotak tjelesne masti određen je mjerenjem debljine kožnih nabora kaliperima s preciznošću od 0,1 milimetar. Mjerena je debljina četiri kožna nabora: biceps, triceps, subskapulararni i suprailijačni nabor Harpendenovim kaliperom (CMS Instruments, London, UK) na način da se kažiprstom i palcem uhvati duplikatura kože na navedenim mjestima i postavi kaliper. Prije i nakon svakog radnog dana provjerena je preciznost i reproducibilnost nultog očitavanja kalipera i po potrebi izvršena kalibracija. Kožni nabor bicepsa mjereno je na njegovom najširem mjestu, na sredini prednje strane nadlaktice. Kožni nabor tricepsa mjereno je također na njegovom najširem mjestu, na sredini stražnje strane nadlaktice. Subskapularni kožni nabor mjereno je neposredno ispod vrha lijeve lopatice. Suprailijačni kožni nabor mjereno je na mjestu koje se nalazi 1 cm iznad i 2 cm medijalno od prednje koštane izbočine zdjelice (spina iliaca anterior superior). Sva mjerenja su izvedena na desnoj strani tijela u uspravnom položaju osim u slučajevima ako je postojao značajniji deformitet; tada se pristupalo

mjerenjima na lijevoj strani (Slika 6). Mjerenja su se provodila tri puta u nizu, a u analizu je uzeta njihova prosječna vrijednost izražena u milimetrima. No osnovu debljine kožnih nabora izračunat je postotak tjelesne gustoće prema formulama koju su predložili Durnin and Womersley (48) (Tablica 3) i konačno uvrštavajući vrijednost gustoće tijela u Siri-jevu jednadžbu izračunat je postotak masti u tijelu (49): postotak tjelesne masti = $[(4,95/\text{gustoća tijela}) - 4,5] \times 100$.

Slika 6. – Mjesta na kojima su mjerene debljine kožnih nabora (biceps, triceps, suprailijačni i subskapularni kožni nabor) kaliperom.



Tablica 3. Način izračunavanja gustoće tijela na temelju vrijednosti četiri kožna nabora (biceps, triceps, subskapulararni i suprailijačni) prema dobnim i spolnim skupinama koji su predložili Durmin i Womersley, 1974.

| Dob (godine) | Gustoća tijela | |
|--------------|--|--|
| | Muškarci | Žene |
| 17-19 | $= 1,1620 - 0,0630 \times (\log \sum \text{nabora})$ | $= 1,1549 - 0,0678 \times (\log \sum \text{nabora})$ |
| 20-29 | $= 1,1631 - 0,0632 \times (\log \sum \text{nabora})$ | $= 1,1599 - 0,0717 \times (\log \sum \text{nabora})$ |
| 30-39 | $= 1,1422 - 0,0544 \times (\log \sum \text{nabora})$ | $= 1,1423 - 0,0632 \times (\log \sum \text{nabora})$ |
| 40-49 | $= 1,1620 - 0,0700 \times (\log \sum \text{nabora})$ | $= 1,1333 - 0,0612 \times (\log \sum \text{nabora})$ |
| >50 | $= 1,1715 - 0,0779 \times (\log \sum \text{nabora})$ | $= 1,1339 - 0,0645 \times (\log \sum \text{nabora})$ |

3.3. Procjena elastičnosti arterijske stijenke

Arterijsku elastičnost je mjerena neinvazivnim postupkom pomoću uređaja Arteriograph (TensioMed™ Kft, Budimpešta, Mađarska, www.tensiomed.com). Uređaj radi na principu oscilometrije tako što bilježi i analizira krivulje pulsog tlaka na brahijalnoj arteriji. Princip oscilometrije se temelji na pletizmografiji. Fluktuacije tlaka u okludiranoj arteriji ispod napuhnete manžete induciraju promjene (oscilacije) tlaka na manžeti, koje se prenose u uređaj gdje se analiziraju kao krivulje pulsog tlaka/vala.

Postupak mjerenja bio je sljedeći. Ispitanici su na pregled dolazili natašte, nakon čega su se 10-15 minuta relaksirali u ležećem položaju u tihoj i ugodnoj prostoriji (102). Prije početka mjerenja izmjerena je udaljenost od juguluma do simfize, što predstavlja približnu mjeru dužine aorte i dobivena vrijednost se zabilježila u računalu. Zatim, na desnu nadlakticu ispitanika postavljena je manžeta spojena na uređaj prethodno povezan s računalom. Arteriograph najprije oscilometrijski mjeri krvni tlak na brahijalnoj arteriji nakon čega napuše manžetu na 35mmHg više od izmjerenog sistoličkog krvnog tlaka. Time se postiže

potpuna okluzija brahijalne arterije pri čemu se oscilacije tlaka iz okludirane arterije preko manžete registriraju i prenose u mjerni uređaj. Cijeli postupak mjerenja traje nekoliko minuta i ispitanik kroz to vrijeme mora mirovati. Mjerenje je ponovljeno dva puta s razmakom od 5 min između mjerenja. U analizu je uzeta srednja vrijednost dva mjerenja koja su zadovoljila softversku kontrolu kvalitete.

Softver uređaja razlučuje inicijalni (P1), reflektirani (P2) i dijastolički (P3) val, a također određuje početak i vršak svakog vala. BPV se računa kao vrijeme potrebno da pulsni val prijeđe udaljenost od juguluma od simfize (približna dužina aorte) u m/sek. AIX se izračunava kao razlika tlaka između inicijalnog i reflektiranog vala u odnosu na tlak pulsa: $AIX(\%) = [(P2-P1)/TP] \times 100$. Softver iz izmjerenih perifernih (brahijalnih) vrijednosti AIX-a i sistoličkog tlaka računa centralni (aortni) AIX i sistolički tlak bez primjene transferne funkcije. Osim navedenih parametara, uređaj daje podatke o trajanju eejkcije, srednjem arterijskom tlaku, frekvenciji srca i nekolicini drugih.

3.4. Statistička obrada podataka

Prije početka analize, iz početnog uzorka zdravih ispitanika (n=412) identificirani su i odstranjeni tzv. „outlieri“, ispitanici koji su u velikoj mjeri odstupali od ostalih. Ukupno, pronađeno je 7 univarijantnih i 2 multivarijantna (preklapajuća) „outliera“ (Mahalanobis D2, $P \leq 0,001$). Većina univarijantnih „outliera“ je izbačena zbog neočekivano visokih vrijednosti BPV ($BPV > 13.8$ m/sek) ili zbog ekstremne pretilosti ($ITM > 39 \text{kg/m}^2$). Multivarijantni outlieri su bili ekstremno pretili ($ITM > 39 \text{kg/m}^2$) i uz to su imali neočekivano niske vrijednosti cAIX ($< -10\%$). Uzorak je također testiran na homoskedastičnost i (multi)kolinearnost. Testovi za multikolinearnost i kolinearnost primijenjeni su tijekom multivarijantnih analiza i bili su unutar prihvatljivih raspona. Distribucija podataka provjerena je Kolmogorov-Smirnovim testom normalnosti raspodjele. T-test i χ^2 test su korišteni za kvantitativne i kvalitativne varijable pri ispitivanju razlika između skupina.

Univarijantnom metodom, Pearsonovom korelacijom nultog reda (običnom korelacijom), ispitana je povezanost između antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva (IMT, OS, OS/B, OS/V i %TM) i pokazatelja elastičnosti arterijske stjenke (BPV, AIX,

cST). Multivarijantnom metodom, multiplom linearnom regresijom (MLR), ispitana je povezanost između antropometrijskih mjera i pokazatelja elastičnosti na način da su uklonjeni učinci čimbenika rizika za smanjenje arterijske elastičnosti. Navedeni čimbenici uzeti u obzir su: dob, frekvencija srca, visina, sistolički i dijastolički tlak, pušenje, trigliceridi, ukupni, LDL i HDL kolesterol (86, 103). Izrađeni su posebni modeli MLR-e za svaki pokazatelj arterijske elastičnosti s antropometrijskom mjerom u određenoj skupini ispitanika. U modele MLR-e, uz promatrane parametre, ubačeni su i ostali mogući prediktori (čimbenici rizika) direktnom metodom ubacivanja prediktora. Direktni regresijski model izveden je tzv. metodom prema natrag gdje je ulaz jedne prediktorne varijable slijedilo izbacivanje druge koja je neznačajna i s najmanjim regresijskim koeficijentom, nakon čega je izvedena sljedeća regresijska analiza. Postupak je ponavljan sve dok svi neznačajni prediktori nisu izbačeni ili dok daljnje izbacivanje nije uzrokovalo narušavanje modela (prema F-testu). Naposljetku je odabran optimalan model za svaku antropometrijsku mjeru i pokazatelj elastičnosti.

Pearsonova korelacija (obična i djelomična) je korištena u ispitivanju međusobne povezanosti između antropometrijskih mjera. Klaster analizom se utvrdila međusobna sličnost antropometrijskih mjera. Korištene se dvije klaster metode, metoda najbližeg i najdaljeg susjeda. Kako su pokazale iste rezultate, u sekciji „Rezultati“ prikazana je metoda najdaljeg susjeda.

Statistički značajnom razlikom smatrane su vrijednosti $P < 0,05$. Klaster analiza je izvedena u programu Statistica verzija 7 za Windows-e (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Ostale analize su izvedene u programskom sustavu SPSS verzija 13 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

4. REZULTATI

4.1. Osnovne karakteristike ispitanika

U istraživanje je uključeno 412 ispitanika. Od toga broja, najviše je bilo premenopauzalnih žena (n=200; 48,5%), zatim muškaraca (n=152; 36,9%), a najmanje postmenopauzalnih žena (n=60; 14,6%). Najmlađi ispitanik je imao 20, a najstariji 70 godina. Prosječna dob ispitanika bila je slična kod premenopauzalnih žena i muškaraca, nešto manje od 40 godina (i $37,22 \pm 9,58$ žene i $38,93 \pm 13,67$ muškarci), dok su postmenopauzalne žene bile stare prosječno 60 godina ($60,17 \pm 6,33$). Krvni tlak, glukoza i lipidi (ukupni, LDL i HDL kolesterol te trigliceridi) bili su u očekivanim vrijednostima za naizgled zdravu populaciju. Oko pola ispitanika bili su nepušači, ostatak su činili trenutni ili bivši pušači (Tablica 4). Prosječan broj poroda u premenopauzalnih žena bio je 1,26 (medijan 1), a u postmenopauzalnih 1,78 (medijan 2), u obje skupine u rasponu od 0 do 4 poroda.

Premenopauzalne žene su očekivano imale manje vrijednosti svih antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u usporedbi s muškarcima, izuzev postotka tjelesne masti ($P < 0,001$). Postmenopauzalne žene su imale najveće vrijednosti antropometrijskih mjera ($P < 0,001$). Također, postmenopauzalne žene su imale najveće vrijednosti svih mjerenih pokazatelja arterijske elastičnosti u usporedbi s premenopauzalnim ženama i muškarcima ($P < 0,001$). Premenopauzalne žene su imale najniže vrijednosti perifernih i centralnih tlakova ($P < 0,001$), a muškarci AIx-a ($P < 0,001$). Nije bilo razlike u prosječnoj BPV između premenopauzalnih žena i muškaraca ($6,94 \pm 1,37$ vs. $6,97 \pm 1,45$; $P = 0,842$), dok su postmenopauzalne žene imale najveću brzinu pulsog vala ($9,81 \pm 2,47$), $P < 0,001$.

Prema ITM-e, 50,7% ispitanika je imalo normalu tjelesnu masu, 35,9% je imalo prekomjernu masu, a 13,3% su bili pretili. Prosječni ITM-e iznosio je $23,95 \pm 3,60$ u premenopauzalnih; $26,48 \pm 4,09$ u postmenopauzalnih žena i $25,84 \pm 3,77$ u muškaraca.

Tablica 4. Osnovne karakteristike tri skupine ispitanika (n=412)

| Karakteristike ispitanika (Srednja vrijednost ± standardna devijacija) | Muškarci | Premenopauzalne žene | Postmenopauzalne žene |
|---|-----------------|-----------------------------|------------------------------|
| | n=152 | n=200 | n=60 |
| Dob | 38,93±13,67 | 37,22±9,58 | 60,17±6,33 |
| Visina (cm) | 182,41±6,39 | 169,70±6,13 | 166,74±5,33 |
| Masa (kg) | 89,26±13,32 | 69,06±11,33 | 73,77±12,98 |
| Trenutni pušači (%) | 44 (28,9) | 60 (30,00) | 13 (22,00) |
| Bivši pušači (%) | 37 (24,3) | 38 (19,00) | 11 (18,00) |
| Nepušači (%) | 71 (46,7) | 102 (51,00) | 36 (60,00) |
| Glukoza (mmol/L) | 5,21±0,58 | 4,47±0,45 | 5,13±0,54 |
| Ukupni kolesterol (mmol/L) | 5,06±0,78 | 4,94±0,78 | 5,51±0,72 |
| LDL kolesterol (mmol/L) | 3,31±0,67 | 3,11±0,70 | 3,44±0,68 |
| HDL kolesterol (mmol/L) | 1,17±0,21 | 1,42±0,27 | 1,54±0,32 |
| Trigliceridi (mmol/L) | 1,26±0,61 | 0,90±0,38 | 1,17±0,48 |
| <i>Hemodinamske karakteristike</i> | | | |
| Sistolički krvni tlak (mmHg) | 124,9±10,55 | 116,8±11,15 | 126,8±13,88 |
| Dijastolički krvni tlak (mmHg) | 74,0±8,86 | 70,4±8,23 | 76,28±8,45 |
| Srednji arterijski tlak (mmHg) | 91,7±8,66 | 81,56±7,95 | 93,16±9,90 |
| Tlak pulsa (mmHg) | 50,30±9,57 | 42,08±5,25 | 52,82±6,89 |
| Centralni augmentacijski indeks ₇₅ * (%) | 15,62±11,49 | 18,65±10,07 | 34,80±9,14 |
| Brzina pulsog vala (m/s) | 6,97±1,45 | 6,94±1,37 | 9,81±2,47 |
| Centralni sistolički tlak (mmHg) | 114,95±12,55 | 106,45±11,43 | 127,9±17,10 |
| Srčana frekvencija (min ⁻¹) | 84,26±13,32 | 71,06±11,36 | 64,77±8,66 |
| <i>Antropometrijske mjere</i> | | | |
| Indeks tjelesne mase (kg/m ²) | 25,84±3,77 | 23,95±3,60 | 26,48±4,09 |
| Postotak tjelesne masti (%) | 21,04±4,89 | 31,46±4,72 | 31,68±4,46 |
| Opseg struka (cm) | 94,24±11,75 | 82,34±8,98 | 90,10±10,65 |
| Omjer opsega struka i bokova | 0,90±0,13 | 0,79±0,12 | 0,88±0,13 |
| Omjer opsega struka i visine | 0,52±0,06 | 0,48±0,05 | 0,54±0,06 |

* korigirano za frekvenciju srca 75/min

4.2. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s pokazateljima arterijske elastičnosti

4.2.1. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s brzinom pulsnog vala u premenopauzalnih žena

U premenopauzalnih žena, između BPV i tri antropometrijske mjere tjelesne mase i masnog tkiva (ITM, OS i %TM) pronađena je statistički značajna pozitivna povezanost pri korelaciji nultog reda ($P < 0,05$). Povezanost je bila relativno slaba, koeficijent korelacije se kretao u rasponu od 0,18 (%TM s BPV) do 0,22 (ITM i OS/V s BPV). Preostale dvije antropometrijske mjere (OS i OS/B) nisu bile povezane s BPV-a, Tablica 5.

Tablica 5. Univarijantna analiza (korelacija nultog reda) povezanosti brzine pulsnog vala (BPV) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u premenopauzalnih žena ($n=200$).

| Antropometrijska mjera | Koeficijent korelacije (r) | P |
|------------------------------|----------------------------|-------|
| Indeks tjelesne mase | 0,22* | 0,006 |
| Opseg struka | 0,11 | 0,176 |
| Omjer opsega struka i visine | 0,22 | 0,006 |
| Omjer opsega struka i bokova | 0,07 | 0,347 |
| Postotak tjelesne masti | 0,18 | 0,020 |

*Siva boja označava statističku značajnost

Multipla linearna regresija je pokazala da je na korelaciju utjecalo nekoliko čimbenika, od kojih su dob i dijastolički krvni tlak bili značajni. Uklanjanjem njihovog utjecaja, povezanost između antropometrijskih mjera i BPV-a se značajno promijenila. Povezanost %TM s BPV-a se izgubila, dok su ITM i OS/V ostali značajno povezani.

Također, OS je postao povezan s BPV-a, što nije bio slučaj u univarijantnoj analizi. Povezanost između antropometrijskih mjera i BPV je u sva tri slučaja bila negativna. Tri antropometrijske mjere (ITM, OS i OS/V) su opisale nekoliko postotaka varijance BPV-a ($sr^2 = 0,01-0,02$). OS/B i %TM nisu bili značajni prediktori BPV-a (Tablica 6).

Tablica 6. Multivarijantna analiza (multipla linearna regresija) povezanosti brzine pulsog vala (BPV) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u premenopauzalnih žena (n=200).

| Antropometrijska mjera | β | P | sr^2 | R^2 | Ostali prediktori u modelima MLR-e |
|-------------------------------|---------------------------|----------|--------------------------|-------------------------|---|
| Indeks tjelesne mase | -0,14 | 0,034 | 0,02 | 0,34 | Dob i dijastolički krvni tlak |
| Opseg struka | -0,16 | 0,019 | 0,02 | 0,35 | |
| Omjer opsega struka i visine | -0,13 | 0,041 | 0,01 | 0,34 | |
| Omjer opsega struka i bokova | - | - | - | - | |
| Postotak tjelesne masti | - | - | - | - | |

MLR – multipla linearna regresija

4.2.2. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s brzinom pulsog vala u postmenopauzalnih žena

U postmenopauzalnih žena, između BPV i antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva nije pronađena statistički značajna povezanost pri korelaciji nultog reda ($P > 0,05$), Tablica 7.

Tablica 7. Univarijantna analiza (korelacija nultog reda) povezanosti brzine pulsog vala (BPV) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u postmenopauzalnih žena ($n=60$).

| Antropometrijska mjera | Koeficijent korelacije (r) | P |
|------------------------------|----------------------------|-------|
| Indeks tjelesne mase | 0,12 | 0,385 |
| Opseg struka | 0,06 | 0,653 |
| Omjer opsega struka i visine | 0,13 | 0,338 |
| Omjer opsega struka i bokova | 0,07 | 0,347 |
| Postotak tjelesne masti | 0,16 | 0,247 |

Slično univarijantnoj, i multivarijantna analiza (MLR) nije utvrdila povezanost između BPV i antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u postmenopauzalnih žena (Tablica 8). Od ostalih čimbenika koji mogu utjecati na BPV-a, jedini značajni učinak imao je dijastolički krvni tlak.

Tablica 8. Multivarijantna analiza (multipla linearna regresija) povezanosti brzine pulsnog vala (BPV) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u postmenopauzalnih žena (n=60).

| Antropometrijska mjera | β | P | sr^2 | R^2 | Ostali prediktori u modelima MLR-e |
|-----------------------------------|---------------------------|----------|--------------------------|-------------------------|---|
| Indeks tjelesne mase | - | - | - | - | Dijastolički krvni tlak |
| Opseg struka | - | - | - | - | |
| Omjer opsega struka i visine | - | - | - | - | |
| Omjer opsega struka i bokova | - | - | - | - | |
| Postotak tjelesne masti | - | - | - | - | |

MLR – multipla linearna regresija

4.2.3. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s brzinom pulsog vala u muškaraca

U muškaraca, između BPV i četiri antropometrijske mjere za procjenu nakupljanja masnog tkiva (ITM, OS, OS/V i OS/B) pronađena je statistički značajna pozitivna povezanost pri korelaciji nultog reda ($P < 0,05$). Povezanost je bila uglavnom slaba, koeficijent korelacije se kretao od 0,19 (ITM s BPV) do 0,38 (OS/V s BPV). %TM je jedina antropometrijska mjera koja nije bila povezana s BPV-a (Tablica 9).

Tablica 9. Univarijantna analiza (korelacija nultog reda) povezanosti brzine pulsog vala (BPV) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u muškaraca ($n=152$).

| Antropometrijska mjera | Koeficijent korelacije (r) | P |
|------------------------------|----------------------------|---------|
| Indeks tjelesne mase | 0,19* | 0,031 |
| Opseg struka | 0,32 | <0,0001 |
| Omjer opsega struka i visine | 0,38 | <0,0001 |
| Omjer opsega struka i bokova | 0,21 | 0,016 |
| Postotak tjelesne masti | 0,17 | 0,847 |

*Siva boja označava statističku značajnost

Multipla linearna regresija je pokazala da su na korelaciju značajno utjecali dob, sistolički krvni tlak i pušenje. Uklanjanjem njihovog utjecaja, povezanost tri centralne antropometrijske mjere s BPV-a se izgubila, ITM je jedini ostao značajno, ali negativno povezan. ITM je opisao mali postotak varijance BPV-a ($sr^2=0,02$). Centralne antropometrijske mjere i %TM nisu bili značajni prediktori BPV-a u multivarijantnoj analizi (Tablica 10).

Tablica 10. Multivarijantna analiza (multipla linearna regresija) povezanosti brzine pulsno-
vala (BPV) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u muškaraca (n=152).

| Antropometrijska mjera | β | P | sr^2 | R^2 | Ostali prediktori u modelima MLR-e |
|-----------------------------------|---------------------------|----------|--------------------------|-------------------------|---|
| Indeks tjelesne mase | -0,13 | 0,032 | 0,02 | 0,55 | Dob, sistolčki krvni tlak, pušenje |
| Opseg struka | - | - | - | - | |
| Omjer opsega struka i visine | - | - | - | - | |
| Omjer opsega struka i bokova | - | - | - | - | |
| Postotak tjelesne masti | - | - | - | - | |

MLR – multipla linearna regresija

4.2.4. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s centralnim augmentacijskim indeksom u premenopauzalnih žena

U premenopauzalnih žena, između cAIx-a i svih pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva pronađena je značajna pozitivna povezanost pri korelaciji nultog reda ($P < 0,05$). Povezanost je bila relativno slaba do umjerena, koeficijent korelacije se kretao od 0,17 (OS/B s cAIx) do 0,38 (ITM i OS/V s cAIx), Tablica 11.

Tablica 11. Univarijantna analiza (korelacija nultog reda) povezanosti centralnog augmentacijskog indeksa (cAIx) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u premenopauzalnih žena (n=200).

| Antropometrijska mjera | Koeficijent korelacije (r) | P |
|------------------------------|----------------------------|---------|
| Indeks tjelesne mase | 0,38* | <0,0001 |
| Opseg struka | 0,25 | 0,001 |
| Omjer opsega struka i visine | 0,38 | <0,0001 |
| Omjer opsega struka i bokova | 0,17 | 0,036 |
| Postotak tjelesne masti | 0,27 | 0,001 |

*Siva boja označava statističku značajnost

Multipla linearna regresija je pokazala da je na korelaciju značajno utjecalo nekoliko čimbenika: dob, dijastolički krvni tlak, visina i LDL kolesterol. Uklanjanjem njihovog utjecaja, povezanost između antropometrijskih mjera i cAIx-a se značajno promijenila, slično kao što je bio slučaj kod BPV-a. Povezanost OS/B i %TM s cAIx-om se izgubila, dok su ponovo ITM, OS i OS/V bili značajno povezani. Povezanost između tih antropometrijskih mjera i cAIx-a je bila negativna. Tri antropometrijske mjere (ITM, OS i OS/V) su opisale jedan postotak varijance BPV-a ($sr^2 = 0,01$). OS/B i %TM nisu bili značajni prediktori cAIx-a (Tablica 12).

Tablica 12. Multivarijantna analiza (multipla linearna regresija) povezanosti centralnog augmentacijskog indeksa (cAIx) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u premenopauzalnih žena (n=200).

| Antropometrijska mjera | β | P | sr² | R² | Ostali prediktori u modelima MLR-e |
|-------------------------------|---------------------------|----------|-----------------------|----------------------|---|
| Indeks tjelesne mase | -0,13 | 0,020 | 0,01 | 0,65 | Dob, dijastolički krvni tlak, visina, LDL kolesterol |
| Opseg struka | -0,11 | 0,046 | 0,01 | 0,64 | |
| Omjer opsega struka i visine | -0,11 | 0,043 | 0,01 | 0,64 | |
| Omjer opsega struka i bokova | - | - | - | - | |
| Postotak tjelesne masti | - | - | - | - | |
| | | | | | |

MLR – multipla linearna regresija

4.2.5. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s centralnim augmentacijskim indeksom u postmenopauzalnih žena

U postmenopauzalnih žena, između cAIx-a i antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva nije pronađena statistički značajna povezanost pri korelaciji nultog reda ($P > 0,05$), Tablica 13.

Tablica 13. Univarijantna analiza (korelacija nultog reda) povezanosti brzine pulsno vala (BPV) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u postmenopauzalnih žena ($n=60$).

| Antropometrijska mjera | Koeficijent korelacije (r) | P |
|------------------------------|----------------------------|-------|
| Indeks tjelesne mase | 0,02 | 0,873 |
| Opseg struka | 0,04 | 0,779 |
| Omjer opsega struka i visine | 0,04 | 0,759 |
| Omjer opsega struka i bokova | 0,07 | 0,586 |
| Postotak tjelesne masti | 0,04 | 0,790 |

Slično univarijantnoj, i multivarijantna analiza (MLR) nije utvrdila povezanost između cAIx-a i antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u postmenopauzalnih žena (Tablica 14). Od ostalih čimbenika koji mogu utjecati na cAIx, značajne učinke imali su dijastolički krvni tlak, visina i frekvencija srca.

Tablica 14. Multivarijantna analiza (multipla linearna regresija) povezanosti brzine pulsnog vala (BPV) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u postmenopauzalnih žena (n=60).

| Antropometrijska mjera | β | P | sr² | R² | Ostali prediktori u modelima MLR-e |
|-------------------------------|---------------------------|----------|-----------------------|----------------------|--|
| Indeks tjelesne mase | - | - | - | - | Dijastolički krvni tlak, visina i frekvencija srca |
| Opseg struka | - | - | - | - | |
| Omjer opsega struka i visine | - | - | - | - | |
| Omjer opsega struka i bokova | - | - | - | - | |
| Postotak tjelesne masti | - | - | - | - | |

MLR – multipla linearna regresija

4.2.6. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s centralnim augmentacijskim indeksom u muškaraca

U muškaraca, između cAIx-a i tri antropometrijske mjere tjelesne mase i masnog tkiva (ITM, OS i OS/V) pronađena je statistički značajna pozitivna povezanost pri korelaciji nultog reda ($P < 0,05$). Povezanost je bila slaba do umjerena, koeficijent korelacije se kretao od 0,14 (ITM s cAIx) do 0,37 (OS/V s cAIx), Tablica 15.

Tablica 15. Univarijantna analiza (korelacija nultog reda) povezanosti centralnog augmentacijskog indeksa (cAIx) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u muškaraca ($n=152$).

| Antropometrijska mjera | Koeficijent korelacije (r) | P |
|------------------------------|----------------------------|---------|
| Indeks tjelesne mase | 0,14* | 0,042 |
| Opseg struka | 0,19 | 0,023 |
| Omjer opsega struka i visine | 0,37 | <0,0001 |
| Omjer opsega struka i bokova | 0,14 | 0,105 |
| Postotak tjelesne masti | 0,10 | 0,258 |

*Siva boja označava statističku značajnost

Multipla linearna regresija je pokazala da je na korelaciju značajno utjecalo nekoliko čimbenika, dob, dijastolički krvni tlak, visina i frekvencija srca, te da su oni u potpunosti objasnili pronađene povezanosti u univarijantnim analizama. Niti jedna antropometrijska mjera nije bila značajan prediktor cAIx-a u muškaraca (Tablica 16).

Tablica 16. Multivarijantna analiza (multipla linearna regresija) povezanosti centralnog augmentacijskog indeksa (cAIx) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u muškaraca (n=152).

| Antropometrijska mjera | B | β | P | sr² | R² | Prediktori u modelima MLR-e |
|-----------------------------------|----------|---------------------------|----------|-----------------------|----------------------|---|
| Indeks tjelesne mase | - | - | - | - | - | Dob, dijastolički krvni tlak, visina, frekvencija srca |
| Opseg struka | - | - | - | - | - | |
| Omjer opsega struka i visine | - | - | - | - | - | |
| Omjer opsega struka i bokova | - | - | - | - | - | |
| Postotak tjelesne masti | - | - | - | - | - | |

MLR – multipla linearna regresija

4.2.7. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s centralnim sistoličkim tlakom u premenopauzalnih žena

U premenopauzalnih žena, između cST-a i svih pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva pronađena je statistički značajna pozitivna povezanost pri korelaciji nultog reda ($P < 0,05$). Povezanost je bila slaba do umjerena, koeficijent korelacije se kretao od 0,14 (%TM s cST) do 0,40 (ITM s cST), Tablica 17.

Tablica 17. Univarijantna analiza (korelacija nultog reda) povezanosti centralnog sistoličkog tlaka (cST) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u premenopauzalnih žena ($n=200$).

| Antropometrijska mjera | Koeficijent korelacije (r) | P |
|------------------------------|----------------------------|---------|
| Indeks tjelesne mase | 0,40 | <0,0001 |
| Opseg struka | 0,25 | 0,001 |
| Omjer opsega struka i visine | 0,35 | <0,0001 |
| Omjer opsega struka i bokova | 0,15 | 0,046 |
| Postotak tjelesne masti | 0,14 | 0,001 |

*Siva boja označava statističku značajnost

Multipla linearna regresija je pokazala da su na korelaciju značajno utjecali sljedeći čimbenici: dob, sistolički i dijastolički krvni tlak, visina, frekvencija srca i LDL kolesterol. Uklanjanjem njihovog utjecaja, povezanost između antropometrijskih mjera i cST-a se značajno promijenila. Povezanost između svih mjera, izuzev ITM, sa cST se izgubila. Povezanost između ITM i cST-a je bila negativna. ITM je opisao vrlo mali postotak varijance cST ($sr^2 = 0,005$), Tablica 18.

Tablica 18. Multivarijantna analiza (multipla linearna regresija) povezanosti centralnog sistoličkog tlaka (cST) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u premenopauzalnih žena (n=200).

| Antropometrijska mjera | β | P | sr² | R² | Ostali prediktori u modelima MLR-e |
|-----------------------------------|---------------------------|----------|-----------------------|----------------------|---|
| Indeks tjelesne mase | -0,06 | 0,021 | 0,003 | 0,90 | Dob, dijastolički krvni tlak, |
| Opseg struka | - | - | - | - | sistolički krvni tlak, visina, |
| Omjer opsega struka i visine | - | - | - | - | frekvencija srca, LDL kolesterol |
| Omjer opsega struka i bokova | - | - | - | - | |
| Postotak tjelesne masti | - | - | - | - | |

MLR – multipla linearna regresija

4.2.8. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s centralnim sistoličkim tlakom u postmenopauzalnih žena

Univarijantnom analizom u postmenopauzalnih žena pronađena je značajna pozitivna povezanost pri korelaciji nultog reda između OS/V i cST. Povezanost je bila umjerena ($r=0,31$, $P=0,022$), Tablica 19.

Tablica 19. Univarijantna analiza (korelacija nultog reda) povezanosti centralnog sistoličkog tlaka (cST) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u postmenopauzalnih žena ($n=60$).

| Antropometrijska mjera | Koeficijent korelacije (r) | P |
|------------------------------|----------------------------|-------|
| Indeks tjelesne mase | 0,27 | 0,053 |
| Opseg struka | 0,21 | 0,133 |
| Omjer opsega struka i visine | 0,31* | 0,022 |
| Omjer opsega struka i bokova | 0,24 | 0,079 |
| Postotak tjelesne masti | 0,18 | 0,199 |

*Siva boja označava statističku značajnost

Multipla linearna regresija nije pokazala povezanost između antropometrijskih mjera i cST-a. Na cST značajno je utjecao sistolički i dijastolički krvni tlak te visina i frekvencija srca (Tablica 20).

Tablica 20. Multivarijantna analiza (multipla linearna regresija) povezanosti centralnog sistoličkog tlaka (cST) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u postmenopauzalnih žena (n=60).

| Antropometrijska mjera | β | P | sr² | R² | Ostali prediktori u modelima MLR-e |
|-------------------------------|---------------------------|----------|-----------------------|----------------------|---|
| Indeks tjelesne mase | - | - | - | - | Dijastolički krvni tlak, sistolički krvni tlak, visina i frekvencija srca |
| Opseg struka | - | - | - | - | |
| Omjer opsega struka i visine | - | - | - | - | |
| Omjer opsega struka i bokova | - | - | - | - | |
| Postotak tjelesne masti | - | - | - | - | |
| | | | | | |

MLR – multipla linearna regresija

4.2.9. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s centralnim sistoličkim tlakom u muškaraca

U muškaraca, između cST-a i četiri antropometrijske mjere tjelesne mase i masnog tkiva (ITM, OS, OS/V i OS/B) pronađena je statistički značajna pozitivna povezanost pri korelaciji nultog reda ($P < 0,05$). Povezanost je bila slaba do umjerena, koeficijent korelacije se kretao od 0,19 (OS/B s cST) do 0,37 (OS/V s cST), Tablica 21.

Tablica 21. Univarijantna analiza (korelacija nultog reda) povezanosti centralnog sistoličkog tlaka (cST) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u muškaraca (n=152).

| Antropometrijska mjera | Koeficijent korelacije (r) | P |
|------------------------------|----------------------------|---------|
| Indeks tjelesne mase | 0,21* | 0,014 |
| Opseg struka | 0,29 | <0,0001 |
| Omjer opsega struka i visine | 0,37 | <0,0001 |
| Omjer opsega struka i bokova | 0,19 | 0,026 |
| Postotak tjelesne masti | 0,05 | 0,539 |

*Siva boja označava statističku značajnost

Multipla linearna regresija je pokazala da su na korelaciju značajno utjecali sljedeći čimbenici: dob, sistolički i dijastolički krvni tlak, visina, frekvencija srca i HDL kolesterol. Uklanjanjem njihovog utjecaja, povezanost između antropometrijskih mjera i cAIx-a je nestala u svim slučajevima izuzev ITM, koji je ostao povezan, ali negativno s cST-om. Također, opisao je vrlo mali dio varijance cST-a ($sr^2 = 0,005$), Tablica 22.

Tablica 22. Multivarijantna analiza (multipla linearna regresija) povezanosti centralnog sistoličkog tlaka (cST) s pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u muškaraca (n=152).

| Antropometrijska mjera | β | P | sr² | R² | Ostali prediktori u modelima MLR-e |
|-----------------------------------|---------------------------|----------|-----------------------|----------------------|---|
| Indeks tjelesne mase | -0,09 | 0,005 | 0,005 | 0,90 | Dob, dijastolički krvni tlak, |
| Opseg struka | - | - | - | - | sistolički krvni tlak, visina, |
| Omjer opsega struka i visine | - | - | - | - | frekvencija srca, HDL kolesterol |
| Omjer opsega struka i bokova | - | - | - | - | |
| Postotak tjelesne masti | - | - | - | - | |

MLR – multipla linearna regresija

4.3. Međusobna povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva

4.3.1. Međusobna povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u žena

Rezultati analize međusobne povezanosti antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva bili su gotovo isti u premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena pa su prikazani skupa, ali prilagođeni za dob, najvažniji čimbenik koji je utjecao na međusobnu povezanost antropometrijskih mjera u žena. Korelacijskom analizom pronađena je pozitivna povezanost između svih antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva ($P < 0,01$ za korelacije nultog reda; $P < 0,001$ za parcijalne korelacije prilagođena za dob), Tablica 23.

Kod korelacija nultog reda povezanosti između mjera bile su različite, od umjereno do snažno povezanih. Koeficijent korelacije (r) se kretao uglavnom u rasponu od 0,5 do 0,9. Naj snažnije su bile povezane dvije centralne antropometrijske mjere, OS i OS/V, međusobno ($r=0,909$) i s ITM-e ($r = 0,725$ i $0,723$). %TM je bio najslabije povezan sa ostalim mjerama. Najslabija povezanost je pronađena između %TM i OS/B ($r=0,399$).

Općenito gledajući, parcijalne korelacije korigirane za dob su pokazale nešto jaču povezanost; koeficijent korelacije se kretao između 0,6 do 0,9. Također, naj snažnije su bile povezane OS i OS/V, međusobno ($r=0,945$) i s ITM-e ($r=0,824$ i $0,826$). Opet, %TM je bio najslabije povezan sa ostalim mjerama, a najslabije s OS/B ($r=0,585$).

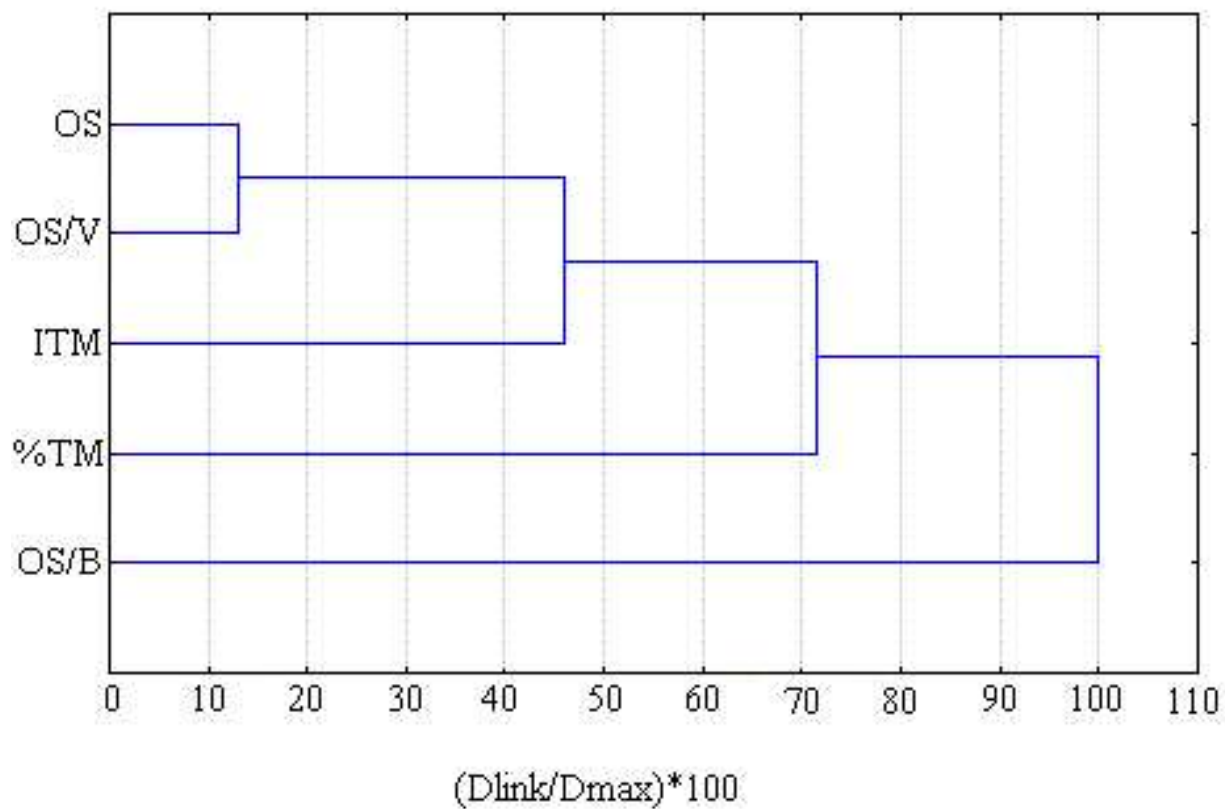
Tablica 23. Korelacije nultog reda (dolje i lijevo) i parcijalne korelacije (gore i desno, siva boja) između pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u žena (n=260). Parcijalne korelacije su korigirane za dob.

| | ITM | %TM | OS | OS/V | OS/B |
|-------------|------------|------------|-----------|-------------|-------------|
| ITM | - | 0,763 | 0,824 | 0,826 | 0,656 |
| %TM | 0,620 | - | 0,717 | 0,709 | 0,585 |
| OS | 0,725 | 0,557 | - | 0,945 | 0,840 |
| OS/V | 0,723 | 0,537 | 0,909 | - | 0,796 |
| OS/B | 0,503 | 0,399 | 0,753 | 0,693 | - |

Kratice: ITM – indeks tjelesne masti; OS – opseg struka; OS/B– omjer opsega struka i bokova; OS/V – omjer opsega struka i visine; %TM – postotak tjelesne masti.

Sve korelacije nultog reda su značajne na $P < 0,01$, a parcijalne na $P < 0,001$.

Primijenjen je još jedan postupak u utvrđivanju povezanosti između antropometrijskih mjera. Klaster analiza je pokazala njihovo grupiranje na temelju međusobne sličnosti (Slika 7). Tako je najudaljenija mjera (najmanje slična ostalima) bila OS/B, a slijedio ju je %TM. Najmanje udaljene, tj. najbližnije mjere, bile su OS i OS/V. ITM im je bila sljedeća najbližnija mjera.



Slika 7. Dendrogram prikazuje rezultate klaster analize (metoda najdaljeg susjeda) koja je pokazala sličnost između antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u žena (n=260). U analizi su korišteni podaci prilagođeni za dob. Udaljenosti su prikazane kao postotak maksimalne udaljenosti (OS/B).

Kratice: ITM – indeks tjelesne masti; OS – opseg struka; OS/B– omjer opsega struka i bokova; OS/V – omjer opsega struka i visine; %TM – postotak tjelesne masti.

4.3.2. Međusobna povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u muškaraca

Korelacijskom analizom u muškaraca pronađena je statistički značajna pozitivna povezanost između svih antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva ($P < 0,01$ za korelacije nultog reda, $P < 0,001$ za parcijalne korelacije), Tablica 24. Općenito, rezultati povezanosti antropometrijskih mjera su bili vrlo slični rezultatima dobivenih u žena.

Kod korelacija nultog reda povezanosti između mjera su bile umjerene do snažne. Koeficijent korelacije (r) se kretao većinom u rasponu od 0,5 do 0,8. Naj snažnije su bile povezane centralne mjere, OS i OS/V, međusobno ($r = 0,835$) i s ITM-e ($r = 0,825$ i $0,766$). %TM je bio najslabije povezan sa ostalim mjerama (r oko 0,5). Najslabija povezanost je pronađena između %TM i OS/B ($r = 0,471$).

Parcijalne korelacije korigirane za dob su pokazale nešto jaču povezanost; koeficijent korelacije se kretao između 0,7 do 0,9. Naj snažnije je bio povezan OS/V s OS i ITM, ($r = 0,911$ i $0,916$). Također, %TM je bio najslabije povezan s ostalim mjerama, iako nešto jače nego u žena (r oko 0,7).

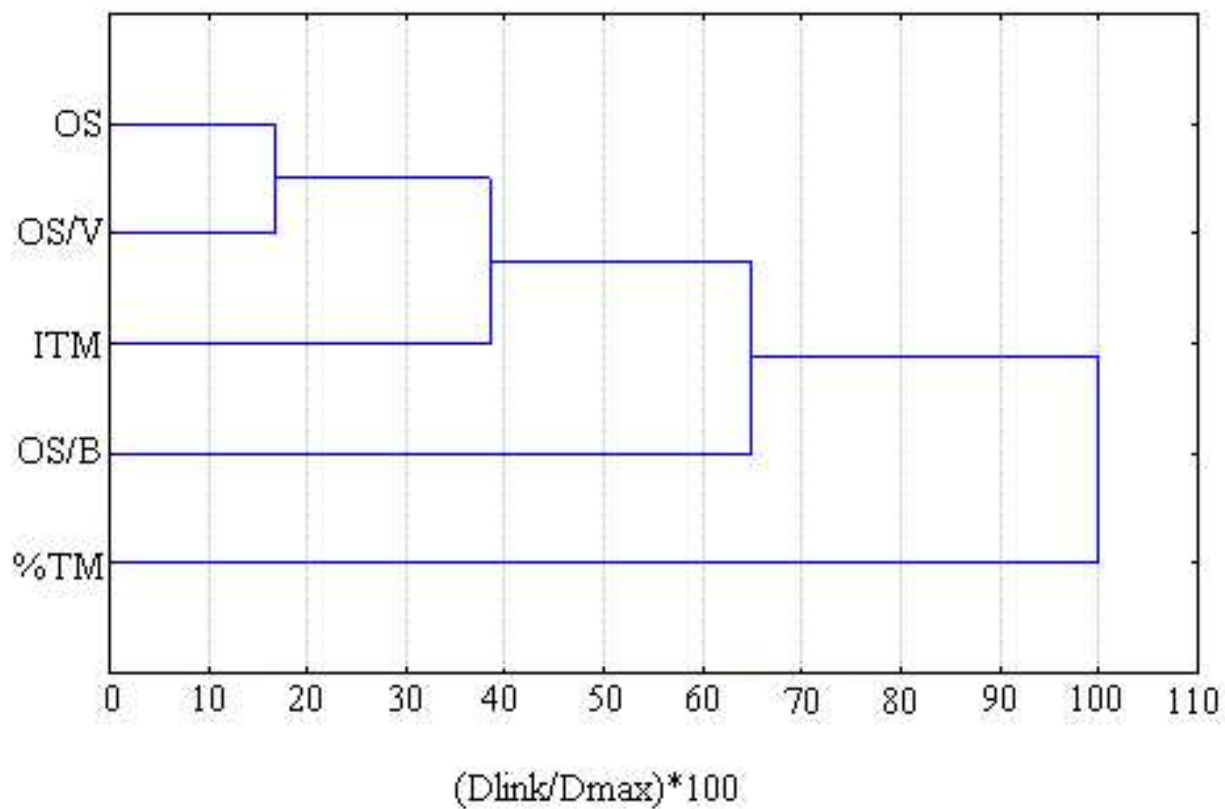
Tablica 24. Korelacije nultog reda (dolje i lijevo) i parcijalne korelacije (gore i desno, siva boja) između pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u muškaraca (n=152). Parcijalne korelacije su korigirane za dob.

| | ITM | %TM | OS | OS/V | OS/B |
|-------------|------------|------------|-----------|-------------|-------------|
| ITM | - | 0,741 | 0,865 | 0,916 | 0,796 |
| %TM | 0,528 | - | 0,734 | 0,745 | 0,757 |
| OS | 0,766 | 0,505 | - | 0,911 | 0,811 |
| OS/V | 0,825 | 0,471 | 0,835 | - | 0,828 |
| OS/B | 0,659 | 0,540 | 0,688 | 0,708 | - |

Kratice: ITM – indeks tjelesne masti; OS – opseg struka; OS/B– omjer opsega struka i bokova; OS/V – omjer opsega struka i visine; %TM – postotak tjelesne masti.

Sve korelacije nultog reda su značajne na $P < 0,01$, a parcijalne na $P < 0,001$.

Nadalje, klaster analiza je pokazala najveće grupiranje prema sličnosti (najmanju udaljenost) između OS i OS/V, a slijedio ih je ITM-e, slično rezultatima na ženama. Najudaljenija mjera je bila %TM, uz OS/B koje je bio druga najudaljenija mjera (Slika 8).



Slika 8. Dendrogram prikazuje rezultate klaster analize (metoda najdaljeg susjeda) sličnosti između antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva u muškaraca (n=152). U analizi su korišteni podaci prilagođeni za dob. Udaljenosti su prikazane kao postotak maksimalne udaljenosti (%TM).

Kratice: ITM – indeks tjelesne masti; OS – opseg struka; OS/B– omjer opsega struka i bokova; OS/V – omjer opsega struka i visine; %TM – postotak tjelesne masti.

5. RASPRAVA

5.1. Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s pokazateljima arterijske elastičnosti

Osnovni cilj ove disertacije bio je istražiti povezanost između antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva s pokazateljima arterijske elastičnosti na naizgled zdravim muškim, premenopauzalnim i postmenopauzalnim ženskim ispitanicima. Naši rezultati su pokazali da su antropometrijske mjere različito povezane s arterijskom elastičnošću, ovisno o ispitivanoj antropometrijskoj mjeri, pokazatelju elastičnosti te skupini ispitanika. Multivarijantnim analizama, nakon normalizacije rezultata s obzirom na čimbenike rizika, utvrđeno je da antropometrijske mjere nisu bile prediktori arterijske elastičnosti u postmenopauzalnih žena; ITM, OS i OS/V su bili slabi negativni prediktori arterijske elastičnosti u premenopauzalnih žena, a ITM slab negativan prediktor u muškaraca. Preostale dvije mjere, OS/B i %TM, nisu bili prediktori arterijske elastičnosti u niti jednoj skupini ispitanika. Međutim, pronađena je jača povezanost između antropometrijskih mjera i arterijske elastičnosti u prvom dijelu obrade podataka primjenom univarijantnih analiza, u kojima nije isključen utjecaj čimbenika rizika za smanjenje arterijske elastičnosti. Analize su pokazale značajnu slabu do umjerenu pozitivnu povezanost antropometrijskih mjera s arterijskom elastičnošću u muškaraca i premenopauzalnih žena uz poneku iznimku. U postmenopauzalnih žena ni univarijantnim analizama nije pronađena povezanost.

Općenito, ovakav rezultat je prilično neočekivan, ako uzmemo u obzir prijašnju literaturu koja je mnogo puta potvrdila jaču i pozitivnu povezanost između antropometrijskih mjera i raznih kardiovaskularnih rizika (3). Studije koje su uspoređivale povezanost antropometrijskih mjera i arterijske elastičnosti također su pronašle povezanost (38,39,40). Međutim, u prvoj od navedenih studija populacija je bila isključivo pretila s razvijenim komplikacijama pretilosti (40), koje također mogu dovesti do smanjene elastičnosti pa je dobivene rezultate teško interpretirati s obzirom na sinergistički učinak dijabetesa, hipertenzije i hiperlipidemije s masnim tkivom. Ostale studije su određivale povezanost u većinom zdravoj populaciji i pronašle pozitivnu povezanost, ali zbog manjkave statističke obrade podataka (primjena korelacija nultog reda ili linearna regresija bez prilagodbe za

čimbenike rizika) njihova interpretacija je nesigurna (38,39,104). No, u studiji Hae Guena i sur. u kojoj je, slično nama, korištena naizgled zdrava populacija i kojoj je za cilj bilo utvrditi povezanost svih rizičnih čimbenika za smanjenje arterijske elastičnosti, a među njima i masnog tkiva (procjenjenog preko ITM-e) prvi put je pokazano da masno tkivo nije bilo povezano sa smanjenom arterijskom elastičnošću, rezultat u mnogo čemu sličan našem (105). Naši rezultati su također uvjetovani i strogom selekcijom ispitanika. U studiju su uključeni samo naizgled zdravi ispitanici od kojih je polovica imala normalnu tjelesnu masu, a druga polovica prekomjernu tjelesnu masu ili je bila pretila, a da još nisu razvili manifestne komplikacije povećane količine masnog tkiva. Nadalje, izvršena je detaljna i slojevita obrada podataka korištenjem primjerenih statističkih alata. Pokazali smo snažan utjecaj rizičnih čimbenika za smanjenje elastičnosti na smjer i jačinu povezanosti arterijske elastičnosti s antropometrijskim mjerama masnog tkiva. Utvrdili smo, naime, da smanjenje arterijske elastičnosti u najvećoj mjeri ovisi o konstitucijskim čimbenicima rizika, među kojima dob i krvni tlak imaju glavnu ulogu. Sve navedeno upućuje da rezultate dosadašnjih studija koji su imali sličnu ispitivanu populaciju (većinom zdravi ljudi) (38,39), ali nisu obradili podatke na prikladan način uzevši u obzir većinu čimbenika rizika koji bi mogli utjecati na povezanost, treba uzeti s rezervom. Naime, i u našem istraživanju primijenivši samo korelacije nultog reda, dobili smo rezultate slične navedenim studijama. Daljnja analiza, međutim, pokazala je da je ta povezanost najviše ovisila o drugim čimbenicima rizika koji su značajno promijenili smjer i jačinu povezanosti. Naši rezultati ukazuju da je u naizgled zdravoj populaciji stvarna povezanost između antropometrijskih mjera i arterijske elastičnosti mnogo slabija i uz to negativna.

Pronađena negativna povezanost između antropometrijskih mjera i arterijske elastičnosti se na prvi pogled čini paradoksalnom. Naime, rezultat upućuje na zaključak da se s povećanjem tjelesne mase i količine masnog tkiva poboljšava elastičnost krvnih žila što je u potpunoj suprotnosti s dosadašnjom literaturom. Ipak, slična negativna povezanost je pronađena u dvije studije (106,107). Tumačena je kao posljedica smanjenog perifernog otpora koji prati povećanje količine masnog tkiva. Periferni otpor se smanjuje najvjerojatnije zbog hiperinzulinemije (108) ili blage upale (109), koji prate nakupljanje masnog tkiva u organizmu. Smanjeni periferni otpor dovodi do manje amplitude reflektiranog vala kao i njegovog kasnijeg nastanka. Reflektirani val tada ne doprinosi amplitudi inicijalnog vala pa

su vrijednosti cST i AIx-a niže, što objašnjava pronađenu negativnu povezanost između antropometrijskih mjera i navedenih pokazatelja arterijske elastičnosti. Nije teško ni izravno objasniti negativnu povezanost s BPV-a. BPV je najviše ovisna o dobi i krvnom tlaku, a manje o ostalim čimbenicima, poput perifernog otpora, i stoga najpouzdanije procjenjuje stvarnu arterijsku elastičnost. Spomenuta hiperinzulinemija može u ranom stadiju, dok kod većine pretilih ispitanika nije nastala inzulinska rezistencija, dovesti do izravne vazodilatacije poticanjem sinteze NO-a (110). Time se smanjuje brzina putovanja pulsno vala, neovisno o perifernom otporu. Nažalost, o mehanizmima preko hiperinzulinemije ili perifernog otpora, možemo samo nagađati jer ih u našem istraživanju nismo mjerili, što je jedan od ograničenja ove studije (v.kasnije).

Iako nije primarni cilj disertacije, važno je tumačenje povezanosti ostalih čimbenika rizika sa smanjenjem elastičnosti u našem populacijskom uzorku. Dob je najznačajan čimbenik o kojem snažno ovisi svaki od navedenih pokazatelja elastičnosti. Gubitak arterijske elastičnosti sa starenjem dobro je poznat i istražen proces. Starenjem se kidaju niti elastina i povećava se kalcifikacija u arterijskoj stijenci. Dob se povezuje i s poremećenom pregradnjom kolagena koja dovodi do njegovog nakupljanja (93,111). Sukladno tome, tumačenje očekivanih normalnih vrijednosti BPV-a je ovisno o dobi. Naši rezultati su pokazali da je dob najvažniji čimbenik o kojem su ovisili svi pokazatelji arterijske elastičnosti (BPV, AIx i cST) u muškaraca i premenopauzalnih žena. Zanimljivo je da povezanost s dobi nije pronađena u postmenopauzalnih žena. Rezultat je moguće je tumačiti uskim rasponom dobnih skupina postmenopauzalnih žena i njihovim malim brojem (n=60), koji može utjecati na pouzdanost modela MLR-e.

Također, krvni tlak je, slično dobi, u našem istraživanju bio jedan od najznačajnijih prediktora arterijske elastičnosti u sve tri skupine ispitanika. Krvni tlak mijenja vrijednosti arterijske elastičnosti: kod mlađih ljudi važniji je dijastolički, a kod starijih sistolički tlak (111). Dobro je poznato da BPV, ali i cijeli krvožilni rizik kod mlađih ljudi ovisi o dijastoličkom tlaku (112). U mlađih zdravih ljudi, kao što je veći dio našeg populacijskog uzorka, dijastolički tlak je bio češći prediktor pokazatelja arterijske elastičnosti nego sistolički. Dijastolički krvni tlak je u potpunosti predvidio AIx. cST je ovisio o perifernom sistoličkom i dijastoličkom tlaku. BPV je u muškaraca ovisila o sistoličkom, a u obje skupine žena o dijastoličkom krvnom tlaku. Teško je, međutim, objasniti ovisnost BPV-a o

sistolikom tlaku u muškaraca, a u postmenopauzalnih žena, koje su bile najstarije, samo o dijastolikom tlaku. Razlika između muškaraca i premenopauzalnih žena se može pripisati većoj simpatičkoj aktivnosti muškaraca u usporedbi s premenopauzalnim ženama (113), a koja se kasnije u postmenopauzi izjednačava s muškarcima. Neočekivani rezultat u postmenopauzalnih žena (sistoliki tlak nije prediktor BPV i A1x) možemo također pripisati njihovom malom broju i nepouzdanosti modela MLR-e na skupini od samo 60 ispitanica.

Uz dob i krvni tlak, visina i frekvencija srca bili su u svih ispitanika prediktori A1x i cST, ali ne BPV. To je bilo za očekivati ako znamo da kod nižih ljudi dolazi do ranije refleksije vala, što izravno utječe na vrijednosti cST-a i A1x-a. Također, sporijom frekvencijom srca dulje traje sistola i reflektirani val ima veću šansu stići u sistoli povećavajući cST i A1x. BPV gotovo uopće ne ovisi o visini i frekvenciji srca, tako da nije bilo za očekivati pronaći ikakvu povezanost s njima.

Od ostalih čimbenika, pronađen je utjecaj lipida (LDL i HDL kolesterola) na A1x i cST te pušenja na BPV, oboje jače kod muškaraca. Pušenje je dobro poznati čimbenik rizika za smanjenje arterijske elastičnosti. Jedan od mehanizama kojima pušenje pridonosi smanjenju arterijske elastičnosti je izravno oksidativno oštećenje arterijske stijenke, posljedica čega je smanjena produkcija NO-a (114). Nadalje, LDL kolesterol je lipid koji je pokazao najjaču povezanost sa smanjenjem elastičnosti i ukupnim kardiovaskularnim rizikom u usporedbi sa ostalim lipidima, a trigliceridi su najrjeđe povezivani s krvožilnim rizikom (115). Nepostojanje povezanosti triglicerida s elastičnošću u našem istraživanju je stoga očekivano. Zanimljivo, u postmenopauzalnih žena nije pronađena povezanost s lipidima u krvi. Mogući razlog bi opet mogao biti mali broj postmenopauzalnih žena u modelima MLR.

5.2. Kritička procjena pet antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva

Kao sporedni cilj studije, željeli smo doprinijeti dosadašnjoj literaturi koja je validirala različite načine procjene količine i raspodjele masnog tkiva kao pouzdanih pokazatelja zdravstvenog rizika, a posebice jer još uvijek nema čvrstog dokaza o najboljem pokazatelju. Uz to, dobro su poznate spolne, dobne, etničke i rasne razlike u količini i sklonosti nakupljanja masnog tkiva, kao i rizik koji o njima ovisi (3). Naše istraživanje je po

prvi puta predložilo antropometrijske mjere koje najbolje opisuju rizik u našoj populacijskoj skupini, u kojoj nisu do sada istraživane. ITM, OS i OS/V su pronađene podjednako korisnim mjerama, bile su najjače međusobno povezane, najbliže se grupirale prema sličnosti i bile su povezane s pokazateljima arterijske elastičnosti u muškaraca i premenopauzalnih žena u usporedbi s %TM i OS/B. Posljednje dvije antropometrijske mjere bile su najmanje slične ostalima i nisu bile prediktori arterijske elastičnosti. Zanimljivo, u postmenopauzalnih žena, iako su bile najbliže međusobno, ITM, OS i OS/V nisu bili prediktori arterijske elastičnosti kao ni %TM i OS/B.

ITM je antropometrijska mjera za opću procjenu masnog tkiva, prva je uvedena i najčešće je korištena u važnim kliničkim istraživanjima. Međutim, to je i mjera koja je podlegla najvećem broju kritika iz nekoliko razloga. Osnovni nedostatak je to što ne razlikuje količinu masnog od ostalih tkiva. Tjelesna masa koju uzima u obzir uz masno može ovisiti i o ostalim tkivima, poput mišićnog i koštanog. Tako primjerice možemo jednog sportaša s povećanom količinom mišićne mase svrstati u kategoriju prekomjerne tjelesne mase ili pretilosti iako nema povećanu količinu masnog tkiva. Ili suprotno, stariju osobu sa izraženom sarkopenijom lako možemo svrstati u kategoriju normalne tjelesne mase, iako ima povećanu količinu masti. Uz to, ITM ne daje informacije o raspodjeli masnog tkiva. Stoga, naš rezultat da je ITM najbliži mjerama za procjenu centralnog masnog tkiva teško objasniti. No, pregledavajući ispitanike, mogli smo uočiti da je velika većina imala uredno razvijeno mišićno i koštano tkivo. Nismo imali mnogo ispitanika s povećanom mišićnom masom ili pak sarkopeničnih ispitanika, tako da izmjereni ITM nije najvjerojatnije mnogo ovisio o mišićnoj ili nekoj drugoj masi, već o masnom tkivu.

Suprotno ITM-e, %TM je najslabije bio povezan sa ostalim antropometrijskim mjerama, ali i s arterijskom elastičnošću. Ovakav rezultat je bio očekivan. Naime, %TM, procjenjivan antropometrijski pomoću kalipera, uzima u obzir debljinu supkutanog masnog tkiva na nekoliko mjesta i na osnovu toga procjenjuje ukupnu količinu masnog tkiva u tijelu. Uz to, ne daje informaciju o raspodjeli masnog tkiva. Količina supkutanog masnog tkiva ne mora biti proporcionalna količini visceralnog, koji nosi zdravstveni rizik. Za supkutano masno tkivo je čak utvrđeno da ima zaštitni učinak (8,9). Također, procjena %TM kaliperima nije standardna metoda, iako je pokazana da visoko korelira sa ostalim načinima procjene postotka tjelesne

masti (41). U većini studija koje su uspoređivale %TM sa ostalim antropometrijskim mjerama pronađena je njegova najlošija povezanost sa zdravstvenim rizikom (3).

OS je najčešće korištena antropometrijska mjera za procjenu centralnog nakupljanja masnog tkiva, također korištena u važnijim kliničkim ispitivanjima, gdje je više puta pokazala jaču povezanost sa zdravstvenim rizikom (46). OS daje informaciju o trbušnoj količini masti koja je do sada najjače povezana sa zdravstvenim rizikom. Međutim, ne razlikuje supkutano od visceralnog masnog tkiva. Smatra se i da opseg struka konstitucijski ovisi o visini, pa tako dvije osobe s istim opsegom struka ne moraju imati istu količinu masnog tkiva ako su različito visoki. Upravo je ta činjenica potvrđena u istraživanju Parikha i sur. (57), gdje je uspoređen isti opseg struka dvije različito visoke osobe i dobivena različita povezanost sa zdravstvenim rizikom. U studiji smo stoga koristili novu precizniju centralnu antropometrijsku mjeru, koja opseg struka korigira prema visini, OS/V. Iako smo očekivali bolju predikciju s OS/V nego s OS-a, dobili smo gotovo jednake rezultate. To upućuje na zaključak da obje mjere imaju istu vrijednost u kliničkoj praksi. No, za sigurniji dokaz potrebna su daljnja istraživanja. Uz ITM, te su se dvije mjere pokazale najpouzdanijima i bile su najjače povezane međusobno i s arterijskom elastičnošću.

OS/B je također centralna antropometrijska mjera koja je pokazala najslabiju povezanost sa ostalima. Mogući razlog je snažna ovisnost opsega bokova o skeletnom obruču i masi mišića (116). Također, mršavljenjem se smanjuje i opseg struka i opseg bokova, a to ne mora rezultirati u smanjenju omjera (117). Uz to, nekoliko je studija potvrdilo da je opseg bokova negativno povezan sa zdravstvenim rizikom te da djeluje zaštitno (55,118). Valja primijetiti da naša populacija ima konstitucijski šire bokove od ostalih, pa je samim tim manji dobiveni omjer struka i bokova, nezavisno o količini masnog tkiva. To je mogući razlog da je u našoj populaciji OS/B lošiji pokazatelj rizika nego primjerice kod Azijata, koji imaju uže bokove (119). Navedena, ali i ostale antropometrijske razlike između populacija, upućuju nas da je heterogenost rezultata studija, koje su istraživale antropometrijske mjere, ovisna o populacijskom uzorku i da se ne bi trebalo težiti jednom univerzalnom pokazatelju, već ga ovisno o populaciji definirati.

Slična povezanost između antropometrijskih mjera u muškaraca i žena (ITM, OS i OS/V najviše, a %TM i OS/B najmanje povezane) upućuje nas na zaključak da nema spolne ovisnosti antropometrijskih mjera kao pokazatelja rizika. No, nepovezanost antropometrijskih

mjera s arterijskom elastičnošću u postmenopauzalnih žena je važan rezultat. Dosadašnje studije koje su istraživale antropometrijske mjere većinom nisu uključivale skupinu postmenopauzalnih žena pa je teško usporediti dobiveni rezultat s postojećom literaturom. Ipak, čini se da u starijoj dobnoj skupini antropometrijske mjere gube važnost kao pokazatelj zdravstvenog rizika. Tome u prilog ide nedavno istraživanje koje je pokazalo da antropometrijske mjere nisu pouzdano dijagnostičko sredstvo u otkrivanju metaboličkog sindroma u starijih osoba za razliku od mlađih (120).

Konačno, ovim istraživanjem smo pridonijeli dosadašnjem znanju o povezanosti masnog tkiva i arterijske elastičnosti, ali i proširili znanje o antropometrijskim mjerama otkrivajući njihovu međusobnu povezanost primjenom dvije metode, korelacije i metode grupiranja (klasteriranja). Po prvi puta smo rezultate prikazali zasebno u premenopauzalnih, postmenopauzalnih žena i muškaraca, u obzir smo uzeli sve predložene antropometrijske mjere kao i najpouzdanije pokazatelje arterijske elastičnosti te smo precizno otklonili utjecaj ostalih čimbenika koji su snažno utjecali na njihovu povezanost. Predlažemo da sve sljedeće studije tijekom obrade podataka također normaliziraju rezultate s obzirom na čimbenike rizika za smanjenje arterijske elastičnosti. Također, smatramo da bi kritičku procjenu antropometrijskih mjera trebalo primjenjivati ovisno o populaciji zbog drukčijih antropometrijskih karakteristika različitih populacija. Kod naše populacije, predlažemo ITM, OS i OS/V kao podjednako korisne mjere u kliničkoj praksi za razliku od %TM i OS/B, koje su se pokazale nedovoljno pouzdanima. Nepovezanost antropometrijskih mjera s arterijskom elastičnošću u postmenopauzalnih žena zahtjeva daljnje istraživanje na većem populacijskom uzorku ili tijekom dugotrajnijih studija.

Ograničenja i nedostaci studije

Naše istraživanje ima nekoliko ograničenja. Istraživanje je presječnog karaktera bez mogućnosti dugotrajnog praćenja ispitanika i pružanja čvrstog dokaza o povezanosti masnog tkiva i arterijske elastičnosti. Nadalje, rutinski sistematski pregled nije dovoljan za točnu procjenu zdravstvenog stanja ispitanika. Naime, uredan nalaz glukoze u krvi nakon jednokratnog vađenja glukoze natašte ne isključuje postojanje diabetesa mellitusa tipa II. Također, oko 50% ispitanika uključenih u studiju je imalo prekomjernu tjelesnu masu ili je

bilo preti (prema ITM-e). Iako su njihovi rutinski klinički i laboratorijski nalazi bili uredni, ne možemo sa sigurnošću isključiti nepostojanje metaboličkih poremećaja ili čak metaboličkog sindroma, a posebice u pretiloj skupini ispitanika. Nismo mjerili ni razinu inzulina niti procijenili inzulinsku rezistenciju, što je veliko ograničenje studije ako znamo da su stanja povećane količine masnog tkiva praćena poremećenim lučenjem i funkcijom inzulina. Također, povećana količina masnog tkiva potiče razvoj upale niskog stupnja, a nismo laboratorijskim parametrima kvantificirali stupanj upale. Stoga, u studiji nismo mogli govoriti o zdravim, već o uvjetno ili bolje rečeno naizgled zdravim ispitanicima.

Nadalje, uključili smo 200 ženskih ispitanica koje imaju redovite menstruacijske cikluse, ali mjerenja arterijske elastičnosti nismo izveli u istoj fazi ciklusa iako je pokazano da je arterijska elastičnost ovisna o hormonima koji se mijenjaju tijekom ciklusa (71). Ipak, ne vjerujemo da je to imalo utjecaja na rezultate analize jer bi brojnost ispitanica trebala poništiti te potencijalne razlike radi mjerenja u različitim fazama menstruacijskog ciklusa. Nadalje, ženske ispitanice su imale od 0 do 4 poroda, a ta činjenica nije uzeta u obzir tijekom analize. Broj poroda je važan jer se pretpostavlja da se arterijska elastičnost mijenja tijekom trudnoće zbog visokih količina prirodnih estrogena. Pokazano je da žene koje su rađale imaju bolju arterijsku elastičnost nego žene koje nisu rađale, međutim nema dokaza da veći broj trudnoća poboljšava elastičnost (121). Također, žene nekoliko godina prije menopauze mogu imati redovite cikluse, ali poremećenu razinu cirkulirajućih hormona. Nažalost, nismo mjerili razinu hormona i moguće je da neke ženske ispitanice nisu imale normalnu razinu estrogena. Slično je i u muškaraca. Uključili smo muškarce između 20 i 70 godina starosti, a nije mjerena razina androgena. Oni stariji su zasigurno bili u andropauzi, jer iza 50. godine života počinje padati razina androgena (122).

Osim razine hormona i s time povezane meno- i andropauze, na arterijsku elastičnost može utjecati fizička aktivnost. Iako smo imali kratki upitnik o razini fizičke aktivnosti, on nije uzet u obzir tijekom analize. Upitnik, naime, nije bio validiran, a uz to su stariji i mladi ispitanici prijavili sličnu razinu tjelesne aktivnosti, što smo smatrali nepouzdanim i nismo uvrstili u analizu. Međutim, normalizacija rezultata na veliki broj čimbenika koji mogu utjecati na analizu nije preporučljiva pa smo odlučili uzeti u obzir samo one za koje je dokazan najjači utjecaj, poput dobi, krvnog tlaka, visine, frekvencije srca. Na arterijsku elastičnost utječe i razina simpatičke aktivnosti koja je različita kod muškaraca i žena, a koja

se uz to mijenja tijekom dana i ovisno o vanjskim stimulusima. Nismo bili u mogućnosti mjeriti simpatičku aktivnost što je još jedno ograničenje studije. Također, nismo mjerili periferni otpor, iako neki pokazatelji arterijske elastičnosti, poput augmentacijskog indeksa, uvelike ovise o perifernom otporu. Preciznije tehnike procjene endotelne funkcije, poput dilatacije posredovane protokom (engl. flow-mediated dilatation, FMD) nismo mjerili iako bi bile korisne za razlučivanje povezanosti masnog tkiva s endotelnom funkcijom od učinka masnog tkiva na ostale strukture arterijske stjenke, poput strukturnih proteina ili glatkih mišića u stjenci, što se procjenom arterijske elastičnosti ne može razlučiti.

6. ZAKLJUČCI

1. Između antropometrijskih mjera i pokazatelja arterijske elastičnosti pronađena je slaba negativna povezanost u naizgled zdravih muškaraca i premenopausalnih žena, za razliku od postmenopausalnih žena u kojih nije utvrđena povezanost.
2. Povezanost je ovisila o čimbenicima rizika za smanjenje arterijske elastičnosti koji su promijenili smjer i jačinu povezanosti, a to su: dob, krvni tlak, tjelesna visina, frekvencija srca, lipidi u krvi i pušenje.
3. U premenopausalnih žena, ITM, OS i OS/V su prediktori arterijske elastičnosti. U muškaraca ITM je jedini prediktor arterijske elastičnosti.
4. ITM, OS i OS/V su najjače međusobno povezane antropometrijske mjere u usporedbi s %TM i OS/B koje su najslabije povezane s ostalima.
5. Na temelju povezanosti s pokazateljima arterijskom elastičnosti i međusobne povezanosti, predlažemo ITM, OS i OS/V kao podjednako korisne antropometrijske mjere u kliničkoj praksi.
6. %TM i OS/B su nedovoljno pouzdane antropometrijske mjere u našoj populaciji.

7. SAŽETAK

Povezanost antropometrijskih mjera tjelesne mase i masnog tkiva i arterijske elastičnosti je rijetko istraživana, posebice u naizgled zdravoj populaciji. Uz to, međusobna povezanost između antropometrijskih mjera nije poznata.

U 152 muškarca, 200 premenopauzalnih i 60 postmenopauzalnih žena, mjerena su tri pokazatelja arterijske elastičnosti (brzina pulsog vala, augmentacijski indeks i centralni sistolički tlak) i pet antropometrijskih mjera [indeks tjelesne mase (ITM), postotak tjelesne masti (%TM), opseg struka (OS), omjer opsega struka i bokova (OS/B) te omjer opsega struka i visine (OS/V)]. Podaci su analizirani univarijantnim i multivarijantnim metodama s prilagodbom za dob, krvni tlak, visinu, frekvenciju srca, lipide i pušenje.

Nasuprot univarijantnoj analizi koja je pokazala pozitivnu povezanost između antropometrijskih mjera i arterijske elastičnosti, multivarijantna analiza s prilagodbom na čimbenike rizika je pokazala da su ITM, OS i OS/V ostali značajni, ali negativni prediktori arterijske elastičnosti u premenopauzalnih žena (β od -0,06 do -0,16; $P < 0,05$), kao i ITM u muškaraca (β od -0,09 do -0,13; $P < 0,05$). Primjena obiju metoda u postmenopauzalnih žena nije utvrdila povezanost. ITM, OS i OS/V su antropometrijske mjere međusobno najsnažnije povezane ($r = 0,9$, $P < 0,05$), nasuprot OS/B i %TM koje su bile slabije povezane s ostalim mjerama ($r = 0,6-0,7$, $P < 0,05$) u cijelom populacijskom uzorku.

Antropometrijske mjere tjelesne mase i masnog tkiva i pokazatelji arterijske elastičnosti su povezani slabo i negativno u naizgled zdravoj populaciji. ITM, OS i OS/V su se pokazale korisnijim antropometrijskim mjerama od OS/B i %TM u našoj populaciji.

8. SUMMARY

Relationship between anthropometric measures of body composition and fat tissue with indices of arterial stiffness in an apparently healthy population

Association of anthropometric measures of body composition and arterial stiffness, especially in an apparently healthy population has been poorly investigated. In addition, the association between different anthropometric measures is also unknown.

In 152 men, 200 pre- and 60 postmenopausal women, three arterial stiffness indices (pulse wave velocity, augmentation index and central systolic blood pressure) and five anthropometric measures (body mass index – BMI, body fat percentage by skinfold measurements – %BF, waist circumference – WC, waist-hip ratio – WHpR and waist-height ratio – WHtR) were measured. Data were analyzed using uni- and multivariate analyses adjusted for age, blood pressure, height, heart rate, blood lipids and smoking.

In contrast to univariate analysis that generally showed positive correlations between anthropometric measures and arterial stiffness, adjusted multivariate analysis revealed BMI, WC and WHtR as significant, but inverse and weak predictors of arterial stiffness in premenopausal women (β from -0.06 to -0.16; $P < 0.05$) and BMI in the males (β from -0.09 to -0.13; $P < 0.05$). In postmenopausal women no association was found using both methods. In the population sample BMI, WC and WHtR were more strongly inter-correlated ($r = 0.9$, $P < 0.05$), in comparison with WHpR and %BF ($r = 0.6-0.7$, $P < 0.05$).

In an apparently healthy population anthropometric measures and arterial stiffness indices are associated rather weakly and inversely. BMI, WHtR and WC might be more useful measures than WHpR and %BF in our population.

9. LITERATURA

1. Cinti S. The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues. *Proc Nutr Soc* 2001;60(3):319-328.
2. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(8):875-888.
3. Cornier MA, Despres JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the american heart association. *Circulation* 2011;124(18):1996-2019.
4. Rueda-Clausen CF, Lahera V, Calderon J, Bolivar IC, Castillo VR, Gutierrez M, et al. The presence of abdominal obesity is associated with changes in vascular function independently of other cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol* 2010;139(1):32-41.
5. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism* 2001;50(4):425-435.
6. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010;11(1):11-18.
7. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008;61(7):646-653.

8. Ferreira I, Snijder MB, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Seidell JC, et al. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2632-2639.
9. Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation* 2003;107(12):1626-1631.
10. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev* 2006;2(4):367-373.
11. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(21):1925-1932.
12. LeRoith D. Dyslipidemia and glucose dysregulation in overweight and obese patients. *Clin Cornerstone* 2007;8(3):38-52.
13. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2583-2589.
14. El-Atat F, Aneja A, McFarlane S, Sowers J. Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(4):823-854.
15. Abbasi F, Brown BW, Jr., Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):937-943.
16. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(5):305-313.

17. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science* 2005;307(5708):373-375.
18. Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, Steele JR, Hills AP. Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. *Obes Rev* 2006;7(3):239-250.
19. Brawer R, Brisbon N, Plumb J. Obesity and cancer. *Prim Care* 2009;36(3):509-531.
20. Schelbert KB. Comorbidities of obesity. *Prim Care* 2009;36(2):271-285.
21. Murugan AT, Sharma G. Obesity and respiratory diseases. *Chron Respir Dis* 2008;5(4):233-242.
22. Devlin MJ, Yanovski SZ, Wilson GT. Obesity: what mental health professionals need to know. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):854-866.
23. World Health Organization. Obesity and overweight - Fact sheet N°311 [Internet]. Geneva (CH): WHO; c2006 [updated 2012 Apr; cited 2011 Mar 25]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
24. World Health Organization. Global database on Body Mass Indeks [Internet]. Geneva (CH): WHO; c2006 [updated 2012 Apr; cited 2012 Mar 25]. Available at: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>
25. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67(5):968-977.
26. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR, Jr., Lennon R, Lerman A. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with

- normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1523-1528.
27. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, Burke GL, Bild DE, Tracy RP, et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(3):266-274.
 28. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292(20):2471-2477.
 29. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316(2):129-139.
 30. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29(24):2959-2971.
 31. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(5):H2031-2041.
 32. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(5):996-1003.
 33. Avogaro A, de Kreutzenberg SV. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clin Chim Acta* 2005;360(1-2):9-26.
 34. Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4):S109-111.

35. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroot RC, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001;104(13):1464-1470.
36. Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J, Crowde K, Hempfling A, Hook G, et al. Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. *Circulation* 2000;101(17):2040-2046.
37. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension* 2004;43(2):176-181.
38. Wykretowicz A, Adamska K, Guzik P, Krauze T, Wysocki H. Indices of vascular stiffness and wave reflection in relation to body mass index or body fat in healthy subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34(10):1005-1009.
39. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* 2003;42(4):468-473.
40. Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh K, Hofso D, Roislien J, Saltvedt E, et al. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:7.
41. Kamimura MA, Jose Dos Santos NS, Avesani CM, Fernandes Canziani ME, Draibe SA, Cuppari L. Comparison of three methods for the determination of body fat in patients on long-term hemodialysis therapy. *J Am Diet Assoc* 2003;103(2):195-9.
42. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Burke V. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. *QJM*. 2003;96(6):441-447.

43. Browning LM, Mugridge O, Dixon AK, Aitken SW, Prentice AM, Jebb SA. Measuring abdominal adipose tissue: comparison of simpler methods with MRI. *Obes Facts* 2011;4(1):9-15.
44. Oka R, Miura K, Sakurai M, Nakamura K, Yagi K, Miyamoto S, et al. Comparison of waist circumference with body mass index for predicting abdominal adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83(1):100-105.
45. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation presented at the World Health Organization. Geneva:World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894(3):1-253.
46. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk - a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(1):16-22.
47. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083–1096.
48. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32(1):77-97.
49. Siri W. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. U: Brozek J, Henschel A, urednici. Techniques for measuring Body Composition. Washington, DC: National Academy of Sciences/National Research Council, 1961. str. 223-224.

50. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):694-701.
51. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011.
52. Wang Z, Hoy WE. Waist circumference, body mass index, hip circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular disease in Aboriginal people. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(6):888-893.
53. Miyazaki S, Hiasa Y, Takahashi T, Tobetto Y, Chen H, Mahara K, et al. Waist circumference reduction is more strongly correlated with the improvement in endothelial function after acute coronary syndrome than body mass index reduction. *J Cardiol* 2010;55(2):266-273.
54. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363(9403):157-163.
55. Seidell JC, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74(3):315-321.
56. Lemos-Santos MG, Valente JG, Goncalves-Silva RM, Sichieri R. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of serum concentration of lipids in Brazilian men. *Nutrition* 2004;20(10):857-862.
57. Parikh RM, Joshi SR, Menon PS, Shah NS. Index of central obesity - A novel parameter. *Med Hypotheses* 2007;68(6):1272-1275.

58. Ashwell M. Obesity risk: importance of the waist-to-height ratio. *Nurs Stand* 2009;23(41):49-54
59. Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes Rev* 2011;12(9):680-687.
60. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(12):3815-23.
61. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 2005;18(1):S3-10.
62. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37(5):1236-1241.
63. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34(5):1203-1206.
64. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasani RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121(4):505-511.
65. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2010;138(2):112-118.

66. Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;115(20):2628-2636.
67. Vlachopoulos C, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol* 2000;25(5):303-367.
68. Papaioannou TG, Vlachopoulos CV, Alexopoulos NA, Dima I, Pietri PG, Protogerou AD, et al. The effect of heart rate on wave reflections may be determined by the level of aortic stiffness: clinical and technical implications. *Am J Hypertens* 2008;21(3):334-340.
69. Zaydun G, Tomiyama H, Hashimoto H, Arai T, Koji Y, Yambe M, et al. Menopause is an independent factor augmenting the age-related increase in arterial stiffness in the early postmenopausal phase. *Atherosclerosis* 2006;184(1):137-142.
70. 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(3):162-166.
71. Papaioannou TG, Stamatelopoulos KS, Georgiopoulos G, Vlachopoulos C, Georgiou S, Lykka M, et al. Arterial wave reflections during the menstrual cycle of healthy women: a reproducibility study. *Hypertension* 2009;54(5):1021-1027.
72. Hart EC, Joyner MJ. The curse of the sympathetic nervous system: are men or women more unfortunate? *J Physiol* 2010;588(Pt 22):4345-4346.
73. Rossi P, Frances Y, Kingwell B, Ahimastos A. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. *J Hypertens* 2011;29:1023-33.

74. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005;45(6):1050-1055.
75. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003;41(1):183-187.
76. Pase M, Grima N, Sarris J. The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2011;93(2):446-454.
77. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106(16):2085-2090.
78. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005;69(3):259-264.
79. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588-2605.
80. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002;95(2):67-74.
81. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51(6):507-522.
82. Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation

- index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010;28(10):2068-2075.
83. 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. *J Hypertens* 2009;27(8):1624-1630.
84. 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. *J Hypertens* 2008;26(3):523-528.
85. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens* 2008;26(10):2001-2007.
86. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20(12):2407-2414.
87. 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):1730-1734.
88. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009;27(3):461-467.

89. 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 Vessels* 2009;24(6):413-418.
90. 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). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-1187.
91. Sugawara J, Tanaka H. Arterial path length measurements required for the pulse wave velocity. *J Hypertens* 2009;27(5):1102
92. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010;31(19):2338-2350.
93. 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):1328-1336.
94. Swillens A, Segers P. Assessment of arterial pressure wave reflection: Methodological considerations. *Artery Res* 2008;2(4):122-131.
95. 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):1753-1760.
96. 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: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(25):2432-2439.
97. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50(1):197-203.
 98. Schillaci G, Grassi G. Central blood pressure: getting to the heart of the matter. *J Hypertens* 2010;28(2):237-239.
 99. Laurent S, Kingwell B, Bank A, Weber M, Struijker-Boudier H. Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology. *Am J Hypertens* 2002;15(5):453-458.
 100. Rudan I, Campbell H, Rudan P. Genetic epidemiological studies of eastern Adriatic Island isolates, Croatia: objective and strategies. *Coll Antropol* 1999;23(2):531-546.
 101. Rudan I, Marusic A, Jankovic S, Rotim K, Boban M, Lauc G, et al. "10001 Dalmatians:" Croatia launches its national biobank. *Croat Med J* 2009;50(1):4-6.
 102. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002;15(5):445-452.
 103. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *J Hypertens* 2009; 27(11):2186-2191
 104. Maher V, O'Dowd M, Carey M, Markham C, Byrne A, Hand E, et al. Association of central obesity with early Carotid intima-media thickening is independent of that from other risk factors. *Int J Obes* 2009;33(1):136-143.

105. Hae Guen S, Eung Ju K, Hong Seog S, Seong Hwan K, Chang Gyu P, Seong Woo H, et al. Relative contributions of different cardiovascular risk factors to significant arterial stiffness. *Int J Cardiol* 2010;139(3):263-268.
106. Maple-Brown LJ, Piers LS, O'Rourke MF, Celermajer DS, O'Dea K. Central obesity is associated with reduced peripheral wave reflection in Indigenous Australians irrespective of diabetes status. *J Hypertens* 2005;23(7):1403-1407.
107. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Kusama Y. Obesity as an independent influential factor for reduced radial arterial wave reflection in a middle-aged Japanese male population. *Hypertens Res* 2009;32(5):387-391.
108. Westerbacka J, Wilkinson I, Cockcroft J, Utriainen T, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. Diminished wave reflection in the aorta. A novel physiological action of insulin on large blood vessels. *Hypertension* 1999;33(5):1118-1122.
109. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, Zervoudaki A, Gialernios T, Aznaouridis K, et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24(11):2231-2238.
110. Mather K, Anderson T, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res* 2001;38(5):415-422.
111. London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999;138(3):220-224.
112. Franklin SS. Arterial stiffness and diastolic blood pressure: what is the connection? *Artery Res* 2006;1(S1):S1-S6.

113. Hart EC, Joyner MJ. The curse of the sympathetic nervous system: are men or women more unfortunate? *J Physiol* 2010;588(22):4345–4346.
114. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of Smoking and Smoking Cessation on Arterial Stiffness and Aortic Wave Reflection in Hypertension. *Hypertension* 2007;49(5):981-985.
115. Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Qi L, Bian S, et al. Association of serum lipids with arterial stiffness in a population-based study in Beijing. *Eur J Clin Invest* 2011;41(9):929-936.
116. Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness--a critical review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(8):719-727.
117. Caan B, Armstrong MA, Selby JV, Sadler M, Folsom AR, Jacobs D, et al. Changes in measurements of body fat distribution accompanying weight change. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18(6):397-404.
118. Lissner L, Bjorkelund C, Heitmann BL, Seidell JC, Bengtsson C. Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort. *Obes Res* 2001;9(10):644-646.
119. Paniagua L LV, Lertmaharit S, Jiamjarasrangsri W, Williams MA. Comparison of waist circumference, body mass index, percent body fat and other measure of adiposity in identifying cardiovascular disease risks among Thai adults. *Obes Res Clin Pract* 2008;2(3):215-223.
120. Chu FL, Hsu CH, Jeng C. Low predictability of anthropometric indicators of obesity in metabolic syndrome (MS) risks among elderly women. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; doi:10.1016/j.archger.2012.02.005

121. Hashimoto M, Miyamoto Y, Iwai C, Matsuda Y, Hiraoka E, Kanazawa K, et al. Delivery May Affect Arterial Elasticity in Women. *Circ J* 2009;73:750-754.
122. Kaushik M, Sontineni SP, Hunter C. Cardiovascular disease and androgens: a review. *Int J Cardiol* 2010;142(1):8-14.

10. KRATKA BIOGRAFIJA

- Datum i mjesto rođenja:** 24.12.1982, Mostar, BiH
- Obrazovanje:** Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru 2001-2007:
doktor medicine (prosječna ocjena 4,75)
- Nagrade:** Rektorova nagrada za najbolje studente 2001/2002
- Radno iskustvo:** pripravnik za KB Mostar 2007-2008
znanstveni novak na Medicinskom fakultetu u Splitu 2008- ~
- Znanstvena aktivnost:** znanstveno-istraživački **projekti:** „Kardiovaskularni učinci vina i njegovih sastojaka“ i „10 001 Dalmatinac“
12 publikacija indeksiranih u Current Contents-u
8 postera i prezentacija na međunarodnim skupovima
- Nastavna aktivnost:** sudjelovanje u nastavi iz predmeta Farmakologija na Medicinskom fakultetu, Studiju stomatologije i Studiju sestrinstva u Splitu te Medicinskom fakultetu u Mostaru
- Znanstvene i strukovne organizacije:** Hrvatsko društvo farmakologa 2008- ~, član
Hrvatska liječnička komora 2009- ~, član

Vještine: Strani jezici (razine znanja) - engleski (B1), njemački (B1),
talijanski (B1), francuski (B1)

Ostalo: koautor na **prijevodu udžbenika** s engleskog jezika
„Temeljna i klinička farmakologija“, ur. Katzung, Masters,
Trevor; 11.izdanje; Medicinska naklada, Zagreb, 2011
(poglavlja: Lijekovi u liječenju srčanog zatajenja i Lijekovi u
liječenju srčanih aritmija)