



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
DOKTORSKE AKADEMSKE STUDIJE

**KORELACIJA ULTRAZVUČNIH KARAKTERISTIKA  
ATEROSKLEROZE KAROTIDNIH ARTERIJA I PRISUSTVA  
KARDIOMETABOLIČKIH FAKTORA RIZIKA KOD BOLESNIKA SA  
ISHEMIJSKIM MOŽDANIM UDAROM**

Doktorska disertacija

Mentor:  
Prof. dr Petar Slankamenac

Kandidat:  
Asist. dr Željko Živanović

Novi Sad, 2015. Godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU - MEDICINSKI FAKULTET**  
**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Željko Živanović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Petar Slankamenac
Naslov rada: NR	Korelacija ultrazvučnih karakteristika ateroskleroze karotidnih arterija i prisustva kardiometaboličkih faktora rizika kod bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom
Jezik publikacije: JP	srpski jezik
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2015.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Srbija
Fizički opis rada: FO	7 poglavlja / 90 stranica / 7 slika / 17 tabela / 454 reference /
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Neurologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	karotidna stenoza; ateroskleroza; ultrazvuk; faktori rizika; moždani udar; infarkt mozga
UDK	616.831-005.1:616.133-004.6]-073(043.3)
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21 000 Novi Sad, Srbija
Važna napomena: VN	

Izvod: IZ

UVOD: Ateroskleroza je najčešća bolest karotidnih arterija i uzrok je oko 20% svih ishemijskih moždanih udara (IMU). Osim stepena stenoze i određene karakteristike karotidnog plaka označavaju povišen rizik za IMU. Ultrazvukom je moguće pouzdano evaluirati aterosklerotske promene na karotidnim arterijama. Iako su faktori rizika (FR) za aterosklozu istovremeno i FR za IMU, prisustvo identičnih FR kod pacijenata sa IMU, ne znači i prisustvo istog stepena ateroskleroze na karotidnim arterijama.

CILJ: Utvrđivanje povezanosti pojedinih ultrazvučnih karakteristika karotidne ateroskleroze, sa prisustvom različitih kardiometaboličkih FR i njihovih biomarkera, kod pacijenata sa IMU.

MATERIJAL I METODE: U istraživanje je uključeno 120 pacijenata sa nekardioembolijskim IMU u karotidnom slivu koji su podeljeni u dve grupe; 60 sa lakunarnim i 60 sa nelakunarnim infarktom mozga. Svim pacijentima je određivano prisustvo FR, kao što su hipertenzija, dijabetes, hiperlipoproteinemija, pušenje, gojaznost, metabolički sindrom, hiperhomocisteinemija i inflamacija. Beležene su vrednosti krvnog pritiska, glikemije, glikoliziranog hemoglobina, parametara lipidskog statusa, apolipoproteina (Apo) A-I i B, lipoproteina a, indeksa telesne mase (BMI), homocisteina, C reaktivnog proteina (CRP). Pomoću karotidnog dupleks ultrazvuka određivane su vrednosti intima-medijalnog zadebljanja (IMT), morfologija plaka, površina plaka, stepen stenoze. Demografske karakteristike, FR i njihovi biomarkeri, te ultrazvučne karakteristike karotidne ateroskleroze, poređene su između dve grupe pacijenata. Korišćeni su hi-kvadrat test i t-test. Korelacije FR i vrednosti njihovih biomarkera sa različitim karakteristikama karotidnog plaka, određivane su upotrebom Pearsonovog koeficijenta korelacije  $r$  i Kramerovog  $V$ . Upotrebom regresionih analiza ispitivan je prediktivni značaj određenih FR i njihovih biomarkera u pojavi pojedinih karakteristika karotidnog plaka.

REZULTATI: Više pacijenata sa lakunarnim infarktom je imalo hipertenziju (98.3% naspram 85%;  $p=0.021$ ). Pacijenti sa lakunarnim infarktom imali su veće vrednosti BMI (27.6 kg/m<sup>2</sup> naspram 25.9 kg/m<sup>2</sup>;  $p=0.029$ ), dok su pacijenti sa nelakunarnim infarktom imali veće vrednosti CRP (16.4 mg/l naspram 6.8 mg/l;  $p=0.001$ ). Demografske karakteristike, ostali FR i njihovi biomarkeri, kao i vrednosti karotidnog IMT se nisu značajno razlikovali između dve grupe pacijenata. Pacijenti sa nelakunarnim infarktom su imali veći stepen karotidne stenoze (79.7% naspram 33.2%;  $p=0.0001$ ), kao i češće prisustvo heterogenog plaka (73.3% naspram 35%;  $p<0.001$ ), hipohogenog plaka (51.7% naspram 16.7%;  $p<0.001$ ) i neravnog plaka (81.7% naspram 21.7%;  $p<0.001$ ). Sa vrednostima IMT značajno ( $p<0.05$ ) su korelirali životna dob pacijenata ( $r=0.276$ ), dijabetes (Cramerovo  $V=0.236$ ), metabolički sindrom (Cramerovo  $V=0.247$ ), HDL holesterol ( $r=-0.254$ ), LDL/HDL ( $r=0.306$ ), ApoA-I ( $r=-0.386$ ) i ApoB/ApoA-I ( $r=0.359$ ). Sa prisustvom heterogenog plaka su korelirali metabolički sindrom (Cramerovo  $V=0.246$ ), ApoB ( $r=0.213$ ), ApoB/ApoA-I ( $r=0.207$ ) i povišen CRP (Cramerovo  $V=0.266$ ). Sa neravnom površinom plaka značajno je korelirao povišen CRP (Cramerovo  $V=0.283$ ). Sa stepenom stenoze značajno su korelirali BMI ( $r=-0.180$ ) i povišen CRP (Cramerovo  $V=0.301$ ). Nezavisni prediktori povišenih vrednosti IMT bili su starija životna dob pacijenata ( $\beta=0.230$ ;  $p=0.006$ ), ApoA-I ( $\beta=-0.244$ ;  $p=0.008$ ) i ApoB/ApoA-I ( $\beta=0.247$ ;  $p=0.007$ ). Prediktori prisustva heterogenog plaka bili su muški pol ( $p=0.011$ ; OR=3.425), ApoB ( $p=0.007$ ; OR=8.972), BMI ( $p=0.0001$ ; OR=0.380), metabolički sindrom ( $p=0.003$ ; OR=4.555) i povišen CRP ( $p=0.018$ ; OR=2.800). Prediktori prisustva hipohogenog plaka bili su ApoB ( $p<0.001$ ; OR=29.2), BMI ( $p=0.02$ ; OR=0.514), metabolički sindrom ( $p<0.001$ ; OR=9.224) i povišen CRP ( $p=0.046$ ;

OR=2.659). Povišen CRP bio je jedini prediktor prisustva neravnog plaka ( $p=0.002$ ; OR=3.203), kao i prisustva većeg stepene karotidne stenoze ( $\beta=0.270$ ;  $p=0.002$ ).

**ZAKLJUČAK:** Iako je karotidna stenoza znatno zastupljenija među pacijenatima sa nelakunarnim nego lakunarnim nekardioembolijskim IMU, prisustvo kardiometaboličkih FR, njihovih biomarkera i vrednosti IMT se bitno ne razlikuje između ove dve grupe pacijenata. Osim stenoze i prisustvo heterogenog, hipoehogenog i neravnog karotidnog plaka nosi povišen rizik za IMU. Među FR i njihovim biomarkerima ApoA-I i ApoB su najbolji prediktori karotidne ateroskleroze. Apolipoprotein B i metabolički sindrom su najjače povezani sa prisustvom heterogenog i hipoehogenog plaka. Povišen CRP kod pacijenata sa akutnim IMU može biti znak destabilizacije plaka i ukazivati na prisustvo signifikantne karotidne stenoze.

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	24.07.2011.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p><b>predsednik:</b> Ivana Divjak / redovni profesor / specijalista neuropsihijatrije, uža naučna oblast neurologija / Katedra za neurologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu / Klinika za neurologiju, Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad</p> <p><b>član:</b> Edita Stokić / redovni profesor / specijalista interne medicine, subspecijalista endokrinologije / Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu / Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad</p> <p><b>član:</b> Prof. dr Miroslava Živković / redovni profesor / specijalista neuropsihijatrije, uža naučna oblast neurologija / Katedra za neurologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu / Klinika za neurologiju, Kliničkog centra Niš, Niš</p> <p><b>član:</b> Prof. dr Dejan Sakač / vanredni profesor / specijalista interne medicine, subspecijalista kardiologije / Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu / Institut za kardiovaskularne bolesti, Sremska Kamenica</p> <p><b>član:</b> Prof. dr Tamara Rabi-Žikić / vanredni profesor / specijalista neurologije / Katedra za neurologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu / Klinika za neurologiju, Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad</p>

University of Novi Sad  
ACIMSI  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Željko Živanović
Mentor: MN	Prof. dr Petar Slankamenac
Title: TI	The correlation of ultrasound characteristics of carotid atherosclerosis and the presence of cardiometabolic risk factors in the patients with ischemic stroke
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English / Serbian
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	7 chapters / 90 pages/ 7 pictures/ 17 tables/ 454 references
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Neurology
Subject, Key words SKW	atherosclerosis, carotid stenosis, ultrasound, risk factors, stroke, brain infarction.
UC	616.831-005.1:616.133-004.6]-073(043.3)
Holding data: HD	Library of School of Medicine, Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	

Abstract: AB

**INTRODUCTION:** Atherosclerosis is the most common disease of carotid arteries, causing 20% of all ischemic strokes. Besides the degree of stenosis, certain characteristics of carotid plaques indicate an increased risk for stroke. Carotid ultrasound can reliably evaluate atherosclerotic changes in carotid arteries. Although the risk factors for atherosclerosis are the same as the risk factors for stroke, the presence of identical risk factors in patients with stroke does not necessarily mean the presence of the same degree of carotid atherosclerosis.

**AIM:** To determine correlation of certain characteristics of carotid atherosclerosis detected by ultrasound with the presence of various cardiometabolic risk factors in patients with ischemic stroke.

**METHODS:** The study included 120 patients with noncardioembolic ischemic stroke in the anterior circulation, who were divided into two groups; 60 with lacunar and 60 with nonlacunar brain infarction. The presence of cardiometabolic risk factors, such as hypertension, diabetes, hyperlipoproteinemia, smoking, obesity, metabolic syndrome, hyperhomocysteinemia, and inflammation, was evaluated in all patients. Data regarding blood pressure, glycemia, glycosylated hemoglobin, lipid status parameters, apolipoprotein (ApoAI and ApoB), lipoprotein a, body mass index (BMI), homocysteine, and C-reactive protein (CRP) were collected. Intima-media thickness (IMT), carotid plaque characteristics (morphology, surface) and the degree of stenosis were determined by carotid duplex ultrasound. Demographic characteristics, risk factors, biomarkers, as well as ultrasound characteristics of carotid atherosclerosis, were compared between patients with lacunar and nonlacunar stroke. Two-sample student t-test and  $\chi^2$  test were used for comparisons. In order to assess the correlation of various risk factors and their biomarkers with different characteristics of carotid plaques, we used the Pearson correlation coefficient  $r$  and Cramer's  $V$ . Regression analysis was used to evaluate the association of risk factors and their biomarkers with various carotid atherosclerosis characteristics.

**RESULTS:** More patients with lacunar stroke had hypertension (98.3% vs. 85%;  $p=0.021$ ). Patients with lacunar stroke had higher BMI values ( $27.6 \text{ kg/m}^2$  vs.  $25.9 \text{ kg/m}^2$ ;  $p=0.029$ ), while patients with nonlacunar stroke had higher CRP values ( $16.4 \text{ mg/l}$  vs.  $6.8 \text{ mg/l}$ ;  $p=0.001$ ). Demographic characteristics, other risk factors and their biomarkers, as well as carotid IMT were not significantly different between the two groups of patients. Patients with nonlacunar stroke had a higher degree of carotid stenosis (79.7% vs. 33.2%;  $p=0.0001$ ) and a higher prevalence of heterogeneous plaques (73.3% vs. 35%;  $p<0.001$ ), hypoechoic plaques (51.7% vs. 16.7%;  $p<0.001$ ), and plaques with irregular surface (81.7% vs. 21.7%;  $p<0.001$ ). IMT was significantly ( $p<0.05$ ) correlated with the age of patients ( $r=0.276$ ), diabetes (Cramer's  $V=0.236$ ), metabolic syndrome (Cramer's  $V=0.247$ ), HDL cholesterol ( $r=-0.254$ ), LDL/HDL ( $r=0.306$ ), ApoA-I ( $r=-0.386$ ) and ApoB/ApoA-I ( $r=0.359$ ). The presence of a heterogeneous plaque was correlated with metabolic syndrome (Cramer's  $V=0.246$ ) ApoB ( $r=0.213$ ), ApoB/ApoA-I ( $r=0.207$ ) and elevated CRP (Cramer's  $V=0.266$ ). A plaque with irregular surface was correlated with elevated CRP (Cramer's  $V=0.283$ ). The degree of carotid stenosis was correlated with BMI ( $r=-0.180$ ) and elevated CRP (Cramer's  $V=0.301$ ). The independent predictors of higher values of IMT were older age ( $\beta=0.230$ ;  $p=0.006$ ), ApoA-I ( $\beta=-0.244$ ;  $p=0.008$ ), and ApoB/ApoA-I ( $\beta=0.247$ ;  $p=0.007$ ). The predictors of the presence of a heterogeneous plaque were male gender ( $p=0.011$ ; OR=3.425), ApoB ( $p=0.007$ ; OR=8.972), BMI ( $p=0.0001$ ; OR=0.380), metabolic syndrome ( $p=0.003$ ; OR=4.555) and elevated CRP ( $p=0.018$ ; OR=2.800). The predictors of the presence of a hypoechoic plaque were ApoB ( $p<0.001$ ; OR=29.2), BMI ( $p=0.02$ ; OR=0.514), metabolic

syndrome ( $p < 0.001$ ; OR=9.224) and elevated CRP ( $p = 0.046$ ; OR=2.659). Elevated CRP was the only independent predictor of a plaque with irregular surface ( $p = 0.002$ ; OR=3.203) and of a higher degree of carotid stenosis ( $\beta = 0.270$ ;  $p = 0.002$ ).

**CONCLUSIONS:** Although carotid stenosis is significantly more pronounced in patients with nonlacunar than those with lacunar noncardioembolic ischemic stroke, cardiometabolic risk factors, their biomarkers and carotid IMT do not differ significantly between the two groups of patients. In addition to stenosis, a presence of heterogeneous, hypoechoic and irregular-surface carotid plaques indicates an increased risk for ischemic nonlacunar stroke. Among the cardiometabolic risk factors and their biomarkers, ApoAI and ApoB have the strongest association with carotid atherosclerosis. Apolipoprotein B and metabolic syndrome have the strongest association with a heterogeneous and hypoechoic carotid plaque. Elevated CRP in patients with acute ischemic stroke may be a sign of carotid plaque destabilization and can indicate a significant carotid stenosis.

Accepted on Scientific Board on: AS	24.07.2011.
Defended: DE	gdfasflajsbcjabsclbasbas
Thesis Defend Board: DB	<p>president: Prof. dr Ivana Divjak, MD, PhD          member: Prof. dr Edita Stokić, MD, PhD          member: Prof. dr Miroslava Živković, MD, PhD          member: Prof. dr Dejan Sakač, MD, PhD          member: Prof. dr Tamara Rabi-Žikić, MD, PhD</p>

*Mojoj majci ...*



## SADRŽAJ

1. UVOD .....	3
1.1. Moždani udar .....	3
1.1.1. Opšti i epidemiološki podaci.....	3
1.1.2. Vaskularizacija mozga.....	3
1.1.3. Ateroskleroza.....	6
1.1.4. Ishemijski moždani udar .....	7
1.1.5. Specifičnosti ishemijskog moždanog udara nastalog usled ateroskleroze karotidnih arterija .....	9
1.2. Kardiometabolički faktori rizika .....	12
1.2.1. Starost i pol.....	12
1.2.2. Arterijska hipertenzija .....	12
1.2.3. Šećerna bolest .....	13
1.2.4. Poremećaj metabolizma masti.....	14
1.2.5. Pušenje cigareta.....	16
1.2.6. Gojaznost.....	16
1.2.7. Metabolički sindrom.....	16
1.2.8. Hiperhomocisteinemija.....	17
1.2.9. Inflamacija.....	17
1.3. Ultrazvuk u evaluaciji ateroskleroze karotidnih arterija .....	18
1.3.1. Karotidni duplex ultrazvuk - tehnika pregleda.....	18
1.3.2. Ultrazvučne karakteristike ateroskleroze karotidnih arterija.....	20
1.3.3. Koncept vulnerabilnog plaka .....	23
1.3.4. Detekcija mikroembolijskih signala transkranijalnim Dopplerom.....	24
1.3.5. Kardiometabolički faktori rizika i karotidna ateroskleroza.....	24
2. PREDMET I CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	27
3. MATERIJAL I METODE .....	28
3.1. Subjekti istraživanja - pacijenti .....	28
3.2. Određivanje kardiometaboličkih faktora rizika .....	29
3.3. Određivanje ultrazvučnih karakteristika ateroskleroze karotidnih arterija .....	31
3.4. Statistička analiza podataka .....	32
4. REZULTATI .....	34
4.1. Poređenje dve grupe pacijenata sa različitim tipom infarkta mozga .....	34
4.1.1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata .....	34
4.1.2. Kardiometabolički faktori rizika.....	35
4.1.3. Ultrazvučne karakteristike ateroskleroze karotidnih arterija .....	39
4.2. Povezanost kardiometaboličkih faktora rizika i ultrazvučnih karakteristika ateroskleroze karotidnih arterija.....	42
4.3. Predikcija pojedinih ultrazvučnih karakteristika karotidne ateroskleroze.....	45
5. DISKUSIJA.....	48

5.1.	Karotidna ateroskleroza i tip ishemijskog moždanog udara .....	48
5.2.	Kardiometabolički faktori rizika i tip ishemijskog moždanog udara .....	50
5.3.	Kardiometabolički faktori rizika i karotidna ateroskleroza .....	58
5.4.	Nedostaci studije .....	62
6.	ZAKLJUČAK .....	63
7.	LITERATURA .....	64

## 1. UVOD

### 1.1. Moždani udar

#### 1.1.1. Opšti i epidemiološki podaci

Moždani udar (MU) je fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije koji nastaje naglo, a posledica je strukturnog oštećenja moždanog parenhima uzrokovanog poremećajem moždane cirkulacije (1).

Moždani udar je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u Svetu (1-5). Oko 17 miliona ljudi godišnje doživi MU, a više od šest miliona umre (6). Prosečno, svakih 40-45 sekundi jedna osoba doživi MU, a svaka 3-4 minuta neko umre zbog MU (1, 2). Incidencija MU iznosi oko 100 do 300 novih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje i pokazuje starosne, polne, rasne i geografske varijacije (1, 7), dok se prevalencija kreće od oko 600 obolelih na 100.000 stanovnika u razvijenim zemljama, do 900 obolelih na 100.000 stanovnika u nerazvijenim zemljama (1). Mortalitet od moždanog udara takođe varira od zemlje do zemlje. U razvijenim zemljama stopa mortaliteta je znatno redukovana, zahvaljujući boljem lečenju pacijenata, prvenstveno u akutnoj fazi MU (4, 8).

Prema podacima iz Srbije, MU je bio prvi uzrok smrti u hospitalnim uslovima 2002., prvi uzrok smrti kod žena 2003., a drugi uzrok od svih smrtnih ishoda 2009. godine (1).

Moždani udar je i bolest sa najvećom stopom invaliditeta (1, 4). Približno, trećina pacijenata nakon doživljenog MU zahteva doživotnu pomoć drugog lica. Posledice koje moždani udar ostavlja za sobom predstavljaju veliko materijalno opterećenje za društvenu zajednicu zbog čega MU ima veliki socio-ekonomski značaj (1, 4, 9).

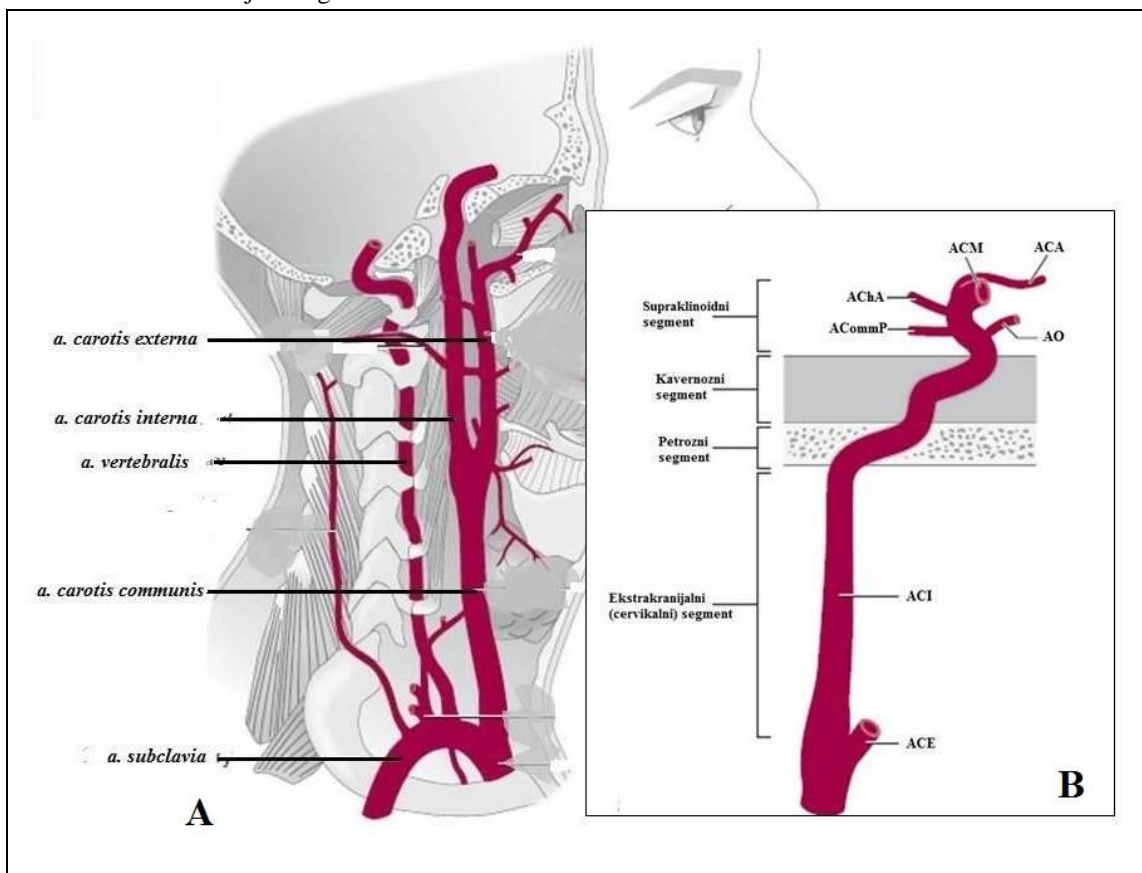
Moždani udar može biti ishemijski i hemoragijski u zavisnosti od toga da li je oštećenje moždanog parenhima nastalo kao posledica začepljenja (okluzije) ili pucanja (rupture) krvnog suda (10). Ishemijski moždani udar (IMU) je znatno češći od hemoragijskog i čini preko 80% svih moždanih udara (1, 11).

#### 1.1.2. Vaskularizacija mozga

Celokupna arterijska vaskularizacija mozga se deli na prednji i zadnji sliv (Slika 1A) (12). Prednji ili karotidni sliv koji snabdeva krvlju oko prednje 4/5 velikog mozga počinje sa svake strane od zajedničke karotidne arterije (*a. carotis communis* - ACC), koja se u predelu vrata deli (račva) na unutrašnju (*a. carotis interna* - ACI) i spoljašnju karotidnu arteriju (*a. carotis externa* - ACE) (12, 13). Spoljašnja karotidna arterija se grana u vratu i ishranjuje većinu struktura lica i glave (mišiće, kožu, kosti...) osim mozga. Nasuprot njoj, ACI ulazi u lobanjsku duplju bez grananja i tek intrakranijalno daje svoju grane. Intrakranijalni deo ACI se deli na petrozni, kavernozi i supraklinozni segment (Slika 1B). Petrozni segment ACI, koji ima vertikalni i horizontalni deo, daje grane za tentorijum i klivus. Od kavernoznog

segmenta, koji leži u šupljini kavernoznog sinusa lateralno od hipofize, odvajaju se grane za hipofizu, trigeminalni nerv, kao i oftalmička arterija. Od supraklinoideg segmenta, koji predstavlja završni deo ACI, nastaju a. communicans posterior i a. choroideae anterior. Terminalno, ACI se račva na prednju (*a. cerebri anterior* - ACA) i srednju moždanu arteriju (*a. cerebri media* - ACM). U svom početnom delu leva i desna ACA su spojene preko prednje komunikantne arterije čime je omogućeno snabdevanje krvlju hemisfere velikog mozga i iz kontralateralne ACI. Prednja moždana arterija (ACA) vaskularizuje prednje-unutrašnji deo frontalnog režnja. Srednja moždana arterija (ACM), preko svojih površnih (kortikalnih) i dubokih (penetrantnih) grana vaskularizuje ostali deo frontalnog, praktično ceo parijetalni i veći (spoljašnji) deo temporalnog režnja (12, 14).

**Slika 1:** Vaskularizacija mozga



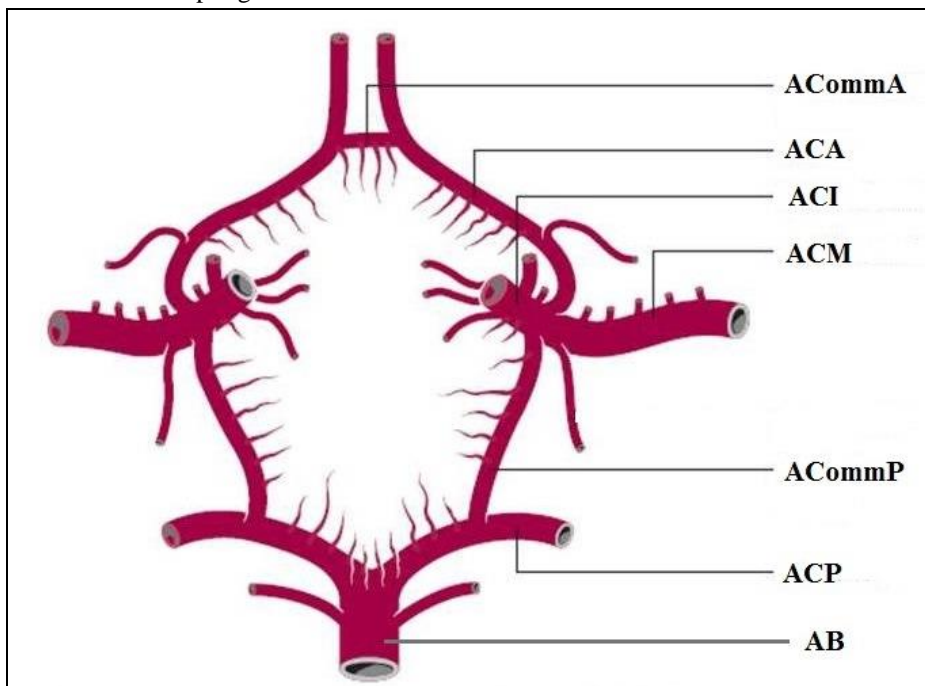
A – Ekstrakranijalni deo moždanog krvotoka. B – Unutrašnja karotidna arterija sa svojim terminalnim granama. ACM – a. cerebri media, ACA – a. cerebri anterior, AChA – a. choroidea anterior, ACommP – a. communicans posterior, AO – a. ophthalmica, ACI – a. carotis interna, ACE - a. carotis externa. (Slike preuzete iz: Caplan LR. Caplan's Stroke: A clinical approach, 4. izdanje, 2009. (12))

Zadnji ili vertebrobazilarni (VB) sliv čine dve vertebralne arterije (*aa. vertebrales* - AV) koje se intrakranijalno spajaju u bazilarnu arteriju (*a. basilaris* - AB) i snabdevaju krvlju strukture zadnje lobanjske jame. Na svom završetku AB se račva na dve zadnje moždane arterije (*a. cerebri posterior* - ACP), koje snabdevaju krvlju okcipitalne i unutrašnji deo

temporalnih režnjeva. Preko zadnjih komunikantnih arterije, ACP su spojene sa prednjim krvotokom (12, 14).

Zahvaljujući povezanosti preko komunikantnih arterija (arterijski splet na bazi mozga poznat kao Willisov poligon) mozak ima izuzetan sistem kolateralnog krvotoka (Slika 2), koji ga štiti od ishemije ukoliko je neka od magistralnih arterija okludirana (12-14). Spoljašnja karotidna arterija (ACE), preko svojih brojnih grana, takođe ima veliki značaj u razvoju kolateralnog ekstrakranijalno-intrakranijalnog krvotoka.

**Slika 2:** Willisov poligon



ACommA – a. communicans anterior, ACA - a. cerebri anterior, ACI – a. carotis interna, ACM - a. cerebri media, ACommP - a. communicans posterior, ACP - a. cerebri posterior, AB - a. basilaris.

(Slika preuzeta iz: Caplan LR. Caplan's Stroke: A clinical approach, 4. izdanje, 2009. (12))

Zid karotidnih (ekstrakranijalnih) arterija se sastoji iz tri sloja; unutrašnji – *tunica intima*, srednji – *tunica media* i spoljašnji - *tunica adventitia* (12, 15). Unutrašnji sloj ili intimu, čini jedan sloj endotelnih ćelija, koje leže na bazalnoj membrani i formiraju kontinuiranu barijeru između zida krvnog suda i cirkulišuće krvi (15). Srednji sloj ili medija, je najdeblji sloj arterijskog zida i čine ga glatke mišićne ćelije, elastična vlakna i ekstracelularni matriks. Spoljašnji sloj ili adventicija je sačinjen od rastresitog vezivnog tkiva i masnih ćelija, između kojih se probijaju nervna vlakna i krvni sudovi koji ishranjuju zid krvnog suda (*vasa vasorum*). Između ovih slojeva nalaze se elastične mebrane (unutrašnja i spoljašnja) koje su sačinjene od kolagena, elastina i glikoproteina (15, 16). Intrakranijalne arterije su morfološki drugačije. One nemaju spoljašnju elastičnu membranu, intima je tanja, dok medija i adventicija imaju manje glatkih mišićnih ćelija i elastičnih vlakana (12, 16).

### 1.1.3. Ateroskleroza

Ateroskleroza je polivaskularna hronična inflamatorna bolest, koja postepeno i progresivno dovodi do zadebljanja zida arterije i sužavanja njenog lumena, uzrokujući na kraju otežano snabdevanje krvlju tj. hipoksiju ili infarkt organa. U osnovi je većine vaskularnih bolesti, među kojima je i IMU (2, 17). Aterosklerotska vaskularna bolest je vodeći uzrok smrti u savremenom svetu (18). Aterosklerotski proces može nastati u arterijama svih organskih sistema (srce, mozak, bubrezi, gastrointestinalni trakt, ekstremiteti) i u svim tipovima arterija (velike, srednje i male arterije) (19).

Ateroskleroza je složen multifaktorijalni patofiziološki mehanizam koji podrazumeva više međusobno povezanih procesa i činilaca, među kojima su: disfunkcija endotela, zapaljenje (inflamacija), poremećaj metabolizma lipida, aktivacija trombocita, tromboza, oksidativni stres, proliferacija glatkih mišićnih ćelija zida krvnog suda, deponovanje kalcijuma, remodeliranje, poremećaj metabolizma ćelija tkivnog matriksa, neovaskularizacija, uticaj genetskih faktora (20, 21). Proces ateroskleroze je kompleksan i dugotrajan. Turbulentan tok krvi u predelu račvi arterija stvara stalnu mehaničku traumu. Izloženost nepovoljnim faktorima (hipertenzija, pušenje, hiperlipoproteinemija) stvara dodatno mehaničko i toksično oštećenje endotelnih ćelija i intime krvnog suda, što pokreće (i nadalje potpomaže) proces ateroskleroze (14). Cirkulišući lipidi u krvi, posebno lipoproteini niske gustine (LDL – *low density lipoproteins*) prolaze u zid krvnog suda, podležu oksidaciji i aktiviraju inflamatorni proces. Potom dolazi do aktivacije i migracije monocita u zid krvnog suda i njihovog pretvaranje u makrofage koji preuzimaju oksidisani LDL holesterol i postaju „penušave“ ćelije (22). Ukoliko makrofagi ne uspeju da razlože oksidisani LDL holesterol, uvećavaju se i umnožavaju, te nastaje aterom. Istovremeno može doći i do njihovog raspadanja i oslobađanja masnih materija što iznova pokreće i pojačava proces inflamacije čime nastaje „začarani krug“ te se plak povećava. Sa druge strane, uvećanje plaka i inflamatorni odgovor uzrokuju proliferaciju glatkih mišićnih ćelija, čija se vlakna izdužuju i hipertrofišu. Istovremeno endotelna membrana zadebljava. Sve ovo utiče da zid krvnog suda, na mestu aterosklerotskog plaka, postaje čvršći (gubi elastičnost) i postaje podložniji rupturi. Ukoliko ne dođe do rupture, plak se vremenom postepeno povećava i progresivno sužava lumen arterije uzrokujući na kraju njegovu potpunu okluziju (14, 17, 23).

Aterosklerotski plak se obično sastoji od lipidnog jezgra koje je okruženo ekstracelularnim matriksom i glatkim mišićnim ćelijama, što se naziva fibrozna kapa. Ukoliko je lipidno jezgro malo, a fibrozna kapa debela, plak je stabilan. Za razliku od toga, nestabilan plak ima veliko lipidno jezgro koje je bogato „penušavim“ makrofagima, a fibrozna kapa je tanka (17, 23, 24). Ukoliko nastane prekid fibrozne kape (ruptura plaka), sadržaj plaka dolazi u kontakt sa cirkulišućom krvlju što pokreće procese agregacije trombocita i koagulacije. To dovodi do formiranja tromba na površini plaka koji tada može u potpunosti okludirati lumen arterije. Sa druge strane, delovi nastalog tromba mogu se odvojiti od zida krvnog suda i distalno embolizirati uzrokujući tromboembolijski infarkt (25, 26). Erozija ili ulceracija površine plaka, tj. ruptura plaka je u vezi sa stepenom elastičnosti plaka i mogućnosti njegovog rastezanja kao odgovor na stalne promene intraarterijskog pritiska (27, 28).

Inflamacija unutar plaka aktivira i različite enzime (matriks metaloproteinaze) koji razlažu zid plaka, što na kraju takođe rezultira rupturom plaka (14, 17, 29-31). Isto tako, intraplakalno krvarenje (usled neovaskularizacije plaka) može doprineti destabilizaciji i rupturi plaka (32). Svi pobrojani mehanizmi koji dovode do destabilizacije plaka (ulceracija, ruptura plaka, tromboza) i pojave vaskularnog incidenta, postaju sve izvesniji kako se stepen suženja (stenoza) krvnog suda povećava (12, 25, 33).

#### ***1.1.4. Ishemijski moždani udar***

Patofiziološki i biohemijski mehanizam ishemijskog moždanog udara podrazumeva da usled okluzije krvnog suda nastaje nedovoljno snabdevanje kiseonikom i hranljivim materijama neurona u pojedinim delovima mozga, što posledično dovodi do njihove smrti i nastanka infarkta mozga (1, 10, 12, 34). Postoji veći broj etioloških uzročnika koji mogu dovesti do nastanka IMU. Podela IMU na osnovu etiologije i pretpostavljenog mehanizma njegovog nastanka predstavljena je TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) klasifikacijom (35). Prema ovoj klasifikaciji postoji pet podtipova IMU:

- 1) IMU nastao usled ateroskleroze velikih krvnih sudova – aterotrombotični infarkt,
- 2) IMU nastao usled bolesti malih krvnih sudova mozga – lakunarni infarkt,
- 3) IMU nastao usled kardioembolizacije – kardioembolijski infarkt,
- 4) IMU nastao usled drugih, utvrđenih i poznatih uzroka (neaterosklerotske arteriopatijske, hiperkoagulabilna stanja, hematološke bolesti i dr.),
- 5) IMU neutvrđenog ili nepoznatog uzroka.

Tranzitorni ishemijski atak (TIA), koji predstavlja praktično isti entitet kao IMU, je po definiciji prolazna epizoda neurološke disfunkcije, čiji simptomi najčešće traju manje od 60 minuta, uzrokovana je fokalnom, ali prolaznom ishemijom mozga, te ne ostavlja trajno oštećenje moždanog parenhima u smislu infarkta, a načinjenim neurimidžing pregledima se ne detektuje akutni infarkt mozga (1, 36).

Klinička slika IMU podrazumeva nagli nastanak fokalnog neurološkog deficita i prvenstveno zavisi od dela mozga zahvaćenog ishemijom. Najčešći simptomi IMU su slabost polovine tela, gubitak senzibiliteta, smetnje govora, ispadi u vidnom polju, poremećaj ravnoteže i koordinacije pokreta, otežan hod, kao i poremećaj stanja svesti (1, 12, 14, 37). Klasifikacija tipa infarkta mozga na osnovu kliničke slike i irigacione teritorije okludiranog krvnog suda predstavljena je OCSP (*Oxfordshire Community Stroke Project*) klasifikacijom (38). Prema ovoj klasifikaciji postoji četiri tipa infarkta mozga:

- 1) TACI (*total anterior circulation infarct*) - infarkt zahvata skoro celu hemisferu velikog mozga (irigacionu teritoriju karotidnog sliva), manifestuje se teškom kliničkom slikom sa afazijom, devijacijom pogleda, hemiplegijom, hemianopsijom i neglektom,
- 2) PACI (*partial anterior circulation infarct*) - infarkt zahvata deo hemisfere velikog mozga (parcijalni deo irigacione teritorije karotidnog sliva), manifestuje se blažom kliničkom slikom (disfazija, hemipareza) i delom simptoma u odnosu TACI,

- 3) LACI (*lacunar infarct*) - duboki mali (prečnika do 15 mm) infarkt mozga, manifestuje se blagim i izolovanim motornim ili senzornim simptomima,
- 4) POCI (*posterior circulation infarct*) - infarkt moždanih struktura zadnje lobanjske jame (zadnji sliv), uz hemiparezu, manifestuje se i parezom kranijalnih nerava i/ili cerebelarnim simptomima.

Težina IMU kvantifikuje se NIHSS skorom (*National Institutes of Health Stroke Scale*), prema kome veći broj poena znači teži neurološki deficit, veći infarkt i potencijalno lošiji ishod (39).

Dijagnoza IMU podrazumeva vizuelizaciju infarkta mozga nekom od neuroimidžing metoda, kao što su kompjuterizovana tomografija (*computed tomography – CT*) ili magnetna rezonanca (MR) (1, 40). Nativni CT pregled mozga ima ključnu ulogu u dijagnostici IMU kod većine pacijenata (4) omogućavajući jasnu diferencijaciju hemoragijskog od ishemijskog MU (1). Na CT snimcima infarkt mozga se vidi kao zona sniženog denziteta (hipodenzna lezija), čiji se intenzitet i jasnija demarkacija ka zdravom tkivu vremenom pojačavaju (12, 14). Pomoću CT-a, rani znaci infarkta mozga, se nekada mogu videti već nakon tri sata od njegovog nastanka (41, 42). Nekada, usled male veličine infarkta ili specifične lokalizacije (strukture zadnje lobanjske jame), CT mozga nije dovoljno pouzdana metoda, te je u cilju definitivne dijagnoze potrebno načiniti magnetno rezonantni imidžing (MRI) mozga (1, 4, 12, 14, 43). Zahvaljujući posebnim sekvencama snimanja MR (*diffusion-weighted imaging – DWI*) moguće je sa velikom pouzdanošću detektovati akutni infarkt već tokom prvog sata od nastanka simptoma IMU (44).

Kod pacijenata sa IMU potrebno je proceniti i neurovaskularni status, kako intrakranijalnih, tako i ekstrakranijalnih arterija (1, 4, 12, 14). Za to nam prvenstveno služe neinvazivne metode, iako je zlatni standard za procenu moždane vaskulature digitalna suptrakciona angiografija (DSA) (45). Spiralna CT angiografija (CTA) omogućava brzu i neinvazivnu procenu cerebralnih i cervikalnih arterija sa pouzdanošću od 90-100% (46-49). Postoji više tehnika MR angiografije (MRA) za procenu intra i ekstrakranijalnih krvnih sudova koje su takođe izuzetno pouzdane, ali ipak nešto nižeg procenta specifičnosti i senzitivnosti nego CTA (46, 50). Ultrazvuk zauzima značajno mesto u proceni moždanog krvotoka (51-53). Za procenu intrakranijalnih arterija koristi se transkranijalni Doppler (TCD), pomoću koga se može detektovati okluzija ili stenoza intrakranijalnih arterija sa velikom pouzdanošću (nešto manjom u odnosu na CTA i MRA) (53-58), dok se za procenu ekstrakranijalnih arterija koristi karotidni dupleks ultrazvuk čija pouzdanost ne odstupa značajno od nalaza CTA i MRA (59, 60).

U cilju evaluacije rizika za kardioembolijski mehanizam nastanka IMU, pacijentima je potrebno načiniti i kardiološku ekploraciju, kliničkim, elektrokardiografskim (EKG) i ehokardiografskim pregledima (1, 4, 12, 14). Iako ne postoji specifična biohemijska analiza krvi za dokazivanje IMU, kod pacijenata se radi veći broj biohemijskih testova u cilju isključenja drugih etioloških mogućnosti, procene prisustva FR, pojave i prevencije različitih komplikacija i slično (1, 4, 12, 14).



Lečenje pacijenata koji su u riziku da dožive IMU, tj. primarna prevencija IMU podrazumeva lečenje i eliminaciju prisutnih faktora rizika, te upotrebu specifične antitrombotične terapije (antiagregacione ili antikoagulantne) (1, 61). Akutni IMU predstavlja urgentno stanje i njegovo lečenje podrazumena pokušaj rekanalizacije okludiranog krvnog suda i reperfuzije hipoksičnog moždanog parenhima (1, 4). Jedina terapija, za koju je do sada dokazano da poboljšava ishod ukoliko se primeni unutar prvih 4,5 sata od nastanka simptoma IMU, je intravenska primena rekombinovanog tkivnog aktivatora plazminogena (intravenska trombolitička terapija) (62-64). Različite endovaskularne intervencije, koje takođe mogu dovesti do rekanalizacije prethodno okludiranog krvnog suda i reperfuzije moždanog parenhima, su korisne kod pažljivo selektovanih pacijenata (4). Ostale mere lečenja akutne faze IMU podrazumevaju lečenje drugih somatskih simptoma i stanja, prevenciju potencijalnih komplikacija, ranu rehabilitaciju i započinjanje sekundarne prevencije IMU (1, 4). Hirurško lečenje, koje se prvenstveno odnosi na karotidnu endarterektomiju (KEA), zauzima značajno mesto u prevenciji IMU. Kod asimptomatskih pacijenata sa stenozom ACI  $\geq 60\%$  potvrđenom angiografijom, ili  $\geq 70\%$  potvrđeno karotidnim dupleks ultrazvukom, KEA može biti korisna kod određenog broja, strogo selektovanih pacijenata (1, 61, 65-67). Nasuprot tome, u cilju sekundarne prevencije IMU, postoji jasno dokazana korist od KEA kod pacijenata sa stenozom simptomatske ACI  $\geq 70\%$  (68-70). Međutim, za pacijente koji su doživeli IMU ili TIA i imaju stenozu simptomatske ACI od 50% do 69% KEA nije pokazala jasnu korist, tako da se prema preporukama može indikovati samo kod malog broja pacijenata, odabranih po strogo definisanim kriterijumima (1, 5, 71). Kao alternativa KEA, može se koristiti karotidna angioplastika i stentovanje (KAS), ali je ona prvenstveno indikovana kod pacijenata kod kojih je izvođenje KEA iz bilo kog razloga pod povišenim rizikom (72-75).

#### ***1.1.5. Specifičnosti ishemijskog moždanog udara nastalog usled ateroskleroze karotidnih arterija***

Ateroskleroza je najčešća bolest karotidnih arterija. Ateroskleroza karotidnih arterija je uzrok skoro petine IMU (15-20%), čije su posledice uglavom teške, često i sa smrtnim ishodom (14, 76-80). Pacijenti koji prežive IMU uzrokovan aterosklerozom karotidnih arterija su u velikom riziku od ponavljanja istog (1, 3, 5, 77). Ateroskleroza karotidnih arterija najčešće počinje u distalnom delu, tačnije u račvi ACC i širi se u prvih par centimetara proksimalnog dela ACI i ACE, praveći mnogo veće suženje u ACI (12).

#### ***Patofiziološki mehanizam***

Infarkt mozga kod pacijenata sa aterosklerotskom karotidnom bolešću može nastati u sklopu hipoperfuzije, arterijsko-arterijske embolizacije, aterotromboze in situ ili kombinacijom pomenutih mehanizama (14). Kako se aterosklerotski plak vremenom povećava, sužava se lumen ACI što posledično dovodi do hipoperfuzije u najdistalnijim irigacionim područjima mozga. Step en hipoperfuzije se proporcionalno povećava sa porastom stenoz e ACI i na kraju može rezultirati infarktom mozga (68, 81-83). Nastanak infarkta u

mnogome zavisi od statusa kolateralnog krvotoka i uslovljen je hemodinamskom nestabilnošću (nagli pad krvnog pritiska npr.) (12, 14). Ovako nastali infarkti mozga obično se nalaze u graničnim vaskularnim zonama (*watershed* infarkti). Hipoperfuzija je, ipak, retko izolovan mehanizam nastanka IMU, a mnogo češće sudeluje sa drugim mehanizmima, uzrokujući tada povećanje veličine infarkta, tj. pogoršanje neurološkog deficita (12, 14, 84).

Okluzija ACI nastala usled postepene progresije plaka može biti i asimptomatska (12). Međutim, akutna tromboza *in situ*, koja često nastaje na bazi rupture nestabilnog plaka brzo dovodi do potpune okluzije i tada uzrokuje veliki cerebralni infarkt, često sa zahvatanjem cele vaskularne teritorije ACM, ne retko i ACA (14). Ovakvi IMU se razlikuju od kardioembolijskih po tome što maksimalni neurološki deficit ne nastaje naglo, nego se klinička slika manifestuje postepenim, progresivnim neurološkim pogoršavanjem, što je u vezi sa propagacijom okluzije i porastom veličine infarkta mozga.

Najčešći mehanizam nastanka IMU kod pacijenata sa karotidnom okluzivnom bolešću je arterijsko-arterijska embolizacija u početni deo (M1 segment) ACM, ili češće u neku od njenih grana (M2 segment) (85). Ovako nastali infarkti mozga su manji, kortikalni, klinasti, često multipli (14), a najčešće su uzrokovani nestabilnim aterosklerotskim plakom (25, 86). Mehanizmom arterijsko-arterijske embolizacije mogu nastati i mali subkortikalni infarkti, u irigacionim područjima dubokih perforantnih grana ACM (87). Nekada takvi infarkti, na osnovu dimenzija i lokalizacije, odgovaraju lakunarnim infarktima, ističući da ateroskleroza karotidnih arterija može da igra ulogu i u nastanku lakunarnih infarkta (12, 88, 89).

Lakunarni infarkti nastaju usled okluzije malih moždanih arterija (14, 90). Veličine su do 15mm, lokalizovani u dubokoj beloj masi velikih hemisfera, moždanog stabla ili malog mozga (90). U etiologiji njihovog nastanka se najviše spominje lipohijalinoza malih cerebralnih arterija i arteriola (14). Međutim, istraživanja poslednjih godina ukazuju da i ateroskleroza ima veliki značaj u evoluciji nastanka lakunarnih infarkta (87, 91-93). Dodatna otežavajuća okolnost u proceni etiologije nastanka lakunarnih infarkta je što ovi pacijenti često imaju prisutne aterosklerotske promene kako na ekstra tako i na intrakranijalnim arterijama, a takođe i većinu faktora rizika za ateroskrozu (87, 94). Aktuelno, rutinski upotrebljavanim imidžing metodama (CT i MRI), radiološki se ne mogu razlikovati lakunarni infarkti nastali usled ateroskleroze od onih nastalih usled lipohijalinoze (14, 84, 87, 95).

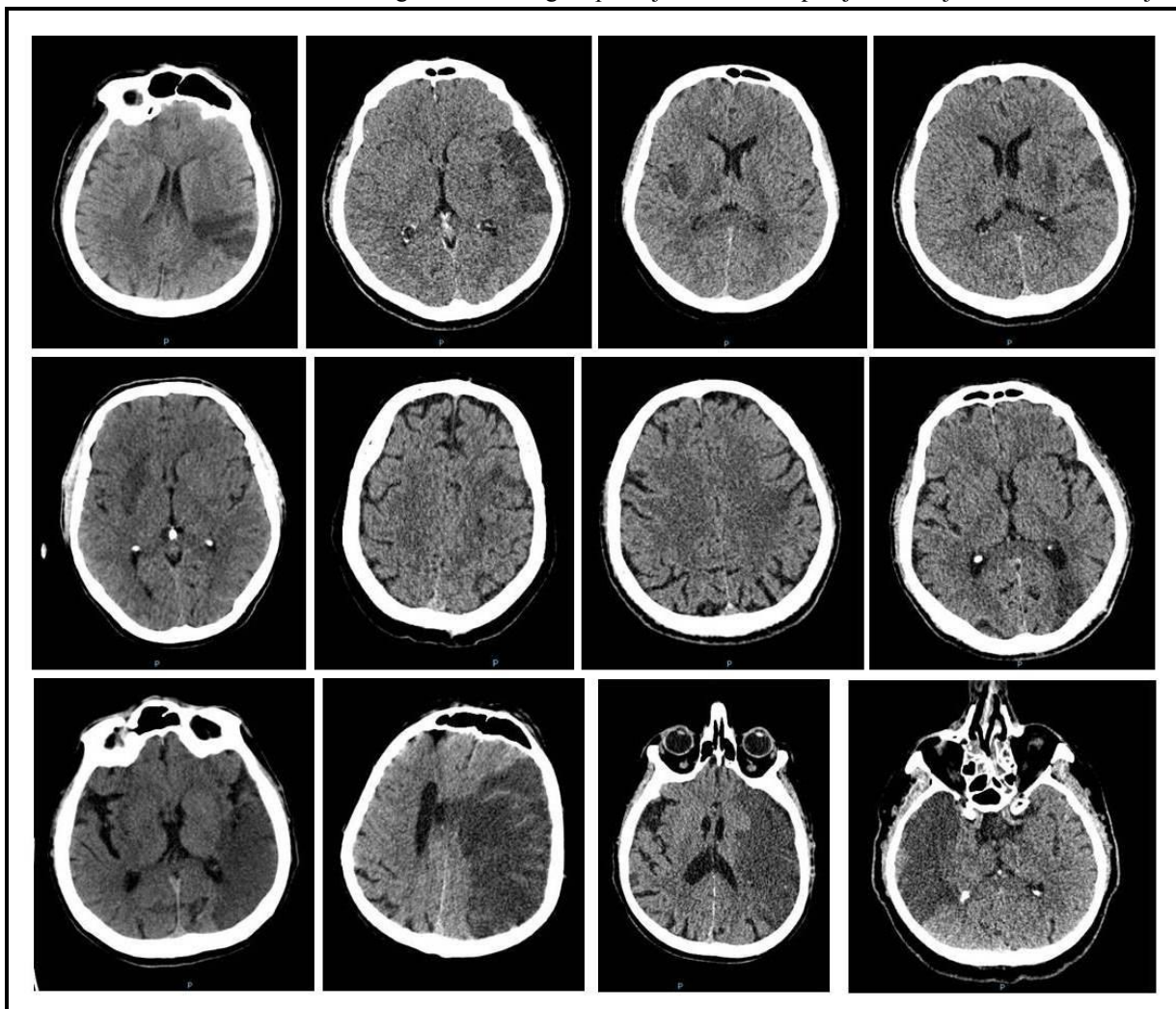
### ***Kliničke specifičnosti***

Klinička slika, tj. simptomi i neurološki nalaz kod pacijenta sa IMU zavise od lokalizacije moždanog infarkta (12, 37). Iako, neurološki nalaz ne ukazuje na uzrok i mehanizam nastanka IMU, ali pretpostavljena anatomska lokalizacija lezije pomaže u sužavanju diferencijalno dijagnostičkih mogućnosti nastanka IMU. Kako karotidne arterije, preko svojih grana, ACA i ACM ishranjaju prednje 4/5 velikih moždanih hemisfera, tako i klinička slika IMU, nastalog usled ateroskleroze karotidnih arterija može odgovarati bilo kom simptomu lezije hemisfere velikog mozga (1, 12, 14, 40, 96). Na osnovu OCSF klasifikacije infarkt mozga nastao usled ateroskleroze karotidnih arterija najčešće pripada TACI ili PACI grupi, a izuzetno i LACI (38). Prema TOAST klasifikaciji ovakvi IMU se pripisuju

aterosklerozi velikih krvnih sudova ako je stepen stenozе ipsilateralne ACI  $\geq 50\%$  ili se svrstavaju u grupu neodređenih, ukoliko je stenozа manja, a ne utvrdi se drugi mogući mehanizam nastanka IMU (35).

Kod pacijenata sa IMU nastalim usled karotidne aterosklerotske okluzivne bolesti, neuroimidžingom se prikazuje nekoliko različitih obrazaca distribucije i lokalizacije infarktne lezije. Tu spadaju: *watershed* infarkti (između vaskularnih teritorija ACA i ACM ili između ACM i ACP), duboki paraventrikularni infarkti u unutrašnjim graničnim zonama, klinasti ili trouglasti kortikalni infarkti, kao i veliki infarkti koji zahvataju celu irigacionu teritoriju ACM (12, 97). Različiti obrasci infarkta mozga, koji može nastati usled karotidne okluzivne bolesti, prikazani su na slici broj 1. Za razliku od njih, lakunarni infarkti u hemisferama velikog mozga se dosta prepoznatljivo i uniformno prikazuju kao male hipodenzne lezije, često iregularnih oblika, veličine do 15mm. Najčešće su lokalizovani u predelu bazalnih ganglija, talamusa, u beloj masi, a nikada u korteksu velikog mozga (1, 12, 90, 92, 98).

**Slika 3:** Različiti obrasci nelakunarnog infarkta mozga u prednjem slivu kod pacijenata uključenih u istraživanje



## 1.2. Kardiometabolički faktori rizika

Faktori rizika (FR) za IMU su zapravo FR za aterosklerozu, obzirom da je IMU jedna od kliničkih manifestacija ateroskleroze (1, 2, 17). Faktori rizika se dele na one koji se ne mogu korigovati kao što su hereditet, starost, pol, rasa i one koji se mogu korigovati od kojih su najznačajniji arterijska hipertenzija (*hypertensio arterialis* – HTA), šećerna bolest (*diabetes mellitus* – DM), poremećaj metabolizma masti (*hyperlipoproteinaemia* – HLP) i pušenje (1, 3-5, 11, 61). Postoji veliki broj dodatnih FR koji doprinose progresiji ateroskleroze i pojavi IMU, za koje još uvek nema dovoljno dokumentovanih dokaza, kao što su: gojaznost, metabolički sindrom, hiperhomocisteinemija, povišen C reaktivni protein (CRP) i drugi. Korekcija ili eliminacija ovih faktora predstavlja primarni terapijski cilj kako u prevenciji i usporavanju procesa ateroskleroze, tako i u prevenciji IMU i kardiovaskularnih bolesti (KVB) uopšte (4, 17, 19, 99, 100).

### 1.2.1. Starost i pol

Ateroskleroza neminovno progredira sa godinama života dovodeći upravo najstariju populaciju u najveći rizik od IMU i ostalih vaskularnih bolesti (1, 61, 101, 102). Ovo je delom posledica prirodnog starenja, a delom rezultat kumulativnog efekta ostalih FR, koji starenjem postaju sve zastupljeniji. Nakon 55. godine života, rizik za IMU se u svakoj novoj deceniji udvostručava (61, 101).

Moždani udar je znatno češći kod muškaraca kako ishemijski, tako i hemoragijski i taj trend je prisutan u svakom životnom dobu (1, 61, 101, 103, 104). Među različitim tipovima, upravo IMU nastao usled ateroskleroze velikih arterija je znatno češći kod muškaraca (94).

Ipak, kako se na ove faktore (starost i pol) ne može uticati, oni sem epidemiološkog, nemaju veći klinički značaj.

### 1.2.2. Arterijska hipertenzija

Povišen krvni pritisak (HTA) je definisan kao izmerena vrednost sistolnog pritiska  $\geq 140$  mmHg i dijastolnog  $\geq 90$  mmHg u dva odvojena merenja (5, 8, 61, 105-108). Prema podacima iz 2006. godine skoro polovina (46,5 %) odraslog stanovništva u Srbiji je imala HTA (105). Ovi podaci bitno ne odstupaju od svetskih trendova (108). Incidencija HTA se povećava sa godinama života (108). Nakon 65. godine života, oko 2/3 populacije ima HTA (107).

Hipertenzija je najvažniji, dobro dokumentovan FR za IMU koji se može korigovati (61). Kao posledica hipertenzije, krvni sudovi vremenom postaju manje elastični, tj. povećava se njihova krutost, nadalje dolazi do zadebljanja zida arterija, a potom formiranja

aterosklerotskih plakova (105, 109, 110). Prema tome, HTA je vodeći FR ne samo za IMU, nego i za sve vaskularne bolesti (61, 105).

Kod pacijenata obolelih od HTA povećan je rizik ne samo za ishemijski, nego i za hemoragijski MU (61). Prevalenca HTA među pacijentima koji su doživeli IMU je 70-80 % (5, 94, 111, 112). Incidenca IMU raste sa porastom i sistolnog i dijastolnog pritiska (61), ali veći prediktivni značaj za nastanak IMU ima sistolni pritisak (5). Rezultati različitih studija su pokazali da oboleli od HTA imaju 3-4 puta veći rizik za pojavu IMU u odnosu na normotenzivne osobe (1, 107). Hipertenzija najčešće dovodi do nastanka lakunarnih IMU, kao i klinički nemih, malih infarkta mozga (113, 114). Međutim, prisustvo HTA je takođe u velikom procentu zastupljeno kod pacijenata koji su doživeli IMU usled ateroskleroze velikih (karotidnih) arterija (94, 108).

Rizik za prvi IMU je direktno i nezavisno povezan sa prisustvom HTA (115, 116). Brojne studije su pokazale da lečenje hipertenzije prevenira nastanak IMU (107). Meta-analiza koja je analizirala 23 randomizovane studije, pokazala je da upotreba antihipertenziva smanjuje rizik za IMU za više od 30% (117), bez obzira koja je grupa antihipertenzivnih lekova upotrebljavana (61). Lečenje HTA ima isti značaj i u sekundarnoj prevenciji IMU (5). Nekoliko randomizovanih studija u koje je bilo uključeno više hiljada pacijenata dokazalo je efektivnost lečenja HTA u cilju prevencije ponovljenog IMU (118, 119). Meta-analiza, koja je obuhvatila 10 randomizovanih studija, je potvrdila da je upotreba antihipertenziva smanjila rizik od ponovljenog IMU kod pacijenata koji su već doživeli TIA ili IMU (120). Autori evropskih vodiča za lečenje IMU i HTA su zaključili da lečenje hipertenzije takođe usporava i progresiju karotidne ateroskleroze (106).

Uprkos poboljšanju mogućnosti dijagnostike i monitoringa pacijenata, te efikasnosti antihipertenzivnih lekova, kod velikog dela populacije hipertenzija i dalje ostaje neotkrivena ili je neadekvatno lečena (61, 121). Nažalost, kod velikog broja pacijenata sa IMU, lečenje HTA započinje tek nakon doživljenog IMU, a u ne malom procentu njih, hipertenzija se tek tada i dijagnostikuje.

### **1.2.3. Šećerna bolest**

*Diabetes mellitus* (DM), po definiciji, podrazumeva izmerene vrednosti glikemije naše  $\geq 7$  mmol/l (122). Prema poslednjim preporukama svetskih ekspertskih grupa za dijabetes, glikolizirani hemoglobin (HbA1c) je uvršten kao kriterijum za postavljanje dijagnoze DM. HbA1c odražava prosečnu vrednost glikemije u plazmi tokom prethodna 2–3 meseca u jednom merenju, koje može biti sprovedeno bilo kada u toku dana i ne zahteva posebne pripreme uključujući i gladovanje. Vrednosti HbA1c  $\geq 6,5\%$ , podrazumevaju dijagnozu DM (122). Sa druge strane, kod pacijenata obolelih od DM, vrednosti HbA1c odslikavaju efikasnost lečenja bolesti.

Prema podacima za našu zemlju, oko 20% osoba starijih od 65 godina ima šećernu bolest (122). U SAD 11,3% odraslog stanovništva ima DM, dok je taj procenat kod starijih od 65 godina znatno veći (26,9%) (123, 124). Prema etiologiji, postoji četiri tipa dijabetesa, od kojih je tip II najrasprostranjeniji i svakako najznačajniji kada su u pitanju kardiovaskularne komplikacije (122). Pored toga, što DM nezavisno utiče na povećanje incidencije ateroskleroze, kod osoba sa dijabetesom je nađena i povećana prevalencija prisustva drugih proaterogenih FR, kao što su HTA i HLP (61, 122, 125). Naime, dijabetes je često povezan sa prekomernim unosom hrane, što uz prisutnu insulinsku rezistenciju dovodi do pojave gojaznosti centralnog tipa, poremećaja metabolizma masti, kao i prekomerne aktivacije citokina, a što nadalje stvara jedno proinflamatorno stanje, koje predisponira pojavu i dalju progresiju ateroskleroze (126, 127). Proaterogeni potencijal DM se ogleda i na velikim i na malim krvnim sudovima.

Ishemijski moždani udar je česta komplikacija kod pacijenata obolelih od DM, a u osnovi njegovog nastanka je, najčešće, ateroskleroza ekstrakranijalnih i intrakranijalnih arterija (122). Šećerna bolest je nezavisni FR za cerebrovaskularni incident, te osobe koje boluju od DM imaju višestruko povišen relativni rizik za pojavu IMU (5, 61, 128, 129). Ishemijski MU češće se javlja kod dijabetesa tipa II (61, 122). Gledajući sa druge strane, dijabetes je već bio dijagnostikovao ili je neposredno otkriven kod 25-45% pacijenata sa IMU (130-132). Na pojavu cerebrovaskularnih incidenata značajno utiče kvalitet lečenja, tj. nivo glukoze u krvi (133). Oboleli od dijabetesa, koji i pored terapije imaju povišene vrednosti glikemije imaju više nego dvostruko povišen rizik da dožive IMU (133). Ipak, neke studije su pokazale da intenzivno lečenje DM ne smanjuje rizik za IMU i druge vaskularne incidente nastale usled oštećenja velikih krvnih sudova, nego prvenstveno smanjuje rizik od mikroangiopatskih komplikacija, u koje se može ubrojati i IMU nastao usled bolesti malih krvnih sudova (5, 134-136).

#### ***1.2.4. Poremećaj metabolizma masti***

Dislipidemije predstavljaju metabolički poremećaj koji dovodi do porasta jedne ili više frakcija lipida u krvi - hiperlipoproteinemije (HLP). Hiperlipoproteinemije verovatno imaju najveći značaj za nastanak ateroskleroze i aterosklerotskih vaskularnih bolesti (19, 137, 138). Poremećaj metabolizma masti je najčešći metabolički poremećaj u opštoj populaciji i prisutan je kod jedne četvrtine do jedne trećine odraslog stanovništva (137). Prema podacima iz SAD oko 25% odraslog stanovništva ima povišen holesterol u krvi (11).

Metabolizam lipoproteina odvija se egzogenim i endogenim putem u kojima jetra ima ključnu ulogu (137). Egzogeni lipidni put podrazumeva razgradnju lipida unetih spolja. Naime, masne kiseline i holesterol koji nastaju razlaganjem masti unetih hranom, apsorbuju se u ćelijama mukoze creva gde se reesterifikuju do triglicerida i holesterol estara. Oni se potom, zajedno sa fosfolipidima, apolipoproteinima (apo) A i B izlučuju u limfni sistem kao hilomikroni, a zatim ulaze u sistemsku cirkulaciju. U masnom i mišićnom tkivu, od hilomikrona se preuzimaju trigliceridi, a sa površine hilomikrona se odvaja apo A koji se

ugrađuje u HDL (*high density lipoprotein*) čestice. Preostali ostaci hilomikrona se uglavnom sastoje iz holesterola, apo B i apo E koji su vezani za albumine plazme. Oni zatim ulaze u ćelije jetre, gde se katabolišu, a holesterol se skladišti u hepatocitima. Tako se na kraju egzogenog puta trigliceridi iz hrane raspodeljuju u adipoznom tkivu i mišićima, a holesterol u jetri. Endogeni lipidni put podrazumeva da se trigliceridi sintetišu u jetri iz glicerola i masnih kiselina ili iz glukoze. Zajedno sa holesterolom ovi lipidi se sada transportuju iz jetre u obliku VLDL (*very low density lipoprotein*) čestica. Kada se VLDL čestice izluče u cirkulaciju podležu procesu razlaganja, čiji su kranji produkt LDL (*low density lipoprotein*) čestice. LDL predstavlja najveću klasu lipoproteina koja nosi holesterol i ima primarno funkciju da transportuje holesterol do perifernih ćelija, gde se koristi za sintezu komponenata ćelijske membrane, hormona ili se deponuje u ćelijama. Ukoliko se intraćelijski nivo holesterola poveća, smanjuje se broj LDL receptora na površini ćelije, što dovodi do povećanja nivoa LDL holesterola u cirkulaciji tj. hiperholesterolemije. Kako se holesterol izlučuje iz organizma samo preko jetre u vidu žučnih kiselina, višak holesterola mora da se transportuje nazad u jetru kako bi se uklonio iz perifernih tkiva. U putu ovog reverznog transporta holesterola, glavnu ulogu ima HDL, koji apsorbuje slobodan holesterol iz perifernih tkiva, zbog čega se HDL holesterol naziva protektivni ili „dobri“ holesterol (137).

Hiperlipoproteinemije mogu biti nasledne i stečene, a mogu se podeliti i prema vrsti lipidnih koje su povišene u krvi. U kliničkoj praksi HLP se klasifikuju prema podeli koju je dao Friedrickson a koju je usvojio i ekspertski tim svetske zdravstvene organizacije (137, 139, 140).

Ateroskleroza je prouzrokovana promenama u zidu krvnih sudova koje se karakterišu deponovanjem lipida i proliferacijom ćelija. Deponovani lipidi u zidu krvnog suda potiču iz lipoproteina plazme a povišen holesterol, posebno LDL holesterol, predstavlja glavni faktor rizika (141). U aterogene lipoproteine spadaju i sve klase lipoproteina koje sadrže apo B, kao što su VLDL, lipoprotein a (Lp(a)) i oksidisani LDL. Nasuprot njima, protektivni, antiaterogeni efekat, imaju HDL holesterol i Apo A-I (137, 141, 142). Iz ovoga se zaključuje da više lipidnih parametara zajednički utiču na proces ateroskleroze, zbog čega se u proceni rizika za pojavu vaskularnih incidenata koriste različiti indeksi koji predstavljaju odnose između pojedinih lipidnih frakcija.

Brojne studije su pokazale povezanost povišenih vrednosti holesterola i pojave kako IMU, tako i KVB uopšte (143-147). Pokazano je da se relativni rizik za IMU progresivno povećava se porastom vrednosti holesterola (144). Među pacijentima sa IMU učestalost HLP varira u zavisnosti od tipa IMU i najzastupljenija je kod aterotrombotičnog IMU (94, 148, 149). Različite epidemiološke studije su utvrdile jasnu povezanost između povišenog holesterola u krvi i prisustva karotidne ateroskleroze (150-153). U proceni rizika od pojave vaskularnih incidenata kod pacijenata sa HLP, pored vrednosti ukupnog holesterola u krvi, posebnu važnost imaju vrednosti LDL i HDL holesterola, kao i njihovi međusobni odnosi. Tako je pokazano da povišen nivo LDL holesterola nosi povišen rizik za IMU, ali su iste studije takođe potvrdile da nizak nivo LDL holesterola nosi rizik za pojavu intracerebralne hemoragije (144, 154, 155). Druge studije su pokazale da snižen nivo HDL holesterola nosi

rizik za IMU, čak i kada vrednosti ukupnog holesterola nisu povišene (61, 137, 156). Za uticaj povišenih vrednosti triglicerida na pojavu IMU, dosadašnji rezultati su kontradiktorni (61). Neke studije su pokazale povezanost povišenih vrednosti Lp(a) i povišenog rizika za IMU (157-159), dok su druge pronašle povezanost povišenih vrednosti Lp(a) i stenozne karotidne arterije (160-162). Takođe je pokazano da su povišene vrednosti ApoB bile prediktor nastanka karotidnog aterosklerotskog plaka nezavisno od drugih konvencionalnih vaskularnih faktora rizika, te da bi odnos ApoB/ApoA-I mogao biti marker rane ateroskleroze (163, 164).

### ***1.2.5. Pušenje cigareta***

Pušenje je nedvosmisleno dokazan, nezavisan i izuzetno potentan FR za pojavu IMU (5, 61), što je pokazano brojnim velikim studijama (165-168). Pušači imaju, skoro dvostruko veći rizik za pojavu IMU od nepušača i taj rizik se povećava srazmerno broju popušanih cigareta (169, 170). Sa druge strane, pušenje potencira efekat drugih FR, posebno HTA (171). U osnovi pojave IMU kod pušača je ubrzana ateroskleroza, ali i povećan rizik od nastanka tromboze na terenu aterosklerotski izmenjenih arterija (167, 172). Dokazano je da prestanak pušenja, znatno smanjuje rizik za pojavu IMU i ostalih vaskularnih bolesti, ali nikada ne dostiže nivo kao kod stalnih nepušača (172, 173).

### ***1.2.6. Gojaznost***

Procena telesne težine se klasifikuje prema vrednostima indeksa telesne mase (*body mass index* - BMI), po kojoj se osobe sa vrednostima  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  smatraju gojaznim (174). Za gojaznost se takođe pretpostavlja da nosi povećan aterogeni rizik i prema rezultatima mnogih studija povezana je sa povećanim rizikom za IMU (61, 175-177). Paradoksalno je da gojazni pacijenti imaju bolji ishod nakon IMU od negojaznih pacijenata (178). Otežavajuća okolnost u proceni uticaja gojaznosti na rizik za IMU je što većina gojaznih pacijenata ima i pridružene konvencionalne FR (126, 179). Ipak, još uvek ne postoje rezultati velikih studija koji bi procenili uticaj smanjenja telesne težine na smanjenje rizika od IMU, ali je jasno da smanjenje gojaznosti redukuje ostale FR (61, 126).

### ***1.2.7. Metabolički sindrom***

Metabolički sindrom je definisan prisustvom tri ili više od sledećih pet kriterijuma: 1) abdominalni tip gojaznosti sa obimom struka 102 cm za muškarce i 88 cm za žene; 2) nivo triglicerida u krvi  $\geq 1.7 \text{ mmol/l}$ ; 3) nivo HDL holesterola  $\leq 1.03 \text{ mmol/l}$  za muškarce i  $\leq 1.3 \text{ mmol/l}$  za žene; 4) krvni pritisak  $\geq 130/\geq 85 \text{ mmHg}$ ; i 5) glikemija našte  $\geq 6,1 \text{ mmol/l}$  odnosno lečeni DM tip II (180). Smatra se da je ključni poremećaj u nastanku metaboličkog sindroma insulinska rezistencija, koja nadalje dovodi do hipertrigliceridemije, dislipidemije, inflamacije i hipertenzije (181). Takođe se pretpostavlja da u osnovi nastanka insulinske rezistencije stoji povećan kalorijski unos, tj. neadekvatna ishrana i smanjena fizička aktivnost. Insulinska



rezistencija, uz pojačanu aktivnost proinflamatornih parametara i pomenute već dobro poznate FR predisponira ove pacijente za raniji početak i ubrzaniji razvoj ateroskleroze i posledičnu pojavu IMU (182-188). Neke studije su pronašle veću učestalost lakunarnih i klinički nemih infarkta kod pacijenata sa metaboličkim sindromom (189, 190). U drugim studijama nije nađena direktna i nezavisna povezanost metaboličkog sindroma i IMU, nego je taj uticaj pripisan istovremeno prisutnim dobro dokazanim FR u metaboličkom sindromu (191, 192).

### ***1.2.8. Hiperhomocisteinemija***

Homocistein je aminokiselina koja nastaje od metionina. Povišen nivo homocisteina u serumu je najčešće posledica smanjene enzimске aktivnosti nekog od enzima koji sudeluju u procesu metabolizma homocisteina. Smanjena enzimska aktivnost može biti uslovljena ili genetskim deficitom nekog od enzima (cystation-sintaza i metilentetrahidrofolat-reduktaza - MTHFR) (61, 193), ili nedostatkom u ishrani nekih od vitamina koji su koenzimi ovih enzima (vitamin B6 – piridoksin, vitamin B12 – kobalamin, folna kiselina) (194). Hiperhomocisteinemija može uzrokovati disfunkciju endotela, povećano stvaranje slobodnih radikala, povećanje oksidacije LDL holesterola, što zajedno doprinosi ubrzanju procesa ateroskleroze (5, 195). Povišen nivo homocisteina ima oko 40% zdrave populacije starije od 60 godina (196). Međutim, u VISP (*Vitamin Intervention for Stroke Prevention*) studiji, oko 70% pacijenata sa nekardioembolijskim IMU je imalo blago ili umereno povišene vrednosti homocisteina u krvi (197).

Brojne studije su pokazale da hiperhomocisteinemija nosi povišen rizik za aterosklerotske vaskularne bolesti, među kojima je i IMU (198-201). U drugim studijama, osobe sa povišenim nivoom homocisteina u krvi su imale izraženije aterosklerotske promene na karotidnim arterijama u odnosu na one kod kojih su vrednosti homocisteina bile normalne (202-206). Dve odvojene meta-analize su zaključile da snižavanje nivoa homocisteina u krvi smanjuje rizik za IMU, dok povećan nivo homocisteina povećava rizik za IMU (201, 207). Rezultati drugih studija, koje su ispitivale uticaj snižavanja nivoa homocisteina u krvi pomoću kompleksa vitamina B grupe, kod pacijenata koji su već doživeli IMU ili kod pacijenata sa bilo kojim vaskularnim incidentom, nisu potvrdili korist ove terapije kako u cilju prevencije ponovljenog IMU tako i u cilju prevencije drugih vaskularnih incidenata (197, 208-212).

Prema aktuelnim stavovima, smatra se da hiperhomocisteinemija povećava rizik za IMU, ali značaj snižavanja nivoa homocisteina na prevenciju istog nije dovoljno potvrđen, tako da rutinsko određivanje homocisteina kod pacijenata sa IMU nije neophodno (5, 61).

### ***1.2.9. Inflamacija – C reaktivni protein***

Inflamacija igra značajnu ulogu u procesu započinjanja ateroskleroze, uvećanja aterosklerotskih plakova i na kraju, destabilizaciji plaka (20, 213). Ipak, stavovi o kliničkom značaju inflamacije u proceni rizika za nastanak vaskularnog incidenta i tretmanu rizičnih

grupa pacijenata su još uvek kontraverzni (61). Brojni serumski markeri inflamacije, kao što su visokosenzitivni (*high sensitive* - hs) C reaktivni protein (CRP), fibrinogen, lipoproteinska fosfolipaza 2 (Lp-PLA2), interleukin 6, matriks metaloproteinaze i drugi, korišćeni su u proceni rizika za nastanak različitih vaskularnih bolesti (31). Nekoliko velikih studija je potvrdilo da povišene vrednosti CRP i Lp-PLA2 nose i povišen rizik za nastanak IMU (214-217). Druge studije su potvrdile da postoji povećan rizik za KVB generalno (među njima i IMU) kod pacijenata obolelih od sistemskih, imunološki posredovanih inflamatornih bolesti kao što su reumatoidni artritis (RA) i sistemski lupus eritematodes (SLE) (218, 219). Sa druge strane, kod velikog broja pacijenata sa imunološkim bolestima detektovane su aterosklerotske promene na karotidnim arterijama (220-222). Neke studije su pokušale da utvrde proaterogeni potencijal hroničnih bakterijskih infekcija, dok su druge pokušavale da utvrde značaj akutnih infekcija (grip) u destabilizaciji aterosklerotskog plaka i nastanku IMU (61, 223). Kao rezultat svega pomenutog, prema aktuelnim stavovima, povišen CRP se smatra FR za IMU i uvršten je među standardne FR pri proceni ukupnog rizika za vaskularne incidente (61).

### **1.3. Ultrazvuk u evaluaciji ateroskleroze karotidnih arterija**

U dijagnostici pacijenata sa IMU, i cilju utvrđivanja etiologije i patofiziološkog mehanizma nastanka infarkta mozga, ultrazvučni pregled karotidnih arterija ima veoma značajno mesto (1, 3, 4, 12, 40, 77, 224, 225). Karotidni duplex ultrazvuk (KDU) je koristan, kako u primarnoj, tako i u sekundarnoj prevenciji IMU, ali i u cilju procene ukupnog rizika za pojavu svih KVB (5, 61). Zbog svoje neinvazivnosti, portabilnosti i relativno niske cene, ova metoda pregleda je široko dostupna i može se ponavljati više puta u zavisnosti od kliničke potrebe (226, 227). U poređenju sa DSA, kao zlatnim standardom za procenu suženja krvnih sudova (i uopšte procenu krvnih sudova), KDU je pokazao visoku senzitivnost (83-86%) i specifičnost (87-99%), što se bitno ne razlikuje u odnosu na druge neinvazivne angiografske metode pregleda (CTA i MRA) (4, 59, 60, 228-230). Kombinacijom KDU i MRA (ili CTA) nalaza, praktično se isključuje potreba za DSA.

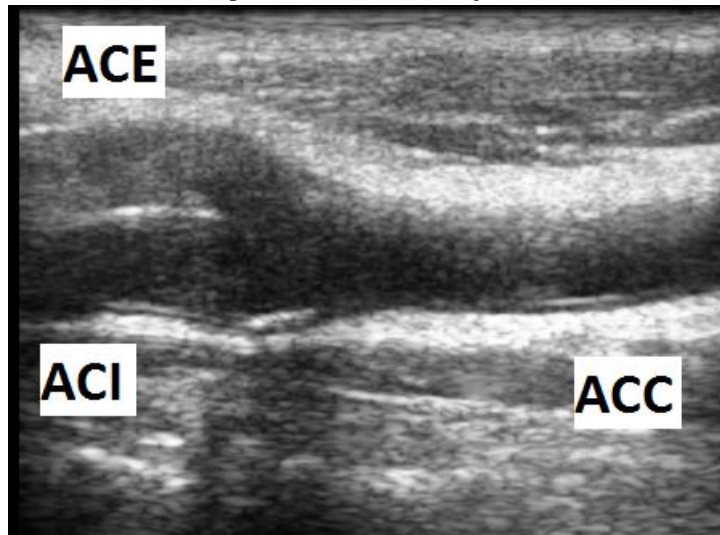
#### ***1.3.1. Karotidni duplex ultrazvuk – tehnika pregleda***

Karotidni dupleks ultrazvučni pregled podrazumeva vizuelizaciju ekstrakranijalnog dela ACC, ACE i ACI (225). Kombinacijom prikaza dvodimenzionalne ultrazvučne slike visoke rezolucije u B-modu i merenja brzina protoka pomoću pulsog Dopplerovog talasa (tj. spektralne analize frekvence i amplitude Doppler talasa) nastala je duplex ultrasonografija. Različitim pozicijama ultrazvučne sonde (uzdužnim i poprečnim snimanjem) moguće je u realnom vremenu (*real time*) proceniti kako strukturne tako i hemodinamske promene i pratiti sve faze ateroskleroze karotidnih arterija (231). Karotidnim dupleks ultrazvukom moguće je razlikovanje različitih morfoloških struktura zida krvnog suda, detektovanje aterosklerotskih plakova, procenjivanje rezidualnog lumena, određivanje stepena stenoze, kao i procenjivanje hemodinamskog efekta arterijskih lezija (53, 225, 231). Kolor imidžing protoka (*color*

*Doppler flow imaging* – CDFI), pretvara Doppler signale u sliku protoka krvi u arteriji. Protok krvi u smeru ka ultrazvučnoj sondi (u zavisnosti od položaja iste) prikazuje se crvenom bojom, a u smeru od ultrazvučne sonde plavom bojom. Zahvaljujući ovom svojstvu i poznatim anatomskim odnosima, moguće je pri pregledu tačno odrediti koji se krvni sud ispituje. Upotrebom CDFI, a kasnije i PDFI (*power Doppler flow imaging*) modaliteta, dobijena je veća pouzdanost u proceni granice površine plaka od rezidualnog lumena, lakše otkrivanje ulceracije površine plaka, kao i otkrivanje manjih, hipohogenih plakova (53, 232, 233).

Pri pregledu KDU-om, pacijent leži na leđima lako zabačene (hiperekstendirane) glave, koja je pritom i lako rotirana u suprotnu stranu od strane koja se pregleda (53, 225, 233). Za pregled se koristi linearna ultrazvučna sonda, frekvencije 7-15 MHz. Pregled uvek treba obaviti i poprečnim i uzdužnim snimanjem (položajem sonde) (225). Prikazom slike u B-modu razlikuju se pojedine vaskularne strukture (karotidne arterije, jugularna vena) od ostalih mekih tkiva vrata (*m. sternocleidomastoideus*). Karotidne arterije je potrebno insonirati u celom vratnom delu, od nivoa klavikularne kosti (kaudalno) do nivoa donje vilice (kranijalno). Pri uzdužnom položaju sonde najpre se prikazuje ACC kao obrazac dvostruke linije. Potom se nailazi na proširenje (bulbus) nakon čega se ACC račva u ACI i ACE (Slika 4). Razlikovanje ACE i ACI je zasnovano na različitim akustičkim karakteristikama protoka krvi i različitom izgledu spektralnog Doppler talasa.

**Slika 4:** Ultrazvulni prikaz karotidnih arterija u B-modu



Legenda: ACE – a. carotis externa (spoljašnja karotidna arterija), ACI – a. carotis interna (unutrašnja karotidna arterija), ACC – a. carotis communis (zajednička karotidna arterija).

B-mod imidžingom je, takođe moguće razlikovati pojedine slojeve zida arterije, moguće je detektovati aterosklerotske plakove i razlikovati strukturu samih plakova (53, 224, 225, 231, 232, 234). Uz pomoć kolor Doppler pregleda, analizom spektra pulsni talasa, mere se brzine protoka krvi u ACC, ACI, kao i proksimalno i distalno na mestima gde se registruje

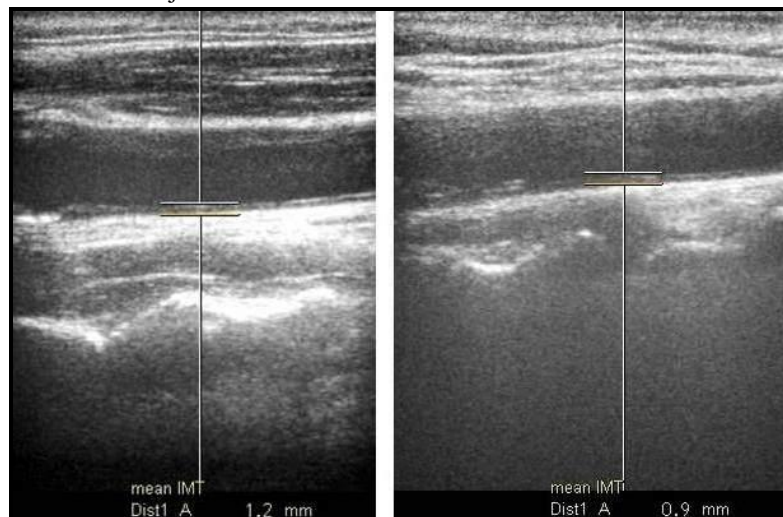
patološko suženje lumena (53, 233, 235). Uzdužnim snimanjem određuje se stepen suženja dijametra krvnog suda (dijametar stenoza), a poprečnim snimanjem stepen suženja površine poprečnog preseka krvnog suda (area stenoza) (234).

### ***1.3.2. Ultrazvučne karakteristike ateroskleroze karotidnih arterija***

#### ***Intima-Media Thickness - IMT***

Prve morfološke promene, koje označavaju početak aterosklerotskog procesa su zadebljanje zida krvnog suda (236, 237). Merenje debljine zida, podrazumeva merenje debljine kompleksa intima-medija (*intima-media thickness* – IMT). Pošto su u literaturi opisivani različiti pristupi merenja IMT, Manhajmskim konsenzusom (*Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus*) su definisani kriterijumi za merenje IMT, kako bi se izbegla različita interpretacija nalaza (236). Nakon što se u B-mod slici, pri uzdužnom položaju ultrazvučne sonde, prikažu zidovi ACC kao obrazac dvostruke linije, određuje se IMT koji predstavlja deo zida krvnog suda od granice sa lumenom do granice između medije i adventicije (Slika 5). Po definiciji, IMT je rastojanje od linije koja označava granicu lumen-intima i linije koja označava granicu medija-adventicija (236). IMT se može meriti u ACC, u bulbusu i u početnom delu ACI. Radi bolje preciznosti, za merenje treba izabrati deo arterije na kome nema plakova (238). Tako je predloženo da se IMT meri na zadnjem zidu ACC na oko 5mm pre njenog kraja tj. pre bulbusa. Vrednost IMT se starenjem povećava, a prisustvo konvencionalnih FR takođe doprinosi povećanju IMT (239). Mnoge studije su utvrdile korelaciju vrednosti karotidnog IMT, sa prisustvom konvencionalnih FR i pojavom KVB i CVB (152, 240, 241). Iako se na početku smatralo da povećan IMT kod asimptomatskih bolesnika ne nosi veći rizik za IMU u odnosu na već postojeće FR, dalja istraživanja su pokazala da je povećanje karotidnog IMT nezavisan prediktor pojave IMU (242, 243). Značajnost merenja karotidnog IMT je potvrđena time, da su različiti nacionalni i internacionalni vodiči uvrstili IMT kao dodatni faktor u proceni ukupnog rizika za pojavu vaskularnih bolesti (244-246).

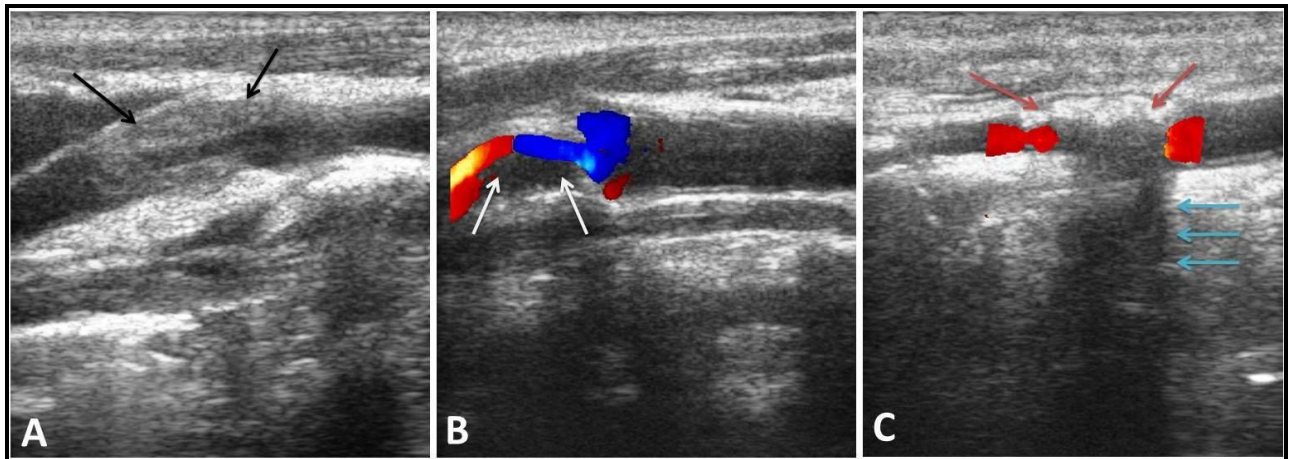
**Slika 5:** Merenje IMT



## ***Karotidni plak***

Manhajmskim konsenzusom je, takođe, definisano da se plakom smatra zadebljanje IMT >1,5 mm, odnosno da je plak fokalna strukturna promena, koji prominira u lumen arterije za 0,5 mm ili za 50 % od vrednosti okolnog IMT (236). U proceni aterosklerotskog plaka bitno je odrediti njegovu lokalizaciju (ACC, bulbus, ACI), distribuciju (koncentričan, dugačak...), površinu (ravna, neravna, ulcerisana), morfologiju (homogen, heterogen) i strukturu plaka (lipidni, fibrozni, kalcifikovan) (53, 225, 233, 236). Struktura plaka (sastav ili kompozicija plaka, kako se još naziva) se određuje na osnovu ehogenosti plaka, pa se tako lipidni plakovi prikazuju kao hipoehogeni, fibrozni kao izoehogeni, a kalcifikovani kao hiperehogeni (oni često daju fenomen „akustičke senke“ što ponekad otežava procenu stenoze) (Slika 6).

**Slika 6:** Karotidni plakovi različite strukture



A - Izoehogen (fibrozni) plak (crne strelice). B – Hipoehogen (lipidni) plak (bele strelice). C – Hiperehogeni (kalcifikovan) plak (crvene strelice) sa fenomenom akustičke senke (plave strelice).

Homogeni plakovi (homogena ehogenost) se uglavnom sastoje od fibroznog tkiva (fibrozni plakovi), dok se heterogeni sastoje od ćelija nagomilanog matriksa, akumuliranog holesterola, nekrotičnog tkiva, kalcifikacija, kao i intraplakalnog krvarenja (53, 231, 232). Ovo je potvrđeno studijama koje su korelirale ultrazvučne i nalaze patohistoloških analiza tkiva karotidnog plaka pre i nakon karotidne endarterektomije (33, 247, 248). Neka istraživanja su pokazala da upravo heterogeni plakovi nose veći rizik za pojavu ulceracije površine i rupturu plaka, a samim tim i veći rizik za nastanak cerebrovaskularnog događaja (TIA i/ili IMU) (33, 248-250). Ipak, druge studije nisu uspele da potvrde uzročno-posledičnu povezanost heterogenih plakova i pojave TIA ili IMU (251, 252), tako da je različita ehogenost plaka kod simptomatskih i asimptomatskih bolesnika i dalje tema brojnih debata (232).

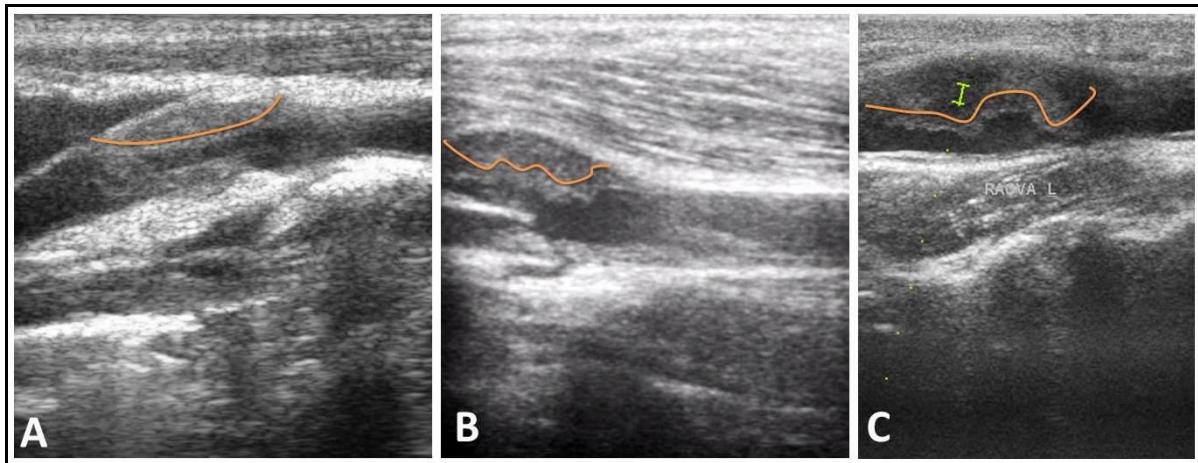
Smatra se da hipoehogeni (lipidni) plakovi nose znatno veći rizik za pojavu vaskularnih incidenata od izoehogenih plakova (253). Lipidni plakovi su rigidniji i time skloniji rupturi, što je dovođeno u vezu sa njihovom sklonošću ka pojavi IMU (254-257). U



nekim studijama, povišen nivo holesterola je korelirao sa prisustvom hipoehogenih plakova (253, 258). Nasuprot tome, hiperehogeni tj. kalcifikovani plakovi, predstavljaju stabilne plakove i nose mali rizik za pojavu vaskularnog događaja (258).

Površina aterosklerotskog plaka može se okarakterisati kao ravna, neravna ili ulcerisana (53, 225) (Slika 7). Procena površine plaka je značajna, pošto su različite studije pokazale da neravni plakovi i plakovi sa ulcerisanom površinom čine pogodno tlo za stvaranje tromboze in situ, kao i za nastanak cerebralnih embolusa (259, 260). Smatra se da prisustvo ulceracije ili neravne površine plaka povećava rizik za IMU, čak i kada nema značajne stenozе lumena (261, 262). Ulceracija plaka je, u nekim studijama, bila mnogo češći nalaz kod bolesnika sa simptomatskom stenozom ACI nego kod bolesnika koji su takođe imali signifikantnu stenozu ACI, ali su bili bez simptoma (25, 255). Štaviše, u NOMAS studiji (*Northern Manhattan Study*) prisustvo neravne površine plaka (i bez signifikantne stenozе) predstavljalo je nezavisan prediktivni faktor za pojavu IMU (86). Ipak, senzitivnost i specifičnost detekcije neravne površine plaka je još uvek nezadovoljavajuća i to ne samo pomoću karotidnog dupleks ultrazvuka nego i pomoću savremenih agniografskih metoda (263-265).

**Slika 7:** Površina karotidnog plaka



A – karotidni plak ravne površine, B – karotidni plak neravne površine, C – karotidni plak sa ulceracijom (narandžastom linijom je šematski prikazana površina karotidnog plaka).

### ***Stepen stenozе***

Rizik za IMU se proporcionalno povećava sa stepenom stenozе ACI (68, 119). Za određivanje stepena stenozе, dva najčešće korišćena radiološka kriterijuma su proizašla iz velikih randomiziranih studija koje su koristile DSA za merenje stepena stenozе, izračunavajući ga kao procenat smanjenja linearnog dijametra krvnog suda (*The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial - NASCET* i *European Carotid Surgery Trial - ECST*) (68, 119). Ipak, manifestne hemodinamske promene u krvnom sudu, su zapravo posledica smanjenja površine poprečnog preseka krvnog suda, a ne smanjenja njegovog dijametra. Uz to, plak je često iregularnog oblika (površine), te samo smanjenje

prečnika nije dovoljno za procenu stepena stenozе (266, 267). Kombinacijom B-mod ultrazvuka i kolor Doppler imidžinga dobijaju se pouzdane morfološke informacije, koje verodostojnije oslikavaju hemodinamske promene koje stvara aterosklerotski karotidni plak. Određivanje stepena stenozе pomoću KDU definisano je konsenzusom Društva radiologa u ultrazvuku (*Society of Radiologists in Ultrasound Consensus*) (268) i zasnovano je na prisustvu plaka detektovanog B-mod ili kolor Doppler imidžingom, koji redukuje lumen krvnog suda za određeni stepen, kao i određivanju maksimalne brzine sistolnog Doppler talasa (peak systolic velocity - PSV) u ACI. Kriterijumi za određivanje stepena stenozе, su (pojednostavljeno) prikazani u Tabeli 1. Posmatrajući klinički, važno je razlikovanje subokluzije od okluzije, pošto su pacijenti sa subokluzijom kandidati za hirurško lečenje, za razliku od onih sa okluzijom. Nekada, subokluzija ACI može biti zamenjena ultrazvučnim nalazom potpune okluzije (229, 230), tako da je ultrazvučni nalaz okluzije karotidne arterije uvek potrebno potvrditi nekim od angiografskih metoda pregleda (CTA ili MRA) (269).

**Tabela 1** – Ultrazvučni kriterijumi za pocenu stepena stenozе ACI

Stepen stenozе	Bez stenozе	Bez stenozе	50-69 %	≥ 70%	Subokluzija	Okluzija
<b>PSV u ACI</b>	< 125 cm/sec	< 125 cm/sec	125-230 cm/sec	> 230 cm /sec	Izuzetno visoke, ili izuzetno niske	Nema protoka
<b>Procenat suženja koje pravi detektovan plak</b>	Bez plakova	≤ 50%	≥ 50%	≥ 70%	Vidljiv minimalan protok	Ne detektuje se lumen - protok

PSV (*peak systolic velocity*) – maksimalna brzina protoka krvi. ACI (*a. carotis interna*) – unutrašnja karotidna arterija.

### 1.3.3. Koncept „vulnerabilnog plaka“

Termin „vulnerabilan ili nestabilan plak“ se koristi da se označi onaj aterosklerotski plak koji je skloniji da razvojem lokalne in-situ tromboze i/ili distalne embolizacije dovede do pojave vaskularnog incidenta (253, 258, 262). Patomorfološke promene koje se viđaju u ovakvim plakovima su tanka fibrozna kapa, veliko, lipidima i penušavim makrofagima bogato jezgro, prisustvo inflamacije, te smanjen broj glatkih mišićnih ćelija, što je potvrđeno postoperativnim patohistološkim analizama (258). Ultrazvučni korelat je plak heterogene morfologije, sa velikim hipoeohogenim zonama ispod tanke intimalne kape, odnosno pojava ulceracije, tj. neravne površine plaka, ukoliko je ruptura već nastala. Ovakvi plakovi su bili povezani sa pozitivnim inflamatornim markerima kod pacijenata koji su doživeli IMU (253), tako da se pod vulnerabilnim plakom ne smatra samo morfološki izgled, nego i prisustvo dodatnih lokalnih i sistemskih biohemijskih faktora (262). U cilju detekcije vulnerabilnog plaka potreban je multimodalan pristup sa kombinovanjem kliničkih FR, ultrazvučnih karakteristika plaka, biohemijskih parametara i drugih biomarkera (mikroembolijski signali), a sve u cilju otkrivanja pacijenata koji su u velikom riziku za nastanak IMU (258).

#### **1.3.4. Detekcija mikroembolijskih signala transkranijalnim Dopplerom**

Kao dodatni marker procene rizika za pojavu IMU koristi se detekcija mikroembolijskih signala (MES) transkranijalnim Dopplerom (TCD) (67, 270-272). Mikroembolusi su partikule ateroma ili tromba, tj. konglomerati trombocita, fibrinogena, holesterola, masti ili gasa, koji putem krvotoka dospevaju do distalne moždane cirkulacije (272-274). Mikroembolijski signali se mogu detektovati pomoću transkranijalnog Dopplera. Detekcija MES je zasnovana na različitim ultrazvučnim karakteristikama partikula mikroembolusa u odnosu na okolnu krv kroz koju mikroembolus prolazi, i pojavi karakterističnog zvučnog i vizuelnog signala u spektru Doppler talasa (53, 275-277).

Standardni TCD pregled intrakranijalnih arterija podrazumeva insonaciju cerebralnih arterija kroz anatomske koštane „prozore“ (53, 278). Za potrebe detekcije MES koriste se posebni ramovi koji služe za fiksiranje ultrazvučnih sonde (dve 2MHz ultrazvučne sonde) (277, 279). Tako je omogućen duži monitoring protoka kroz obe ACM simultano, a samim tim i veća šansa da MES budu detektovani. Da bi se izbegle pogrešne interpretacije nalaza, pre više od 15 godina je objavljen Internacionalni konsenzus o detekciji MES (*International Consensus Group on Microembolus Detection*) (280).

Dosadašnje studije su pokazale da su MES češće bili detektovani kod pacijenata sa ipsilateralnom signifikantnom u odnosu na nesignifikantnu stenozu ACI (272, 281). Veći broj MES je detektovan nad ACI u kojoj su registrovani hipohogeni plakovi i plakovi neravne površine (282, 283). Detekcija MES kod pacijenata sa karotidnom stenozom je bila prediktor pojave IMU i to kako prvog, tako i ponovljenog (67, 281), na osnovu čega je pretpostavljeno da pojava MES korelira sa destabilizacijom plaka. Studije, koje su pratile pojavu MES kod pacijenata sa karotidnim plakom koji je imao morfološke karakteristike vulnerabilnog, pokazale su da se kod ovih pacijenata MES češće pojavljuju nego kod pacijenata kod kojih su ultrazvučne karakteristike govorile u prilog stabilnog plaka (256). CAREES studija (*Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis*) je pokazala da je agresivnije medikamentozno lečenje pacijenata sa detektovanim MES dovelo do smanjenja njihovog broja, što je dalje bilo povezano i sa smanjenjem pojave vaskularnih incidenata (284). Iz svega ovoga proistekla je pretpostavka da bi detekcija MES mogla biti dodatni biomarker nestabilnosti karotidnog plaka.

#### **1.3.5. Kardiometabolički faktori rizika i karotidna ateroskleroza**

Karotidni IMT je opšte prihvaćen kao surogat marker subkliničke ateroskleroze i nezavisan FR za KVB i CVB (241-244, 285). Poslednjih godina postaje evidentno da je IMT poseban fenotipski entitet u odnosu na karotidni plak, za šta postoji biološka i genetska potpora (286, 287). Dobro definisani FR, kao što su HTA, HLP, DM i pušenje dovode do povećanja karotidnog IMT i pojave aterosklerotskog plaka (241, 285, 288, 289), ali se samo njima, ipak, ne može objasniti širok dijapazon aterosklerotskih promena kod pacijenata sa IMU (289-291). Verovatno najispitivaniji, je uticaj poremećaja metabolizma masti na proces



ateroskleroze (138, 292). Iako je poznato da snižavanje vrednosti holesterola u krvi smanjuje rizik od pojave KVB i CVB, podaci u pogledu relativnog značaja različitih lipidnih parametara na proces ateroskleroze su još uvek nedovoljno konzistentni (293). Tako je pokazano da povišen nivo ukupnog holesterola nosi povećan rizik za pojavu i progresiju aterosklerotskih plakova (294-296). Dosadašnje studije su jasno potvrdile i da niske vrednosti HDL holesterola koreliraju sa povišenim vrednostima IMT (292). NOMAS studija (*Northern Manhattan study*) je pokazala da su ukupni holesterol, LDL holesterol i ApoB prediktori nastanka karotidnog aterosklerotskog plaka nezavisno od drugih konvencionalnih vaskularnih faktora rizika (163). Štaviše, povišene vrednosti odnosa ApoB/ApoA-I su korelirale, kako sa znacima rane subkliničke ateroskleroze (povišene vrednosti IMT), tako i sa prisustvom hipoehogenih, potencijalno nestabilnih plakova (164). U jednoj studiji je nađena povezanost Lp(a) i okluzije karotidne arterije za šta je pretpostavljeno da je vezano za trombogeni potencijal Lp(a) (160). Ipak, podaci o povezanosti različitih lipidnih parametara i karakteristika karotidnog plaka su još uvek dosta ograničeni (163).

Povezanost HTA i karotidne ateroskleroze je takođe dobro dokumentovana (109, 285). Nađena povezanost se odnosi praktično na sve faze ateroskleroze, od povećanog IMT do progresije plakova i pojave značajne stenoze (297, 298). Nedavna studija sprovedena u Kini je pokazala da se incidencija prisustva karotidnih plakova povećavala srazmerno vrednostima krvnog pritiska i da je ova korelacija bila nezavisna od prisustva drugih FR (299). Takođe je pokazano da, sa prisustvom i veličinom plakova pozitivno koreliraju povišene vrednosti i sistolnog i dijastolnog pritiska (289).

Brojne studije su takođe potvrdile povezanost DM i ateroskleroze karotidnih arterija (298, 300-302). Međutim, neke od njih su zaključile da je to pre posledica češće pojave drugih FR kod obolelih od DM nego nezavisnog uticaja DM na pojavu karotidnih plakova (298). Pušenje je takođe nezavisni prediktor aterosklerotskih promena na karotidnim arterijama, što je pokazano u brojnim studijama (294, 303, 304).

Prisustvo aterosklerotskih plakova i karotidne stenoze, povećava se starenjem (290). U odnosu na pol, muškarci imaju veću prisutnost karotidnih plakova i njihovi plakovi su češće nestabilni, a što je povezano i sa češćom pojavom vaskularnih incidenata kod muškaraca (305, 306).

Uticaj nedovoljno potvrđenih FR, kao što je homocistein, na povećanje karotidnog IMT i pojavu ateroskleroze, još uvek je nedovoljno jasan (202, 203, 307, 308). Neke studije su našle povezanost povišenih vrednosti homocisteina u krvi i povišenih vrednosti karotidnog IMT, odnosno prisustva kalcifikovanih aterosklerotskih plakova (203), dok druge nisu potvrdile tu povezanost (308). Poslednjih godina se sve više spominje povezanost metaboličkog sindroma i karotidne ateroskleroze (309) i to sa posebnim akcentom na prisustvo hipoehogenog karotidnog plaka (310).

Imajući u vidu da je ateroskleroza inflamatorna bolest, ispitivan je i uticaj markera inflamacije (kao što je CRP) na povećanje karotidnog IMT i prisustvo morfoloških aterosklerotskih promena (311). Tako je utvrđena povezanost CRP i stepena stenoze ACI, tj.

vrednosti CRP su bile više kod pacijenata sa teškom karotidnom stenozom (što je posebno bilo izraženo kod muškaraca), te je zaključeno da je povišen CRP povezan sa prisustvom karotidnog plaka. I druge studije koje su bile fokusirane na odnos između koncentracije CRP u krvi i karotidne ateroskleroze su pokazale da je visok nivo CRP povezan sa povećanjem IMT, razvojem, napredovanjem i rupturom plaka, te posledičnim cerebrovaskularnim događajima (312-314). U studiji sa pacijentima koji su imali asimptomatsku karotidnu stenozu, povišen CRP je bio prediktor pojave cerebrovaskularnog događaja (314). I drugi autori su pokazali da su među pacijentima sa visokostepenom karotidnom stenozom, povišen CRP imali upravo simptomatski bolesnici (315). Stoga je zaključeno da je povišen CRP jedan od markera nestabilnosti plaka.

## 2. PREDMET I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Predmet ovog istraživanja bilo je ispitivanje povezanosti različitih karakteristika aterosklerotskih promena karotidnih arterija detektovanih ultrazvučnim pregledima sa prisustvom pojedinih kardiometaboličkih faktora rizika kod pacijenata sa nekardioembolijskim IMU u prednjem (karotidnom) slivu. Na osnovu tipa infarkta mozga formirane su dve grupe pacijenata: sa lakunarnim i sa teritorijalnim (nelakunarnim) infarktom mozga. Hipoteza je bila da je kod pacijenata sa teritorijalnim infarktom mozga, karotidna ateroskleroza (ateroskleroza velikih arterija) uzrok nastanka IMU, a da je kod pacijenata sa lakunarnim infarktom mozga, bolest malih krvnih sudova uzrok IMU. Prema tome, karotidna ateroskleroza je kod pacijenata sa teritorijalnim infarktom mozga bila simptomatska, a kod pacijenata sa lakunarnim infarktom mozga asimptomatska (ukoliko je postojala stenoza ACC i/ili ACI sa iste strane u odnosu na infarkt mozga).

Za potrebe istraživanja postavljeni su sledeći ciljevi:

- utvrditi razlike između aterosklerotskih promena karotidnih arterija kod pacijenata sa različitim tipom IMU,
- utvrditi razlike između prisustva kardiometaboličkih faktora rizika kod pacijenata sa različitim tipom IMU,
- utvrditi povezanost pojedinih kardiometaboličkih faktora rizika sa različitim ultrazvučnim karakteristikama aterosklerotskog plaka karotidnih arterija.

Shodno ovome razmatrane su kliničke i radiološke karakteristike pacijenata na osnovu kojih je određivan tip infarkta mozga, etiološki tip IMU, prisustvo FR kod pacijenata, različiti biohemijski parametri i nalazi ultrazvučnih pregleda karotidnih arterija.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. Subjekti istraživanja - pacijenti

U istraživanje je uključeno 120 pacijenata sa klinički prvim, nekardioembolijskim IMU u karotidnom slivu. Istraživanje je sprovedeno na Klinici za neurologiju i u Urgentom centru, Kliničkog Centra Vojvodine (KCV), Novi Sad, u periodu od septembra 2011. do aprila 2014. godine. Uključivani su samo hospitalizovani pacijenti. Pre uključivanja u istraživanje, ispitanici su najpre čitali i potom, ukoliko su bili saglasni, potpisivali tekst Informisanog pristanka. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom o etičkim principima istraživanja koja uključuju ljudske subjekte. Istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije KCV, Novi Sad.

Za sve pacijente su uzeti anamnestički podaci o IMU, prethodno verifikovanim FR i zabeleženi sa nalazima neurološkog i somatskog pregleda (merenje TA) u Istorijama bolesti. Svim pacijentima je pri prijemu rađen CT pregled mozga, EKG zapis i osnovne laboratorijske analize (diferencijalna krvna slika). Na osnovu ovih nalaza pacijenti su prema prethodno definisanim uključujućim i isključujućim kriterijumima razmatrani za uključivanje u istraživanje.

Uključujući kriterijumi su bili: 1) životna dob pacijenata od 40 do 80 godina; 2) klinički prvi IMU; 3) simptomi i znaci koji ukazuju na IMU u prednjem slivu; 4) nalaz CT pregleda mozga kojim se potvrđuje infarkt mozga u prednjem slivu, tj. kojim se isključuje druga etiologija; 5) korelacija kliničkog i radiološkog nalaza, 6) da je moguće da se unutar 48 sati od nastanka simptoma IMU uzme uzorak krvi za planirane analize i urade UZ pregledi; 7) saglasnost za istraživanje data od strane pacijenta ili nekog od članova porodice pacijenta (potpisivanjem Informisanog pristanka).

Isključujući kriterijumi su bili: 1) pacijenti mlađi od 40 i stariji od 80 godina; 2) ponovljeni ishemijski moždani udar; 3) simptomi koji su ukazivali na IMU u zadnjem slivu, kao što su vrtoglavica, mučnina, povraćanje, nestabilnost, otežano gutanje; 4) neurološki nalaz koji je ukazivao na IMU u zadnjem slivu, kao što je nistagmus, strabizam, ukršteni (alterni) sindromi, astazija/abazija; 5) registrovana fibrilacija pretkomora u EKG zapisu; 6) prisustvo drugih bolesti i stanja koja predisponiraju mogućnost kardioembolizacije, kao što su od ranije dijagnostikovana atrijalna fibrilacija, prisustvo srčanih mehaničkih zalizaka, raniji infarkt miokarda i sl.; 7) prethodna KEA; 8) prisustvo maligne bolesti; 9) prisustvo febrilnosti (telesna temperatura  $> 37^{\circ}\text{C}$ ) pri prijemu; 10) povišen broj leukocita u krvi ( $> 12 \times 10^6$ ) pri prijemu; 11) nemogućnost izvođenja ultrazvučnog pregleda, 12) odbijanje pacijenta da učestvuje u ispitivanju.

Nakon uključivanja pacijentima je u jutarnjim satima, pre jela, uziman uzorak krvi za analize. Ukoliko je do tada zabeležen porast TT ( $> 37^{\circ}\text{C}$ ), pacijenti su isključivani iz istraživanja. Ukoliko je u analizi istog uzorka krvi (iz kog su određivani i parametri od značaja za istraživanje) zabeležen povišen broj leukocita ( $> 12 \times 10^6$ ) ili ubrzana sedimentacija eritrocita ( $> 20$ ), pacijenti su takođe isključeni iz istraživanja. Ukoliko se, na osnovu

inicijalnog CT pregleda mozga, nije mogao jasno diferencirati tip infarkta, pacijentima je rađen i kontrolni CT pregled, a u zavisnosti od dalje kliničke potrebe, pacijentima je rađen i MRI mozga. Ukoliko je kontrolnim CT ili MRI pregledom dijagnostikovana druga priroda bolesti mozga ili infarkt u zadnjem slivu, pacijenti su isključivani iz istraživanja. Ukoliko je tokom daljeg ispitivanja verifikovan drugi etiološki mehanizam kao što je disekcija karotidne arterije, druga neaterosklerotska arteriopatija, postojanje perzistentnog foramena ovale, hematološki poremećaj i sl. pacijenti su isključivani iz istraživanja.

Na osnovu simptoma i kliničke slike zebeženih u Istorijama bolesti, te nalaza CT pregleda mozga, pacijenti su svrstavani u grupu sa lakunarnim i teritorijalnim (nelakunarnim) infarktom mozga.

### **3.2. Određivanje kardiometaboličkih faktora rizika**

Prisustvo HTA kao faktora rizika je definisano kao već registrovana i lečena arterijska hipertenzija na osnovu anamnestičkih podataka, odnosno kao izmerene vrednosti sistolnog pritiska  $\geq 140$  mmHg i dijastolnog pritiska,  $\geq 90$  mmHg, u više od dva odvojena merenja tokom hospitalizacije (105, 108). Posebno su beleženi pacijenti koji su već bili na terapiji antihipertenzivnim lekovima. Beležene su i prosečne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska koje su izmerene tokom hospitalizacije. Na osnovu tih vrednosti određivan je stadijum HTA prema preporukama nacionalnog i evropskog vodiča za hipertenziju: 0 – nema HTA; I stadijum - sistolni pritisak 140–159 mmHg i/ili dijastolni pritisak 90–99 mmHg, II stadijum - sistolni pritisak 160–179 mmHg i/ili dijastolni pritisak 100–109 mmHg; III stadijum - sistolni pritisak  $\geq 180$  mmHg i/ili dijastolni pritisak  $\geq 110$  mmHg (105, 108). Izračunavana je i vrednost srednjeg arterijskog pritiska (*mean arterials pressure* – MAP) prema formuli  $MAP = (\text{sistolni TA} + 2 \times \text{dijastolni TA}) / 3$  (106). Arterijski pritisak je meren metodom po Riva-Rocciju.

Prisustvo DM kao faktora rizika je definisano kao već registrovana i lečena šećerna bolest na osnovu anamnestičkih podataka, odnosno kao izmerene vrednosti glikemije našte  $\geq 7,0$  mmol/l i/ili HbA1c  $\geq 6,5\%$  (61, 122). Posebno su beleženi pacijenti koji su već bili na terapiji antidijabeticima. Beležene su posebno vrednosti glikemije i HbA1c. U odnosu na vrednosti HbA1c pacijenti su podeljeni u tri grupe: HbA1c  $\leq 5,6\%$ , HbA1c 5,7-6,4% i HbA1c  $\geq 6,5\%$  (122). Glikemija i nivo HbA1c određivani su standardnim biohemijskim metodama na analizatoru OLYMPUS, pomoću komercijalnih setova iste firme.

Prisustvo poremećaja metabolizma masti kao faktora rizika je definisano kao već registrovana i lečena hiperlipoproteinemija (HLP) na osnovu anamnestičkih podataka, odnosno kao dijagnostikovani određeni tip HLP, na osnovu analize lipidskog statusa (112, 137). Posebno su beleženi pacijenti koji su već bili na terapiji statinima. Beleženi su i tipovi HLP, kao i pojedinačne vrednosti nivoa ukupnog holesterola, LDL holesterola, HDL holesterola, nonHDL holesterola i triglicerida. Izračunavani su i analizirani i međusobni odnosi pojedinih frakcija (LDL/HDL, ukupni holesterol/HDL). Posebno je definisana

hiperholesterolemija, kao nivo ukupnog holesterola u krvi  $>5,2$  mmol/l. Beležene su i vrednosti ApoA-I, ApoB i Lp(a). Na osnovu dobijenih vrednosti pacijenti su svrstavani u grupe sa normalnim, patološkim i visoko rizičnim vrednostima što je definisano preporukama nacionalnog vodiča za lipidske poremećaje i preporukama međunarodnih vodiča za prevenciju vaskularnih KVB i CVB (61, 112, 137). Način grupisanja pacijenata je predstavljen u Tabeli 2. Vrednosti ukupnog holesterola, LDL, HDL, nonHDL holesterola i triglicerida određivane su standardnim biohemijskim metodama na aparatu OLIMPUS AU 400, uz korišćenje reagenasa firme BIOMERIEUX. Holesterol u HDL frakciji određivan je metodom precipitacije po Bursteinu i saradnicima. LDL holesterol je izračunavan po formuli Friedelwalda i saradnika. Serumske koncentracije ApoA-I, ApoB i Lp(a) određivane su imunoturbidimetrijskom metodom na aparatu OLIMPUS AU 400, korišćenjem komercijalnih testova (*Beckman Coulter* i *Sentinel*).

**Tabela 2** - Lipidski status u odraslih osoba sa poželjnim, patološkim i visoko-rizičnim vrednostima (137)

		Poželjne vrednosti	Patološke vrednosti	Visoko rizične vrednosti
<b>Ukupni holesterol</b>		$< 5,2$ mmol/l	5,2 – 6,19 mmol/l	$\geq 6,2$ mmol/l
<b>Trigliceridi</b>		$< 1,7$ mmol/l	1,7 – 2,29 mmol/l	$\geq 2,3$ mmol/l
<b>HDL holesterol</b>	<b>Muškarci</b> <b>Žene</b>	$\geq 1,4$ mmol/l $\geq 1,6$ mmol/l	1,01 – 1,3 mmol/l 1,31 – 1,5 mmol/l	$\leq 1,0$ mmol/l $\leq 1,3$ mmol/l
<b>LDL holesterol</b>		$< 3,4$ mmol/l	3,4 – 4,09 mmol/l	$\geq 4,1$ mmol/l
<b>non HDL holesterol</b>		$< 3,86$ mmol/l	3,87 – 4,3 mmol/l	$> 4,3$ mmol/l
<b>LDL/HDL index</b>		$< 3,0$	3,0 – 3,5	$> 3,5$
<b>Uk. hol./HDL index</b>		$< 4,5$	4,5 – 5,0	$> 5,0$
<b>Apo A-I</b>		1,2 – 2,23 g/l	$< 1,2$ g/l	/
<b>Apo B</b>		0,5 – 1,0 g/l	$> 1,0$ g/l	/
<b>ApoB/ApoA-I</b>		0,22 – 0,83	$> 0,83$	/
<b>Lp (a)</b>		0,0 – 0,3 g/l	$> 0,3$ g/l	/

Pušenje kao FR definisano je anamnestičkim podacima o aktivnom pušenju ili prestanku pušenja unutar poslednjih godinu dana (61).

Gojaznost kao FR je definisana kao  $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (61, 112). Beležene su posebno i vrednosti BMI, koji je izračunavan na osnovu sledeće formule:  $BMI(kg/m^2) = TM(kg)/TV^2(m)$ . Podaci o TM i TV su dobijani anamnestički.

Prisustvo metaboličkog sindroma kao FR je definisano prisustvom najmanje tri od sledećih pet kriterijuma: 1) prisustvo abdominalnog tipa gojaznosti; 2) vrednost triglicerida  $\geq 1,7$  mmol/l; 3) vrednost HDL holesterola  $< 1,03$  mmol/l za muškarce ili  $< 1,3$  mmol/l za žene; 4) vrednost krvnog pritiska  $\geq 130/85$  mmHg ili već lečena hipertenzija; 5) vrednost glikemije našte  $\geq 6,1$  mmol/l ili već lečena šećerna bolest (5, 180).

Hiperhomocisteinemija kao FR je definisana kao vrednost homocisteina  $>12 \mu\text{mol/l}$ , uz odsustvo sniženih vrednosti folne kiseline i vitamina B12 u serumu (61). Beležene su posebno i vrednosti homocisteina u serumu. Nivo homocisteina u krvi je određivan fluorescentnom polarizacionom imunoanalizom (FPIA) na aparatu AxSYM korišćenjem komercijalnih testova firme ABBOT.

Određivane su i beležene vrednosti hsCRP i fibrinogena. Prisustvo inflamacije kao FR je definisano kao vrednosti hsCRP  $>5 \text{ mg/l}$ . Visoko-senzitivni CRP određivan je kinetičkim ultravioletnim (UV) testom na aparatu AU 400 (Olimpus) uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača.

### **3.3. Određivanje ultrazvučnih karakteristika ateroskleroze karotidnih arterija**

Svim pacijentima je rađen duplex ultrazvučni pregled karotidnih arterija pomoću kolor duplex ultrazvučnih aparata: Aloka – ProSound ALPHA 10 ili Toshiba – Xario 100, linearnom sondom opsega frekvence od 5-13 MHz, po protokolu opisanom u uvodu. Merenje vrednosti karotidnog IMT i određivanje karotidnog plaka rađeno je prema preporukama Manhajmskog konsenzusa redefinisanim 2011. godine (236). Merene su vrednosti IMT na levoj i desnoj ACC i izračunavana i beležena prosečna vrednost. Kao pacijenti sa povišenim vrednostima IMT su označeni oni kod kojih je prosečna vrednost IMT  $\geq 1 \text{ mm}$ .

Plakom je okarakterisano fokalno zadebljanje IMT  $\geq 1,5 \text{ mm}$  ili  $>0,5 \text{ mm}$  u odnosu na okolni IMT. Morfologija plaka je procenjivana na osnovu uniformne ili različite ehogenosti, te su plakovi označeni kao homogeni ili heterogeni (316). Na osnovu ehogenosti plaka određivan je i sastav plaka, te su plakovi okarakterisani kao dominantno lipidni (tip 1 i tip 2 *Gray-Weale* skale) ili dominantno fibrozni (tip 3 i tip 4 *Gray-Weale* skale) (317). U zavisnosti od prisustva hiperehogenih površina u plaku i akustičke senke (kalcifikacije), plakovi su označeni kao kalcifikovani i nekalcifikovani (318). Površina plaka je definisana kao ravna ili neravna (i ulcerisana) (86). Ukoliko su se karakteristike plakova razlikovale na levoj i desnoj strani (karotidnoj arteriji) pripadnost grupi je određivana na osnovu simptomatske strane (ipsilateralna u odnosu na cerebralni infarkt) (86).

Stepen stenozе je određivan pomoću softverskog programa, poprečnim snimanjem na mestu najvećeg suženja površine poprečnog preseka (area stenoza) kao i merenjem maksimalnih brzina protoka krvi, a na osnovu izmerenih vrednosti pacijenti su podeljeni u grupe prema preporukama Drušva radiologa u ultrazvuku (266, 268) kako je navedeno u Tabeli 1. Beležene su i izmerene vrednosti stepena stenozе na obe ACC/ACI. Kod svih pacijenata kojima je pomoću KDU izmeren stepen stenozе  $>50\%$ , rađena je i dodatna angiografska metoda (CTA ili MRA). Ukoliko su se vrednosti stepena stenozе razlikovale za  $\geq 20\%$  pacijenti su isključivani iz istraživanja.

Detekcija MES rađena je TCD monitoringom pomoću ultrazvučnog aparata VIASIS Sonara Version 04 i DWL Multi-Dop T digital, 2MHz-im ultrazvučnim sondama. Prisustvo

MES određivano je prema preporukama Frankfurtskog konsenzusa za detekciju MES TCD-om (280). U zavisnosti od dobijenog nalaza nad ipsilateralnom ACM formirane su dve grupe pacijenata: MES pozitivni i MES negativni pacijenti (67).

### 3.4. Statistička analiza podataka

Upotrebom različitih pokazatelja deskriptivne statistike predstavljene su osnovne i demografske karakteristike ispitanika, prisustvo FR, prosečne vrednosti pojedinih kliničkih i biohemijskih parametara, prisustvo karotidnih plakova različitih ultrazvučnih karakteristika kao i stepen stenozе karotidne arterije u obe grupe pacijenata. Za opis distribucija mernih varijabli korišćene su aritmetička sredina, standardna greška aritmetičke sredine, standardna devijacija, varijansa, medijana, interkvartilni ospeg (raspon), raspon, skjunis i kurtosis. Za opis distribucija nominalnih (kategorijalnih varijabli) korišćene su tabele frekvencija i tabele kontingencija. Za proveru normalnosti distribucija mernih varijabli korišćeni su Kolmogorov-Smirnov test i Shapiro-Wilkov test. Varijable čija je distribucija odstupala od normalne, normalizovane su kako bi ispunile uslove statističkih postupaka, upotrebom Tukeyeve formule.

Potom su analizirane osnovne, demografske i razlike u prisustvu kardiometaboličkih FR i pojedinih njihovih pokazatelja, te razlike ultrazvučnih karakteristika ateroskleroze karotidnih arterija između pacijenata sa teritorijalnim (nelakunarnim) i lakunarnim infarktom. Za utvrđivanje razlika aritmetičkih sredina dvaju grupa korišćen je t-test za nezavisne uzorke. Za utvrđivanje značajnosti razlika između više aritmetičkih sredina (sa dve nezavisne varijable) korišćena je dvosmerna analiza varijanse (dvosmerna ANOVA), što je rađeno da bi se iskontrolisao uticaj pola. Rezultati su grafički predstavljeni dijagramima profila. Za utvrđivanje razlike u distribucijama dvaju ili više grupa sa nominalnim (kategorijalnim) varijablama korišćen je Pearsonov hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) test i Fisher-ov test egzaktnosti.

U drugom delu su ispitivane korelacije prisustva različitih FR i vrednosti pojedinih biohemijskih markera sa jedne strane i različitih ultrazvučnih karakteristika karotidnog plaka sa druge strane. Za utvrđivanje povezanosti između mernih varijabli, te mernih i binarnih (kategorijalnih) varijabli, korišćen je Pearsonov koeficijent produkt-moment korelacije  $r$ . Pearsonov koeficijent korelacije ima vrednosti od -1 do 1, a predznak označava smer korelacije. Za utvrđivanje povezanosti između nominalnih (kategorijalnih) varijabli korišćen je Kramerov koeficijent korelacije  $V$  (Cramerovo  $V$ ). Cramerovo  $V$  je namenjeno kategorijalnim varijablama i kreće se od 0 do 1, a smer korelacije se interpretira na osnovu pripadajućih tabela kontingencije. U slučaju da je korelacija bila značajna, njena visina je interpretirana na sledeći način:  $<0,30$  neznatna,  $0,30-0,50$  niska,  $0,51-0,80$  visoka,  $>0,80$  vrlo visoka.

U poslednjem delu su u cilju utvrđivanja povezanosti skupa prediktora (koji su bili merni ili kategorijalni) i definisanog kriterijuma kao ishoda rađene regresione analize. Faktori rizika (prediktori) su predstavljali nezavisne varijable, a ultrazvučne karakteristike plaka su



predstavljali zavisne varijable (ishod). Takođe je određivana i povezanost tipa IMU kao zavisne varijable sa FR i UZ karakteristikama karotidnog plaka kao nezavisnim varijablama. Regresija je rađena samo tamo gde je postojala statistički značajna korelacija prediktora i kriterijuma. Za utvrđivanje povezanosti skupa prediktora i dihotomnog kriterijuma (kao što je bio slučaj za morfologiju plaka, sastav plaka, površinu plaka, prisustvo kalcifikacije i tip IMU) korišćena je binarna logistička regresija, metodom *Forward stepwise* (korak po korak unapred) – *Wald*. Za procenu kvaliteta regresionog modela korišćeni su -2LL (-2 Log likelihood) i Nagelkerke  $R^2$  koeficijenti. Korišćenjem omnibus testova procenjavano je da li uvođenje novih prediktora u model statistički značajno poboljšava objašnjenje zavisne u odnosu na prethodni korak, što je izračunavano preko  $\chi^2$  testova. Značajnost prediktora određivana je na osnovu vrednosti koeficijenta B. Procena verovatnoće za određen ishod (OR – *odds-ratio*) određivana je na osnovu  $\text{Exp}(B)$ , na osnovu čega je određivan i 95% interval poverenja (95% CI – 95% *confidence intervals*).

Za utvrđivanje povezanosti skupa prediktora i kriterijuma koji je bio tipa merne varijable, (kao što su IMT i stepen stenozе) korišćena je višestruka linearna regresija, metodom ubacivanja varijabli po koracima (*Backward stepwise* – *Wald*). Pomoću koeficijenta višestruke korelacije – R i  $R^2$ , procenjivan je kvalitet modela. Metodom ANOVA, upotrebom F testa, proveravana je statistička značajnost regresionog modela. Za značaj predikcije korišćen je beta ( $\beta$ ) koeficijent i standardizovani  $\beta$  koeficijent.

Statističko testiranje postavljenih hipoteza obavljeno je dvostranim statističkim testovima sa nivoom značajnosti od 0,05 ( $p < 0,05$ ). Za statističku obradu svih podataka upotrebljeni su program Microsoft Office – Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) i statistički softver IBM SPSS Statistics, verzija 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Poređenje dve grupe pacijenata sa različitim tipom infarkta mozga

#### 4.1.1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata

U ispitivanje je uključeno 120 pacijenata sa klinički prvim, ishemijskim, nekardioembolijskim moždanim udarom u prednjem slivu, koji su u periodu od septembra 2011. do aprila 2014. godine hospitalizovani u KCV u Novom Sadu, na Klinici za neurologiju ili u Urgentnom centru. U odnosu na tip infarkta mozga, formirane su dve grupe od po 60 pacijenata koje se nisu statistički značajno razlikovale po starosti i polu. Prosečna starost svih ispitanika iznosila je 63,9 godina. U grupi pacijenata sa nelakunarnim infarktom mozga prosečna starost bila je 63,8 godina, a u grupi sa lakunarnim infarktom 64,1 godinu što nije bilo statistički značajno ( $t\text{-test}=0,198$ ;  $p=0,843$ ). Od ukupnog broja ispitanika, muškaraca je bilo 76 (63,3%), a žena 44 (36,7%). U grupi pacijenata sa teritorijalnim infarktom odnos muškaraca i žena je bio 41:19, a u grupi pacijenata sa lakunarnim infarktom 35:25 ( $\chi^2=0,897$ ;  $p=0,344$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3:** Demografske karakteristike pacijenata

	<b>Teritorijalni infarkt (n=60)</b>	<b>Lakunarni infarkt (n=60)</b>	<b>Statistički test</b>	<b>p</b>
<b>Životna dob (AS±SD)</b>	63,8±8,2 god.	64,1±8,4 god.	0,198	0,843
<b>Pol (muški)</b>	41 (68,3%)	35 (58,3%)	0,897	0,344

Legenda: AS – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, n – broj pacijenata u grupi

Na osnovu kliničkih karakteristika, pacijenti sa teritorijalnim infarktom mozga su imali teži neurološki deficit na prijemu. Prosečna vrednost NIHSS skora kod ovih pacijenata je bila 7,5, dok je kod pacijenata sa lakunarnim IMU prosečni NIHSS skor bio 5,6 ( $t\text{-test}=2,653$ ;  $p=0,009$ ). Prema OSCP klasifikaciji (38) među pacijentima sa teritorijalnim infarktom, njih 56 je imalo PACI tip infarkta, a 4 TACI tip, dok su svi pacijenti sa lakunarnim IMU imali LACI tip infarkta. Na osnovu TOAST klasifikacije (35) među pacijentima sa teritorijalnim infarktom 55 pacijenata je pripadalo tipu IMU uzrokovanog aterosklerozom velikih (u ovom slučaju karotidnih) arterija, a 5 pacijenata neodređenom tipu (stenoza manja od 50%). U grupi pacijenata sa lakunarnim infarktom njih 50 je pripadalo tipu IMU usled bolesti malih krvnih sudova, a njih 10 neodređenom tipu IMU (Tabela 4).

**Tabela 4:** Kliničke karakteristike ishemijskog moždanog udara kod pacijenata

	Teritorijalni infarkt (n=60)	Lakunarni infarkt (n=60)	Statistički test	p
<b>NIHSS skor</b>	7,5 ± 4,6	5,6 ± 3,1	2,653	0,009
<b>OSCP klasifikacija</b>	PACI – 56 (93,3%) TACI – 4 (6,7%)	LACI – 60 (100%)	2,328	0,127
<b>TOAST klasifikacija</b>	AVA – 55 (91,7%) Neodređen – 5 (8,3%)	BMKS – 50 (83,3%) Neodređen – 10 (16,7%)	1,219	0,269

Legenda: NIHSS – (*national institute of health stroke scale*) skala za procenu težine IMU; OSCP – *Oxfordshire Community Stroke Project* (38) – klasifikacija tipa infarkta mozga zasnovana na kliničkoj slici i vaskularnoj teritoriji infarkta; TOAST – *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (35) – klasifikacija tipa IMU zasnovana na mehanizmu nastanka IMU. PACI – *partial anterior circulation infarct*. TACI – *total anterior circulation infarct*. LACI – *lacunar infarct*. AVKS – ateroskleroza velikih arterija. BMKS – bolest malih krvnih sudova. n – broj pacijenata.

#### 4.1.2. Kardiometabolički faktori rizika

##### Arterijska hipertenzija

Arterijsku hipertenziju kao FR imalo je ukupno 110 (91,7%) pacijenata, a 72,7% njih je već bilo lečeno zbog HTA pre pojave IMU. U grupi pacijenata sa teritorijalnim infarktom HTA je imalo 85% pacijenata, a u grupi sa lakunarnim infarktom 98,3% pacijenata, što je bilo statistički značajno ( $\chi^2=5,345$ ;  $p=0,021$ ). Grupe se nisu značajno razlikovale po zastupljenosti prethodno lečenih pacijenata (70,6% prethodno lečenih hipertoničara u grupi pacijenata sa teritorijalnim infarktom i 74,6% u grupi pacijenata sa lakunarnim infarktom). Prosečna vrednost sistolnog pritiska kod pacijenata sa teritorijalnim infarktom bila je 155,5 mmHg, a dijastolnog 88,3 mmHg, dok je kod pacijenata sa lakunarnim infarktom prosečna vrednost sistolnog pritiska bila 157 mmHg, a dijastolnog 88,3 mmHg. Ni po ovim parametrima grupe se nisu statistički značajno razlikovale. Grupe se nisu statistički značajno razlikovale ni prema stadijumu HTA (Tabela 5).

**Tabela 5:** Kliničke karakteristike arterijske hipertenzije kod pacijenata

		Svi pacijenti (n=120)	Teritorijalni infarkt (n=60)	Lakunarni infarkt (n=60)	Statistički test	P
<b>HTA kao FR</b>		110 (91,7%)	51 (85,0%)	59 (98,3%)	5,345	<b>0,021</b>
<b>Prethodna Th</b>		80/110 (72,7%)	36/51 (70,6%)	44/59 (74,6%)	0,064	0,799
<b>Sistolni TA* (AS±SD)</b>		156,3±20,8 mmHg	155,5±22,3 mmHg	157,0±19,3 mmHg	-0,394	0,695
<b>Dijastolni TA* (AS±SD)</b>		88,3±10,1 mmHg	88,3±10,9 mmHg	88,3±9,2 mmHg	0,450	0,964
<b>Stadijum HTA</b>	<b>0</b>	48 (40%)	26 (43,3%)	22 (36,7%)	1,032	0,794
	<b>I</b>	45 (37,5%)	20 (33,3%)	25 (41,7%)		
	<b>II</b>	20 (16,7%)	10 (16,7%)	10 (16,7%)		
	<b>III</b>	7 (5,8%)	4 (6,7%)	3 (5%)		

Legenda: HTA – arterijska hipertenzija, FR – faktor rizika, TA – arterijski pritisak, AS – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, n – broj pacijenata. \* - varijable čije su vrednosti normalizovane.

## Šećerna bolest

Prisustvo dijabetesa kao FR zabeleženo je kod 36,7% svih pacijenata, od kojih je 72,7% već koristilo antidijabetesnu terapiju. Zastupljenost DM kao FR u grupi pacijenata sa teritorijalnim infarktom bila je 31,7%, a u grupi sa lakunarnim infarktom 41,7%, što nije bilo statistički značajno. Grupe se nisu statistički značajno razlikovale ni po broju prethodno lečenih dijabetičara (63,2% u grupi sa teritorijalnim infarktom, naspram 80% u grupi sa lakunarnim infarktom). Prosečna vrednost glikemije je bila 6,79 mmol/l u grupi pacijenata sa teritorijalnim infarktom, a 6,87 mmol/l u grupi pacijenata sa lakunarnim infarktom. Prosečna vrednost HbA1c je bila 6,3 % u grupi pacijenata sa teritorijalnim, a 6,44 % u grupi pacijenata sa lakunarnim infarktom. Ni po ova dva biohemijska parametra grupe se nisu statistički značajno razlikovale (Tabela 6).

**Tabela 6:** Kliničke karakteristike šećerne bolesti kod pacijenata

		Svi pacijenti (n=120)	Teritorijalni infarkt (n=60)	Lakunarni infarkt (n=60)	Statistički test	P
<b>DM kao FR</b>		44 (36,7%)	19 (31,7%)	25 (41,7%)	0,897	0,344
<b>Prethodna Th</b>		32/44 (72,7%)	12/19 (63,2%)	20/25 (80,0%)	0,812	0,368
<b>Glikemija* (AS±SD)</b>		6,8±2,3 mmol/l	6,8±2,2 mmol/l	6,9±2,4 mmol/l	0,189	0,850
<b>HbA1c (AS±SD)</b>		6,4±1,6 %	6,3±1,6 %	6,4±1,5 %	0,491	0,624
<b>HbA1c</b>	<5,6 %	51 (42,5%)	26 (43,3%)	25 (41,7%)	0,394	0,821
	5,6-6,4 %	34 (28,3%)	18 (30,0%)	16 (26,7%)		
	≥6,5 %	35 (29,2%)	16 (26,7%)	19 (31,7%)		

Legenda: DM – dijabetes mellitus, FR – faktor rizika, Th – terapija, AS – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, HbA1c – glikolizirani hemoglobin A1c, n- broj pacijenata. \* - varijable čije su vrednosti normalizovane.

## Poremećaj metabolizma masti

Kod 47 pacijenata (78,3%) sa teritorijalnim infarktom i kod 48 pacijenata (80%) sa lakunarnim infarktom je zabeležena HLP kao FR, po čemu se grupe nisu statistički značajno razlikovale. Samo 14,9% pacijenata u grupi sa teritorijalnim infarktom i 20,8% pacijenata u grupi sa lakunarnim infarktom je pre pojave IMU bilo na terapiji statinima, što nije bila statistički značajna razlika. Hiperholesterolemija (ukupni holesterol >5,2 mmol/l) je verifikovana kod 60% pacijenata sa teritorijalnim infarktom i 68,3% pacijenata sa lakunarnim infarktom mozga, što nije imalo statistički značaj. Grupe se nisu statistički značajno razlikovale ni po tipu HLP. Najučestaliji tip HLP bio je tip IIb, a imalo ga je 36,7% pacijenata sa teritorijalnim IMU i 46,7% sa lakunarnim IMU, što nije bilo statistički značajno različito. Grupe se nisu statistički značajno razlikovale ni po prosečnim vrednostima ukupnog, LDL, HDL i nonHDL holesterola. Prosečna vrednost ukupnog holesterola u grupi sa teritorijalnim infarktom bila je 6,0 mmol/l, a u grupi sa lakunarnim 5,9 mmol/l. Prosečna vrednost LDL holesterola u grupi sa teritorijalnim infarktom bila je 3,8 mmol/l, a u grupi sa lakunarnim infarktom 3,9 mmol/l. Prosečna vrednost HDL holesterola u obe grupe pacijenata bila je 1,1 mmol/l. Prosečna vrednost nonHDL holesterola je bila 4,9 mmol/l u grupi pacijenata sa

teritorijalnim, a 4,8 mmol/l u grupi pacijenata sa lakunarnim infarktom. Iako je prosečna vrednost triglicerida bila viša u grupi pacijenata sa teritorijalnim infarktom (2,3 mmol/), nego u grupi pacijenata sa lakunarnim infarktom (1,9 mmol/l) ni ta razlika nije bila statistički značajna. I vrednosti ApoA-I, ApoB i Lp(a) nisu bile statistički značajno različite među dve grupe pacijenata. Pacijenti sa teritorijalnim infarktom imali su prosečnu vrednost apolipoproteina A-I 1,23 g/l, a pacijenti sa lakunarnim infarktom 1,27 g/l. Prosečna vrednost apolipoproteina B je bila 1,19 g/l među pacijentima sa teritorijalnim infarktom, a 1,17 g/l među pacijentima sa lakunarnim infarktom. Prosečni nivo Lp(a) je bio 0,36 g/l kod pacijenata sa teritorijalnim i 0,34 g/l kod pacijenata sa lakunarnim infarktom mozga. Grupe se nisu statistički značajno razlikovale ni u prosečnim vrednostima odnosa LDL/HDL (3,7 u grupi sa teritorijalnim infarktom, naspram 3,6 u grupi sa lakunarnim infarktom), a ni u prosečnim vrednostima odnosa ApoB/ApoA-I (0,99 kod pacijenata sa nelakunarnim IMU, naspram 0,97 kod pacijenata sa lakunarnim IMU). Ni procenat pacijenata sa visokorizičnim vrednostima ukupnog, LDL, HDL i nonHDL holesterola se nije statistički značajno razlikovao između dve grupe pacijenata (Tabela 7).

**Tabela 7:** Kliničke karakteristike poremećaja metabolizma masti kod pacijenata

		<b>Svi pacijenti (n=120)</b>	<b>Teritorijalni infarkt (n=60)</b>	<b>Lakunarni infarkt (n=60)</b>	<b>Statistički test</b>	<b>P</b>
<b>HLP kao FR - n(%)</b>		95 (79,2%)	47 (78,3%)	48 (80%)	0,000	1,000
<b>Prethodna Th - n(%)</b>		17/95 (17,9%)	7/47 (14,9%)	10/48 (20,8%)	0,238	0,626
<b>Tip HLP</b>	<b>Nema</b>	32 (26,7%)	16 (26,7%)	16 (26,7%)	3,030	0,387
	<b>II a</b>	27 (22,5%)	14 (23,3%)	13 (21,7%)		
	<b>II b</b>	50 (41,7%)	22 (36,7%)	28 (46,7%)		
	<b>IV</b>	11 (9,2%)	8 (13,3%)	3 (5%)		
<b>Hiperholesterolemija (ukupni holesterol &gt;5,2mmol/l)</b>		77 (64,2%)	36 (60%)	41 (68,3%)	0,579	0,446
<b>Uk. Holesterol* (AS±SD)</b>		5,9±1,7 mmol/l	6,0±2,0 mmol/l	5,9±1,3 mmol/l	0,311	0,756
<b>Uk. holesterol (mmol/l)</b>	<b>&lt;5,2 mmol/l</b>	43 (35,8%)	24 (40%)	19 (31,7%)	2,476	0,290
	<b>5,2-6,2 mmol/l</b>	27 (22,5%)	10 (16,7%)	17 (28,3%)		
	<b>&gt;6,2 mmol/l</b>	50 (41,7%)	26 (43,3%)	24 (40%)		
<b>LDL holesterol (AS±SD)</b>		3,8±1,2 mmol/l	3,8±1,2 mmol/l	3,9±1,1 mmol/l	-0,638	0,525
<b>LDL holesterol (mmol/l)</b>	<b>&lt;3,4 mmol/l</b>	43 (35,8%)	27 (45%)	16 (26,7%)	5,690	0,058
	<b>3,4-4,1 mmol/l</b>	29 (24,2%)	10 (16,7%)	19 (31,7%)		
	<b>&gt;4,1 mmol/l</b>	48 (40%)	23 (38,3%)	25 (41,7%)		
<b>HDL holesterol* (AS±SD)</b>		1,1±0,3	1,06±0,25	1,12±0,27	-1,275	0,205
<b>HDL holesterol (mmol/l)</b>	<b>&gt;1,4M i 1,6Ž</b>	12 (10%)	5 (8,3%)	7 (11,7%)	0,429	0,807
	<b>1-1,3M i 1,3-1,5Ž</b>	42 (35%)	22 (36,7%)	20 (33,3%)		
	<b>&lt;1M i 1,3Ž</b>	66(55%)	33 (55%)	33 (55%)		
<b>LDL/HDL (AS±SD)</b>		3,6±1,2	3,7±1,3	3,6±1,1	0,379	0,706
<b>LDL/HDL</b>	<b>&lt;3,0</b>	37 (30,8%)	19 (31,7%)	18 (30%)	0,137	0,934
	<b>3,0-3,5</b>	23 (19,2%)	12 (20%)	11 (18,3%)		
	<b>&gt;3,5</b>	60 (50%)	29 (48,3%)	31 (51,7%)		
<b>Non HDL holesterol* (AS±SD)</b>		4,8±1,6 mmol/l	4,9±2,0 mmol/l	4,8±1,2 mmol/l	0,517	0,606
<b>Trigliceridi* (AS±SD)</b>		2,1±1,8 mmol/l	2,3±2,3 mmol/l	1,9±1,0 mmol/l	1,232	0,222
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	<b>&lt;1,7</b>	60 (50%)	30 (50%)	30 (50%)	0,069	0,966
	<b>1,7-2,2</b>	25 (20,8%)	13 (21,7%)	12 (20%)		
	<b>≥2,3</b>	35 (29,2%)	17 (28,3%)	18 (30%)		
<b>Apo A-I (AS±SD)</b>		1,25±0,23 g/l	1,23±0,25 g/l	1,27±0,21 g/l	-0,891	0,375
<b>Snižen Apo A-I</b>		47 (39,2%)	24 (40%)	23 (38,3%)	0,000	1,000
<b>Apo B (AS±SD)</b>		1,18±0,29g/l	1,19±0,31 g/l	1,17±0,29 g/l	0,303	0,763
<b>Povišen Apo B</b>		95 (79,2%)	41 (68,3%)	44 (73,3%)	0,161	0,688
<b>ApoB/ApoA-I (AS±SD)</b>		0,96±0,27	0,99±0,27	0,93±0,26	1,095	0,276
<b>Povišen odnos ApoB/ApoA-I</b>		84 (70%)	45 (75%)	39 (65%)	0,992	0,319
<b>Lp(a)* (AS±SD)</b>		0,35±0,36 g/l	0,36±0,33 g/l	0,34±0,40 g/l	0,180	0,857
<b>Povišen Lp(a)</b>		50 (41,7%)	26 (43,3%)	24 (40%)	0,034	0,853

Legenda: HLP – hiperlipoproteinemija, FR – faktor rizika, n – broj pacijenata, Th – terapija, AS – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, LDL – lipoprotein niske gustine (*low density lipoprotein*), HDL – lipoprotein visoke gustine (*high density lipoprotein*), Apo – apolipoprotein, Lp(a) – lipoprotein a. \* - varijable čije su vrednosti normalizovane.

### ***Pušenje, gojaznost, homocistein i inflamacija***

Više od polovina ispitanika (54,2%), bili su pušači. Među pacijentima sa teritorijalnim infarktom bilo je više pušača (61,7%), nego među pacijentima sa lakunarnim infarktom (46,7%), ali ta razlika nije bila statistički značajna.

Prosečna vrednost BMI bila je statistički značajno niža među pacijentima sa teritorijalnim infarktom nego među pacijentima sa lakunarnim infarktom (25,9 kg/m<sup>2</sup>, naspram 27,6 kg/m<sup>2</sup>; p=0,029). Ipak, po zastupljenosti gojaznih pacijenata (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) grupe se nisu statistički značajno razlikovale (15% gojaznih je bilo u grupi sa teritorijalnim infarktom, naspram 25% u grupi sa lakunarnim infarktom).

Prisustvo metaboličkog sindroma kao FR, je bilo prisutno kod 46,7% pacijenata sa teritorijalnim i 41,7% pacijenata sa lakunarnim infarktom mozga, što nije predstavljalo statistički značajnu razliku.

Grupe se nisu statistički značajno razlikovale prema prosečnim vrednostima homocisteina u serumu (12,5 µmol/l među pacijentima sa teritorijalnim infarktom, naspram 12,2 µmol/l među pacijentima sa lakunarnim infarktom), kao ni prema broju pacijenata sa hiperhomocisteinijom (homocistein >12 µmol/l). Ovakvih pacijenata bilo je 51,7% u grupi sa teritorijalnim infarktom i 50% u grupi sa lakunarnim infarktom mozga.

Prisustvo inflamacije (hsCRP >5 mg/l) bilo je statistički značajno zastupljenije među pacijentima sa teritorijalnim, nego sa lakunarnim infarktom (66,7% pacijenata u grupi sa teritorijalnim, naspram, 35% pacijenata u grupi sa lakunarnim infarktom mozga; p=0,001). Prosečna vrednost hsCRP u grupi pacijenata sa teritorijalnim infarktom bila je 16,4 mg/l, a među pacijentima sa lakunarnim infarktom 6,8 mg/l i ova razlika je takođe bila statistički značajna (p=0,001). Podaci o pušenju, gojaznosti, metaboličkom sindromu, homocisteinu i inflamaciji su predstavljeni u Tabeli 8.

**Tabela 8:** Kliničke karakteristike ostalih faktora rizika kod pacijenata

	Svi pacijenti (n=120)	Teritorijalni infarkt (n=60)	Lakunarni infarkt (n=60)	Statistički test	P
<b>Pušenje</b>	65 (54,2%)	37 (61,7%)	28 (46,7%)	2,148	0,143
<b>Gojaznost</b>	24 (20%)	9 (15%)	15 (25%)	1,302	0,254
<b>BMI (AS±SD)</b>	26,8±4,5 kg/m <sup>2</sup>	25,9±4,4 kg/m <sup>2</sup>	27,6±4,4 kg/m <sup>2</sup>	-2,211	<b>0,029</b>
<b>Metabolički sindrom</b>	53 (44,2%)	28 (46,7%)	25 (41,7%)	0,135	0,713
<b>Hiperhomociteinemija</b>	61 (50,8%)	31 (51,7%)	30 (50%)	0,000	1,000
<b>Homocisteinemija* (AS±SD)</b>	12,3±3,6 µmol/l	12,5±3,8 µmol/l	12,2±3,5 µmol/l	0,441	0,660
<b>hsCRP (AS±SD)</b>	11,5±16,3 mg/l	16,4±20,4 mg/l	6,8±8,9 mg/l	3,362	<b>0,001</b>
<b>Prisustvo inflamacije (hsCRP &gt;5 mg/l)</b>	61 (50,8%)	40 (66,7%)	21 (35%)	10,803	<b>0,001</b>

Legenda: BMI – indeks telesne mase (mody mass index), AS – aritmetička sredina, SD – standardan devijacija, hsCRP – visokosenzitivni (*high sensitive*) C reaktivni protein. \* - varijable čije su vrednosti normalizovane

#### 4.1.3. Ultrazvučne karakteristike ateroskleroze karotidnih arterija

U grupi pacijenata sa teritorijalnim infarktom mozga, bilo je statistički značajno više pacijenata sa signifikantnom (≥70%) stenozom ipsilateralne (simptomatske) ACI, nego u

grupi pacijenata sa lakunarnim infarktom (76,7% naspram 8,3%;  $p=0,0001$ ). Stenozu kontralateralne (asimptomatske) ACI >50% imalo je 40% pacijenata u grupi sa teritorijalnim infarktom i 15% pacijenata u grupi sa lakunarnim infarktom, što je bilo statistički značajno ( $p=0,004$ ). Prosečna vrednost stepena stenozе simptomatske ACI bila je statistički značajno viša u grupi pacijenata sa teritorijalnim, nego sa lakunarnim infarktom (79,7% naspram 33,2%;  $p=0,0001$ ), kao i prosečna vrednost asimptomatske ACI (43,2% u grupi pacijenata sa teritorijalnim infarktom, naspram 25,7% u grupi pacijenata sa lakunarnim infarktom;  $p=0,0001$ ). Podaci o stepenu karotidne stenozе prikazani su u Tabeli 9.

**Tabela 9:** Prisustvo karotidne stenozе kod pacijenata

		Svi pacijenti (n=120)	Teritorijalni infarkt (n=60)	Lakunarni infarkt (n=60)	Statistički test	P
<b>Stepen stenozе simptomatske ACI* (AS±SD)</b>		56,4±31,1%	79,7±17,3 %	33,2±23,9 %	12,216	<b>0,000</b>
<b>Stepen stenozе simptomatske ACI</b>	<b>Bez stenozе &lt; 50</b>	15 (12,5%)	0 (0%)	15 (25%)	70,453	<b>0,000</b>
	<b>51-70</b>	38 (31,7%)	5 (8,3%)	33 (55%)		
	<b>70-90</b>	16 (13,3%)	9 (15%)	7 (11,7%)		
	<b>Subokluzija</b>	28 (23,3%)	23 (38,3%)	5 (8,3%)		
	<b>Okluzija</b>	13 (10,8%)	13 (21,7%)	0 (0%)		
<b>Stepen stenozе asimptomatske ACI* (AS±SD)</b>		34,5±25,4 %	43,2±24,4 %	27,7±23,6 %	3,997	<b>0,000</b>
<b>Stepen stenozе simptomatske ACI</b>	<b>Bez stenozе &lt; 50</b>	43 (35,8%)	14 (23,3%)	29 (48,3%)	13,366	<b>0,009</b>
	<b>51-70</b>	44 (36,7%)	22 (36,7%)	22 (36,7%)		
	<b>70-90</b>	20 (16,7%)	13 (21,7%)	7 (11,7%)		
	<b>Subokluzija</b>	12 (10%)	10 (16,7%)	2 (3,3%)		
	<b>Okluzija</b>	1 (0,8%)	1 (1,7%)	0 (0 %)		
		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		

Legenda: ACI – unutrašnja karotidna arterija (*a. carotis interna*), AS – aritmetička sredina, SD – standardan devijacija, n- broj pacijenata.

\* - varijable čije su vrednosti normalizovane

Prosečne vrednosti IMT nisu bile značajno različite između dve grupe pacijenata (1,11 mm kod pacijenata sa teritorijalnim i 1,10 mm kod pacijenata sa lakunarnim infarktom mozga). Ni broj pacijenata koji su imali  $IMT \geq 1$  mm se nije značajno razlikovao među pacijentima sa teritorijalnim i lakunarnim infarktom (73,3% pacijenata sa teritorijalnim infarktom je imalo  $IMT \geq 1$  mm, naspram 71,7% pacijenata u grupi sa lakunarnim infarktom).

Kod 73,3% pacijenata sa teritorijalnim infarktom detektovano je prisustvo heterogenog karotidnog plaka, za razliku od 35% u grupi sa lakunarnim infarktom, što je bila statistički značajna razlika ( $p<0,001$ ). Prisustvo dominantno lipidnog (hipoehogenog) plaka zabeleženo je kod statistički značajno većeg broja pacijenata sa teritorijalnim, nego sa lakunarnim infarktom mozga (51,7% naspram 16,7%;  $p<0,001$ ). Prisustvo kalcifikacije u plaku zabeleženo je kod 46,7% pacijenata sa teritorijalnim infarktom i 26,7% pacijenata sa lakunarnim infarktom, što je bilo statistički značajno ( $p=0,037$ ). Neravna površina karotidnog



plaka registrovana je kod 81,7% pacijenata sa teritorijalnim i 21,7% pacijenata sa lakunarnim infarktom mozga što je takođe bilo statistički značajno ( $p < 0,001$ ).

Mikroembolijski signali su detektovani kod 30% pacijenata sa teritorijalnim i 10% pacijenata sa lakunarnim IMU i ta razlika je bila statistički značajna ( $p = 0,012$ ). Ultrazvučne karakteristike karotidnog plaka, vrednosti IMT i nalazi detekcije MES prikazani su u Tabeli 10.

**Tabela 10:** Ultrazvučne karakteristike karotidne ateroskleroze kod pacijenata

	Svi pacijenti (n=120)	Teritorijalni infarkt (n=60)	Lakunarni infarkt (n=60)	Statistički test	p
IMT* (AS±SD)	1,11±0,22 mm	1,11±0,22 mm	1,10±0,21 mm	0,219	0,827
IMT ≥1 mm	87 (72,5%)	44 (73,3%)	43 (71,7%)	0,000	1,000
Morfologija plaka (heterogen plak)	65 (54,2%)	44 (73,3%)	21 (35%)	16,246	<b>0,000</b>
Sastav plaka (hipoehogen plak)	41 (34,2%)	31 (51,7%)	10 (16,7%)	14,819	<b>0,000</b>
Prisustvo kalcifikacije u plaku	44 (36,7%)	28 (46,7%)	16 (26,7%)	4,342	<b>0,037</b>
Površina plaka (neravna)	62 (51,7%)	49 (81,7%)	13 (21,7%)	40,879	<b>0,000</b>
MES pozitivni	24 (20%)	18 (30%)	6 (10%)	6,302	<b>0,012</b>

Legenda: IMT – intima-medijalno zadebljanje (*intima-media thickness*), MES – mikroembolusni signali, AS – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, n- broj pacijenata. \* - varijable čije su vrednosti normalizovane.

U cilju utvrđivanja povezanosti tipa infarkta mozga, sa jedne strane i FR, različitih biohemijskih parametara, UZ karakteristika karotidnog plaka i stepena stenoza sa druge strane načinjena je binarna logistička regresija. Varijable uključene u analizu bile su: starost, pol, prisustvo HTA, stadijum HTA, prisustvo DM, HbA1c, prisustvo HLP, ukupni holesterol, LDL holesterol, HDL holesterol, odnos LDL/HDL, trigliceridi, ApoA-I, Apo B, odnos ApoB/ApoA-I, Lp(a), pušenje, gojaznost, metabolički sindrom, hiperhomocisteinemija, hsCRP, stepen stenozе ACI, morfologija plaka, sastav plaka, površina plaka i prisustvo MES. Model je bio statistički značajan ( $\chi^2 = 6,727$ ;  $p = 0,009$ ) i objašnjavao je oko 71,4% variranja zavisne varijable (Nagelkerke  $R^2 = 0,714$ ), a poboljšavao je mogućnost predikcije za 37,5%. Kao značajni i nezavisni prediktori tipa IMU pokazali su se samo stepen stenozе simptomske ACI ( $B = 2,960$ ;  $p < 0,001$ ) i površina karotidnog plaka ( $B = 1,529$ ;  $p = 0,01$ ). Povećanjem stepena stenozе simptomske ACI za oko 10%, povećavala se šansa da pacijent ima teritorijalni infarkt mozga približno za oko 6 puta ( $OR = 19,305$ ; 95% CI = 5,702-65,357; SD za stepen stenozе simptomske ACI za ceo uzorak 31,2%). Pacijenti sa neravnom površinom plaka imali su oko 4,5 puta veću šansu za pojavu teritorijalnog infarkta ( $OR = 4,612$ ; 95% CI = 1,434-14,837).

#### **4.2. Povezanost kardiometaboličkih faktora rizika i ultrazvučnih karakteristika ateroskleroze karotidnih arterija**

U ovom delu ispitivane su korelacije različitih ultrazvučnih karakteristika karotidne ateroskleroze sa jedne strane i prisustva različitih FR i različitih biohemijskih parametara sa druge strane. Sve korelacije su prikazane u Tabelama 11 i 12. U Tabeli 11 prikazane su korelacije UZ karakteristika karotidne ateroskleroze sa različitim parametrima FR koji su bili predstavljeni mernim varijablama. Za određivanje ove povezanosti korišćen je Pearsonov koeficijent korelacije – r, čije su vrednosti prikazane u Tabeli 11. U Tabeli 12 su prikazane korelacije UZ karakteristika karotidne ateroskleroze sa različitim parametrima FR koji su bili predstavljeni kategorijalnim varijablama. Za utvrđivanje ovih korelacije korišćen je Kramerov koeficijent V (Cramerovo V), čije su vrednosti prikazane u Tabeli 12.

Sa povišenim vrednostima IMT su statistički značajno korelirali: starija životna dob pacijenata, prisustvo DM kao FR, niže vrednosti HDL holesterola, više vrednosti odnosa LDL/HDL holesterol, niže vrednosti ApoA-I, više vrednosti odnosa ApoB/ApoA-I i prisustvo metaboličkog sindroma kao FR. Korelacija IMT i godina starosti je bila pozitivna, tj. stariji pacijenti su imali statistički značajno više vrednosti IMT ( $r=0,279$ ;  $p=0,002$ ). Pacijenti koji su imali DM kao FR, imali su statistički značajno više vrednosti IMT u odnosu na pacijente koji nisu imali DM (Cramerovo  $V=0,236$ ;  $p=0,010$ ). Korelacija vrednosti HDL holesterola i IMT je bila negativna, odnosno pacijenti sa nižim vrednostima HDL holesterola su imali statistički značajno više vrednosti IMT ( $r=-0,254$ ;  $p=0,005$ ). Pacijenti sa višim vrednostima odnosa LDL/HDL holesterola imali su i statistički značajno više vrednosti IMT ( $r=0,306$ ;  $p=0,001$ ). Pacijenti sa nižim vrednostima ApoA-I su imali statistički značajno više vrednosti IMT ( $r=-0,386$ ;  $p<0,001$ ), dok su pacijenti sa višim vrednostima odnosa ApoB/ApoA-I imali statistički značajno više vrednosti IMT ( $r=0,359$ ;  $p<0,001$ ). Vrednosti IMT su bile statistički značajno više kod pacijenata koji su ispunjavali kriterijume za dijagnozu metaboličkog sindroma nego kod onih koji nisu (Cramerovo  $V=0,247$ ;  $p=0,007$ ).

Prisustvo heterogenog plaka je statistički značajno koreliralo sa povišenim vrednostima ApoB, povišenim vrednostima odnosa ApoB/ApoA-I, prisustvom metaboličkog sindroma kao FR i sa povišenim vrednostima hsCRP. Pacijenti sa heterogenim plakovima imali su statistički značajno više vrednosti ApoB u odnosu na pacijente sa homogenim plakovima ( $r=0,207$ ;  $p=0,02$ ), a takođe i statistički značajno više vrednosti odnosa ApoB/ApoA-I ( $r=0,213$ ;  $p=0,024$ ). Među pacijentima sa heterogenim plakom je bilo statistički značajno više pacijenata sa metaboličkim sindromom, nego među pacijentima sa homogenim plakom (Cramerovo  $V=0,246$ ;  $p=0,007$ ). Među pacijentima sa heterogenim plakom bilo je statistički značajno više pacijenata koji su imali povišene vrednosti hsCRP ( $>5\text{mg/l}$ ), nego među pacijentima sa homogenim plakom (Cramerovo  $V=0,266$ ;  $p=0,004$ ).

Statistički značajne korelacije prisustva dominantno hipoehogenog (lipidnog) plaka bile su sa: povišenim vrednostima sistolnog TA, prisustvom DM kao FR, povišenim vrednostima glikemije i HbA1c, prisustvom HLP kao FR, povišenim vrednostima ukupnog, LDL i nonHDL holesterola, povišenim vrednostima triglicerida, povišenim vrednostima ApoB i odnosa ApoB/ApoA-I, prisustvom metaboličkog sindroma kao FR i povišenim

vrednostima hsCRP. Pacijenti kod kojih je detektovan hipoehogen plak imali su statistički značajno više vrednosti sistolnog TA ( $r=0,180$ ;  $p=0,049$ ). Među pacijentima koji su imali hipoehogen plak bila je statistički značajno veća učestalost DM kao FR (Cramerovo  $V=0,254$ ;  $p=0,005$ ), a takođe su statistički značajno više bile vrednosti glikemije ( $r=0,257$ ;  $p=0,005$ ) i vrednosti HbA1c (Cramerovo  $V=0,246$ ;  $p=0,027$ ), nego kod pacijenata koji su imali dominantno izoehogen plak. Hiperlipoproteinemija kao FR bila je statistički značajno zastupljenija među pacijentima sa hipoehogenim plakom, nego među pacijentima koji nisu imali lipidni plak (Cramerovo  $V=0,240$ ;  $p=0,009$ ). Pacijenti kod kojih je detektovan dominantno lipidni plak, imali su statistički značajno više vrednosti ukupnog holesterola ( $r=0,341$ ;  $p<0,001$ ), LDL holesterola ( $r=0,261$ ;  $p=0,004$ ), nonHDL holesterola ( $r=0,376$ ;  $p<0,001$ ) i triglicerida ( $r=0,258$ ;  $p=0,005$ ), nego pacijenti koji nisu imali lipidni plak. Kod pacijenata sa lipidnim plakom bile su i statistički značajno više vrednosti ApoB ( $r=0,414$ ;  $p<0,001$ ) i vrednosti odnosa ApoB/ApoA-I ( $r=0,368$ ;  $p<0,001$ ). Zastupljenost metaboličkog sindroma kao FR bila je statistički značajno veća kod pacijenata koji su imali hipoehogen plak nego kod onih koji nisu (Cramerovo  $V=0,421$ ;  $p<0,0001$ ). Povišene vrednosti hsCRP ( $>5\text{mg/l}$ ) zabeležene su statistički značajno češće kod pacijenata sa hipoehogenim plakom, nego kod onih sa izoehogenim ili hiperehogenim plakom (Cramerovo  $V=0,252$ ;  $p=0,006$ ).

Prisustvo plakova sa neravnom površinom statistički značajno je koreliralo sa povišenim vrednostima hsCRP. Povišene vrednosti hsCRP ( $>5\text{mg/l}$ ) imalo je statistički značajno više pacijenata kod kojih je detektovano prisustvo neravnog plaka, nego pacijenata kod kojih su detektovani plakovi sa ravnom površinom (Cramerovo  $V=0,283$ ;  $p=0,002$ ).

Sa prisustvom kalcifikacije u plaku značajno su bile povezane niže vrednosti triglicerida i niže vrednosti BMI. Pacijenti kod kojih je detektovano prisustvo kalcifikacije u plaku imali su statistički značajno niže vrednosti triglicerida u serumu ( $r=-0,196$ ;  $p=0,032$ ) i statistički značajno niže vrednosti BMI ( $r=-0,199$ ;  $p=0,029$ ), nego pacijenti kod kojih nisu detektovani kalcifikovani plakovi.

Veći stepen stenozе ACI je bio statistički značajno povezan sa muškim polom, sa nižim vrednostima BMI i sa povišenim vrednostima hsCRP. Među pacijentima sa visokostepenom stenozom ACI ( $\geq 70\%$ ) bilo je statistički značajno više pacijenata muškog pola (Cramerovo  $V=0,253$ ,  $p=0,02$ ). Korelacija stepena stenozе simptomatske ACI i vrednosti BMI je bila negativna, što znači da su pacijenti sa većim stepenom stenozе imali manji BMI ( $r=-0,180$ ;  $p=0,049$ ). Među pacijentima sa signifikantnom stenozom ACI ( $\geq 70\%$ ) bilo je statistički značajno više pacijenata koji su imali povišene vrednosti hsCRP ( $>5\text{mg/L}$ ), nego među pacijentima sa stepenom stenozе manjim od 70% (Cramerovo  $V=0,301$ ,  $p=0,05$ ).

Pojava MES bila je statistički značajno povezana sa prisustvom signifikantne stenozе ACI ( $>70\%$ ) (Cramerovo  $V=0,460$ ,  $p<0,001$ ).

**Tabela 11:** Korelacije ultrazvučnih karakteristika karotidne ateroskleroze i kardiometaboličkih faktora rizika

	IMT	Morfologija plaka (heterogen plak)	Sastav plaka (lipidni plak)	Površina plaka (neravan plak)	Prisustvo kalcifikacije u plaku	Stepen stenozе simpt. ACI	Stepen stenozе asimpt. ACI
Starost	<b>0,276*</b>	0,045	-0,023	0,012	0,140	0,032	0,116
Sistolni TA	0,013	-0,019	<b>0,180*</b>	0,008	-0,170	-0,037	-0,104
Dijastolni TA	-0,088	-0,019	0,145	0,024	-0,167	0,028	-0,040
Glikemija	0,122	0,148	<b>0,257*</b>	-0,012	-0,040	0,018	0,063
HbA1c	0,214	0,190	<b>0,246*</b>	0,047	0,180	0,142	0,047
Uk. holesterol	-0,053	0,126	<b>0,341**</b>	-0,043	-0,131	-0,103	-0,080
LDL holesterol	0,123	0,073	<b>0,261*</b>	-0,073	-0,100	-0,094	-0,081
HDL holesterol	<b>-0,254*</b>	-0,013	-0,060	-0,097	0,094	-0,074	-0,060
LDL/HDL	<b>0,306*</b>	0,099	<b>0,311*</b>	0,009	-0,141	-0,013	-0,020
non HDL holesterol	-0,016	0,137	<b>0,376**</b>	-0,023	-0,151	-0,076	-0,064
Trigliceridi	-0,113	0,063	<b>0,258*</b>	0,027	-0,196	-0,059	-0,070
ApoA-I	<b>-0,386**</b>	-0,016	0,040	-0,117	0,033	-0,055	-0,087
ApoB	0,112	<b>0,213*</b>	<b>0,414**</b>	0,058	-0,055	-0,043	-0,023
ApoB/ApoA-I	<b>0,359**</b>	<b>0,207*</b>	<b>0,368**</b>	0,129	-0,048	0,003	0,038
Lp(a)	-0,010	-0,061	0,033	0,002	-0,102	-0,008	-0,015
Homocistein	0,101	0,104	0,132	0,090	0,067	0,109	0,115
BMI	0,060	-0,150	0,039	-0,126	<b>-0,199*</b>	<b>-0,180*</b>	<b>-0,185*</b>

Legenda: IMT – intima medijalno zadebljanje, ACI – unutrašnja karotidna arterija, TA – arterijski pritisak, HbA1c – glikolizirani hemoglobin, LDL – lipoprotein niske gustine, HDL – lipoprotein visoke gustine, Apo – apolipoprotein, Lp – lipoprotein, BMI – indeks telesne mase.

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,0001$

**Tabela 12:** Korelacije ultrazvučnih karakteristika karotidne ateroskleroze i kardiometaboličkih faktora rizika

	IMT	Morfologija plaka (heterogen plak)	Sastav plaka (lipidni plak)	Površina plaka (neravan plak)	Prisustvo kalcifikacije u plaku	Stepen stenozе ACI >70%
Pol (muški)	0,190	0,168	0,074	0,129	0,044	<b>0,253*</b>
FR HTA	0,152	0,096	0,037	0,050	0,005	0,331
Stadijum HTA	0,184	0,049	0,144	0,083	0,203	0,214
FR DM	<b>0,236*</b>	0,145	<b>0,254*</b>	0,009	0,044	0,165
FR HLP	0,098	0,063	<b>0,240*</b>	0,003	0,135	0,170
FR Pušenje	0,192	0,094	0,028	0,148	0,087	0,137
FR Gojaznost	0,168	0,167	0,009	0,142	0,188	0,195
FR Metabolički sindrom	<b>0,247*</b>	<b>0,246*</b>	<b>0,421**</b>	0,121	0,060	0,179
Prisustvo inflamacije (hsCRP >5 mg/l)	0,029	<b>0,266*</b>	<b>0,252*</b>	<b>0,283*</b>	0,106	<b>0,301*</b>
MES	0,075	0,125	0,167	0,150	0,068	<b>0,460**</b>

Legenda: IMT – intima medijalno zadebljanje, ACI – unutrašnja karotidna arterija, FR – faktor rizika, HTA – arterijska hipertenzija, DM – dijabetes mellitus, HbA1c – glikolizirani hemoglobin, HLP – hiperlipoproteinemija, CRP – c reaktivni protein, MES – mikroembolusni signali.

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,0001$

### 4.3. Predikcija pojedinih ultrazvučnih karakteristika karotidne ateroskleroze

Nakon univarijatnih analiza, na kraju su načinjene i multivarijatne regresione analize u cilju utvrđivanja prediktora pojedinih ultrazvučnih karakteristika karotidne ateroskleroze.

Linearnom regresionom analizom utvrđivana je povezanost pojedinih kardiometaboličkih FR sa vrednostima IMT. U analizu su uključeni sledeći FR: pol, starost, HTA, stadijum HTA, DM, glikemija, HbA1c, HLP, ukupni holesterol, HDL holesterol, LDL holesterol, odnos LDL/HDL, trigliceridi, Apo A-I, odnos ApoB/ApoA-I, Lp(a), homocistein, pušenje, BMI i metabolički sindrom. Kao značajni prediktori povišenih vrednosti IMT su se pokazali starija životna dob pacijenata ( $\beta=0,230$ ;  $p=0,006$ ), niže vrednosti ApoA-I ( $\beta=-0,244$ ;  $p=0,008$ ) i više vrednosti odnosa ApoB/ApoA-I ( $\beta=0,247$ ;  $p=0,007$ ). Najznačajniji prediktor povišenih vrednosti IMT je bio odnos ApoB/ApoA-I. Koeficijent višestruke korelacije (R) prediktora uključenih u model sa jedne strane i kriterijuma sa druge strane iznosio je 0,497, tako da je ovim modelom objašnjeno 24,7% varijanse zavisne varijable ( $R^2=0,247$ , korigovano  $R^2=0,228$ ). Regresioni model je bio statistički značajan  $F(3, 114)=12,695$ ,  $p<0,0001$  (Tabela 13).

**Tabela 13:** Prediktori povišenih vrednosti IMT

model	Standardizovani koeficijent - Beta	p
ApoA-I (g/l)	-0,244	0,008
Starost (godine)	0,230	0,006
ApoB/ApoA-I	0,247	0,007

Legenda: IMT – intima-medijalno zadebljanje, Apo – apolipoprotein

Binarnom logističkog regresijom utvrđivana je povezanost heterogenog plaka i kardiometaboličkih FR. U model koji je predviđao prisustvo heterogenog plaka uključeni su sledeći FR: pol, starost, HTA, stadijum HTA, DM, HbA1c, HLP, ukupni holesterol, LDL holesterol, odnos LDL/HDL, nonHDL holesterol, trigliceridi, ApoB, odnos ApoB/ApoA-I, Lp(a), pušenje, homocistein, BMI, gojaznost, metabolički sindrom, povišen hsCRP. Kao prediktori prisustva heterogenog plaka pokazali su se muški pol ( $B=1,231$ ;  $p=0,011$ ), više vrednosti ApoB ( $B=2,194$ ;  $p=0,007$ ), niže vrednosti BMI ( $B=-0,966$ ;  $p<0,001$ ), prisustvo metaboličkog sindroma kao FR ( $B=1,516$ ;  $p=0,003$ ) i povišen hsCRP ( $B=1,030$ ;  $p=0,018$ ). Muškarci su imali oko 3,5 puta veću verovatnoću da će imati heterogen plak, u odnosu na žene ( $OR=3,425$ ; 95% CI = 1,332-8,806). Pacijenti koji su imali metabolički sindrom imali su oko 4,5 puta veću verovatnoću da će imati heterogen plak u odnosu na one pacijente koji nisu imali metabolički sindrom ( $OR=4,555$ ; 95% CI = 1,704-12,176). Pacijenti koji su imali povišene vrednosti hsCRP ( $>5\text{mg/l}$ ) imali su 2,8 puta veću verovatnoću da će se kod njih detektovati heterogen plak, nego pacijenti koji su imali normalne vrednosti hsCRP ( $OR=2,800$ ; 95% CI = 1,193-6,571) (Tabela 14). Korišćeni model je objašnjavao oko 34,5%

variranja zavisne varijable (Nagelkerke  $R^2=0,345$ ), a poboljšavao je mogućnost predikcije za oko 15% što je bilo statistički značajno ( $\chi^2=7,048$ ;  $p=0,008$ ).

**Tabela 14:** Prediktori prisustva heterogenog karotidnog plaka

		<b>B</b>	<b>p</b>	<b>Exp (B)</b>	<b>95% I.P. za Exp (B)</b>
<b>Korak 5</b>	<b>Pol (muški)</b>	<b>1,231</b>	<b>0,011</b>	<b>3,425</b>	<b>1,332-8,806</b>
	<b>ApoB (g/l)</b>	<b>2,194</b>	<b>0,007</b>	<b>8,972</b>	<b>1,819-44,252</b>
	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>-0,966</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,380</b>	<b>0,223-0,648</b>
	<b>Povišen hsCRP (&gt;5mg/l)</b>	<b>1,030</b>	<b>0,018</b>	<b>2,800</b>	<b>1,193-6,571</b>
	<b>FR Metabolički sindrom</b>	<b>1,516</b>	<b>0,003</b>	<b>4,555</b>	<b>1,704-12,176</b>

Legenda: Exp B – odnos šansi, I.P. – interval poverenja, Apo – apolipoprotein, BMI – indeks telesne mase, hsCRP – visokosenzitivni C reaktivni protein, FR – faktor rizika.

Pomoću binarne logističke regresije ispitivana je povezanost kardiometaboličkih FR i prisustva dominantno lipidnog (hipoehogenog) plaka. U model su uključeni sledeći FR: pol, starost, HTA, stadijum HTA, DM, HbA1c, HLP, ukupni holesterol, LDL holesterol, odnos LDL/HDL holesterol, non HDL holesterol, trigliceridi, ApoA-I, ApoB, odnos ApoB/ApoA-I, Lp(a), BMI, gojaznost, metabolički sindrom, homocistein i povišen hsCRP. Kao prediktori prisustva hipoehogenog plaka pokazale su se više vrednosti ApoB ( $B=3,374$ ,  $p=0,000$ ), niže vrednosti BMI ( $B=-0,665$ ;  $p=0,020$ ), prisustvo metaboličkog sindroma kao FR ( $B=2,222$ ,  $p=0,000$ ) i povišene vrednosti hsCRP ( $B=0,978$ ,  $p=0,046$ ). Kod pacijenata sa metaboličkim sindromom verovatnoća za detekciju hipoehogenog plaka bila je 9 puta veća, nego kod pacijenata koji nisu imali metabolički sindrom ( $OR=9,224$ ;  $95\% CI = 2,914-29,201$ ). Pacijenti koji su imali povišene vrednosti hsCRP ( $>5mg/l$ ) imali su oko 2,6 puta veću verovatnoću da će imati hipoehogen plak, nego oni koji su imali vrednosti hsCRP  $<5mg/l$  ( $OR=2,659$ ;  $95\% CI = 1,018-6,946$ ). Sa povećanjem vrednosti ApoB za  $0,1g/l$  verovatnoća za pojavu lipidnog plaka povećavala se približno tri puta ( $OR=29,200$ ;  $95\% CI = 4,915-173,461$ ). Konačni model je bio statistički značajno bolji od inicijalnog ( $\chi^2=4,094$ ;  $p=0,043$ ). Modelom je objašnjavano je oko 44,7% variranja zavisne varijable (Nagelkerke  $R^2=0,447$ ), a poboljšavao je mogućnost predikcije za oko 16% (Tabela 15).

**Tabela 15:** Prediktori prisustva dominantno lipidnog (hipoehogenog) karotidnog plaka

		<b>B</b>	<b>p</b>	<b>Exp (B)</b>	<b>95% I.P. za Exp (B)</b>
<b>Korak 4</b>	<b>ApoB (g/l)</b>	<b>3,374</b>	<b>0,0001</b>	<b>29,200</b>	<b>4,915-173,461</b>
	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>-0,665</b>	<b>0,020</b>	<b>0,514</b>	<b>0,294-0,900</b>
	<b>Povišen hsCRP (&gt;5mg/l)</b>	<b>0,978</b>	<b>0,046</b>	<b>2,659</b>	<b>1,018-6,946</b>
	<b>FR Metabolički sindrom</b>	<b>2,222</b>	<b>0,0001</b>	<b>9,224</b>	<b>2,914-29,201</b>

Legenda: Exp B – odnos šansi, I.P. – interval poverenja, Apo – apolipoprotein, BMI – indeks telesne mase, hsCRP – visokosenzitivni C reaktivni protein, FR – faktor rizika.

U proceni povezanosti plaka neravne površine i kardiometaboličkih FR, metodom binarne logističke regresije ispitivan je uticaj pola, starosti, prisustva HTA kao FR, stadijuma HTA, prisustva DM kao FR, HbA1c, prisustva HLP kao FR, ukupnog holesterola, LDL holesterola, odnosa LDL/HDL holesterol, ApoA-I, ApoB, odnosa ApoB/ApoA-I, pušenja kao FR, homocisteina, BMI, prisustva metaboličkog sindroma kao FR i povišenog hsCRP (>5mg/l). Jedini prediktor prisustva neravnog plaka bio je povišen hsCRP (B=1,164; p=0,002). Pacijenti koji su imali vrednosti hsCRP >5 mg/l su imali približno 3,2 puta veću verovatnoću da će kod njih biti detektovan neravan plak, u odnosu na one koji su imali normalne vrednosti hsCRP (OR=3,203; 95% CI = 1,518-6,759). Konačni model je bio statistički značajno bolji od inicijalnog ( $\chi^2=9,740$ ; p=0,002). Model je objašnjavao oko 10,4% varijanse zavisne varijable (Nagelkerke  $R^2=0,104$ ), a poboljšavao je tačnost predikcije za oko 12,5% (Tabela 16).

**Tabela 16:** Prediktori prisustva karotidnog plaka neravne površine

		<b>B</b>	<b>p</b>	<b>Exp (B)</b>	<b>95% I.P. za Exp (B)</b>
<b>Korak 1</b>	<b>Povišen hsCRP (&gt;5mg/l)</b>	<b>1,164</b>	<b>0,002</b>	<b>3,203</b>	<b>1,518-6,759</b>

Legenda: Exp B – odnos šansi, I.P. – interval poverenja, hsCRP – visokosenzitivni C reaktivni protein.

Linearnom regresionom analizom utvrđivana je povezanost stepena stenozе simptomatske ACI sa kardiometaboličkim FR. U analizu su uključeni sledeći FR: pol, starost, HTA, stadijum HTA, DM, HbA1c, HLP, ukupni holesterol, HDL holesterol, LDL holesterol, odnos LDL/HDL, nonHDL holesterol, trigliceridi, ApoA-I, Apo B, odnos ApoB/ApoA-I, Lp(a), pušenje, BMI, metabolički sindrom, hiperhomocisteinemija, nivo homocisteina u krvi, povišen hsCRP (>5mg/l). Kao prediktori prisustva povišenih vrednosti stepena stenozе ACI pokazali su se povišen hsCRP ( $\beta=0,327$ , p<0,001) i niže vrednosti BMI ( $\beta=-0,183$ ; p=0,035). Ovim modelom je objašnjavano oko 13,9% varijanse zavisne varijable ( $R^2=0,139$ ; korigovani  $R^2=0,124$ ). Model je bio statistički značajan (F=9,454; p<0,001). Ista analiza je ponovljena ali je kao nezavisna varijabla (ishod) uzet prosek stepena stenozе obe ACI. Kao značajni prediktori pokazali su se muški pol ( $\beta=0,218$ ; p=0,013), niži BMI ( $\beta=-0,225$ ; p=0,010) i povišen hsCRP ( $\beta=0,270$ ; p=0,002) (Tabela 17). Model je objašnjavao oko 16,7% varijanse zavisne varijable ( $R^2=0,167$ ; korigovani  $R^2=0,145$ ) i bio je statistički značajan (F=7,748; p<0,001).

**Tabela 17:** Prediktori stepena karotidne stenozе

<b>Model</b>	<b>Standardizovani koeficijent - Beta</b>	<b>p</b>
<b>Povišen hsCRP (&gt;5mg/l)</b>	<b>0,270</b>	<b>0,002</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>-0,225</b>	<b>0,010</b>
<b>Pol (M)</b>	<b>0,218</b>	<b>0,013</b>

Legenda: hsCRP – visokosenzitivni C reaktivni protein, BMI – indeks telesne mase, M – muški pol.

## 5. DISKUSIJA

Ishemijski moždani udar je heterogena, multifaktorijalna bolest u čijem nastanku ateroskleroza igra veoma važnu, ali ne uvek i neposrednu ulogu. Faktori rizika za nastanak ateroskleroze i posledičnih komplikacija aterosklerotske bolesti u koje spada i IMU su uglavnom dobro poznati i definisani. Ipak, bez obzira na prisustvo FR, svi pacijenti ne razvijaju u istoj meri karotidnu ateroskleroza. Ateroskleroza karotidnih arterija ima različit značaj u različitim tipovima IMU. Infarkt mozga nastao usled karotidne ateroskleroze, najčešće je veliki, klinički dovodi do teškog neurološkog deficita, često ostavlja trajni invaliditet, a ne retko dovodi i do smrtnog ishoda. Karotidna ateroskleroza takođe nosi visok rizik od ponavljanja IMU (111, 319). Nasuprot tome, infarkt mozga kod pacijenata koji imaju aterosklerotske FR, a nemaju izraženu karotidnu ateroskleroza je najčešće mali (lakunarni), klinički dovodi do blažeg neurološkog deficita i često ima dobar klinički ishod. Razlika između ova dva tipa IMU je najbolje predstavljena TOAST i OCSF klasifikacijama (35, 38). Utvrđivanje FR koji predisponiraju nastanak karotidne ateroskleroze njihovim poređenjem između pacijanata sa ova dva tipa IMU bile su osnov za sprovođenje ovog istraživanja.

### 5.1. Karotidna ateroskleroza i tip ishemijskog moždanog udara

Kao što je hipotetički i pretpostavljeno, naša studija je pokazala da su pacijenti sa teritorijalnim infarktom mozga imali značajno izraženiju karotidnu ateroskleroza nego pacijenti sa lakunarnim infarktom mozga. Ovo se prvenstveno ogleda u stepenu stenozе simptomske, ali i asimptomske ACI. Ne manji značaj leži i u činjenici da su sve karakteristike nestabilnog plaka (heterogen, hipoehogen, neravan), takođe bile znatno zastupljenije kod pacijenata sa teritorijalnim infarktom mozga. Možemo reći da se na osnovu definisanih uključujućih i isključujućih kriterijuma (kardioembolizacija), kao i definicija tipova IMU prema TOAST klasifikaciji, ovakav rezultat i očekivao.

Naši rezultati su u skladu sa rezultatima dosadašnjih studija koje su se bavile analizom prisustva karotidne stenozе u različitim tipovima IMU (320-325). U nekim studijama koje su uključivale sve pacijente sa IMU (i sa kardioembolijskim IMU), razlike u prisustvu signifikantne karotidne stenozе kod lakunarnog i teritorijalnog infarkta nisu bile tako izražene kao u našoj studiji (320). Za razliku od toga, studije koje su bile dizajnirane slično našoj, imale su slične rezultate. Tako je u studiji *Tegelera* i saradnika signifikantnu stenozu ipsilateralne ACI imalo 40,7% pacijenata sa teritorijalnim infarktom i 12,7% pacijenata sa lakunarnim infarktom mozga ( $p < 0,01$ ) (322). Jedna studija španskih autora je u cilju određivanja značaja karotidne stenozе kod pacijenata sa lakunarnim IMU, poredila pacijente sa lakunarnim i teritorijalnim cerebralnim infarktom u karotidnom slivu, takođe isključujući pacijente sa kardioembolijskim IMU (323). Među pacijentima sa teritorijalnim infarktom, stenozu ipsilateralne ACI ( $>50\%$ ) je imalo 43%, a kontralateralne 29%, dok je među pacijentima sa lakunarnim infarktom ovaj stepen stenozе ACI imalo 22% sa ipsilateralne i 9% s kontralateralne strane ( $p < 0,001$ ). U cilju potvrde da se nastanak lakunarnog infarkta kod pacijenata sa stenozom ACI umerenog stepena (50-69%), ne može smatrati simptomatskim,



*Silvestrini* i saradnici su analizirali razlike u IMT i stepenu stenozе kod pacijenata sa lakunarnim i nelakunarnim IMU u prednjem slivu (325). Pacijenti sa nelakunarnim infarktom imali su veći stepen stenozе, a povećanje stepena stenozе je nosilo oko 4 puta veći rizik za pojavu nelakunarnog u odnosu na lakunarni infarkt. Naša studija je pokazala da se povećanjem stepena stenozе ACI za 10%, rizik za pojavu teritorijalnog infarkta mozga povećava 6 puta.

Osim stepena stenozе i karakteristike plaka ukazuju na to da li je plak simptomatski ili ne. Karakteristike koje označavaju kompleksan, vulnerabilan, tj. simptomatski plak su neravna ili ulcerisana površina, heterogena morfologija plaka, veća zastupljenost hipoehogenih zona (dominantno hipoehogen plak) (326). Upravo ovakve karakteristike plaka u našoj studiji, su bile znatno zastupljenije među pacijentima sa teritorijalnim nego sa lakunarnim cerebralnim infarktom. Da u nastanku određenog tipa IMU značaj imaju i karakteristike samog plaka, pokazala je i studija holandskih autora (324). Prisutnost neravnog plaka bila je znatno zastupljenija među pacijentima sa teritorijalnim nego sa lakunarnim infarktom, sugerišući da je kod pacijenata sa teritorijalnim infarktom mozga karotidna stenozа bila simptomatska. NOMAS studija je takođe pokazala da je prisustvo neravne površine plaka nezavisni prediktor IMU (86). Slične rezultate je pokazala studija *Sabetai*-a i saradnika, razmatrajući ehogenost plaka kao rizik za pojavu IMU (327). Ova studija je pokazala da je kod pacijenata sa asimptomatskom stenozom ACI, prisustvo hipoehogenog plaka bilo značajnije povezano sa pojavom teritorijalnih nego lakunarnih, klinički nemih, infarkta mozga. Ipak, u svojoj publikaciji, *Golledge* navodi da su nedostaci većine studija koje su se bavile analizom karakteristika plaka u cilju predikcije pojave IMU, bile što je UZ pregled karotidnih arterija rađen mesecima pre pojave vaskularnog incidenta i da ti nalazi ne mogu pouzdano oslikavati ono što se dešava u plaku neposredno pre pojave simptoma (253). Poznat je značaj inflamacije i povišenih vrednosti hsCRP u predikciji nastanka IMU (217). Neke studije su potvrdile povezanost povišenih markera inflamacije kod pacijenata sa akutnim IMU i nestabilnim plakom (328, 329). Ipak, *Golledge* navodi da je verovatnija da je kod ovih pacijenata inflamacija bila sistemski odgovor na nestabilnost plaka i pojavu vaskularnog incidenta, nego neposredni uzrok nestabilnosti plaka (253), što je verovatno bio slučaj i u našoj studiji.

Kao dodatni marker u cilju procene vulnerabilnog plaka značajno mesto zauzima detekcija MES TCD-om (67, 270). I u našoj studiji pojava MES bila je znatno prisutnija kod pacijenata sa teritorijalnim infarktom mozga i korelirala je pozitivno sa stepenom stenozе ACI.

Ipak, debljina zida ACC tj. vrednosti karotidnog IMT se nisu bitno razlikovale u dve grupe naših pacijenata. Prema rezultatima drugih studija vrednosti IMT su uglavnom bile veće kod pacijenata sa teritorijalnim infarktom mozga. U jednoj italijanskoj studiji prosečna vrednost IMT kod pacijenata sa teritorijalnim infarktom mozga bila je 1,04 mm, a kod pacijenata sa lakunarnim infarktom 0,91 mm, što je bilo statistički značajno (330). U ARIC studiji su pacijenti sa većim vrednostima IMT imali veći rizik za pojavu teritorijalnog (OR 3,61; 95%CI 2,33-5,99) nego lakunarnog infarkta mozga (OR 2,98; 95% CI 1,50-5,54) (331).

U studiji *Silvestrini*-ja i saradnika prosečne vrednosti IMT su bile veće kod simptomatskih nego kod asimptomatskih pacijenata sa karotidnom stenozom (1,24 mm naspram 1,07 mm,  $p=0,003$ ) (325). Ipak, u nedavno objavljenoj studiji japanskih autora prosečne vrednosti IMT kod pacijenata sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija i IMU usled bolesti malih krvnih sudova se nisu bitno razlikovale (332).

Intima-medijalno zadebljanje (IMT) se koristi kao surogat marker u proceni ateroskleroze uopšte (333). Pokazano je da su pacijenti sa najvišim vrednostima IMT i nakon prilagođavanja uticaju pola, godina života i konvencionalnih FR, imali oko 3 puta veći rizik za pojavu IMU ili koronarnog incidenta u odnosu na pacijente sa najnižim vrednostima IMT (334). Ipak, neki autori su pokazali da su vrednosti IMT bolje korelirale sa koronarnom stenozom (335) i hipertrofijom leve komore (336), nego sa pojavom karotidnog plaka (337). Ovakvi rezultati naveli su pojedine autore, na zaključak da su IMT i karotidni plak dva različita biološka i fenotipska entiteta (286, 291). Kako su najznačajniji nezavisni prediktori povišenih vrednosti IMT bili starost i HTA (338), zaključeno je da IMT zapravo predstavlja hipertenzivnu hipertrofiju glatkih mišićnih ćelija u tuniki mediji (286). Sa druge strane, prisustvo karotidnog plaka visoko korelira sa ostalim FR kao što su hiperholesterolemija, šećerna bolest, pušenje, hiperhomocisteinemija, što sugerise da se ova dva fenotipska entiteta biološki razlikuju (286). Možda bi se upravo na sličan način mogla objasniti i razlika između ateroskleroze velikih arterija i bolesti malih krvnih sudova, budući da je HTA najbolji prediktor pojave lakunarnih infarkta i da se broj lakunarnih infarkta nezavisno od prisustva FR povećava starenjem (339). U našoj studiji vrednosti IMT se nisu razlikovale između dve grupe pacijenata, što može govoriti i u prilog povezanosti IMT i pojave lakunarnih infarkta.

## **5.2. Kardiometabolički faktori rizika i tip ishemijskog moždanog udara**

Zastupljenost pojedinih FR među našim pacijentima nije se bitno razlikovala. U našoj studiji bilo je više pacijenata muškog pola (63,3%). Ovi podaci su u skladu sa većom učestalošću IMU kod muškaraca (1, 61, 104, 340). Brojne studije koje su analizirale FR kod pacijenata sa IMU su pokazale veću učestalost muškaraca među hospitalizovanim pacijentima. U nedavno objavljenoj studiji sprovedenoj u Japanu, koja je ispitivala uticaj pola na ishod kod pacijenata sa IMU, bilo je 61,5% muškaraca (341). U studiji italijanskih autora, koja je ispitivala razliku u simptomima moždanog udara među polovima, muškaraca je bilo 56,9% (342). Podaci iz austrijskih jedinica za moždani udar takođe ukazuju na veću zastupljenost muškog pola među pacijentima sa IMU (53% muškaraca, naspram 47% žena) (343). Slični podaci su zabeleženi i u više bolničkih centara u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (344). Više različitih ispitivanja među pacijentima sa IMU, sprovedenih u našoj zemlji, su takođe pokazala veću zastupljenost pacijenata muškog pola (94, 345). Veća učestalost pacijenata muškog pola među našim ispitanicima može se dodatno objasniti i češćim IMU nastalim usled atrijalne fibrilacije kod žena (346), a što je bio isključujući kriterijum za naše ispitanike. Prosečna starost naših ispitanika bila je oko 64 godine, što takođe doprinosi objašnjenju veće učestalosti muškaraca u ukupnom broju, pošto se značajniji porast incidence IMU kod žena beleži tek posle 70. godine života (101, 340). Iako je

muškaraca bilo više u grupi sa teritorijalnim nego sa lakunarnim infarktom (68,3% naspram 58,3%) ova razlika nije bila statistički značajna. Ovi rezultati odgovaraju rezultatima većine dosadašnjih studija. Neka ispitivanja koja su se bavila analizom FR kod različitih tipova IMU, našla su veću zastupljenost muškaraca među pacijentima sa IMU nastalim usled ateroskleroze velikih arterija (347-350). U ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities Study*) studiji je među pacijentima sa teritorijalnim, nekardioembolijskim IMU, muškaraca bilo 54,7% (350). U jednoj studiji kineskih autora, među pacijentima sa IMU uzrokovanim aterosklerozom velikih arterija, muškaraca je bilo 63,4% (347), dok je u studiji *Deleu-a* i saradnika procenat muških pacijenata u ovom tipu IMU iznosio 69,4% (349). Među pacijentima sa lakunarnim IMU, zastupljenost polova je u većini studija bila uravnotežena (349-353).

Prisustvo HTA zabeleženo je kod 91,7% naših ispitanika, od kojih je 72,7%, koristilo antihipertenzivne lekove pre pojave IMU. Hipertenzija je bila najučestaliji FR u obe grupe pacijenata. Veća učestalost HTA je zabeležena kod pacijenata sa lakunarnim infarktom (98,3%) nego kod pacijenata sa teritorijalnim infarktom (85%) mozga ( $p=0,021$ ). U brojnim dosadašnjim studijama sprovedenim u različitim zemljama, HTA je takođe bila najučestaliji FR među pacijentima sa IMU (347-350, 352-358). Ipak procenat hipertenzivnih pacijenata je u većini studija bio manji nego u našoj studiji i kretao se od 65-80% (148, 347, 349, 353, 354, 357, 359). Međutim, u nekim studijama su vrednosti arterijskog pritiska za definisanje HTA kao FR bile više ( $TA > 160/95$  mmHg) (148, 349, 350, 354, 360), a neki su HTA kao FR definisali samo za one pacijente koji su pre IMU bili lečeni od HTA (348). Veći procenat pacijenata sa HTA među svim pacijentima sa IMU zabeležen je u studijama sprovednim u Singapuru (83,6%) i Pakistanu (85%) (355, 356). U studijama koje su pratile zastupljenost FR kod pojedinih tipova IMU, učestalost HTA je bila viša u grupama pacijenata sa lakunarnim i aterotrombotičnim IMU nego kod pacijenata sa drugim tipovima IMU (302, 347, 349, 352-354). U NOMAS studiji (*The Northern Manhattan Stroke Study*) HTA kao FR je imalo 88% pacijenata sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija (302). U studiji brazilskih autora HTA je imalo 80,7% pacijenata sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija i 92,1% pacijenata sa lakunarnim IMU, što je bilo statistički značajno (353). U već pomenutoj pakistanskoj studiji, među pacijentima sa IMU, HTA je imalo 93,5% pacijenata sa aterosklerozom velikih arterija i 86% sa bolešću malih krvnih sudova (355). Veliki procenat HTA kod naših pacijenata se može objasniti i time da u ispitivanje nisu uključeni pacijenti sa drugim tipovima IMU, a da je upravo kod ova dva tipa značaj HTA kao FR najveći. Naime, brojne studije su pokazale da je HTA bila nezavisan prediktor pojave upravo za ova dva tipa IMU, i to znatno češće za lakunarni IMU (94, 347, 352, 355, 361).

Šećernu bolest kao FR je imalo 36,7% naših ispitanika, od kojih je 27,3% bilo novootkrivenih. Veća učestalost šećerne bolesti bila je u grupi pacijenata sa lakunarnim infarktom, ali razlika nije bila statistički značajna (41,7% naspram 31,7%). U rezultatima brojnih studija nalazimo da približno svaki treći ili svaki četvrti pacijent sa IMU boluje od DM (94, 132, 148, 352, 357, 362, 363). Takođe, postoje i studije u kojima je znatno veći procenat pacijenata sa IMU (i preko 50%) imao DM (302, 349, 355, 356). Zastupljenost DM kao FR među pacijentima se razlikuje u zavisnosti od tipa IMU. U studiji nemačkih autora koja je analizirala zastupljenost FR kod pojedinih tipova IMU, učestalost DM među

pacijentima sa aterosklerozom velikih arterija (makroangiopatijom) bila je 29,0%, a među pacijentima sa mikroangiopatijom 35,5% ( $p < 0,001$ ) (148). I u ARIC studiji je bilo više obolelih od DM među pacijentima sa lakunarnim nego sa teritorijalnim infarktom mozga (27,5% naspram 20,0%,  $p < 0,05$ ) (350). U studiji *Silvestrelli*-ja i saradnika, među pacijentima sa IMU nastalim usled bolesti malih krvnih sudova je bilo 30,8% obolelih od DM, naspram 24,7% među pacijentima sa IMU nastalim usled ateroskleroze velikih krvnih sudova, što je bilo statistički značajno (354). Druge studije nisu pokazale značajne razlike u prisustvu DM među pacijentima sa različitim tipom IMU. Tako se u studiji koja je sprovedena u Brazilu, procenat obolelih od DM nije značajno razlikovao među pacijentima sa IMU usled bolesti malih i velikih krvnih sudova (27,6% kod pacijenata sa IMU usled mikroangiopatije naspram 26,9% kod pacijenata sa IMU usled makroangiopatije) (353). Slični rezultati su pokazani i u jednoj pakistanskoj studiji u kojoj je 51% pacijenata sa lakunarnim IMU i 51,6% pacijenata sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija imalo DM (355). U studiji *Kim*-a i saradnika je bilo više obolelih od DM među pacijentima sa aterosklerozom velikih arterija (34,6%) nego među pacijentima sa okluzijom malih arterija (30,4%), ali ta razlika nije bila statistički značajna (352). Nasuprot tome, u nekim studijama više obolelih od DM je bilo među pacijentima sa aterosklerozom velikih arterija. U NOMAS studiji koja je analizirala prisustvo FR kod pacijenata sa IMU usled intra i ekstrakranijalne ateroskleroze, 60% pacijenata sa ekstrakranijalnom aterosklerozom i 67% sa intrakranijalnom aterosklerozom je imalo DM, za razliku od 48% pacijenata bez ateroskleroze velikih arterija (302). I studija sprovedena u državama Persijskog zaliva je pokazala veću zastupljenost DM među pacijentima sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija, nego među pacijentima sa lakunarnim infarktom (62,6% naspram 49,8%,  $p < 0,05$ ) (349). Slična heterogenost rezultata pokazana je i u smislu predikcije tipa IMU. Neke studije koje su poredile FR i tip IMU kod pacijenata sa i bez DM, su pokazale znatno veću šansu za pojavu lakunarnog, nego nekog drugog tipa IMU, kod obolelih od DM (364, 365). Povezanost DM i lakunarnog IMU pokazana je i u nekim studijama koje su analizirale zastupljenost FR kod različitih tipova IMU (148, 366). Druge studije nisu našle značajnu povezanost DM i određenog tipa IMU (355, 360, 367), kao što je bio slučaj i u našoj studiji.

Poremećaj metabolizma masti zauzima značajno mesto među FR za IMU. Ipak različite frakcije lipidnih čestica imaju različit značaj u stvaranju rizika za IMU. Oko 80% naših ispitanika je imalo hiperlipoproteinemiju, a 64,2% hiperholesterolemiju (ukupni holesterol  $> 5,2$  mmol/l). Približno, svaki peti pacijent sa dislipidemijom je pre pojave IMU upotrebljavao statine. Ipak, naše grupe ispitanika se nisu razlikovale ni po jednom od svih ispitivanih parametara poremećaja metabolizma lipida. Ovako visoku zastupljenost HLP među pacijentima sa IMU nalazimo i u nekim ranijim istraživanjima (138, 356, 368). Ipak, u većini dosadašnjih istraživanja učestalost HLP kao FR među pacijentima sa IMU je znatno manja (349, 352, 363). Neke studije nisu ni razmatrale HLP kao poseban FR, nego su analizirale samo prosečne vrednosti pojedinih frakcija lipida (350, 369). Veći procenat HLP kod naših pacijenata se može objasniti blažim kriterijumima za dijagnozu HLP nego u drugim studijama. Naime, neke studije su kao kriterijum za prisutnost HLP kao FR definisale vrednost ukupnog holesterola  $> 6,2$  mmol/l (356), ili  $\geq 5,7$  mmol/l (370), a neke samo ako je HLP bila potvrđena i pre pojave IMU (349, 352, 354). Takođe, u brojnim studijama je nađena

jasna povezanost HLP sa upravo ova dva tipa IMU koja smo mi ispitivali, za razliku od kardioembolijskog koji je bio isključujući kriterijum za naše ispitanike (358, 371, 372). Rezultati dosadašnjih studija o značaju HLP kod ova dva tipa IMU (bolest velikih ili malih krvnih sudova) su kontraverzni. U jednoj nemačkoj studiji među pacijentima sa IMU, hiperholesterolemiju je imalo 41,4% pacijenata u grupi sa makroangiopatijom kao uzrokom IMU i 44% pacijenata u grupi sa mikroangiopatijom, što nije bilo statistički značajno (148). U istraživanju koje je sprovedeno u Italiji i koje se bavilo analizom FR kod različitih tipova IMU, HLP je bila najzastupljenija kod pacijenata sa lakunarnim IMU (56,2%), ali se grupe nisu statistički značajno razlikovale po zastupljenosti HLP (351). U NOMAS studiji HLP je imalo više pacijenata sa ekstrakranijalnom (48%) i intrakranijalnom stenozom (56%), nego onih kod kojih nije detektovana stenozna velikih arterija (39%), ali ta razlika nije bila statistički značajna (302). U studiji koja je ispitivala uticaj HTA na rizik za ponovljeni IMU, HLP je imalo 61,6% pacijenata sa IMU i aterosklerozom velikih arterija, za razliku od 57,5% pacijenata sa lakunarnim IMU, što je bilo statistički značajno (347). I u studiji sprovedenoj u Brazilu procenat pacijenata sa dislipidemijom je bio veći u grupi sa makroangiopatijom nego sa mikroangiopatijom (57,8% naspram 50,4%,  $p < 0,03$ ) (353). U studiji *Markus*-a i saradnika hiperholesterolemiju je imalo 82,5% pacijenata sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija i 62,6% pacijenata sa IMU usled bolesti malih krvnih sudova, što je bilo statistički značajno ( $p < 0,001$ ) (368). Nasuprot tome, u jednoj norveškoj studiji, HLP je imalo 70% pacijenata sa IMU nastalim usled bolesti malih krvnih sudova, za razliku od 38% pacijenata sa IMU nastalim usled ateroskleroze velikih arterija ( $p = 0,02$ ) (348). Analizirajući studije koje su utvrđivale uticaj pojedinih frakcija lipida na pojavu određenog tipa IMU naši rezultati odgovaraju rezultatima iz drugih dosadašnjih studija. Bang i saradnici takođe nisu utvrdili značajne razlike u prosečnim vrednostima nivoa različitih lipidnih parametara između pacijenata sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija i pacijenata sa IMU usled bolesti malih krvnih sudova (373). I u studiji turskih autora nije bilo značajne razlike u nivou ukupnog, LDL i HDL holesterola, triglicerida i Lp(a) među pacijentima sa lakunarnim i aterotrombotičnim IMU, niti je i jedan od nabrojanih parametara pokazao povezanost sa određenim tipom IMU (374). Neki autori su pokazali da su jedino snižene vrednosti HDL holesterola bile povezane sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija (369, 371, 372). Studija *Helgadottir*-a i saradnika koja je ispitivala uticaj povišenih vrednosti Lp(a) na određen tip IMU, našla je povezanost povišenog Lp(a) sa aterosklerozom velikih arterija (375). I u našoj studiji su prosečne vrednosti HDL holesterola bile niže u grupi pacijenata sa nelakunarnim IMU, dok su vrednosti ukupnog holesterola, triglicerida, Lp(a) bile više u istoj grupi pacijenata, ali te razlike nisu bile statistički značajne. Odsustvo statistički značajne razlike u prisustvu HLP, kao i različitim lipidnim parametrima između dve grupe naših ispitanika može se objasniti i većom zastupljenošću DM među pacijentima sa lakunarnim IMU, obzirom da DM povećava rizik za pojavu pridružene HLP (61, 122).

Pušenje kao FR je bilo prisutno kod nešto više od polovine naših ispitanika (54,2%). Veći procenat pušača je bio u grupi sa teritorijalnim nego sa lakunarnim infarktom mozga (61,7% naspram 46,7%), ali razlika nije bila statistički značajna. I za ovaj FR rezultati u dostupnoj literaturi variraju. U nekim studijama učestalost pušenja kao FR među pacijentima sa IMU je bila niža nego kod naših pacijenata (148, 348-350, 352-354, 361, 376). Neke

studije su našle sličnu prevalencu pušača kao u našoj studiji, među pacijentima sa IMU (377, 378). Za razliku od toga, postoje studije u kojima je procenat pušača među pacijentima sa IMU bio znatno veći nego u našo studiji (368, 379). Ovakve razlike negde se mogu objasniti metodološkim pristupom. Naime u nekim studijama koje su beležile manji procenat pušača, ubrajani su samo aktivni pušači (148, 348, 354), dok su druge studije u kojima je pušenje kao FR bilo znatno zastupljenije, uzimale u obzir i bivše pušače (368, 379). Značaj i zastupljenost pušenja kao FR takođe je različit među različitim tipovima IMU. Tako su mnoge studije našle da je pušača bilo znatno manje među pacijentima sa kardioembolijskim, nego sa lakunarnim i aterotrombotičnim IMU (94, 148, 352, 361, 378), što dodatno ide u prilog objašnjenju nešto većeg broja pušača među našim ispitanicima. Ako poredimo samo pacijente sa lakunarnim IMU i IMU usled ateroskleroze velikih arterija, rezultati u dostupnim studijama su takođe heterogeni. U studiji nemačkih autora (148) pušenje je bilo znatno zastupljenije među pacijentima sa aterosklerozom velikih arterija (37,6% u grupi sa makroangiopatijom naspram 25,9% u grupi sa mikroangiopatijom,  $p < 0,001$ ). Jedna londonska studija je pokazala slične rezultate (368). Među pacijentima sa aterosklerozom velikih arterija bilo je 83,4% pušača, a među pacijentima sa bolešću malih krvnih sudova 71,4%, što je bilo statistički značajno ( $p < 0,001$ ). Takođe je i u studiji sprovednoj u KCV nađena statistički značajno veća zastupljenost pušača među pacijentima sa aterotrombotičnim IMU (47,7%) nego među pacijentima sa lakunarnim IMU (33,9%) (94). Međutim, rezultati većine studija drugih autora pokazuju da učestalost pušača nije bila značajno različita među pacijentima sa ova dva tipa IMU, što je u skladu i sa našim rezultatima (349, 352, 353, 361, 377, 379). U studiji turskih autora bilo je 48% pušača među pacijentima sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija i 41% pušača među pacijentima sa lakunarnim IMU, što nije bilo statistički značajno (361). Song i saradnici su pokazali da je među pacijentima sa IMU usled ateroskleroze velikih krvnih sudova bilo 64,9% pušača, a među pacijentima sa IMU usled bolesti malih krvnih sudova 60% (378). Ipak, postoje i studije u kojima je procenat pušača bio značajno veći među pacijentima sa lakunarnim IMU, kao što je bio slučaj u ARIC studiji gde je bilo 41,9% pušača među pacijentima sa lakunarnim IMU naspram 33,3% pušača sa nelakunarnim IMU, što je bilo statistički značajno (350). Jedna studija sprovedna u Finskoj našla je značajnu povezanost pušenja i lakunarnog IMU ( $OR = 1.87$ ;  $95\%CI = 1.05-3.31$ ;  $p = 0.033$ ), a među pacijentima sa lakunarnim IMU povišen rizik je bio genetski determinisan (380).

Iako su stavovi o značaju gojaznosti kao FR za IMU još uvek kontraverzni (5, 61), brojne studije su pokazale da povišen BMI i gojaznost nose povećan rizik za IMU (381-383). U našoj studiji je bilo 20% gojaznih pacijenata ( $BMI > 30\text{kg/m}^2$ ). Više gojaznih pacijenata je bilo u grupi sa lakunarnim infarktom (25% naspram 15%), što nije bilo statistički značajno, dok je prosečna vrednost BMI bila statistički značajno viša u istoj grupi pacijenata ( $27,6\text{ kg/m}^2$  u grupi sa lakunarnim naspram  $25,9\text{ kg/m}^2$  u grupi sa teritorijalnim infarktom mozga). Iako je mali broj studija ispitivao povezanost gojaznosti i BMI sa određenim tipom IMU, rezultati se nisu bitno razlikovali od naših. U studiji sprovedenoj u Nemačkoj gojaznih je bilo 15% pacijenata sa IMU i makroangiopatijom i 17,7% pacijenata sa IMU i mikroangiopatijom (148). I u studiji sprovedenoj u Španiji više gojaznih je bilo među pacijentima sa lakunarnim nego aterotrombotičnim IMU (384). U studiji italijanskih autora gojaznih pacijenata je bilo 19,1% među pacijentima sa lakunarnim IMU, a 10,5% sa IMU usled ateroskleroze velikih

arterija (354). Povezanost gojaznosti i BMI sa lakunarnim IMU pokazale su i druge studije (177, 348, 349, 385). Češća pojava lakunarnog IMU kod gojaznih pacijenata bi donekle mogla objasniti i klinički paradoks vezan za bolji ishod i manji mortalitet kod gojaznih pacijenata nakon preživljenog IMU (386, 387).

Metabolički sindrom je zbog načina života i ishrane sve prisutniji u opštoj populaciji i prepoznat je kao FR za IMU (5, 61). Poslednjih godina, nekoliko studija je pokazalo da prisustvo metaboličkog sindroma nosi povišen rizik za IMU (192, 388, 389). Prisustvo metaboličkog sindroma je određeno kod 44,2% naših ispitanika i to sa nešto većom učestalošću (bez statističke značajnosti) među pacijentima sa teritorijalnim IMU. Slična učestalost ovog FR zabeležena je i u drugim studijama. U NOMAS studiji među pacijentima sa IMU, metabolički sindrom je bio najzastupljeniji među pacijentima sa intrakranijalnom stenozom (62%), dok je među pacijentima sa ekstrakranijalnom stenozom i pacijentima bez stenozе velikih arterija zastupljenost metaboličkog sindroma bila ista (40%) (302). U studiji koja je ispitivala arterijsku elastičnost kod pacijenata sa IMU, metabolički sindrom je imalo 54,9% pacijenata sa IMU i aterosklerozom velikih arterija, a 48,5% pacijenata sa lakunarnim IMU, što nije bilo statistički značajno (390). U nedavno objavljenoj studiji kineskih autora pokazano je da je metabolički sindrom bio zastupljen kod 59,6% pacijenata sa aterotrombotičnim IMU i kod 51,2% pacijenata sa lakunarnim IMU (391). U studiji *Park-a* i saradnika metabolički sindrom je bio značajno prisutniji među pacijentima sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija nego među pacijentima sa lakunarnim IMU (45,5% naspram 33,7%;  $p < 0,001$ ), ali je među pacijentima sa stenozom velikih arterija bio značajno zastupljeniji među pacijentima sa intrakranijalnom stenozom (70,4%), nego među pacijentima sa ekstrakranijalnom stenozom (59,5%) (392). I u studiji japanskih autora metabolički sindrom je bio značajnije povezan sa aterotrombotičnim nego sa lakunarnim IMU ( $OR=2,55$  za aterotrombotični naspram  $OR=1,94$  za lakunarni,  $p < 0,05$ ) (389). Rezultati pobrojanih studija sugerišu na značaj metaboličkog sindroma u procesu karotidne aterogeneze.

Brojne studije su pokazale da hiperhomocisteinemija uzrokuje endotelnu disfunkciju, ubrzava aterosklerozu i povećava rizik za sve vaskularne bolesti, među kojima je i IMU (193, 195, 198, 201). Međutim, uticaj hiperhomocisteinemije na pojavu određenog tipa IMU je znatno manje jasna. Hiperhomocisteinemija (homocistein  $>12 \mu\text{mol/l}$ ) je bila prisutna kod polovine naših ispitanika sa praktično podjednakom zastupljenošću u obe grupe ispitanika. Nešto veća prosečna vrednost homocisteinemije kod pacijenata sa teritorijalnim infarktom nije bila statistički značajna ( $12,5 \mu\text{mol/l}$  naspram  $12,2 \mu\text{mol/l}$ ;  $p=0,66$ ). Prosečne vrednosti homocisteina kod naših pacijenata bile su slične (393-395) ili nešto niže nego u rezultatima drugih studija koje su se bavile ispitivanjem homocisteinemije kod pacijenata sa IMU (396, 397). U odnosu na tip IMU, rezultati studija su različiti. Tako je nekoliko studija pokazalo povezanost povišenog homocisteina sa pojavom lakunarnih (398) i klinički nemih infarkta mozga (199), odnosno sa IMU usled bolesti malih krvnih sudova (396). U drugim studijama najviše prosečne vrednosti homocisteina su imali pacijenti sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija (393, 394), odnosno pokazano je da je povišen homocistein bio povezan upravo sa ovim tipom IMU (399, 400). Ipak, postoje i studije koje su našle da je hiperhomocisteinemija bila najzastupljenija među pacijentima sa kardioembolijskim IMU (395). Sa druge strane, u

nekim studijama, slično kao u našoj studiji, prosečne vrednosti homocisteina se nisu značajno razlikovale među pacijentima sa lakunarnim i nelakunarnim IMU (397, 401). Verovatno najbolja povezanost homocisteina i tipa IMU je pokazana u studiji *Eikelboom*-a i saradnika u kojoj su kod pacijenata sa različitim tipovima IMU kao i kod kontrolne grupe ispitanika određivane (između ostalog) vrednosti pokazatelja bubrežne funkcije, MTHFR genotip, te vitaminski status (393). Studija je pokazala da su prosečne vrednosti homocisteinemije u odnosu na kontrolnu grupu bile značajno više samo kod pacijenata sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija (14,1 umol/l) i usled bolesti malih krvnih sudova (12,7 umol/l), a ne i kod drugih tipova IMU, tako da je značajna povezanost hiperhomocisteinemije i IMU nađena samo za ova dva tipa IMU. Ovi rezultati se donekle slažu sa visokim procentom hiperhomocisteinemije kod obe grupe naših ispitanika. Nedostatak kontrolne grupe, mali broj ispitanika i visoka učestalost drugih FR, otežavaju procenu značaja homocisteina kod naših pacijenata.

Jedina značajna razlika među dve grupe naših pacijenata bila je u tome što je značajno veći broj pacijenata sa teritorijalnim infarktom imao povišene vrednosti hsCRP-a, u odnosu na pacijente sa lakunarnim infarktom. Inflamacija igra značajno mesto u patofiziološkom mehanizmu nastanka IMU, ubrzavajući proces aterogeneze i dovodeći do destabilizacije plaka i nastanka IMU (213). Kao najbolji inflamatorni marker u predikciji pojave vaskularnih bolesti i IMU pokazao se hsCRP (61, 402). Ipak, u akutnoj fazi IMU porast hsCRP nije samo posledica intraplakalne inflamacije, nego je i odgovor organizma na infarkt tj. leziju (403). Različita veličina pogođenog krvnog suda i različita veličina infarktne lezije uzrokuju različit porast ovog, u normalnim uslovima prisutnog u malim koncentracijama, markera inflamacije. Tako su brojne studije pokazale da su pacijenti sa teritorijalnim infarktom mozga imali više vrednosti hsCRP u odnosu na pacijente sa lakunarnim infarktom (404-408). U jednoj australijskoj studiji prosečne vrednosti hsCRP-a su bile znatno manje kod pacijenata sa lakunarnim infarktom naspram pacijenata sa teritorijalnim infarktom u prednjem slivu (prosečna vrednost hsCRP kod pacijenata sa lakunarnim infarktom je bila 4,9 mg/l, naspram 15,3 mg/l kod pacijenata sa parcijalnim infarktom u prednjem slivu i 22,0 mg/l kod pacijenata sa kompletnim infarktom u prednjem slivu;  $p=0,01$ ) (405). U studiji kineskih autora prosečne vrednosti hsCRP-a su bile značajno više kod pacijenata sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija nego kod pacijenata sa IMU usled bolesti malih krvnih sudova (6,2 mg/l naspram 3,3 mg/l;  $p=0,01$ ) (403). U studiji *den Hertog*-a i saradnika među pacijentima sa IMU, povišene vrednosti hsCRP ( $hsCRP \geq 7 \text{ mg/l}$ ) imalo je značajno više pacijenata sa aterosklerozom velikih arterija (42,4%), nego pacijenata sa bolešću malih krvnih sudova (32,9%) (409). I studija *Kara* i saradnika je pokazala da su pacijenti sa nelakunarnim infarktom mozga imali više prosečne vrednosti hsCRP nego pacijenti sa lakunarnim infarktom i da je među pacijentima sa nelakunarnim infarktom bilo znatno više pacijenata sa povišenim vrednostima hsCRP nego među pacijentima sa lakunarnim infarktom (407). I druge studije koje su ispitivale povezanost nivoa hsCRP kod pacijenata sa akutnim IMU i tipa IMU prema TOAST klasifikaciji, pokazale se visoku povezanost povišenih vrednosti hsCRP-a sa IMU nastalim usled ateroskleroze velikih arterija (404, 406). Studija tajlandskih autora, koja je bila koncipirana slično našoj, poredila je FR i inflamatorne markere kod pacijenata sa IMU usled ateroskleroze velikih arterija i bolesti malih arterija. Ova studija je pokazala da su samo šećerna bolest i



povišen hsCRP na prijemu bili povezani sa aterosklerozom velikih krvnih sudova (410). Štaviše, *Bang* i saradnici su u svojoj studiji pokazali da su se pacijenti sa IMU usled karotidne ateroskleroze razlikovali od pacijenata sa intrakranijalnom aterosklerozom samo po vrednostima hsCRP, dok su konvencionalni FR za aterosklerozu bili podjednako prisutni, kao i u našoj studiji (411). Takođe, treba imati na umu da su različite studije pokazale da povišen hsCRP u akutnoj fazi IMU znači i povišen rizik za lošiji ishod (409, 412), a da se to zapravo može pripisati tipu IMU. Naime pacijenti sa nelakunarnim IMU uzrokovanim aterosklerozom velikih arterija imali su više vrednosti hsCRP, ali i veći moždani infarkt i teži neurološki deficit što može biti pravi razlog lošijeg ishoda kod ovih pacijenata. Konačno, imajući u vidu da je verovatnije, da u akutnom IMU, vrednosti hsCRP odražavaju sistemski odgovor na moždani infarkt, a ne lokalnu inflamaciju zida krvnog suda (401), u našoj studiji se povišene vrednosti hsCRP mogu razmatrati više kao posledica, nego kao prediktor određenog tipa IMU. Ipak, razmatrajući FR i biohemijske markere, u akutnoj fazi IMU, povišene vrednosti markera inflamacije (hsCRP) mogu pomoći u diferencijaciji lakunarnog od teritorijalnog moždanog infarkta.

Posmatrajući u celini kardiometaboličke FR kod dve grupe naših pacijenata, uočavamo da značajne razlike nisu bile prisutne, kako u konvencionalnim tako i u nekonvencionalnim FR. Statistički značajno veća učestalost HTA među pacijentima sa lakunarnim IMU, može predstavljati artefakt imajući u vidu da samo jedan pacijent u toj grupi nije imao HTA. Značajno viši prosečni BMI kod pacijenata sa nelakunarnim IMU može biti i posledica sistematske greške, obzirom da zbog prirode bolesti (neurološkog deficita) pacijentima nisu mogli biti merene tačne vrednosti TV i TT, nego su ti podaci dobijani anamnestički od samih pacijenata i/ili od njihove rodbine. Nešto veća zastupljenost HTA među pacijentima sa lakunarnim IMU je u skladu sa rezultatima dosadašnjih studija (368). Iz ovoga možemo zaključiti da ateroskleroza igra veoma značajnu ulogu i kod lakunarnog IMU (IMU usled bolesti malih krvnih sudova), a ne samo kod IMU usled ateroskleroze velikih arterija. Iako su prema dosadašnjim saznanjima pretpostavljeni različiti mehanizmi nastanka lakunarnog infarkta mozga (lipohijalinoza, mikroateromatoza, vazospazam, hipoperfuzija) ipak su patoanatomske promene malih krvnih sudova još uvek nedovoljno jasne (90, 320, 368, 413). Rezultati našeg istraživanja i skoro podjednaka zastupljenost svih FR, ukazuju da ateroskleroza ipak igra ključnu ulogu i u nastanku lakunarnog IMU. Metaanaliza koja je obuhvatila četiri velike studije koje su ispitivale zastupljenost različitih FR kod pojedinih podtipova IMU je pokazala, da je ateroskleroza velikih arterija češće bila povezana sa muškim polom, pušenjem i hiperholesterolemijom, dok je bolest malih krvnih sudova bila češće povezana sa HTA, a u pojedinim studijama i sa DM (414). Ipak, *Jackson* i saradnici su sistematskim pregledom 28 studija koje su ispitivale povezanost FR i tipa IMU, na ukupno 21980 pacijenata, našli da je samo HTA bila, minimalno (ali signifikantno) zastupljenija među pacijentima sa lakunarnim u odnosu na nelakunarni IMU, a da nije bilo razlike u drugim FR (415). U cilju diferenciranja profila FR kod pacijenata sa lakunarnim IMU u odnosu na IMU usled okluzije velikih arterija, ista grupa autora je sprovela ispitivanje na 2875 pacijenata sa prvim moždanim infarktom u karotidnom slivu (1062 sa lakunarnim IMU i 1813 sa nelakunarnim IMU), a razlika u prisustvu konvencionalnih FR nije utvrđena (320). Nakon što su rezultate svoje studije uključili u novu metaanalizu sa drugim studijama, samo je

HTA bila neznatno prisutnija kod pacijenata sa lakunarnim IMU (320), što odgovara i rezultatima naše studije.

Značaju ateroskleroze u nastanku lakunarnih infarkta ide u prilog i to da se vrednosti karotidnog IMT, kao najstabilnijeg pokazatelja sistemske ateroskleroze (333, 416), nisu razlikovale u dve grupe naših ispitanika. Sa druge strane, prisustvo stenozе velikih arterija (karotidna i stenozа ACM) verovatno nije direktno povezano sa pojavom lakunarnih infarkta, nego se takav nalaz smatra koincidencijom (415, 417, 418). Različite studije nalaze prisustvo karotidne stenozе kod 3% - 39% pacijenata sa lakunarnim infarktom, u šta se uklapa i našа studija (322, 417). Problem kod ovih pacijenata (sa lakunarnim infarktom i ipsilateralnom signifikantnom stenozom ACI) nastaje kada treba doneti odluku da li ih treba lečiti operativno. Rezultati naše studije ukazuju na jasnu povezanost stepena stenozе i nelakunarnog infarkta. Takođe, značajno veća prisutnost ultrazvučnih karakteristika nestabilnog plaka (heterogen, hipoehogen, neravan), bila je kod pacijenata sa nelakunarnim infarktom. Iz ovoga se može zaključiti da signifikantnu stenozu ACI kod pacijenata sa lakunarnim infarktom možemo smatrati asimptomatskom (324-327). U tom slučaju indikacije za KEA kod ovih pacijenata treba razmatrati u skladu sa preporukama za lečenje asimptomatske karotidne stenozе, gde je ona indikovana samo kod malog broja visokorizičnih i strogo selektovanih pacijenata (5, 61, 417). Ultrazvučni nalaz koji ukazuje na vulnerabilan plak kao i prisustvo MES mogu pomoći u selekciji visokorizične grupe među ovim pacijentima i biti od ključne važnosti u donošenju odluke za KEA (419-421).

Isto tako, treba imati na umu da različiti rezultati o prisustvu FR među studijama mogu biti uzrokovani i metodološkim problemima TOAST klasifikacije (35, 415, 422). Prema TOAST klasifikaciji, ukoliko se kod pacijenta utvrdi postojanje više od jednog potencijalnog uzroka IMU, takav tip IMU se označava kao neodređen. Tako, ukoliko pacijent ima prisutne tradicionalne aterosklerotske FR, stenozu karotidne arterije >50% i lakunarni infarkt, prema TOAST klasifikaciji tip IMU je neodređen. Istim tipom se označava i IMU kada se kod pacijenata ne utvrdi nijedan potencijalni uzrok IMU, kao i kod pacijenata koji nisu detaljno ispitani. Ovo je dovelo do toga da je u različitim studijama koje su koristile TOAST klasifikaciju, ovaj tip IMU bio zastupljen od 8% (423) do 41% (363), što je svakako uticalo i na heterogenost rezultata među studijama o prisustvu FR kod pojedinih tipova IMU. Da bi se izbegao ovaj problem i što bliže determinisala etiologija IMU, predloženi su novi sistemi klasifikacije IMU (424, 425), ali oni još nisu našli širu primenu u kliničkim studijama (426).

### **5.3. Korelacija karakteristika ateroskleroze karotidnih arterija i prisustva kardiometaboličkih faktora rizika**

U drugom delu našeg istraživanja utvrđivana je povezanost FR i biohemijskih markera sa jedne strane i karakteristika karotidnog plaka sa druge strane u cilju utvrđivanja prediktora vulnerabilnog plaka. Pozitivna korelacija IMT i godina života, prisustva DM, povišenog odnosa LDL/HDL holesterola, prisustva metaboličkog sindroma u skladu je sa rezultatima prethodnih studija koji ukazuju da su povišene vrednosti IMT povezane sa prisustvom

različitih FR i da IMT verovatno predstavlja najbolji marker ateroskleroze (333, 416). Brojne studije su utvrdile povezanost IMT i prisustva konvencionalnih FR kao što su HTA, DM, dislipidemija i pušenje, kao i pojedinih biohemijskih parametara, kao što je holesterol, glikemija, HbA1c (285, 286, 427-432). Takođe je i u prethodnim studijama pokazano da se nezavisno od prisustva FR, vrednost IMT povećava starenjem (241, 291, 333, 430). Ipak korišćenjem samo konvencionalnih FR nije se mogao objasniti širok dijapazon variranja vrednosti IMT među pacijentima. U našoj studiji, su nezavisni prediktori povišenih vrednosti IMT bili: godine života, vrednosti ApoA-I i vrednosti odnosa ApoB/ApoA-I. Naš regresioni model doprinio je objašnjenju oko 24,6% varijabilnosti vrednosti IMT. U NOMAS studiji značajnu povezanost sa vrednostima IMT su pokazali tradicionalni FR; starost, muški pol, LDL holesterol, BMI, nivo glikemije, pušenje i adiponektin (291). U *Cardiovascular Health Study* starost, pol, HTA, DM, pušenje i nivo holesterola su najviše uticali na vrednosti IMT (152). Ipak ovi prediktori su imali manji doprinos objašnjenju varijabilnosti IMT ( $R^2=16\%$  i  $R^2=17\%$ ). Za razliku od njih u *Framingham Offspring* kohorti, FR iz Framinghamskog skora su doprinosili objašnjenju 28,6% varijabilnosti IMT, a muški pol, starost, HTA i pušenje su bili najznačajniji prediktori povišenih vrednosti IMT (433). Ove studije nisu razmatrale vrednosti ApoA-I i ApoB. Na osnovu svojih rezultata, NOMAS studija je upravo istakla da se samo tradicionalnim FR ne mogu objasniti varijacije u vrednostima IMT među pacijentima i da bi trebalo uvrstiti i nove FR (291). Neke nedavno objavljene studije su pokazale da su upravo vrednosti odnosa ApoB/ApoA-I bile najznačajniji prediktori povišenih vrednosti IMT (434, 435).

Apolipoprotein B se u našoj studiji pokazao kao nezavisan prediktor pojave heterogenog i hipoehogenog (lipidnog) plaka. Ovo implicira da se povišene vrednosti ApoB mogu smatrati dobrim prediktorom pojave vulnerabilnog plaka. Naši rezultati takođe sugerišu da je poremećaj metabolizma lipida najznačajniji faktor u pojavi i progresiji aterosklerotskog plaka, a da vrednosti ApoA-I i ApoB pouzdanije odlikavaju aterosklerotski rizik u odnosu na standardne parametre lipidskog statusa. Apolipoproteini su proteinski delovi lipoproteina plazme i do sada je identifikovano nekoliko različitih vrsta apolipoproteina (436). Glavni apolipoprotein LDL i VLDL čestica je ApoB, a svaka čestica sadrži jedan molekul ApoB. Apolipoprotein B održava ukupan broj svih aterogenih lipoproteina u plazmi. Apolipoprotein A-I je glavni lipoprotein HDL čestica i odražava njegov nivo, mada broj molekula ApoA-I varira u svakoj HDL partikuli (436). Poslednjih godina nekoliko velikih studija je pokazalo da su ApoB i odnos ApoB/ApoA-I bili bolji prediktori pojave vaskularnog incidenta nego LDL holesterol ili odnos LDL/HDL što upravo može govoriti u prilog da su pacijenti sa povišenim vrednostima ApoB imali veću učestalost prisustva nestabilnih plakova (437-439). Među pacijentima koji su bili na terapiji statinima, prediktor pojave vaskularnog incidenta je upravo bio odnos ApoB/ApoA-I, a ne odnos LDL/HDL holesterola (440). U studiji *Panayiotou-a* i saradnika odnos ApoB/ApoA-I je pozitivno korelirao ne samo sa vrednostima karotidnog IMT, nego i sa prisustvom hipoehogenog plaka (164).

Povezanost sa prisustvom hipoehogenih plakova kod naših pacijenata, pokazali su i ukupni, LDL i nonHDL holesterol, odnos LDL/HDL i trigliceridi. U nekim ranijim studijama upravo je LDL holesterol najviše korelirao sa prisustvom hipoehogenog, lipidima bogatog

karotidnog plaka (163, 441). Štaviše, neke studije su pokazale da snižavanje ukupnog i LDL holesterola statinima može dovesti i do regresije i stabilizacije plaka (296, 442). Naime kod ovih pacijenata su pre započinjanja terapije detektovani hipoehogeni plakovi, a daljim ultrazvučnim praćenjem, nakon terapije statinima i smanjenja nivoa ukupnog i LDL holesterola, registrovano je i povećanje ehogenosti plaka, što je bio ekvivalent stabilizacije plaka (442).

Pozitivnu korelaciju sa prisustvom hipoehogenog plaka pokazali su posebno i nivo glikemije, HbA1c, te prisustvo DM i metaboličkog sindroma, od kojih se kao značajan i nezavisan prediktor pokazao samo metabolički sindrom. Povezanost DM i hipoehogenog plaka pokazana je i u studiji *Ostling*-a i saradnika (301). Autori su kvantifikovali ehogenost plaka koristeći kompjuterizovanu analizu slike plaka, odnosno medijanu sive skale (*grey scale median* - GSM). Rezultati su pokazali da su među ispitanicima iste starosne dobi, oboleli od insulin-nezavisnog DM imali niži GSM skor, odnosno nižu ehogenost plaka (301). U istoj studiji pokazana je i povezanost nivoa triglicerida i prisustva hipoehogenog plaka, što se slaže i sa našim rezultatima.

U našoj studiji je metabolički sindrom bio nezavisni prediktor pojave heterogenog i hipoehogenog plaka. Metabolički sindrom podrazumeva skup patoloških stanja, između ostalog prisustvo DM i hipertrigliceridemije, koji su pojedinačno takođe bili povezani sa prisustvom hipoehogenog plaka (180). Veću zastupljenost hipoehogenog plaka među pacijentima sa metaboličkim sindromom u odnosu na one bez metaboličkog sindroma zabeležena je i u drugim studijama (443). Značaj metaboličkog sindroma u pojavi hipoehogenog i heterogenog plaka može biti odraz istovremenog prisustva više FR, pošto prema kriterijumima za dijagnozu takvi pacijenti mogu imati HTA, DM i HLP. Ove rezultate možda najbolje odlikava studija japanskih autora, gde se verovatnoća za pojavu hipoehogenog plaka povećavala sa prisustvom većeg broja FR (444). Tako je prisustvo hipoehogenog plaka detektovano kod 27,7% pacijenata koji su imali dva FR i kod 50% pacijenata koji su imali tri konvencionalna FR.

U nedavno objavljenoj studiji finskih autora (445) pokazano je da su pacijenti sa metaboličkim sindromom imali značajno više vrednosti ApoB i hsCRP u odnosu na one bez metaboličkog sindroma i da su svi ovi parametri pozitivno korelirali sa povišenim vrednostima IMT kod mladih osoba. Povišen nivo ApoB je donekle očekivan, pošto patofiziološki mehanizam u metaboličkom sindromu podrazumeva ekcesivni porast VLDL holesterola u plazmi, a ApoB odražava nivo svih proaterogenih lipidnih čestica (436). Korelacija povišenih vrednosti hsCRP sa metaboličkim sindromom u ovoj studiji je u skladu sa rezultatima prethodnih studija o povezanosti inflamacije i insulinske rezistencije (446). Poredeći ove rezultate sa prediktorima pojave heterogenog i hipoehogenog plaka u našoj studiji, možemo reći da se metabolički sindrom nameće kao jedan od najznačajnijih prediktora pojave vulnerabilnog plaka.

Značajnu i nezavisnu povezanost sa prisustvom heterogenog plaka, u našoj studiji, imao je pol pacijenata. Muškarci su imali oko 3,5 puta veći rizik za pojavu heterogenog plaka. Neke studije, sa pacijentima sa IMU, su pokazale da su upravo kod žena karotidni plakovi bili

stabilniji (homogeniji) (305, 306, 447). Analizom karotidnih plakova nakon KEA kod 135 žena i 315 muškaraca, nađena je znatno veća zastupljenost glatkih mišićnih ćelija i kolagena u plaku kod operisanih žena, a ateromatoznih promena i infiltracija makrofaga kod muškaraca (306).

I naša i neke prethodne studije (327, 437, 448) sugerišu da je hipoehogenost plaka ekvivalent njegove vulnerabilnosti. Ove studije dalje navode da bi trebalo koristiti metode koje mogu kvantifikovati ehogenost plaka pri UZ pregledu, kao što je skala sive boje (*gray-scale median - GSM*), čime bi se rezultati mogli pouzdanije komparirati (449), ali i pratiti efekti lečenja (450). Upravo je nedavno objavljena studija *Marchione*-a i saradnika pokazala da je upotrebom atorvastatina i snižavanjem LDL holesterola, kod pacijenata kod kojih je prethodno detektovan karotidni plak, dolazilo do povećanja ehogenosti plaka merenog GSM skorom (450). Pošto su u studiji bile tri grupe pacijenata sa različitim dozama atorvastatina, zabeležena je statistički značajna inverzna povezanost LDL holesterola i GSM skora (kako su se vrednosti LDL holesterola snižavale, tako se GSM skor, odnosno ehogenost plaka povećavala). I rezultati ove studije doprinose onome što je pokazala i naša studija, a to je da LDL holesterol, odnosno ApoB imaju najveći značaj u pojavi hipoehogenog plaka.

Studija *Marchione*-a i saradnika je uzgredno pokazala još jedan značajan rezultat (450). Kod pacijenata lečenih atorvastatinom zabeleženo je i snižavanje nivoa hsCRP, a to je takođe koreliralo sa povećanjem ehogenosti plaka odnosno GSM skorom. Ovi rezultati dodatno doprinose značaju prisustva inflamacije u nestabilnom plaku. U našoj studiji hsCRP je bio nezavisno povezan kako sa prisustvom heterogenog i hipoehogenog plaka, tako i sa prisustvom plaka neravne površine. Najveću povezanost sa stepenom stenozе ACI je upravo imao hsCRP. Iako je vrednost hsCRP u akutnoj fazi IMU više odraz sistemskog odgovora organizma na ishemiju, ne može se zanemariti da delom odslikava i odraz jačine inflamacije u samom plaku (253). Ovome u prilog bi govorila posebno povezanost hsCRP i neravne površine plaka. Naime neravna i ulcerisana površina plaka je najčešće odraz prethodne rupturе plaka, a do nje dovodi upravo inflamacija, tako da povišene vrednosti hsCRP kod pacijenata sa akutnim IMU mogu ukazivati na prethodnu rupturu plaka. Nedavno je objavljena studija koja je korelirala nalaze PET/CT pregleda karotidnog plaka pre KEA i patohistološke nalaze posle KEA i pokazala da su znaci inflamacije bili znatno zastupljeniji u plaku simptomatskih u odnosu na asimptomatske pacijente (451). Kod naših pacijenata, pored stepena stenozе, jedino je još neravna površina plaka pokazala značajnu povezanost sa teritorijalnim moždanim infarktom, što govori da su ti plakovi bili simptomatski, a značajna povezanost hsCRP i neravne površine plaka ukazuje na mogući značaj inflamacije u destabilizaciji i rupturi plaka kod naših pacijenata.

Povezanost hsCRP i karotidnog plaka kod pacijenata sa akutnim IMU ispitivana je i u drugim studijama. Grupa kineskih autora našla je povezanost povišenih vrednosti hsCRP kod pacijenata sa izraženijom karotidnom sklerozom (veći plak) i nelakunarnim infarktom mozga, zaključujući da bi povišen nivo hsCRP mogao biti značajan klinički pokazatelj prisustva karotidnog plaka kod pacijenata sa akutnim IMU (452). Slične rezultate je pokazala i studija koja je bila dizajnirana kao naša, osim što je imala i treću grupu pacijenata sa

intrakranijalnom stenozom (410). Među pacijentima sa akutnim IMU, više vrednosti hsCRP su imali pacijenti sa aterosklerozom velikih arterija (intra i ekstrakranijalnih) u odnosu na pacijente sa bolešću malih krvnih sudova, ali su takođe i pacijenti sa karotidnom stenozom imali više vrednosti hsCRP u odnosu na one sa intrakranijalnom stenozom. Još jedna grupa kineskih autora je poredila karakteristike karotidnog plaka i markere inflamacije kod pacijenata sa akutnim IMU i pacijenata sa asimptomatskom stenozom ACI (453). Step en stenoz e je kod svih pacijenata bio > 50%. Kod simptomatskih pacijenata karotidni plak je značajno češće bio hipohogen i neravan, a nivo hsCRP je kod ovih pacijenata bio značajno viši.

#### **5.4. Nedostaci studije**

Razmatrajući nedostatke naše studije, na prvom mestu je svakako mali broj pacijenata koji ograničava generalizovanje dobijenih rezultata na opštu populaciju. Moguće je da bi neke razlike koje su uočene u našem ispitivanju (a nisu pokazale statističku značajnost), uključivanjem većeg broja pacijenata bile statistički značajne, a da neke ne bi.

Obzirom na definisane kriterijume za uključivanje u istraživanje i isključivanje iz istraživanja, neki pacijenti sa težom kliničkom slikom (životno ugroženi), nisu mogli biti uključeni u istraživanje zbog drugih prioriteta (terapijskih i dijagnostičkih) ili iz razloga što njihovo stanje nije dozvoljavalo duže ultrazvučne preglede. Ovo se prvenstveno odnosi na grupu pacijenata sa teritorijalnim infarktom mozga. Sa druge strane veliki broj pacijenata sa lakunarnim infarktom i blagim neurološkim deficitom nije ni hospitalizovan, te nije ni mogao biti uključen u istraživanje. Moguće je da je upravo prisustvo više FR kod pacijenata sa lakunarnim IMU, bio odlučujući razlog za njihovu hospitalizaciju. Ovim bi se dodatno mogla objasniti visoka zastupljenost FR kod naših pacijenata.

Nedostatak naše studije može predstavljati i to što nije posebno razmatrana stenoza intrakranijalnih arterija, mada je, osim na azijskom kontinentu, zastupljenost intrakranijalne stenoz e mala (454) da bi značajnije uticala na dobijene rezultate.

## 6. ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata možemo izneti sledeće zaključke:

- 1) Prisustvo kardiometaboličkih faktora rizika i njihovih različitih pokazatelja ne razlikuje se bitno između pacijenata sa lakunarnim i teritorijalnim, nekardioembolijskim, infarktom mozga.
- 2) Prisustvo izražene, odnosno klinički signifikantne, karotidne ateroskleroze je znatno češće prisutno kod pacijenata sa teritorijalnim nekardioembolijskim cerebralnim infarktom u prednjem slivu, nego kod pacijenata sa lakunarnim infarktom mozga.
- 3) Povećanjem stepena stenozе simptomske ACI povećava se šansa da pacijent doživi teritorijalni infarkt mozga i to tako što se povećanjem stepena stenozе ACI za oko 10%, rizik povećava približno za oko 6 puta.
- 4) Pored stepena stenozе i prisustvo određenih ultrazvučnih karakteristika plaka (heterogen plak, dominantno hipoehogen plak, plak neravne površine) nosi povećan rizik za pojavu nelakunarnog infarkta mozga u prednjem slivu.
- 5) Heterogen plak, dominantno lipidni plak i plak neravne površine su najznačajnije ultrazvučne karakteristike vulnerabilnog (nestabilnog) plaka.
- 6) Pacijenti sa neravnom površinom plaka imaju veći rizik za pojavu teritorijalnog infarkta nego pacijenti sa plakom ravne površine.
- 7) Značajni prediktori povišenih vrednosti IMT su starija životna dob pacijenata, niže vrednosti ApoA-I i više vrednosti odnosa ApoB/ApoA-I.
- 8) Prisustvo heterogenog plaka je povezano sa povišenim vrednostima ApoB, povišenim vrednostima odnosa ApoB/ApoA-I i prisustvom metaboličkog sindroma.
- 9) Najznačajniju povezanost sa pojavom vulnerabilnog plaka imaju različiti pokazatelji poremećaja metabolizma masti, od kojih je najznačajniji apolipoprotein B.
- 10) Apolipoprotein B i apolipoprotein A-I, kao i njihov međusobni odnos su bolji pokazatelji povećanog rizika za pojavu karotidne ateroskleroze i posledičnog IMU, nego LDL i HDL holesterol koji se više koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi.
- 11) Metabolički sindrom nosi poseban rizik za nastanak nestabilnog karotidnog plaka, a veći rizik imaju pacijenti muškog pola.
- 12) Inflamacija, tj. povišen hsCRP može biti znak destabilizacije (rupture) plaka i pojave vaskularnog incidenta, ali i ukazivati na prisustvo signifikantne karotidne stenozе.

## 7. LITERATURA

1. Čovičković-Šternić N, Beslač-Bumbaširević L. Nacionalni vodič za ishemijski moždani udar. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2011.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.
3. Committee ESOEE, Committee EW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc dis*. 2008;25(5):457-507.
4. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
6. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1(5):e259-81.
7. Lausanne JB. Stroke prevention by the practitioner. *Cerebrovasc dis*. 2003;15(Suppl 2):1-69.
8. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
9. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):43-53.
10. Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802(1):80-91.
11. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
12. Caplan LR. *Caplan's stroke: a clinical approach*: Elsevier Health Sciences; 2009.
13. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. *Neurology*. 1998;50(6):1699-708.
14. Norrving B. *Oxford Textbook of Stroke and Cerebrovascular Disease*: Oxford University Press; 2014.
15. Capron L. Extra and intracranial atherosclerosis. *Handbook of clinical neurology*. 1988;11:55.
16. Stehbens WE. *Pathology of the cerebral blood vessels*: CV Mosby; 1972.
17. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004;109(21):2617-25.
18. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746-53.
19. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C7-12.
20. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.



21. Koenig W, Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(1):15-26.
22. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):177-81.
23. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
24. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(7):1282-92.
25. Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, Cosgrove M, Toole JF, Barnett HJ, et al. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke.* 2005;36(2):253-7.
26. Ogata J, Masuda J, Yutani C, Yamaguchi T. Rupture of atheromatous plaque as a cause of thrombotic occlusion of stenotic internal carotid artery. *Stroke.* 1990;21(12):1740-5.
27. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med.* 1992;326(5):310-8.
28. Dijk JM, Algra A, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *Eur Heart J.* 2005;26(12):1213-20.
29. DeGraba TJ, Siren AL, Penix L, McCarron RM, Hargraves R, Sood S, et al. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. *Stroke.* 1998;29(7):1405-10.
30. Jander S, Sitzler M, Schumann R, Schroeter M, Siebler M, Steinmetz H, et al. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. *Stroke.* 1998;29(8):1625-30.
31. Djuric T, Stankovic A, Koncar I, Radak D, Davidovic L, Alavantic D, et al. Association of MMP-8 promoter gene polymorphisms with carotid atherosclerosis: preliminary study. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):673-8.
32. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med.* 2003;349(24):2316-25.
33. Park AE, McCarthy WJ, Pearce WH, Matsumura JS, Yao JS. Carotid plaque morphology correlates with presenting symptomatology. *J Vasc Surg.* 1998;27(5):872-8; discussion 8-9.
34. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology.* 2010;17(3):197-218.
35. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
36. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2009;40(6):2276-93.
37. Živković M, Šternić N, Kostić VS. Ishemička bolest mozga: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.

38. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337(8756):1521-6.
39. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994;25(11):2220-6.
40. Čovicković-Šternić N. Akutni ishemijski moždani udar. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID; 2004.
41. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005;36(10):2110-5.
42. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke*. 2006;37(4):973-8.
43. Mohr JP, Biller J, Hilal SK, Yuh WT, Tatemichi TK, Hedges S, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke*. 1995;26(5):807-12.
44. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, Li T, et al. Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke*. 1999;30(10):2059-65.
45. Barr JD. Cerebral angiography in the assessment of acute cerebral ischemia: guidelines and recommendations. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(1 Pt 2):S57-66.
46. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(5):1012-21.
47. Moll R, Dinkel HP. Value of the CT angiography in the diagnosis of common carotid artery bifurcation disease: CT angiography versus digital subtraction angiography and color flow Doppler. *Eur J Radiol*. 2001;39(3):155-62.
48. Skutta B, Furst G, Eilers J, Ferbert A, Kuhn FP. Intracranial stenooclusive disease: double-detector helical CT angiography versus digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(5):791-9.
49. Nguyen-Huynh MN, Wintermark M, English J, Lam J, Vittinghoff E, Smith WS, et al. How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? *Stroke*. 2008;39(4):1184-8.
50. Hirai T, Korogi Y, Ono K, Nagano M, Maruoka K, Uemura S, et al. Prospective evaluation of suspected stenooclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(1):93-101.
51. Buskens E, Nederkoorn PJ, Buijs-Van Der Woude T, Mali WP, Kappelle LJ, Eikelboom BC, et al. Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: cost-effectiveness of diagnostic strategies. *Radiology*. 2004;233(1):101-12.
52. Widjaja E, Manuel D, Hodgson TJ, Connolly DJ, Coley SC, Romanowski CA, et al. Imaging findings and referral outcomes of rapid assessment stroke clinics. *Clin Radiol*. 2005;60(10):1076-82.
53. Alexandrov AV. *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment*: Wiley Online Library; 2004.
54. Baumgartner RW, Mattle HP, Aaslid R. Transcranial color-coded duplex sonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography: methods, applications, advantages, and limitations. *J Clin Ultrasound*. 1995;23(2):89-111.

55. Demchuk AM, Christou I, Wein TH, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC, et al. Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J Neuroimaging*. 2000;10(1):1-12.
56. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62(9):1468-81.
57. Barlinn K, Zivanovic Z, Zhao L, Kesani M, Balucani C, Tsivgoulis G, et al. Intracranial vessel localization with power motion Doppler (PMD-TCD) compared with CT angiography in patients with acute ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2013;8(6):398-402.
58. Slankamenac P, Žikić M. Istraživanje kliničke vrednosti metode transkranijalnog dopplera kod okluzivnih cerebrovaskularnih bolesti: doktorska disertacija: Medicinski fakultet; 1999.
59. Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V, Simel DL, Matchar DB. Noninvasive carotid artery testing. A meta-analytic review. *Ann Intern Med*. 1995;122(5):360-7.
60. Long A, Lepoutre A, Corbillon E, Branchereau A. Critical review of non- or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR- and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24(1):43-52.
61. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517-84.
62. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363(9411):768-74.
63. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.
64. Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, Thijs VN, Saver JL. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2009;40(6):2079-84.
65. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273(18):1421-8.
66. McPhee JT, Hill JS, Ciocca RG, Messina LM, Eslami MH. Carotid endarterectomy was performed with lower stroke and death rates than carotid artery stenting in the United States in 2003 and 2004. *J Vasc Surg*. 2007;46(6):1112-8.
67. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):663-71.
68. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-53.
69. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337(8752):1235-43.
70. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*. 1991;266(23):3289-94.

71. Tu JV, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy: observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. *Stroke*. 2003;34(11):2568-73.
72. Cohen DJ, Stolker JM, Wang K, Magnuson EA, Clark WM, Demaerschalk BM, et al. Health-related quality of life after carotid stenting versus carotid endarterectomy: results from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1557-65.
73. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9270):1729-37.
74. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1493-501.
75. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, Shen LG, Shi ZY, Li JH. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(4):576-90.
76. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;65(6):794-801.
77. Radak Đ. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje oboljenja karotidnih arterija. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
78. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19(9):1083-92.
79. Jonas DE, Feltner C, Amick HR, Sheridan S, Zheng ZJ, Watford DJ, et al. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;161(5):336-46.
80. Meyer FB, Sundt TM, Jr., Piegras DG, Sandok BA, Forbes G. Emergency carotid endarterectomy for patients with acute carotid occlusion and profound neurological deficits. *Ann Surg*. 1986;203(1):82-9.
81. Reinhard M, Gerds TA, Grabiak D, Zimmermann PR, Roth M, Guschlbauer B, et al. Cerebral dysautoregulation and the risk of ischemic events in occlusive carotid artery disease. *J Neurol*. 2008;255(8):1182-9.
82. Ishikawa S, Yokoyama K, Makita K. The evolution of cerebral ischemia in a rat model of complete unilateral carotid artery occlusion with severe hypotension as detected by diffusion-, T2-, and postcontrast T1-weighted magnetic resonance images. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2006;18(1):37-46.
83. Szabo K, Kern R, Gass A, Hirsch J, Hennerici M. Acute stroke patterns in patients with internal carotid artery disease: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2001;32(6):1323-9.
84. Cho KH, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Lesion volume increase is related to neurologic progression in patients with subcortical infarction. *J Neurol Sci*. 2009;284(1-2):163-7.
85. Wong KS, Gao S, Chan YL, Hansberg T, Lam WW, Droste DW, et al. Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study. *Ann Neurol*. 2002;52(1):74-81.
86. Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, Elkind MS, Paik MC, Boden-Albala B, et al. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the northern Manhattan study. *Stroke*. 2006;37(11):2696-701.

87. Kim JS, Yoon Y. Single subcortical infarction associated with parental arterial disease: important yet neglected sub-type of atherothrombotic stroke. *Int J Stroke*. 2013;8(3):197-203.
88. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*. 1989;39(9):1246-50.
89. Horowitz DR, Tuhim S, Weinberger JM, Rudolph SH. Mechanisms in lacunar infarction. *Stroke*. 1992;23(3):325-7.
90. Fisher CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965;15:774-84.
91. Adachi T, Kobayashi S, Yamaguchi S, Okada K. MRI findings of small subcortical "lacunar-like" infarction resulting from large vessel disease. *J Neurol*. 2000;247(4):280-5.
92. Cho AH, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Is 15 mm size criterion for lacunar infarction still valid? A study on strictly subcortical middle cerebral artery territory infarction using diffusion-weighted MRI. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):14-9.
93. Nah HW, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Diversity of single small subcortical infarctions according to infarct location and parent artery disease: analysis of indicators for small vessel disease and atherosclerosis. *Stroke*. 2010;41(12):2822-7.
94. Božić K GS. Podtipovi ishemijskog moždanog udara: Profil faktora rizika i demografske karakteristike. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2010.
95. Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, Hosomi A, Tamura A, Akiguchi I. Characteristics of intracranial branch atheromatous disease and its association with progressive motor deficits. *J Neurol Sci*. 2011;304(1-2):78-82.
96. Bogousslavsky J, Caplan LR. *Stroke syndromes*: Cambridge University Press; 2001.
97. Ringelstein EB, Zeumer H, Angelou D. The pathogenesis of strokes from internal carotid artery occlusion. Diagnostic and therapeutical implications. *Stroke*. 1983;14(6):867-75.
98. De Reuck J, De Groote L, Van Maele G. The classic lacunar syndromes: clinical and neuroimaging correlates. *Eur J Neurol*. 2008;15(7):681-4.
99. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
100. Stokic E, Tomic-Nagic D, Deric M, Jorga J. Therapeutic options for treatment of cardiometabolic risk. *Med Pregl*. 2009;62 (Suppl 3):54-8.
101. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke*. 1992;23(11):1551-5.
102. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Kannel WB, et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA*. 2006;296(24):2939-46.
103. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke*. 1999;30(4):736-43.
104. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke*. 2004;35(2):426-31.
105. Nešković A IB, Dinković S, Ilić S, Štajnić M, Miloradović V, et al. . Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje hipertenzije. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
106. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751-62.

107. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
108. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
109. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):Ii33-8.
110. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
111. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62(4):569-73.
112. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2012;19(4):403-88.
113. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002;125(Pt 4):765-72.
114. Vermeer SE, Longstreth WT, Jr., Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611-9.
115. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
116. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35(3):776-85.
117. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(19):2534-44.
118. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J*. 1995;108(9):710-7.
119. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351(9113):1379-87.
120. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res*. 2009;32(11):1032-40.
121. Grigoryan L, Pavlik VN, Hyman DJ. Characteristics, drug combinations and dosages of primary care patients with uncontrolled ambulatory blood pressure and high medication adherence. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(6):471-6.
122. Lalić NM ZM, Pudar G, Kocić R, Antić S, Pešić M, et al. . Nacionalni vodič dobre kliničke prakse - Diabetes mellitus. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
123. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care*. 2009;32(2):287-94.

124. Control CfD, Prevention, Control CfD, Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2011;201.
125. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults--United States, 1999-2000. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2003;52(35):833-7.
126. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke*. 2013;44(1):278-86.
127. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011;378(9786):169-81.
128. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
129. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
130. Dhamoon MS, Tai W, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL, et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2007;38(6):1752-8.
131. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med*. 2005;165(2):227-33.
132. Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti KG, O'Connell JE. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing*. 2004;33(1):71-7.
133. Boden-Albala B, Cammack S, Chong J, Wang C, Wright C, Rundek T, et al. Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care*. 2008;31(6):1132-7.
134. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
135. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39.
136. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(2):351-7.
137. Zamaklar M OM. Vodič za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2011.
138. Slankamenac P. Moždani udar u osoba životnog doba od 25-50 godina: magistarski rad. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1991.
139. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
140. Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965;31:321-7.

141. Mahley R, Weisgraber K, Farese R. Disorders of lipid metabolism: primary disorders of hyperlipidemia. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th edition Philadelphia: Saunders. 2003:1668-77.
142. Ashen MD, Blumenthal RS. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1252-60.
143. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2003;34(3):623-31.
144. Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989;320(14):904-10.
145. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl A:A2-11.
146. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, Freire de Concalves A, Inzitari D, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56 Suppl 1:i19-24.
147. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1996;124 Suppl:S1-9.
148. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32(11):2559-66.
149. Mirghani Z, Zein T. Total and LDL cholesterol as risk factors of ischemic stroke in Emirati patients. *Internet J Neurol*. 2010;13(1).
150. Wasserman BA, Sharrett AR, Lai S, Gomes AS, Cushman M, Folsom AR, et al. Risk factor associations with the presence of a lipid core in carotid plaque of asymptomatic individuals using high-resolution MRI: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Stroke*. 2008;39(2):329-35.
151. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997;337(8):516-22.
152. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke*. 1996;27(2):224-31.
153. Sharrett AR, Patsch W, Sorlie PD, Heiss G, Bond MG, Davis CE. Associations of lipoprotein cholesterols, apolipoproteins A-I and B, and triglycerides with carotid atherosclerosis and coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(7):1098-104.
154. Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333(7557):22.
155. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke*. 1999;30(12):2535-40.
156. Sanossian N, Saver JL, Navab M, Ovbiagele B. High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment. *Stroke*. 2007;38(3):1104-9.
157. Milionis HJ, Filippatos TD, Loukas T, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS. Serum lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size and risk for first-ever acute ischaemic nonembolic stroke in elderly individuals. *Atherosclerosis*. 2006;187(1):170-6.



158. Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2006;37(6):1407-12.
159. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke*. 2007;38(6):1959-66.
160. Klein JH, Hegele RA, Hackam DG, Koschinsky ML, Huff MW, Spence JD. Lipoprotein(a) is associated differentially with carotid stenosis, occlusion, and total plaque area. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2008;28(10):1851-6.
161. Willeit J, Kiechl S, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Jarosch E, et al. Lipoprotein(a) and asymptomatic carotid artery disease. Evidence of a prominent role in the evolution of advanced carotid plaques: the Bruneck Study. *Stroke*. 1995;26(9):1582-7.
162. Cerrato P, Imperiale D, Fornengo P, Bruno G, Cassader M, Maffei P, et al. Higher lipoprotein (a) levels in atherothrombotic than lacunar ischemic cerebrovascular disease. *Neurology*. 2002;58(4):653-5.
163. Gardener H, Della Morte D, Elkind MS, Sacco RL, Rundek T. Lipids and carotid plaque in the Northern Manhattan Study (NOMAS). *BMC Cardiovasc Disord*. 2009;9:55.
164. Panayiotou A, Griffin M, Georgiou N, Bond D, Tyllis T, Tziakouri-Shiakalli C, et al. ApoB/ApoA1 ratio and subclinical atherosclerosis. *Int Angiol*. 2008;27(1):74-80.
165. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*. 2002;33(1):230-6.
166. Mast H, Thompson JL, Lin IF, Hofmeister C, Hartmann A, Marx P, et al. Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 1998;29(5):908-12.
167. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke*. 1998;29(5):913-7.
168. Putaala J, Kurkinen M, Tarvos V, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology*. 2009;72(21):1823-9.
169. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989;298(6676):789-94.
170. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008;39(9):2439-43.
171. Nakamura K, Barzi F, Lam TH, Huxley R, Feigin VL, Ueshima H, et al. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Stroke*. 2008;39(6):1694-702.
172. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;46(1):11-29.
173. Song YM, Cho HJ. Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking: a cohort study in Korean men. *Stroke*. 2008;39(9):2432-8.
174. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(4):899-917.
175. 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(9669):1083-96.

176. Isozumi K. Obesity as a risk factor for cerebrovascular disease. *Keio J Med.* 2004;53(1):7-11.
177. Yatsuya H, Yamagishi K, North KE, Brancati FL, Stevens J, Folsom AR. Associations of obesity measures with subtypes of ischemic stroke in the ARIC Study. *J Epidemiol.* 2010;20(5):347-54.
178. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Savvari P, Vemmou A, Pappa T, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke.* 2011;42(1):30-6.
179. Ruland S, Hung E, Richardson D, Misra S, Gorelick PB. Impact of obesity and the metabolic syndrome on risk factors in African American stroke survivors: a report from the AAASPS. *Arch Neurol.* 2005;62(3):386-90.
180. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
181. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415-28.
182. Kaarisalo MM, Raiha I, Arve S, Lehtonen A. Impaired glucose tolerance as a risk factor for stroke in a cohort of non-institutionalised people aged 70 years. *Age Ageing.* 2006;35(6):592-6.
183. Urabe T, Watada H, Okuma Y, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, et al. Prevalence of abnormal glucose metabolism and insulin resistance among subtypes of ischemic stroke in Japanese patients. *Stroke.* 2009;40(4):1289-95.
184. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke.* 2008;39(4):1078-83.
185. Milionis HJ, Rizos E, Goudevenos J, Seferiadis K, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Components of the metabolic syndrome and risk for first-ever acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *Stroke.* 2005;36(7):1372-6.
186. Yan Z, Liang Y, Jiang H, Cai C, Sun B, Qiu C. Metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis among Chinese elderly people living in a rural community. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(5):269-76.
187. Bang OY, Kim JW, Lee JH, Lee MA, Lee PH, Joo IS, et al. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. *Neurology.* 2005;65(2):296-8.
188. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2008;39(1):30-5.
189. Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke.* 2006;37(2):466-70.
190. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Tsubosaki E, Nakabayashi H, Shimizu K. Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(6):719-21.
191. Yokota C, Minematsu K, Ito A, Toyoda K, Nagasawa H, Yamaguchi T. Albuminuria, but not metabolic syndrome, is a significant predictor of stroke recurrence in ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2009;277(1-2):50-3.
192. Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, Sillesen H, Messig M, Samsa GP, et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke

- Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Arch Neurol.* 2011;68(10):1245-51.
193. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998;338(15):1042-50.
194. Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Stegmayr B, Hallmans G, Nilsson TK, et al. Folate, vitamin B12, and risk of ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective, nested case-referent study of plasma concentrations and dietary intake. *Stroke.* 2005;36(7):1426-31.
195. Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke.* 2004;35(2):345-7.
196. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW, et al. Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med.* 1999;131(5):331-9.
197. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(5):565-75.
198. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1999;131(5):352-5.
199. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke.* 2008;39(11):2929-35.
200. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke.* 2003;34(3):632-6.
201. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002;325(7374):1202.
202. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 1993;87(4):1107-13.
203. Held C, Sumner G, Sheridan P, McQueen M, Smith S, Dagenais G, et al. Correlations between plasma homocysteine and folate concentrations and carotid atherosclerosis in high-risk individuals: baseline data from the Homocysteine and Atherosclerosis Reduction Trial (HART). *Vasc Med.* 2008;13(4):245-53.
204. McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL, Hung J. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Circulation.* 1999;99(18):2383-8.
205. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 1995;332(5):286-91.
206. Kelemen LE, Anand SS, Hegele RA, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, et al. Associations of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with carotid intima media thickness among South Asian, Chinese and European Canadians. *Atherosclerosis.* 2004;176(2):361-70.
207. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002;288(16):2015-22.

208. Hodis HN, Mack WJ, Dustin L, Mahrer PR, Azen SP, Detrano R, et al. High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2009;40(3):730-6.
209. Potter K, Hankey GJ, Green DJ, Eikelboom J, Jamrozik K, Arnolda LF. The effect of long-term homocysteine-lowering on carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilation in stroke patients: a randomized controlled trial and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008;8:24.
210. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke*. 2009;40(4):1365-72.
211. Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, Sofat R, Ricketts SL, Cooper J, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9791):584-94.
212. VITATOPS trial study group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAMins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):855-65.
213. Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherothrombosis From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9s1):A33-A46.
214. Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijnen T, Breteler MM, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2005;111(5):570-5.
215. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(2):159-65.
216. Nambi V, Hoogeveen RC, Chambless L, Hu Y, Bang H, Coresh J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2009;40(2):376-81.
217. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001;32(11):2575-9.
218. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(1):36-40.
219. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44(10):2331-7.
220. Salmon J, Roman M. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2008;121(10 Suppl 1):S3-8.
221. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2006;144(4):249-56.
222. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(1):51-60.
223. Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):304-9.
224. Divjak I, Žikić M, Žarkov M, Gvozdenović S, Jovičević M. Ultrasound duplex scanner in diagnosis of carotid occlusive disease. *Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip*. 2000;8(1):60-75.

225. Hacke W, Alexandrov AV. Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment: John Wiley & Sons; 2010.
226. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J*. 2010;31(16):2041-8.
227. Aguilar-Shea AL, Gallardo-Mayo C, Garrido-Elustondo S, Calvo-Manuel E, Zamorano-Gomez JL. Carotid intima-media thickness as a screening tool in cardiovascular primary prevention. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(5):521-6.
228. Doyle AJ, Stone JJ, Carnicelli AP, Chandra A, Gillespie DL. CT angiography-derived duplex ultrasound velocity criteria in patients with carotid artery stenosis. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(5):1219-26.
229. Clevert DA, Johnson T, Michaely H, Jung EM, Flach PM, Strautz TI, et al. High-grade stenoses of the internal carotid artery: comparison of high-resolution contrast enhanced 3D MRA, duplex sonography and power Doppler imaging. *Eur J Radiol*. 2006;60(3):379-86.
230. Hammond CJ, McPherson SJ, Patel JV, Gough MJ. Assessment of apparent internal carotid occlusion on ultrasound: prospective comparison of contrast-enhanced ultrasound, magnetic resonance angiography and digital subtraction angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(4):405-12.
231. Tegeler CH, Ratanakorn D, Kim J, editors. Advances in carotid ultrasound. Seminars in cerebrovascular diseases and stroke; 2005: Elsevier.
232. Hennerici M, Baezner H, Daffertshofer M. Ultrasound and arterial wall disease. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17 Suppl 1:19-33.
233. Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic examination of the carotid arteries. *Radiographics*. 2005;25(6):1561-75.
234. Stanković S SP. Dijagnostički ultrazvuk - fizičke osnove ultrasonografije, ultrazvučni imidžing, primena u medicinskoj dijagnostici. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2010.
235. Grant E, Barr L, Borgstede J. ACR guideline for the performance of an ultrasound examination of the extracranial cerebrovascular system. *Am Coll Radiol*. 2002:577-80.
236. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6.
237. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
238. Gonzalez J, Wood JC, Dorey FJ, Wren TA, Gilsanz V. Reproducibility of carotid intima-media thickness measurements in young adults. *Radiology*. 2008;247(2):465-71.
239. Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1622-9.
240. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis*. 1988;70(3):253-61.
241. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7.

242. Prati P, Tosetto A, Vanuzzo D, Bader G, Casaroli M, Canciani L, et al. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. *Stroke*. 2008;39(9):2470-6.
243. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, Amarenco P. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke*. 2005;36(8):1741-5.
244. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):e50-103.
245. de la Sierra A, Zamorano JL, Ruilope LM. Application of hypertension guidelines in clinical practice: implementation of the 2007 ESH/ESC European practice Guidelines in Spain. *J Hypertens Suppl*. 2009;27(3):S27-32.
246. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.
247. Goes E, Janssens W, Maillet B, Freson M, Steyaert L, Osteaux M. Tissue characterization of atheromatous plaques: correlation between ultrasound image and histological findings. *J Clin Ultrasound*. 1990;18(8):611-7.
248. Lal BK, Hobson RW, 2nd, Pappas PJ, Kubicka R, Hameed M, Chakhtoura EY, et al. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg*. 2002;35(6):1210-7.
249. Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaides AN, El-Atrozy TS, Dhanjil S, Griffin M, et al. Hemispheric symptoms and carotid plaque echomorphology. *J Vasc Surg*. 2000;31(1 Pt 1):39-49.
250. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, et al. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular Health Study. *Radiology*. 1998;208(3):649-54.
251. Lennihan L, Kupsky WJ, Mohr JP, Hauser WA, Correll JW, Quest DO. Lack of association between carotid plaque hematoma and ischemic cerebral symptoms. *Stroke*. 1987;18(5):879-81.
252. Leen EJ, Feeley TM, Colgan MP, O'Malley MK, Moore DJ, Hourihane DO, et al. "Haemorrhagic" carotid plaque does not contain haemorrhage. *Eur J Vasc Surg*. 1990;4(2):123-8.
253. Golledge J, Siew DA. Identifying the carotid 'high risk' plaque: is it still a riddle wrapped up in an enigma? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(1):2-8.
254. Gronholdt ML, Wiebe BM, Laursen H, Nielsen TG, Schroeder TV, Sillesen H. Lipid-rich carotid artery plaques appear echolucent on ultrasound B-mode images and may be associated with intraplaque haemorrhage. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997;14(6):439-45.
255. Hatsukami TS, Ferguson MS, Beach KW, Gordon D, Detmer P, Burns D, et al. Carotid plaque morphology and clinical events. *Stroke*. 1997;28(1):95-100.
256. Altaf N, Kandiyil N, Hosseini A, Mehta R, MacSweeney S, Auer D. Risk factors associated with cerebrovascular recurrence in symptomatic carotid disease: a comparative study of carotid plaque morphology, microemboli assessment and the European carotid surgery trial risk model. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000173.

257. Zavodni AE, Wasserman BA, McClelland RL, Gomes AS, Folsom AR, Polak JF, et al. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology*. 2014;271(2):381-9.
258. Chalela JA. Evaluating the carotid plaque: going beyond stenosis. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:19-24.
259. Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke*. 2000;31(3):615-21.
260. Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Hachinski VC, Ferguson GG, Barnett HJ. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke*. 1994;25(2):304-8.
261. Biggs KL, Moore WS. Current trends in managing carotid artery disease. *Surg Clin North Am*. 2007;87(5):995-1016, vii.
262. Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke*. 2005;36(12):2764-72.
263. Bluth EI, McVay LV, 3rd, Merritt CR, Sullivan MA. The identification of ulcerative plaque with high resolution duplex carotid scanning. *J Ultrasound Med*. 1988;7(2):73-6.
264. Streifler JY, Eliasziw M, Fox AJ, Benavente OR, Hachinski VC, Ferguson GG, et al. Angiographic detection of carotid plaque ulceration. Comparison with surgical observations in a multicenter study. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke*. 1994;25(6):1130-2.
265. Rothwell PM, Gibson RJ, Villagra R, Sellar R, Warlow CP. The effect of angiographic technique and image quality on the reproducibility of measurement of carotid stenosis and assessment of plaque surface morphology. *Clin Radiol*. 1998;53(6):439-43.
266. von Reutern GM, Goertler MW, Bornstein NM, Del Sette M, Evans DH, Hetzel A, et al. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke*. 2012;43(3):916-21.
267. Alexandrov AV. The Spencer's Curve: clinical implications of a classic hemodynamic model. *J Neuroimaging*. 2007;17(1):6-10.
268. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-6.
269. Chen CJ, Lee TH, Hsu HL, Tseng YC, Lin SK, Wang LJ, et al. Multi-Slice CT angiography in diagnosing total versus near occlusions of the internal carotid artery: comparison with catheter angiography. *Stroke*. 2004;35(1):83-5.
270. Bogiatzi C, Cocker MS, Beanlands R, Spence JD. Identifying high-risk asymptomatic carotid stenosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2012;6(2):139-51.
271. Lam TD, Lammers S, Munoz C, Tamayo A, Spence JD. Diabetes, intracranial stenosis and microemboli in asymptomatic carotid stenosis. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(2):177-81.
272. Azarpazhooh MR, Chambers BR. Clinical application of transcranial Doppler monitoring for embolic signals. *J Clin Neurosci*. 2006;13(8):799-810.
273. Russell D. The detection of cerebral emboli using Doppler ultrasound. *Transcranial Doppler New York: Revwn*. 1992:52-8.
274. Georgiadis D, Siebler M. Detection of microembolic signals with transcranial Doppler ultrasound. *Front Neurol Neurosci*. 2006;21:194-205.
275. Tsvigoulis G, Alexandrov AV, Sloan MA. Advances in transcranial Doppler ultrasonography. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(1):46-54.
276. Russell D, Brucher R. Embolus detection and differentiation using multifrequency transcranial Doppler. *Stroke*. 2005;36(4):706.

277. Zivanovic Z, Ruzicka-Kaloci S, Jesic A, Radovanovic B, Lucic-Prokin A, Slankamenac P. Paradoxical emboli--clinical importance of transcranial Doppler for detection of patent foramen ovale. *Med Pregl*. 2010;63(7-8):445-9.
278. Slankamenac P, Žikić M, Vitić-Forgač B. Transcranial Doppler and occlusive carotid disease. *Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discipl*. 1993;1(1-2):12-9.
279. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*. 1990;21(3):415-23.
280. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*. 1998;29(3):725-9.
281. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2009;40(12):3711-7.
282. Topakian R, King A, Kwon SU, Schaafsma A, Shipley M, Markus HS. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*. 2011;77(8):751-8.
283. Moustafa RR, Izquierdo-Garcia D, Fryer TD, Graves MJ, Rudd JH, Gillard JH, et al. Carotid plaque inflammation is associated with cerebral microembolism in patients with recent transient ischemic attack or stroke: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(5):536-41.
284. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111(17):2233-40.
285. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146(6):483-94.
286. Spence JD. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque--patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(11):611-9.
287. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2008;70(14):1200-7.
288. Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke*. 1997;28(3):518-25.
289. Kuo F, Gardener H, Dong C, Cabral D, Della-Morte D, Blanton SH, et al. Traditional cardiovascular risk factors explain the minority of the variability in carotid plaque. *Stroke*. 2012;43(7):1755-60.
290. Spence JD, Barnett PA, Bulman DE, Hegele RA. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1999;144(2):429-34.
291. Rundek T, Blanton SH, Bartels S, Dong C, Raval A, Demmer RT, et al. Traditional risk factors are not major contributors to the variance in carotid intima-media thickness. *Stroke*. 2013;44(8):2101-8.
292. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):489-96.



293. Bersano A, Ballabio E, Lanfranconi S, Mazzucco S, Candelise L, Monaco S. Statins and stroke. *Curr Med Chem*. 2008;15(23):2380-92.
294. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33(12):2916-22.
295. Chhatriwalla AK, Nicholls SJ, Nissen SE. The ASTEROID trial: coronary plaque regression with high-dose statin therapy. *Future Cardiol*. 2006;2(6):651-4.
296. Makris GC, Lavidia A, Nicolaides AN, Geroulakos G. The effect of statins on carotid plaque morphology: a LDL-associated action or one more pleiotropic effect of statins? *Atherosclerosis*. 2010;213(1):8-20.
297. Delcker A, Diener HC, Wilhelm H. Influence of vascular risk factors for atherosclerotic carotid artery plaque progression. *Stroke*. 1995;26(11):2016-22.
298. Spence JD, Hegele RA. Noninvasive phenotypes of atherosclerosis: similar windows but different views. *Stroke*. 2004;35(3):649-53.
299. Zhu Y, Chen CX, Li XQ, Zhou Y, Huang W, Liu XR, et al. Association between blood pressure level and incidence of carotid artery plaque in middle-aged and elderly people. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2013;41(7):611-5.
300. van den Oord SC, Akkus Z, Renaud G, Bosch JG, van der Steen AF, Sijbrands EJ, et al. Assessment of carotid atherosclerosis, intraplaque neovascularization, and plaque ulceration using quantitative contrast-enhanced ultrasound in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1213-8.
301. Ostling G, Hedblad B, Berglund G, Goncalves I. Increased echolucency of carotid plaques in patients with type 2 diabetes. *Stroke*. 2007;38(7):2074-8.
302. Rincon F, Sacco RL, Kranwinkel G, Xu Q, Paik MC, Boden-Albala B, et al. Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(1):65-71.
303. Kaufman DJ, Roman MJ, Devereux RB, Fabsitz RR, MacCluer JW, Dyke B, et al. Prevalence of smoking and its relationship with carotid atherosclerosis in Alaskan Eskimos of the Norton Sound region: the GOCADAN study. *Nicotine Tob Res*. 2008;10(3):483-91.
304. Liang LR, Wong ND, Shi P, Zhao LC, Wu LX, Xie GQ, et al. Cross-sectional and longitudinal association of cigarette smoking with carotid atherosclerosis in Chinese adults. *Prev Med*. 2009;49(1):62-7.
305. Iemolo F, Martiniuk A, Steinman DA, Spence JD. Sex differences in carotid plaque and stenosis. *Stroke*. 2004;35(2):477-81.
306. Hellings WE, Pasterkamp G, Verhoeven BA, De Kleijn DP, De Vries JP, Seldenrijk KA, et al. Gender-associated differences in plaque phenotype of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2007;45(2):289-96; discussion 96-7.
307. Ozturk ZG, Ekmekci H, Ekmekci OB, Atukeren P, Butun I, Gode S, et al. Nontraditional risk factors in carotid artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16(5):554-8.
308. Ntaios G, Savopoulos C, Hatzitolios A, Ekonomou I, Destanis E, Chrysosgonidis I, et al. Homocysteine and carotid intima-media thickness in ischemic stroke patients are not correlated. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(2):477-9.
309. Rundek T, White H, Boden-Albala B, Jin Z, Elkind MS, Sacco RL. The metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan Study. *J Cardiometab Syndr*. 2007;2(1):24-9.
310. Lind L, Wohlin M, Andren B, Sundstrom J. The echogenicity of the intima-media complex in the common carotid artery is related to insulin resistance measured by the hyperinsulinemic clamp in elderly men. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013;33(2):137-42.

311. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, Andre JM, Gonbert S, Bernard M, et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):1962-8.
312. Van Der Meer IM, De Maat MP, Hak AE, Kiliaan AJ, Del Sol AI, Van Der Kuip DA, et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2002;33(12):2750-5.
313. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke.* 2005;36(6):1316-29.
314. Corrado E, Rizzo M, Tantillo R, Muratori I, Bonura F, Vitale G, et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. *Stroke.* 2006;37(2):482-6.
315. Papas TT, Maltezos CK, Papanas N, Kopadis G, Marakis J, Maltezos E, et al. High-sensitivity CRP is correlated with neurologic symptoms and plaque instability in patients with severe stenosis of the carotid bifurcation. *Vasc Endovascular Surg.* 2008;42(3):249-55.
316. Reilly LM, Lusby RJ, Hughes L, Ferrell LD, Stoney RJ, Ehrenfeld WK. Carotid plaque histology using real-time ultrasonography. Clinical and therapeutic implications. *Am J Surg.* 1983;146(2):188-93.
317. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg.* 1988;29(6):676-81.
318. Johnson JM, Kennelly MM, Decesare D, Morgan S, Sparrow A. Natural history of asymptomatic carotid plaque. *Arch Surg.* 1985;120(9):1010-2.
319. Barnett HJ, Gunton RW, Eliasziw M, Fleming L, Sharpe B, Gates P, et al. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA.* 2000;283(11):1429-36.
320. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lindgren A, Norrving B, et al. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? *Stroke.* 2010;41(4):624-9.
321. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lewis SC, Sudlow CL. Differences between ischemic stroke subtypes in vascular outcomes support a distinct lacunar ischemic stroke arteriopathy: a prospective, hospital-based study. *Stroke.* 2009;40(12):3679-84.
322. Tegeler CH, Shi F, Morgan T. Carotid stenosis in lacunar stroke. *Stroke.* 1991;22(9):1124-8.
323. Tejada J, Diez-Tejedor E, Hernandez-Echebarria L, Balboa O. Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction? *Stroke.* 2003;34(6):1404-9.
324. Homburg PJ, Rozie S, van Gils MJ, Jansen T, de Weert TT, Dippel DW, et al. Atherosclerotic plaque ulceration in the symptomatic internal carotid artery is associated with nonlacunar ischemic stroke. *Stroke.* 2010;41(6):1151-6.
325. Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, Catani S, Tibuzzi F, Altamura C, et al. Markers of lacunar stroke in patients with moderate internal carotid artery stenosis. *J Neurol.* 2006;253(3):321-7.
326. Triposkiadis F, Sitafidis G, Kostoulas J, Skoularigis J, Zintzaras E, Fezoulidis I. Carotid plaque composition in stable and unstable coronary artery disease. *Am Heart J.* 2005;150(4):782-9.
327. Sabetai MM, Tegos TJ, Clifford C, Dhanjil S, Belcaro G, Kakkos S, et al. Carotid plaque echogenicity and types of silent CT-brain infarcts. Is there an association in patients with asymptomatic carotid stenosis? *Int Angiol.* 2001;20(1):51-7.

328. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D, et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation*. 2004;109(25):3158-63.
329. Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation*. 2006;113(19):2320-8.
330. Cupini LM, Pasqualetti P, Diomedi M, Vernieri F, Silvestrini M, Rizzato B, et al. Carotid artery intima-media thickness and lacunar versus nonlacunar infarcts. *Stroke*. 2002;33(3):689-94.
331. Ohira T, Shahar E, Iso H, Chambless LE, Rosamond WD, Sharrett AR, et al. Carotid artery wall thickness and risk of stroke subtypes: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2011;42(2):397-403.
332. Nishiyama Y, Katsumata T, Otori T, Katayama Y. Carotid hemodynamic parameters are useful for discriminating between atherothrombotic infarction and lacunar infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(6):441-9.
333. Bartels S, Franco AR, Rundek T. Carotid intima-media thickness (cIMT) and plaque from risk assessment and clinical use to genetic discoveries. *Perspectives in Medicine*. 2012;1(1):139-45.
334. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14-22.
335. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey BP, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 1995;92(8):2127-34.
336. Linhart A, Gariépy J, Giral P, Levenson J, Simon A. Carotid artery and left ventricular structural relationship in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1996;127(1):103-12.
337. Megnien JL, Simon A, Gariépy J, Denarie N, Cocaul M, Linhart A, et al. Preclinical changes of extracoronary arterial structures as indicators of coronary atherosclerosis in men. *J Hypertens*. 1998;16(2):157-63.
338. Al-Shali K, House AA, Hanley AJ, Khan HM, Harris SB, Mamakeesick M, et al. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis*. 2005;178(2):319-25.
339. Racic D, Slankamenac P, Vujkovic Z, Miljkovic S, Dajic V, Kovacevic AD. Vascular dementia: clinical and neuroradiological correlation. *Med Pregl*. 2011;64(3-4):152-6.
340. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(5):1545-88.
341. Irie F, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Wakisaka Y, Kuroda J, et al. Sex Differences in Short-Term Outcomes After Acute Ischemic Stroke: The Fukuoka Stroke Registry. *Stroke*. 2015;46(2):471-6.
342. Acciarresi M, De Luca P, Caso V, Agnelli G, D'Amore C, Alberti A, et al. Acute Stroke Symptoms: Do Differences Exist between Sexes? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(10):2928-33.
343. Gattringer T, Ferrari J, Knoflach M, Seyfang L, Horner S, Niederkorn K, et al. Sex-related differences of acute stroke unit care: results from the Austrian stroke unit registry. *Stroke*. 2014;45(6):1632-8.

344. Boehme AK, Siegler JE, Mullen MT, Albright KC, Lysterly MJ, Monlezun DJ, et al. Racial and gender differences in stroke severity, outcomes, and treatment in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(4):e255-61.
345. Zivanovic Z, Gvozdenovic S, Jovanovic DR, Lucic-Prokin A, Sekaric J, Lukic S, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke due to occlusion of internal carotid artery-a Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke (SETIS). *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;120:124-8.
346. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2014;107(12):955-67.
347. Wang Y, Xu J, Zhao X, Wang D, Wang C, Liu L, et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype. *Stroke.* 2013;44(5):1232-7.
348. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Fure B. Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Funct Neurol.* 2012;27(1):35-40.
349. Deleu D, Inshasi J, Akhtar N, Ali J, Vurgese T, Ali S, et al. Risk factors, management and outcome of subtypes of ischemic stroke: a stroke registry from the Arabian Gulf. *J Neurol Sci.* 2011;300(1-2):142-7.
350. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Jr., Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke.* 2006;37(10):2493-8.
351. Kisialiou A, Grella R, Carrizzo A, Pelone G, Bartolo M, Zucchella C, et al. Risk factors and acute ischemic stroke subtypes. *J Neurol Sci.* 2014;339(1-2):41-6.
352. Kim JT, Yoo SH, Kwon JH, Kwon SU, Kim JS. Subtyping of ischemic stroke based on vascular imaging: analysis of 1,167 acute, consecutive patients. *J Clin Neurol.* 2006;2(4):225-30.
353. Porcello Marrone LC, Diogo LP, de Oliveira FM, Trentin S, Scalco RS, de Almeida AG, et al. Risk factors among stroke subtypes in Brazil. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(1):32-5.
354. Silvestrelli G, Paciaroni M, Caso V, Milia P, Palmerini F, Venti M, et al. Risk factors and stroke subtypes: results of five consecutive years of the Perugia Stroke Registry. *Clin Exp Hypertens.* 2006;28(3-4):279-86.
355. Aquil N, Begum I, Ahmed A, Vohra EA, Soomro BA. Risk factors in various subtypes of ischemic stroke according to TOAST criteria. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;21(5):280-3.
356. Sharma VK, Tsivgoulis G, Teoh HL, Ong BK, Chan BP. Stroke risk factors and outcomes among various Asian ethnic groups in Singapore. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(4):299-304.
357. Wu CY, Wu HM, Lee JD, Weng HH. Stroke risk factors and subtypes in different age groups: a hospital-based study. *Neurol India.* 2010;58(6):863-8.
358. Bejot Y, Caillier M, Ben Salem D, Couvreur G, Rouaud O, Osseby GV, et al. Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(12):1344-8.
359. Lee BC, Hwang SH, Jung S, Yu KH, Lee JH, Cho SJ, et al. The Hallym Stroke Registry: a web-based stroke data bank with an analysis of 1,654 consecutive patients with acute stroke. *Eur Neurol.* 2005;54(2):81-7.
360. Bejot Y, Cateau A, Caillier M, Rouaud O, Durier J, Marie C, et al. Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population-based study. *Stroke.* 2008;39(7):1945-51.
361. Murat Sumer M, Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurol Sci.* 2002;22(6):449-54.

362. Roquer J, Rodriguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Giralt-Steinhauer E, Jimenez-Conde J, Soriano C, et al. The role of HbA1c determination in detecting unknown glucose disturbances in ischemic stroke. *PLoS One*. 2014;9(12):e109960.
363. Lee BI, Nam HS, Heo JH, Kim DI. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):145-51.
364. Tuttolomondo A, Pinto A, Salemi G, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Fernandez P, et al. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(2):152-7.
365. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Fernandez P, Di Gati M, et al. A case control study between diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke. *Int Angiol*. 2007;26(1):26-32.
366. Lai SL, Weng HH, Lee M, Hsiao MC, Lin LJ, Huang WY. Risk factors and subtype analysis of acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2008;60(5):230-6.
367. Heo SH, Lee SH, Kim BJ, Kang BS, Yoon BW. Does glycated hemoglobin have clinical significance in ischemic stroke patients? *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(2):98-102.
368. Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):702-6.
369. Denti L, Cecchetti A, Annoni V, Merli MF, Ablondi F, Valenti G. The role of lipid profile in determining the risk of ischemic stroke in the elderly: a case-control study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003;37(1):51-62.
370. Bejot Y, Osseby GV, Gremeaux V, Durier J, Rouaud O, Moreau T, et al. Changes in risk factors and preventive treatments by stroke subtypes over 20 years: a population-based study. *J Neurol Sci*. 2009;287(1-2):84-8.
371. Gezmu T, Schneider D, Demissie K, Lin Y, Giordano C, Gizzi MS. Lipid profiles and ischemic stroke risk: variations by sex within racial/ethnic groups. *Int J Womens Health*. 2014;6:585-95.
372. Laloux P, Galanti L, Jamart J. Lipids in ischemic stroke subtypes. *Acta Neurol Belg*. 2004;104(1):13-9.
373. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Pineda S, Ovbiagele B. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurology*. 2008;70(11):841-7.
374. Misirli H, Somay G, Ozbal N, Yasar Erenoglu N. Relation of lipid and lipoprotein(a) to ischaemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2002;9(2):127-32.
375. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Holm H, Patel RS, Gudnason T, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):722-9.
376. Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Risk factors and clinical outcomes associated with intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):1112-7.
377. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Consoli D, Wolfe CD, et al. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. The European Community Stroke Project. *J Neurol Sci*. 2006;244(1-2):143-50.
378. Song YM, Kwon SU, Sung J, Ebrahim S, Smith GD, Sunwoo S, et al. Different risk factor profiles between subtypes of ischemic stroke. A case-control study in Korean men. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(7):605-12.
379. Hajat C, Dundas R, Stewart JA, Lawrence E, Rudd AG, Howard R, et al. Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes: differences between ethnic groups. *Stroke*. 2001;32(1):37-42.

380. Oksala NK, Heikkinen M, Mikkelsen J, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, et al. Smoking and the platelet fibrinogen receptor glycoprotein IIb/IIIa PLA1/A2 polymorphism interact in the risk of lacunar stroke and midterm survival. *Stroke*. 2007;38(1):50-5.
381. Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, et al. Body mass index and stroke incidence in a Japanese community: the Hisayama study. *Hypertens Res*. 2011;34(2):274-9.
382. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1420-7.
383. Jood K, Jern C, Wilhelmsen L, Rosengren A. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: a prospective population study over 28 years. *Stroke*. 2004;35(12):2764-9.
384. Arboix A, Morcillo C, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Massons J, Targa C. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the "Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry". *Acta Neurol Scand*. 2000;102(4):264-70.
385. Arboix A, Blanco-Rojas L, Oliveres M, Garcia-Eroles L, Comes E, Massons J. Clinical characteristics of acute lacunar stroke in women: emphasis on gender differences. *Acta Neurol Belg*. 2014;114(2):107-12.
386. Doehner W, Schenkel J, Anker SD, Springer J, Audebert HJ. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial. *Eur Heart J*. 2013;34(4):268-77.
387. Kim BJ, Lee SH, Jung KH, Yu KH, Lee BC, Roh JK. Dynamics of obesity paradox after stroke, related to time from onset, age, and causes of death. *Neurology*. 2012;79(9):856-63.
388. Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37(4):1060-4.
389. Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Fukuhara M, et al. The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):249-55.
390. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Pecoraro R, Arnao V, Butta C, et al. Arterial stiffness and ischemic stroke in subjects with and without metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2012;225(1):216-9.
391. Zhang Z, Xiao M, Ye Z, Zhang W, Han B, Li Y. Noncardiogenic Stroke Patients with Metabolic Syndrome Have More Border-zone Infarction and Intracranial Artery Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(3):629-34.
392. Park JH, Kwon HM, Roh JK. Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(4):379-86.
393. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(5):1069-75.
394. Yokote H, Shiraishi A, Shintani S, Shiigai T. Acute multiple brain infarction in large-artery atherosclerosis is associated with hyperhomocyst(e)inemia. *Acta Neurol Scand*. 2007;116(4):243-7.
395. Ashjazadeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of homocysteine level as a risk factor among patients with ischemic stroke and its subtypes. *Iran J Med Sci*. 2013;38(3):233-9.
396. Perini F, Galloni E, Bolgan I, Bader G, Ruffini R, Arzenton E, et al. Elevated plasma homocysteine in acute stroke was not associated with severity and outcome: stronger association with small artery disease. *Neurol Sci*. 2005;26(5):310-8.

397. Song IU, Kim JS, Ryu SY, Lee SB, Lee SJ, Jeong DS, et al. Are plasma homocysteine levels related to neurological severity and functional outcome after ischemic stroke in the Korean population? *J Neurol Sci.* 2009;278(1-2):60-3.
398. Ma Y, Zhao X, Zhang W, Liu L, Wang Y, Fang R, et al. Homocysteine and ischemic stroke subtype: a relationship study in Chinese patients. *Neurol Res.* 2010;32(6):636-41.
399. Tantirittisak T, Sura T, Moleerergpoom W, Hanchaipiboolkul S. Plasma homocysteine and ischemic stroke patients in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(6):1183-7.
400. Shimizu H, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Ueno H, Kimura Y, et al. Plasma homocyst(e)ine concentrations and the risk of subtypes of cerebral infarction. The Hisayama study. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13(1):9-15.
401. Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, Webb DJ, Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc dis.* 2014;37(1):64-75.
402. Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, et al. C-reactive protein levels and risk of stroke and its subtype in Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis.* 2011;217(1):187-93.
403. Zeng L, He X, Liu J, Wang L, Weng S, Wang Y, et al. Differences of circulating inflammatory markers between large- and small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *Int J Med Sci.* 2013;10(10):1399-405.
404. Ladenvall C, Jood K, Blomstrand C, Nilsson S, Jern C, Ladenvall P. Serum C-reactive protein concentration and genotype in relation to ischemic stroke subtype. *Stroke.* 2006;37(8):2018-23.
405. Beer C, Blacker D, Hankey GJ, Puddey IB. Association of clinical and aetiological subtype of acute ischaemic stroke with inflammation, oxidative stress and vascular function: a cross-sectional observational study. *Med Sci Monit.* 2011;17(9):Cr467-73.
406. Eikelboom JW, Hankey GJ, Baker RI, McQuillan A, Thom J, Staton J, et al. C-reactive protein in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2003;12(2):74-81.
407. Kara H, Akinci M, Degirmenci S, Bayir A, Ak A, Nayman A, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-related phospholipase A2, and acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1451-7.
408. Ormstad H, Aass HC, Lund-Sorensen N, Amthor KF, Sandvik L. Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume. *J Neurol.* 2011;258(4):677-85.
409. den Hertog HM, van Rossum JA, van der Worp HB, van Gemert HM, de Jonge R, Koudstaal PJ, et al. C-reactive protein in the very early phase of acute ischemic stroke: association with poor outcome and death. *J Neurol.* 2009;256(12):2003-8.
410. Suwanwela NC, Chutinet A, Phanthumchinda K. Inflammatory markers and conventional atherosclerotic risk factors in acute ischemic stroke: comparative study between vascular disease subtypes. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(12):2021-7.
411. Bang OY, Lee PH, Yoon SR, Lee MA, Joo IS, Huh K. Inflammatory markers, rather than conventional risk factors, are different between carotid and MCA atherosclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(8):1128-34.
412. Whiteley W, Jackson C, Lewis S, Lowe G, Rumley A, Sandercock P, et al. Association of circulating inflammatory markers with recurrent vascular events after stroke: a prospective cohort study. *Stroke.* 2011;42(1):10-6.
413. Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(5):617-9.

414. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke*. 2003;34(8):2050-9.
415. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke*. 2005;36(4):891-901.
416. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
417. Rajapakse A, Rajapakse S, Sharma JC. Is investigating for carotid artery disease warranted in non-cortical lacunar infarction? *Stroke*. 2011;42(1):217-20.
418. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Severe ipsilateral carotid stenosis and middle cerebral artery disease in lacunar ischaemic stroke: innocent bystanders? *J Neurol*. 2002;249(3):266-71.
419. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(1):91-7.
420. Kanber B, Hartshorne TC, Horsfield MA, Naylor AR, Robinson TG, Ramnarine KV. A Novel Ultrasound-Based Carotid Plaque Risk Index Associated with the Presence of Cerebrovascular Symptoms. *Ultraschall Med*. 2014; in press.
421. Jayasooriya G, Thapar A, Shalhoub J, Davies AH. Silent cerebral events in asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2011;54(1):227-36.
422. Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chilukuri V, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke*. 2001;32(5):1091-8.
423. Saposnik G, Caplan LR, Gonzalez LA, Baird A, Dashe J, Luraschi A, et al. Differences in stroke subtypes among natives and caucasians in Boston and Buenos Aires. *Stroke*. 2000;31(10):2385-9.
424. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):502-8.
425. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38(11):2979-84.
426. Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Curtin D, et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke*. 2010;41(8):1579-86.
427. Moskau S, Golla A, Grothe C, Boes M, Pohl C, Klockgether T. Heritability of carotid artery atherosclerotic lesions: an ultrasound study in 154 families. *Stroke*. 2005;36(1):5-8.
428. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(10):1025-38.
429. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Jr., et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23(12):1752-60.
430. Lange LA, Bowden DW, Langefeld CD, Wagenknecht LE, Carr JJ, Rich SS, et al. Heritability of carotid artery intima-medial thickness in type 2 diabetes. *Stroke*. 2002;33(7):1876-81.



431. Singh AS, Atam V, Chaudhary SC, Sawlani KK, Patel ML, Saraf S, et al. Relation of glycosylated hemoglobin with carotid atherosclerosis in ischemic stroke patients: An observational study in Indian population. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16(2):185-9.
432. Vigili de Kreutzenberg S, Tiengo A, Avogaro A. Cerebrovascular disease in diabetes mellitus: the role of carotid intima-media thickness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(9):667-73.
433. Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, Pencina KM, Brown LS, Wolf PA, et al. Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT. *J Ultrasound Med.* 2010;29(12):1759-68.
434. Dahlen EM, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Grodzinsky E, Nystrom FH, et al. Carotid intima-media thickness and apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in middle-aged patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2009;26(4):384-90.
435. Huang F, Yang Z, Xu B, Bi Y, Xu M, Xu Y, et al. Both serum apolipoprotein B and the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio are associated with carotid intima-media thickness. *PLoS One.* 2013;8(1):e54628.
436. Olofsson SO, Wiklund O, Boren J. Apolipoproteins A-I and B: biosynthesis, role in the development of atherosclerosis and targets for intervention against cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(4):491-502.
437. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet.* 2001;358(9298):2026-33.
438. Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Ohrvik J, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J.* 2009;30(6):710-7.
439. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA.* 2007;298(7):776-85.
440. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J.* 2007;28(24):2967-71.
441. Gronholdt ML. Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(1):2-13.
442. Yamagami H, Sakaguchi M, Furukado S, Hoshi T, Abe Y, Hougaku H, et al. Statin therapy increases carotid plaque echogenicity in hypercholesterolemic patients. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34(9):1353-9.
443. Sigurdardottir V, Fagerberg B, Wikstrand J, Schmidt C, Hulthe J. Circulating oxidized LDL is associated with the occurrence of echolucent plaques in the carotid artery in 61-year-old men. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(4):292-7.
444. Yamashiro K, Watanabe T, Tanaka R, Komine-Kobayashi M, Mizuno Y, Urabe T. Clustering of risk factors increases the incidence of echolucent carotid plaque in stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(5-6):432-8.
445. Mattsson N, Magnussen CG, Ronnema T, Mallat Z, Benessiano J, Jula A, et al. Metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in young adults: roles of apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, C-reactive protein, and secretory phospholipase A2: the cardiovascular risk in young Finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1861-6.

446. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102(1):42-7.
447. Johnsen SH, Joakimsen O, Fosse E, Arnesen E. Sex differences in plaque morphology may explain the higher male prevalence of myocardial infarction compared to angina pectoris. The Tromso Study. *Scand Cardiovasc J*. 2005;39(1-2):36-41.
448. Reiter M, Effenberger I, Sabeti S, Mlekusch W, Schlager O, Dick P, et al. Increasing carotid plaque echolucency is predictive of cardiovascular events in high-risk patients. *Radiology*. 2008;248(3):1050-5.
449. Hashimoto H, Tagaya M, Niki H, Etani H. Computer-assisted analysis of heterogeneity on B-mode imaging predicts instability of asymptomatic carotid plaque. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(4):357-64.
450. Marchione P, Vento C, Morreale M, Izzo C, Mageri A, Manuppella F, et al. Atorvastatin Treatment and Carotid Plaque Morphology in First-ever Atherosclerotic Transient Ischemic Attack/Stroke: A Case-Control Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(1):138-43.
451. Skagen K, Johnsrud K, Evensen K, Scott H, Krohg-Sorensen K, Reier-Nilsen F, et al. Carotid plaque inflammation assessed with F-FDG PET/CT is higher in symptomatic compared with asymptomatic patients. *Int J Stroke*. 2015; in pres. doi: 10.1111/ijss.12430.
452. Guo Y, Jiang X, Zhou Z, Chen S, Zhao H, Li F. Relationship between levels of serum C-reactive protein, leucocyte count and carotid plaque in patients with ischemic stroke. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2003;23(3):263-5.
453. Ding S, Zhang M, Zhao Y, Chen W, Yao G, Zhang C, et al. The role of carotid plaque vulnerability and inflammation in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *Am J Med Sci*. 2008;336(1):27-31.
454. Wang Y, Zhao X, Liu L, Soo YO, Pu Y, Pan Y, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke*. 2014;45(3):663-9.