

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena S. Milin- Lazović**

**INTERVAL PREDVIĐANJA U META-  
ANALIZI PROCENE RANOG  
ATEROSKLEROTSKOG OPTEREĆENJA  
ŽENA SA PREEKLAMPSIJOM**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2019**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**MEDICAL FACULTY**

**Jelena S. Milin- Lazović**

**PREDICTION INTERVAL IN META-  
ANALYSIS OF EARLY ATEROSCLEROTIC  
BURDEN IN WOMEN WITH  
PREECLAMPSIA**

**doctoral dissertation**

**Belgrade, 2019**

**Mentor:** Profesor dr Nataša Milić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Članovi komisije:**

Profesor dr. Dejana Stanisavljević, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Profesor dr. Aleksandar Stefanović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Profesor dr. Vesna Garović, Division of Nephrology and Hypertension, Department of Obstetrics and Gynecology, Mayo Clinic, Rochester, USA

Datum odbrane \_\_\_\_\_



## ZAHVALNICA

Prvenstveno želim da izrazim zahvalnost svojoj mentorki, prof. dr Nataši Milić, na nesebičnoj pomoći, podršci i motivaciji tokom izrade ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem se prof. Vesni Garović na pruženoj prilici, ukazanom poverenju i saradnji. Posebno se zahvaljujem se prof. dr Dejani Stanisavljević i prof. dr Goranu Trajakoviću na pomoći i sugestijama tokom izrade ove disertacije.

Zahvaljujem se kolegama sa Instituta za medicinsku statistiku i informatiku

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj porodici na podršci i strpljenju tokom izrade ove disertacije.

# INTERVAL PREDVIĐANJA U META-ANALIZI PROCENE RANOG ATEROSKLEROTSKOG OPTEREĆENJA ŽENA SA PREEKLAMPSIJOM

## SAŽETAK

Preeklampsija predstavlja oboljenje, specifično za trudnoću, koje se karakteriše pojavom hipertenzije i proteinurije nakon dvadesete nedelje gestacije. Jedan je od vodećih uzroka fetalnog i maternalnog morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Izazivanje prevremenog porođaja je, često, jedina terapijska mogućnost za njeno lečenje. Procenjuje se da se preeklampsija javlja u oko deset miliona trudnoća godišnje, a da se fatalni ishod po novorođenče dogodi u oko 500.000 slučajeva. Pojava preeklampsije u trudnoći udružena je i sa povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti i nakon trudnoće. Preeklampsija i aterosklerotska kardiovaskularna bolest imaju zajedničke faktore rizika, a najteže komplikacije preeklampsije uključuju one koje se tipično viđaju u ishemijskoj bolesti srca, moždanom udaru, i srčanoj slabosti. Takođe, histološke studije potvrđuju da kod žena sa preeklampsijom nastaje akutna ateroza u arterijama placente, okarakterisana pojavom subendotelnih lipidnih penastih ćelija, fibrinoidnom nekrozom i leukocitarnom infiltracijom, prikazujući sliku ranog stadijuma ateroskleroze, koja zahvata koronarne, ali i druge velike arterije. Međutim, kardiovaskularne komplikacije ne nastaju kod svih žena sa preeklampsijom, a za sada ne postoji pouzdan dijagnostički metod koji bi omogućio ranu stratifikaciju žena pod rizikom. Neinvazivna metoda određivanja debljine intima-medija kompleksa karotidnih arterija (CIMT engl. *Carotid intima-media thickness*) može biti od koristi u proceni prisustva ranog stadijuma ateroskleroze. Studije koje su proučavale debljinu intima-medija kompleksa u vreme i nakon preeklampsije, međutim, pružaju protivrečne dokaze o udruženosti preeklampsije i povećane debljine intima-medija kompleksa karotidnih arterija. Cilj ove studije bio je da utvrdi da li žene sa preeklampsijom imaju veće rano aterosklerotsko opterećenje, procenjeno debljinom intima-medija kompleksa karotidnih arterija, u odnosu na žene sa normotenzivnom trudnoćom. U cilju identifikacije i objedinjavanja svih relevantnih dokaza koji se odnose na ovo važno istraživačko pitanje sproveden je sistematski pregled literature i meta-analiza, sa procenom intervala predviđanja, statističke mere koja značajno olakšava kliničku interpretaciju heterogenosti individualnih studija i ukazuje na očekivane efekte dijagnostičke procedure ili tretmana u narednim studijama.

Sistematski pregled literature sproveden je u skladu sa PRISMA protokolom za sprovođenje opservacionih studija. Pretražene su sledeće elektronske baze podataka: *PubMed*, *EMBASE* i *Web of Science*. U pregled su uključene studije koje su ispitivale debljinu intima-medija kompleksa karotidne arterije kod žena sa preeklampsijom i normotenzivnom trudnoćom, u vreme preeklampsije, kao i u prvoj deceniji nakon trudnoće komplikovane preeklampsijom. U cilju kvantifikacije veličine razlike debljine intima-medija kompleksa između žena sa preeklampsijom i normotenzivnom trudnoćom korišćena je standardizovana prosečna razlika (SMD). Za izračunavanje intervala predviđanja korišćena je funkcija *metacont* iz paketa *meta* za programski jezik R.

Prema kriterijumima za uključivanje identifikovana su 234 citata. Nakon početnog pregleda naslova i sažetaka došlo se do 76 jedinstvenih citata. Nakon čitanja članaka u punom tekstu, identifikovane su 22 studije koje su uključene u sistematski pregled (kvalitativna sinteza), dok je 14 studija uključeno u meta-analizu (kvantitativna sinteza). Sedam publikacija su merile debljine intima-medija kompleksa u vreme preeklampsije, dok je 10 studija merilo u prvoj deceniji nakon preeklampsije.

Debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije je bila značajno veća kod žena sa preeklampsijom u trenutku postavljanja dijagnoze (SMD, 1.10 (95% CI, 0.73–1.48) u poređenju sa normotenzivnim ženama. U analizi senzitivnosti zbirni efekat je ostao statistički značajan i nakon: uključenja studija u kojima su medijana i interkvartilni opseg korišćeni za prikazivanje rezultata (SMD, 0.89 (95% CI, 0.50–1.28;  $p < 0.001$ ), isključenja studija koje su obuhvatile i žene sa hroničnom hipertenzijom (SMD, 1.50 (95% CI, 0.73–2.26);  $p < 0.001$ ), uključenja studija sa blažom i težom formom preeklampsije (SMD, 0.97 (95% CI, 0.55–1.40);  $p < 0.001$ ) i isključenja studija koje su objavljene u formi sažetka (SMD, 1.22 (95% CI, 0.77–1.66);  $p < 0.001$ ).

Debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije je značajno veća kod žena sa istorijom preeklampsije u prvoj postpartalnoj deceniji (SMD, 0.58 (95% CI, 0.36–0.79)) u poređenju sa ženama sa normotenzivnom trudnoćom. U analizi senzitivnosti zbirni efekat je ostao statistički značajan i nakon: uključenja studija u kojima su medijana i interkvartilni opsegom korišćeni za prikazivanje rezultata (SMD, 0.40 (95%CI, 0.15–0.64;  $p = 0.002$ ), isključenja studija koje su obuhvatile i žene sa hroničnom hipertenzijom (SMD, 0.53 (95% CI, 0.24–0.81;  $p < 0.001$ ), uključenjem studija sa blažom i težom formom preeklampsije (SMD, 0.97 (95% CI, 0.55–1.40);

$p < 0.001$ ), isključenja studija koje su objavljene u formi sažetka (SMD, 0.67 (95% CI, 0.39–0.94);  $p < 0.001$ ) ) i nakon zamene rezultata jedne studije sa rezultatima praćenja iste studije (SMD, 0.57 (95% CI, 0.35–0.79);  $p < 0.001$ ).

Interval predviđanja za studije koje su ispitivale debljinu intima-medija kompleksa karotidne arterije u vreme preeklampsije bio je u opsegu od 0.092 do 2.114 mm, a studijama sprovedenim u prvoj deceniji nakon porođaja od 0.029 do 1.126 mm. Navedeni intervali predviđanja prikazuju opseg pravog efekta koji bi se očekivao u narednim studijama koje ispituju debljinu intima-medija kompleksa karotidne arterije.

**Ključne reči:** preeklampsija, debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije, ateroskleroza, meta-analiza, interval predviđanja

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Biomedicinska informatika



# **PREDICTION INTERVAL IN META-ANALYSIS OF EARLY ATHEROSCLEROTIC BURDEN IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA**

## **SUMMARY**

Preeclampsia, a pregnancy-specific hypertensive disorder is characterized by the onset of hypertension and proteinuria after the 20th week of gestation. It is one of the leading causes of fetal and maternal morbidity and mortality worldwide. Induction of preterm labor is often the only treatment option. It is estimated that preeclampsia occurs in about ten million pregnancies a year, and fatal outcome of a newborn happens in about 500,000 cases. Preeclampsia occurrence in pregnancy is associated with an increased risk of developing cardiovascular disease after the pregnancy. Preeclampsia and atherosclerotic cardiovascular disease share common risk factors, and the most severe complications of preeclampsia include those that are typically seen in ischemic heart disease, stroke, and heart failure. Also, histological studies confirm that acute atherosclerosis occurs in placental arteries in women with preeclampsia, characterized by the appearance of subendothelial lipid foam cells, fibrinoid necrosis and leukocytic infiltration, presenting together the early stage of atherosclerosis, which involves coronary artery as well as other large arteries. However, cardiovascular complications do not occur in all women with preeclampsia, and there is no reliable diagnostic method that would allow early stratification of women at risk. A non-invasive measurement of carotid intima media thickness (CIMT) is useful for assessment of early stage atherosclerosis. Studies that examine CIMT at the time and after the preeclampsia, however, provide contradictory evidence of its association with preeclampsia. The aim of this study was to determine whether women with preeclampsia had a higher early atherosclerotic burden, estimated by the carotid intima-media thickness, compared to women with normotensive pregnancies. A systematic review of literature and meta-analysis has been carried out to identify and evaluate all relevant evidence related to this important research question. Also, prediction intervals, as statistical measures that significantly facilitate clinical interpretation of the heterogeneity, are calculated suggesting expected effects of a diagnostic procedure or treatment in future studies.

The systematic review of the literature was conducted in accordance with the PRISMA protocol for observational studies. The following electronic databases were searched: *PubMed*, *EMBASE* and *Web of Science*. Studies that examined carotid intima-media thickness during preeclampsia, and in the first decade after pregnancy complicated by preeclampsia and normotensive pregnancies, were included in systematic review. In order to quantify the size of the difference of carotid intima media thickness between women with preeclampsia and normotensive pregnancies, a standardized mean difference (SMD) was used. *Metacont* function in *meta* package in R was used for calculation of prediction intervals.

According to the inclusion criteria, 234 citations have been identified. After the initial screening of titles and abstracts, 76 unique publications were found to be eligible. After reading the articles in full text, 22 studies were identified and included in the systematic review (qualitative synthesis), while 14 studies were included in meta-analysis (quantitative synthesis). Seven publications measured carotid intima media thickness at the time of preeclampsia, while 10 studies measured it in the first decade after the preeclampsia.

Carotid intima-media thickness was significantly higher in women with preeclampsia at the time of diagnosis (SMD, 1.10 (95% CI, 0.73-1.48) compared to normotensive pregnant women. Overall effect remained statistically significant in sensitivity analysis after: inclusion of studies with carotid intima media thickness presented with median and interquartile range (SMD, 0.89 (95% CI, 0.50-1.28;  $p < 0.001$ ), exclusion of studies involving women with chronic hypertension (SMD, 1.50 (95% CI, 0.73-2.26),  $p < 0.001$ ), inclusion of studies with a mild or severe form of preeclampsia (SMD, 0.97 (95% CI, 0.55-1.40),  $p < 0.001$ ) and exclusion of studies published as abstracts only (SMD, 1.22 (95% CI, 0.77- 1.66);  $p < 0.001$ ).

Carotid intima-media thickness was significantly higher in women with a history of preeclampsia in the first postpartum decade (SMD, 0.58 (95% CI, 0.36-0.79)) compared to women with normotensive pregnancies. Overall effect remained statistically significant in sensitivity analysis after: inclusion of studies with carotid intima media thickness presented with median and interquartile range (SMD, 0.40 (95% CI, 0.15-0.64,  $p = 0.002$ ), exclusion of studies involving women with chronic hypertension ( SMD, 0.53 (95% CI, 0.24-0.81,  $p < 0.001$ ), including studies with a mild or severe preeclampsia (SMD, 0.97 (95% CI, 0.55-1.40),  $P < 0.001$ ), exclusion of

studies published as abstracts only (SMD , 0.67 (95% CI, 0.39-0.94);  $p < 0.001$ )) and after replacing the results of one study with its follow up results (SMD, 0.57 (95% CI, 0.35-0.79);  $p < 0.001$ ).

Prediction intervals ranged from 0.092 to 2.114 mm at time of diagnosis, and from 0.029 to 1.126 mm for studies performed at the first decade after delivery, respectively. These values suggest the range of true effects of carotid intima-media thickness which can be expected in future studies.

**Key words:** preeclampsia, carotid intima-media thickness, atherosclerosis, meta-analysis, prediction intervals

**Scientific area:** Medicine

**Special topics:** Biomedical informatics

## Sadržaj

<b>1. Uvod</b> .....	1
1.1 Hipertenzivni poremećaji u trudnoći.....	1
1.2 Faktori rizika za preeklampsiju.....	3
1.3 Patofiziologija preeklampsije.....	4
1.4 Preeklampsija i ateroskleroza.....	6
1.5 Procena debljine intima-medija kompleksa karotidne arterije.....	6
1.6 Meta-analiza.....	8
1.7 Heterogenost meta-analize.....	8
1.8 Model slučajnih efekata .....	9
1.9 Interval predviđanja .....	9
<b>2. Ciljevi</b> .....	10
Ciljevi istraživanja .....	10
<b>3. Materijal i metode</b> .....	11
3.1 Strategija pretraživanja .....	11
3.2 Kriterijumi za uključenje .....	11
3.3 Kriterijumi za isključenje.....	12
3.4 Pregled naslova i sažetaka .....	13
3.5 Pregled publikacija u punom tekstu.....	13
3.6 Dijagnostički kriterijumi .....	14
3.7 Ekstrakcija podataka .....	14
3.8 Klasifikacija publikacija .....	15
3.9 Modifikacija ekstrakovanih podataka .....	15

3.10 Statistička analiza.....	16
<b>4. Rezultati</b> .....	<b>19</b>
4.1 Sistematski pregled literature.....	19
4.2 Karakteristike uključenih studija .....	21
4.3 Debljina karotidnog intima-medija kompleksa karotidne arterije u trenutku dijagnoze preeklampsije .....	38
4.4 Analiza senzitivnosti u trenutku dijagnoze preeklampsije.....	38
4.5 Debljina karotidnog intima-medija kompleksa karotidne arterije u prvoj deceniji nakon porođaja .	40
4.6 Analiza senzitivnosti u prvoj deceniji nakon porođaja .....	40
4.7 Interval predviđanja .....	42
<b>5. Diskusija</b> .....	<b>46</b>
<b>6. Zaključci</b> .....	<b>58</b>
<b>7. Literatura</b> .....	<b>60</b>

# 1. Uvod

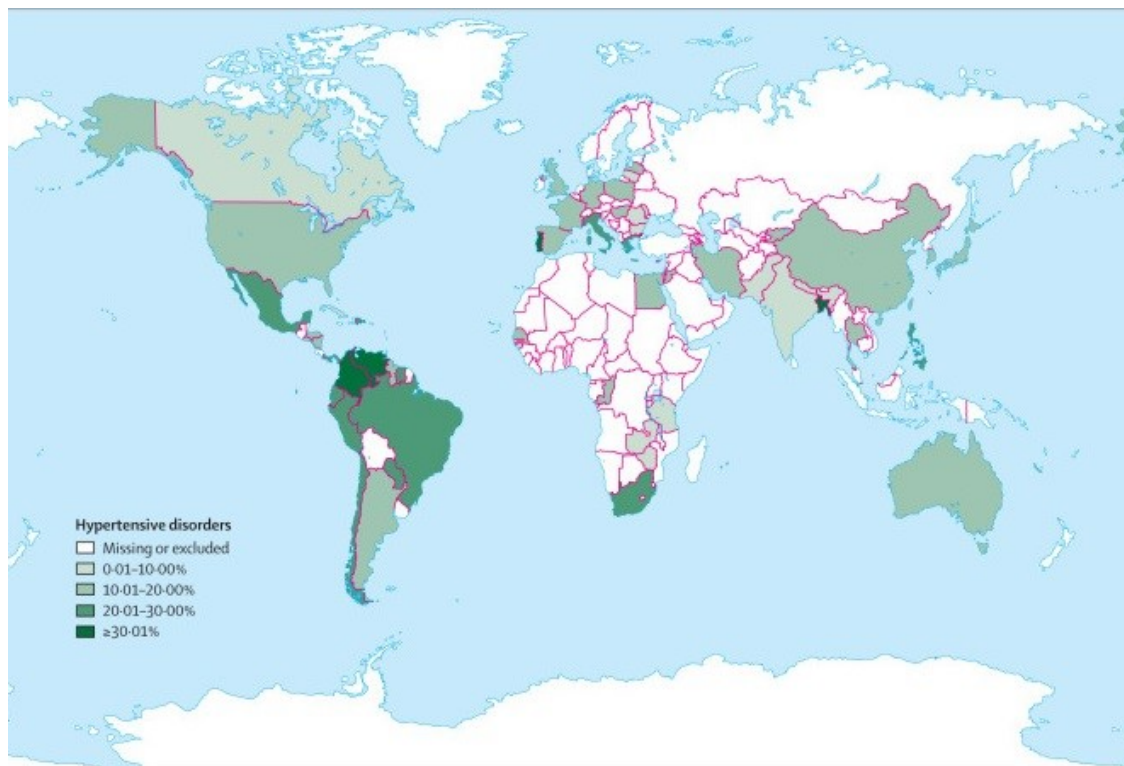
## 1.1 Hipertenzivni poremećaji u trudnoći

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći se javljaju sa učestalošću od 10% svih trudnoća, a obuhvataju različit spektar poremećaja: hroničnu i gestacionu hipertenziju, preeklampsiju i eklampsiju [1]. Hipertenzivni poremećaji predstavljaju jedan od vodećih uzroka mortaliteta u trudnoći. Udeo hipertenzivnih poremećaja u maternalnom mortalitetu u Africi i Aziji iznosi 9.1%, 16.1% za zemlje u razvoju dok je u Južnoj Americi incidenca najveća i iznosi 25.7% [2] (**Slika 1.**).

Definicija hipertenzije u trudnoći nije do kraja usaglašena zbog hemodinamskih promena i oscilacija krvnog pritiska koji se javljaju u toku trudnoće, kao i korišćenju različitih vrednosti krvnog pritiska za postavljanje dijagnoze: apsolutne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska sa jedne strane ili porasta krvnog pritiska u odnosu na prvi trimestar sa druge strane. Definicija hipertenzije u trudnoći se, prema kriterijumu radne grupe nacionalnog programa za edukaciju o hipertenzivnim poremećajima u trudnoći, zasniva na apsolutnim vrednostima krvnog pritiska, gde se hipertenzijom smatra vrednost sistolnog krvnog pritiska  $\geq 140$  mm Hg ili dijastolnog  $\geq 90$  mm Hg u dva merenja (u razmaku od najmanje 4 h) [3]. Ako su navedene vrednosti krvnog pritiska bile prisutne pre 20. nedelje gestacije onda je u pitanju hronična hipertenzija. Kod oko 30% žena sa povišenim vrednostima krvnog pritiska pre 20. nedelje gestacije, dolazi do progresije, pri čemu nastaje hronična hipertenzija sa superponiranom preeklampsijom. Gestacionom hipertenzijom se smatra hipertenzija koja je prvi put nastala u trudnoći [1].

Preeklampsija predstavlja oboljenje specifično za trudnoću, koje se karakteriše pojavom hipertenzije (sistolni krvni pritisak  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastolni krvni pritisak  $\geq 90$  mmHg, merenih u 2 navrata sa najmanje 4h razlike) i proteinurijom (300 mg u toku 24 h) nakon dvadesete nedelje gestacije [4]. Prema podacima globalne studije Svetske zdravstvene organizacije (WHO) o maternalnom i perinatalnom zdravlju, sprovedenoj na uzorku od 276,388 majki, učestalost

preeklampsije je 4%. Preeklampsija predstavlja jedan od vodećih uzroka fetalnog i maternalnog morbiditeta i mortaliteta širom sveta, a jedina terapijska opcija za njeno lečenje često predstavlja izazivanje prevremenog porođaja. Svake godine preeklampsija kao komplikacija trudnoće nastaje kod deset miliona žena širom sveta a fatalni ishod po novorođenče se procenjuje na oko 500.000 slučajeva godišnje [5]. Širom sveta, preeklampsija doprinosi 12% u ukupnom maternalnom mortalitetu, sa smrtnim ishodom od 10-25% kod majki koje su imale ovu komplikaciju u trudnoći [6,7].



**Slika 1.** Distribucija hipertenzivnih poremećaja u trudnoći i udeo u maternalnom mortalitetu, preuzeto iz Khan KS, 2006 [8]

## 1.2 Faktori rizika za preeklampsiju

Mnogi faktori rizika za preeklampsiju se preklapaju sa faktorima rizika za moždani udar i kardiovaskularne bolesti (KVB): hipertenzija pre trudnoće, porodična istorija KVB, dijabetes, gojaznost, insulinska rezistencija, trombofilija, bubrežne bolesti i sistemske bolesti vezivnog tkiva [9]. WHO globalna studija o maternalnom i perinatalnom zdravlju je pokazala da su najznačajniji faktori za razvoj preeklampsije i eklampsije bili hronična hipertenzija, visok BMI majke i teška anemija [10].

Godine života predstavljaju značajan faktor rizika za preeklampsiju, žene preko 40 godina imaju gotovo dvostruko veći rizik za razvoj preeklampsije u trudnoći [11,12]. Sa druge strane, trudnoća majke pre 20 godine takođe povećava rizik od razvoja preeklampsije i eklampsije [13]. Žene u prvoj trudnoći imaju oko 3 puta veći rizik za razvoj preeklampsije, a pogotovo ako je trudnoća višepodna. Ako se preeklampsija dogodila u prvoj trudnoći rizik u narednoj trudnoći raste 7 puta [12]. Paradoksalno, pušenje ima protektivan efekat na razvoj preeklampsije što se može objasniti delovanjem ugljen monoksida na inhibiciju produkcije anti angiogenih proteina kao što je sFlt-1 i inhibicijom placentalne apoptoze i nekroze [14].



### 1.3 Patofiziologija preeklampsije

Patofiziologija preeklampsije je kompleksna, smatra se da je nekoliko različitih mehanizama uključeno u patofiziologiju njenog nastanka: placentalna ishemija, transformacija spiralnih arterija, hipoksija, stres u endoplazmatskom retikulumu, oksidativni stres, antitela na angiotenzin tip 1 receptora, intravaskularna inflamacija, endotelna disfunkcija, aktivacija trombocita i trombina. Međutim, nijedan od nabrojanih mehanizama nije dovoljan da samostalno dovede do preeklampsije [15].

Neadekvatna placentalna perfuzija koja nastaje u ranoj trudnoći predstavlja jedan od najvažnijih mehanizama u razvoju preeklampsije [16]. Jedan od čestih uzroka neadekvatne perfuzije placente je upravo izostanak fiziološkog odgovora u kome spiralne arterije vrše perfuziju intraviloznog prostora [17]. Takođe, jedan od aktuelnih stavova je da abnormalni vaskularni razvoj placente utiče na poremećaj endotelne funkcije majke što dovodi do kliničke manifestacije bolesti [18]. Neadekvatna perfuzija i protok kroz intravilozne prostore udruženi sa intermitentnom hipoksijom i generisanjem oksidativnog stresa dovode do oslobađanja angiogenih proteina koji aktiviraju inflamaciju [19]. Međutim, sam poremećaj placentalne perfuzije nije dovoljan da dovede do preeklampsije. Kod jednog dela žena sa prevremenim porođajem, kao i kod žena kod kojih je došlo do zastoja razvoja ploda, nastaju iste abnormalnosti implantacije kao i poremećeno vaskularno remodelovanje koje je prisutno kod preeklampsije [20]. Osim placentalne perfuzije na patogenezu preeklampsije ima uticaja i konstitucija majke - prethodne bolesti majke (dijabetes, hipertenzija), stil života (gojaznost, fizička aktivnost), genetika (porodična istorija) kao i spoljašnji faktori okruženja, koji utiču na odgovor neadekvatnoj perfuziji i određuju dalje o razvoju preeklampsije.

Invazivna aktivnost citotrofoblasta u normalnoj trudnoći dovodi do važnih promena u spiralnim arterijama, uzrokujući smanjenje mišićnog sloja i elastičnog tkiva i njihovu transformaciju u flacidne arterije velikog kapaciteta [21–23]. Rezultat prethodno navedenog procesa koji se može nazvati fiziološkim promenama ili remodelovanjem spiralnih arterija je povećan dotok krvi shodno povećanim potrebama fetusa i placente. U preeklampsiji placentalne arterije ne redukuju mišićni sloj što vodi ka smanjenoj placentalnoj perfuziji [23]. Patohistološkom analizom uzoraka spiralnih arterija utvđeno je da je u 96% spiralnih arterija iz

normalne trudnoće došlo do fizioloških promena, dok su ove promene bile zastupljene samo kod 10% pacijentkinja sa teškom formom preeklampsije [24]. Arterije na kojima nije došlo do fizioloških promena u toku trudnoće podložne su akutnoj aterosklerozi, lezijama krvnih sudova koje su slične promenama u ranoj aterosklerozi [25]. Akutna ateroskleroza se karakteriše trombozom, fibrinoidnom nekrozom, i prisustvom penastih ćelija koje su ispunjene lipidima [22]. Imunohistohemijske analize potvrđuju da se u ovako izmenjenim arterijama registruje prisustvo različitih komponenti imunog sistema i proinflammatoryh citokina (interleukin 6, interleukin 10, faktor nekroze tumora-alfa) [26].

Angiogeni faktori takođe imaju ulogu u patofiziologiji preeklampsije. U toku 2003. godine Meynard i saradnici su pokazali da su supstance kao što je sFlt-1 (*engl. soluble fms-like tyrosine kinase-1*) pojačano eksprimirane u cirkulaciji žena sa preeklampsijom. Takođe, visoka vrednost količnika sFlt-1/PlGF (*engl. placental growth factor*) udružena je sa lošijim maternalnim i fetalnim ishodima [27].

Preeklampsija se može kategorizovati u dva subtipa: ranu ili placentalnu (pre 34. nedelje gestacije) i kasnu ili maternalnu (nakon 34. nedelje gestacije) [28]. Ova dva subtipa imaju različitu etiologiju. U etiologiji rane preeklampsije nalazi se abnormalna placentacija u uslovima hipoksije sa povišenim vrednostima sFlt-1, nižim vrednostima PlGF i visokim količnikom sFLT-1/PlGF [29]. Rana preeklampsija je udružena sa restrikcijom fetalnog rasta i negativnim ishodima za majku i neonatus. Maternalna, odnosno kasna preeklampsija predstavlja izgleda odgovor endotela majke na oksidativni stres u placenti. Endotelna disfunkcija, kao aspekt sistemskog inflamatornog odgovora majke za posledicu može imati generalizovanu vazokonstrikciju i smanjen dotok krvi do srca, bubrega i mozga [30]. Ovaj oblik preeklampsije je udružen sa boljim fetalnim i prenatalnim ishodima [31].

Trudnoća se karakteriše aktivacijom granulocita i monocita a ovaj intravaskularni inflamatorni odgovor je veći kod pacijentkinja sa preeklampsijom [19,32]. Mehanizmi odgovorni za intravaskularnu inflamaciju u preeklampsiji nastaju preko povećanog oslobađanja mikro i nanočestica iz sinciocitotrofoblasta u maternalnu cirkulaciju kao proinflammatoryh citokina i hemokina oslobođenih aktivacijom NF- $\kappa$ B (*engl. nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells*) u kontekstu oksidativnog stresa [33]. Pojačana inflamatorna regulacija se javlja relativno rano u trudnoći i izgleda da je uzrokovana restrikcijom u placentalnom protoku i hipoksijom [31]. Inflamacija izgleda da predstavlja okidač za kliničke znake preeklampsije, što

potvrđuju studije na životinjama gde se davanjem endotoksina miševima može indukovati sindrom sličan preeklampsiji koji se karakteriše hipertenzijom, proteinurijom i intravaskularnom koagulacijom [34]. Različite infekcije koje stimulišu imuni odgovor majke su povezane sa povećanim rizikom za nastanak preeklampsije.

#### **1.4 Preeklampsija i ateroskleroza**

Smatra se da trudnoća može predstavljati stres test za kardiovaskularni sistem žene, koji može da razotkrije postojanje rizika za pojavu različitih hroničnih bolesti u decenijama koje dolaze nakon trudnoće [35,36]. Poznato je da je pojava preeklampsije u trudnoći često udružena sa komplikacijama i povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda, venski tromboembolizam i moždani udar) kasnije u toku života [37]. Preeklampsija i aterosklerotska kardiovaskularna bolest imaju zajedničke faktore rizika, a najteže komplikacije preeklampsije uključuju one koje se tipično viđaju u ishemijskoj bolesti srca, moždanom udaru, i srčanoj slabosti. Takođe, histološke studije potvrđuju da kod žena sa preeklampsijom nastaje akutna ateroza u spiralnim arterijama [19], okarakterisana pojavom subendotelnih lipidnih penastih ćelija, fibrinoidnom nekrozom i leukocitarnom infiltracijom [38], koja predstavlja zapravo rani stadijum ateroskleroze, zahvatajući koronarne, ali i druge velike arterije. Međutim, kardiovaskularne komplikacije ne nastaju kod svih žena sa preeklampsijom, a za sada ne postoji pouzdan dijagnostički metod koji bi omogućio ranu stratifikaciju žena pod rizikom.

#### **1.5 Procena debljine intima-medija kompleksa karotidne arterije**

Neinvazivna metoda određivanja debljine intima-medija kompleksa karotidne arterije (CIMT engl. *Carotid intima-media thickness*) može biti od koristi u proceni prisustva ranog stadijuma ateroskleroze [39]. Korišćenje ultrasonografije na karotidnim arterijama regulisano je konsenzusom Američkog ehokardiografskog udruženja, ali ovaj konsenzus nije široko prihvaćen. Jedna od preporuka za izvođenje metode jeste da se merenje vrši korišćenjem linearne sonde sa frekvencom  $\geq 7$  MHz na prvom centimetru distalnog dela zajedničke karotidne arterije uz primenu posebnog softvera koji detektuje ehogene linije intima-medija kompleksa [40]. Na ultrazvuku CIMT meri udaljenost između dve ehogene linije procenjujući udaljenost od intima do medija

sloja. Takođe, ultrazvučno merenje treba da bude sprovedeno i na daljem i bližem zidu sva tri karotidna segmenta: zajedničke karotidne arterije, bifurkaciji i unutrašnjoj karotidnoj arteriji. Histološke studije navode bolju korelaciju CIMT-a sa udaljenim nego sa bližim zidom krvnog suda [41]. Novija studija je pokazala da sa sistolnim širenjem krvnog suda dolazi do redukcije CIMTa, zbog čega je preporučeno da se merenje vrši na kraju dijastolne faze srčanog ciklusa [42].

Mali broj kliničkih studija je ispitivao promenu intima-medija kompleksa karotidne arterije tokom trudnoće. Ove studije su sprovedene na malim uzorcima [43–45] zdravih žena u trudnoći. U studiji na 12 žena nije pokazana statistički značajna promena debljine intima-medija kompleksa karotidne arterije u toku trudnoće [45]. Studija sprovedena na 23 zdrave žene je pokazala statistički značajan porast CIMT-a od prvog do trećeg trimestra. U trećoj studiji je pokazan trend porasta CIMT-a u toku trudnoće i održavanje ovih vrednosti 2.7 godina nakon trudnoće [44]. Rezultati ovih studija sugerišu da i toku fiziološke trudnoće dolazi do promena debljine intima-medija kompleksa karotidne arterije, ali obzirom na nedovoljno veliki uzorak, rezultate ovih studija treba tumačiti sa rezervom.

Debljina intimo-medijalnog kompleksa karotidnih arterija predstavlja nezavisan prediktor kardiovaskularnih događaja, kako u populaciji pacijenata sa dokazanom kardiovaskularnom bolešću [40], tako i u populaciji bez ovog oboljenja [46]. Uprkos prepoznatoj važnosti merenja CIMT-a kao markera ateroskleroze, samo nekoliko studija je istraživalo CIMT u vreme preeklampsije. Ove studije su, međutim, pružile protivrečne dokaze udruženosti preeklampsije i povećane debljine intimo-medijalnog kompleksa karotidnih arterija [47,48]. Ovakva situacija u naučnoj literaturi je ukazala na potrebu za sprovođenjem sistematskog pregleda literature i meta-analize u cilju identifikacije i objedinjavanja svih relevantnih dokaza koji se odnose na ovo važno istraživačko pitanje.

## 1.6 Meta-analiza

Sistematski pregled i meta-analiza predstavljaju metode za kolekciju prethodno objavljenih primarnih studija koje se odnose na isti istraživački problem, a u cilju njihove sinteze i procene veličine efekta [49,50]. Sintezom rezultata studija često se smanjuje pristrasnost i nesigurnost koje potiču iz primarnih studija zbog čega meta-analiza predstavlja najviši nivo dokaza u generalizaciji istraživačkih zaključaka. Meta-analiza se prvi put pojavila u medicinskoj literaturi oko 1970. godine, a od tada se beleži eksponencijalni rast upotrebe ove metode. Jedna studija iz 2005. godine pokazuje da je meta-analiza najcitiranija forma kliničkog istraživanja u medicini [51]. U literaturi se najčešće nameće potreba za sprovođenje meta-analize u situacijama kada su rezultati primarnih studija konfliktni ili je veličina uzorka u pojedinačnim studijama isuviše mala za procenu efekta ocenjivanog tretmana [52].

Procena zbirne veličine efekta u meta-analizi omogućava da se rezultati primarnih istraživanja predstave na standardizovan način, dok sam proračun zavisi od tipa dostupnih podataka. Za kontinuirane podatke efekat se izražava preko razlike aritmetičkih sredina ili preko standardizovane razlike aritmetičkih sredina. Kvantifikacija nesigurnosti u proceni ukupne veličine efekta je veoma važna za donošenje zaključka. Ova nesigurnost često potiče iz međustudijske heterogenosti koja nastaje kao rezultat varijacije veličine efekata i populacija u različitim studijama [50].

## 1.7 Heterogenost meta-analize

Heterogenost meta-analize može biti metodološka, statistička i klinička. Metodološka heterogenost potiče iz razlika u dizajnu studija, statistička zavisi od varijabiliteta efekta koji se ispituje, a klinička od varijabiliteta populacije na kojoj se vrši istraživanje [53]. Za procenu heterogenosti u meta-analizi se najčešće koriste: Cochran Q test,  $I^2$ , tau i tau<sup>2</sup>. Cochran Q test odnosi se na distribuciju observiranih efekata i testira da li se pojedinačni efekti razlikuju od zbirnog efekta više nego što bismo očekivali na bazi slučajnosti ( $p < 0.10$  ukazuje na značajnu heterogenost) [54].  $I^2$  meri inkonzistentnost između rezultata studija. Kategorisanje ove vrednosti nije preporučljivo za sve okolnosti, ali joj se često dodeljuju pridevi niske, umerene i visoke

heterogenosti (25%, 50%, i 75%) [55]. Tau predstavlja standardnu devijaciju između studija u meta-analizi i meren je na istoj skali kao i ishod, dok  $\tau^2$  predstavlja direktnu procenu varijacije između studija i služi za izračunavanje intervala predviđanja.

Heterogenost je očekivana u meta-analizi, bilo bi iznenađujuće da mnogobrojne studije koje su spovedene na različitim mestima od strane različitih istraživača daju istu ocenu ispitivanog parametara. Higgins navodi da je heterogenost nezaobilazna u meta-analizama, a samo je pitanje u kom stepenu se javlja i koji je najprihvatljiviji način za dalju analizu studija [56]. Jedna od metoda za sprovođenje meta-analize kada postoji heterogenost između studija je model slučajnih efekata.

### **1.8 Model slučajnih efekata**

Model slučajnih efekata pretpostavlja da pored uzoračke greške postoji i slučajna komponenta odgovorna za varijabilitet veličine efekata između studija. Primenjuje se kada postoji heterogenost između studija uključenih u meta-analizu. Nesigurnost procene ukupne veličine efekta uglavnom je opisana sa pripadajućim intervalom poverenja, a širina intervala poverenja zavisi od varijanse između studija, broja studija, preciznosti veličine efekta u studijama i nivoa značajnosti [57]. Interval poverenja za model slučajnih efekata sadrži visoko verovatne vrednosti prosečne veličine efekta, ali ne daje informacije o efektu u narednim studijama.

### **1.9 Interval predviđanja**

Jedan od često prisutnih problema u meta-analizi jeste postojanje velikih varijacija u snazi procenjivanog efekta. Interval predviđanja zapravo reflektuje varijacije tretmana ili dijagnostičkih metoda u različitim studijama, uključujući očekivane efekte tretmana ili dijagnostike u budućim studijama. Izračunavanje tzv. intervala predviđanja može značajno olakšati kliničku interpretaciju heterogenosti procenom pravog efekta koji se može očekivati i omogućiti pravilno izračunavanje veličine uzorka u studijama [58] koje je neophodno sprovesti radi donošenja adekvatnog zaključka. Uključivanje intervala predviđanja u grafičku prezentaciju meta-analize [59] čini rezultate preglednijim i relevantnijim za tumačenje u kliničkoj praksi [60].

## 2. Ciljevi

### Ciljevi istraživanja

1. Sprovesti sistematski pregled literature i meta-analizu studija u kojima je korišćeno merenje intima-medija kompleksa karotidne arterije kod žena koje su imale preeklampsiju u poređenju sa normotenzivnom trudnoćom u cilju utvrđivanja razlike u debljini intima-medija sloja u karotidnoj arteriji
2. Odrediti interval predviđanja za meta-analizu studija u kojima je merena debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije kod žena koje su imale preeklampsiju u poređenju sa normotenzivnom trudnoćom kako bi se utvrdila pouzdana mera očekivanog efekta merenja CIMT-a u preeklampsiji.

# 3. Materijal i metode

## 3.1 Strategija pretraživanja

Sistematski pregled literature je sproveden u skladu sa PRISMA protokolom za sprovođenje opservacionih studija [61,62]. Pretražene su sledeće elektronske baze podataka: „PubMed”, „EMBASE” i „Web of Science” (7. Marta 2016.). Razvijena je strategija pretraživanja elektronskih baza podataka korišćenjem sledećih ključnih reči:

- (Carotid intima media thickness, OR Carotid intima-media thickness, OR carotid intimal media thickness, OR carotid intimal-media thickness, OR Intima media thickness, OR Intima-media thickness, OR intimal media thickness, OR intimal-media thickness, OR arterial thickness, OR arterial wall thickness, OR IMT, OR CIMT) AND (preeclampsia, OR pre-eclampsia, OR pre-eclamptic, OR pregnancy hypertension, OR hypertensive pregnancy disorders, OR pregnancy-induced hypertension, OR toxemia)

## 3.2 Kriterijumi za uključnje

Ispitivane su publikacije koje analiziraju CIMT kod žena sa preeklampsijom u poređenju sa normotenzivnim ženama u nekomplikovanoj trudnoći. Da bi publikacije bile uključene u sistematski pregled morali su biti ispunjeni sledeći kriterijumi:

*Dizajn studije:*

- Studija preseka
- Prospektivna kohortna studija

*Populacija:*

- trudnice i žene sa PE u ličnoj anamnezi



*Metoda procene subkliničke ateroskleroze*

- merenje IMT

*Lokalizacija merenja IMT*

- karotidna arterija

*Ishod*

- debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije

*Vreme*

- u vreme PE
- do 10 g nakon trudnoće koja je komplikovana sa PE

### **3.3 Kriterijumi za isključenje**

*Dizajn studije:*

- Sistematski pregled
- Meta-analiza

*Metoda procene subkliničke ateroskleroze*

- protokom posredovana dilatacija, venska pletizmografija, brzina pulsog talasa, indeks augmentacije, dopler uterinih ili umbilikalnih arterija, jontoforeza, vaskularni otpor kao i druge ultrazvučne i vaskularne studije.

*Lokalizacija merenja IMT (debljina intimo-medijalnog kompleksa)*

- druge arterije: femoralna, subclavia

*Vreme*

- više od 10 g nakon trudnoće komplikovane preeklampsijom

### **3.4 Pregled naslova i sažetaka**

Pretraživanje je sprovedeno bez ograničenja u odnosu na jezik na kom je publikacija objavljena, kao i na status publikacije (apstakt, tekst u celosti). Pretražene su reference izdvojenih publikacija tokom elektronske pretrage kako bi se pronašlo još publikacija od mogućeg značaja (sekundarni izvori). Dva recenzenta su nezavisno evaluirala sve studije na osnovu naslova i sažetaka. Neslaganja su rešena konsenzusom.

U fazu čitanja punog teksta bili su uključeni i sažeci publikacija u kojima se nije pominjala preeklampsija, ali u kojima jesu bile uključene žene sa trudnoćom koja je za ishod imala neku od posledica preeklampsije: prevremeno rođenje, intrauterinu restrikciju rasta kao i gestacioni dijabetes. Takođe, u fazu čitanja punog teksta su bile uključene i studije u kojima su sprovedeni neki drugi neinvazivni testovi vaskularne funkcije: protokom posredovana dilatacija, venska pletizmografija, brzina pulsog talasa, indeks augmentacije, dopler uterinih ili umbilikalnih arterija, jontoforeza, vaskularni otpor kao i druge ultrazvučne i vaskularne studije. Hipertenzija u trudnoći je uključila gestacionu hipertenziju, preeklampsiju, hroničnu hipertenziju kao i superponiranu preeklampsiju.

U ovoj fazi, na osnovu naslova i sažetaka, isključene su publikacije koje nisu predstavljale originalno istraživanje i u kojima nije rađen vaskularni neinvazivni test.

### **3.5 Pregled publikacija u punom tekstu**

Kopije punih tekstova izabranih publikacija su pribavljene i procenjene nezavisno od strane dva recenzenta. Pregled punog teksta i odabir publikacija za uključenje u sistematski pregled vršeni su na osnovu prethodno navedenih kriterijuma za uključenje i isključenje studija. Sva neslaganja su rešena konsenzusom.

U cilju dopune nedostajućih podataka, podataka o dizajnu studije ili metodologiji merenja CIMT-a kontaktirani su autori relevantnih publikacija. Studije koje su uključile kombinovanu populaciju žena sa PE ili sa gestacionom hipertenzijom i/ili hroničnom hipertenzijom u trudnoći smatrane su pogodnim za uključenje u sistematski pregled ukoliko su sadržale izdvojene podatke

za podgrupu žena sa PE. U ovoj fazi, na osnovu čitanja punog teksta publikacije su isključene iz sledećih razloga: nije merena debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije, nisu poređene žene sa i bez PE, IMT nije meren i nije poređen kod žena sa i bez PE, IMT je meren na drugim arterijama. Takođe, isključeni su i sažeci radova koji su publikovani u formi punog teksta kao i studije u kojima su se pacijenti podudarali sa odabranim studijama. Spisak studija koje su isključene zbog podudaranja dat je u prilogu (**Prilog 1**).

### **3.6 Dijagnostički kriterijumi**

Preeklampsija je dijagnostikovana na osnovu prihvaćenih vodiča (26,27) navedenih od strane autora ili korišćenjem ekvivalentnih kriterijuma za hipertenziju i proteinuriju, merenih u dva vremena sa minimalnim intervalom od 4 h, nakon 20 nedelje gestacije.

### **3.7 Ekstrakcija podataka**

Podaci su ekstrakovani nezavisno od strane dva recenzenta u prethodno pripremljenoj formi. Evaluacija kvaliteta studija je rađena prema adaptiranoj verziji *Newcastle Ottawa* vodiča za evaluaciju kvaliteta opservacionih studija [64]. Autori su kontraktirani kako bi se proverila tačnost podataka. Slaganje nezavisno ekstrakovanih podataka je provereno, a neslaganja su rešena konzenzusom. Sledeći parametri su bili izdvojeni:

- 1.) Dizajn studije
- 2.) Kriterijumi za uključenje i isključenje
- 3.) Kriterijumi za dijagnozu preeklampsije
- 4.) Vremenski period u kome je meren CIMT
- 5.) CIMT metodologija

### 3.8 Klasifikacija publikacija

Studije koje su identifikovane na osnovu prethodno navedenih kriterijuma su stratifikovane na sledeće vremenske periode:

1) Pre preeklampsije: CIMT je meren kod trudnica koje su praćene do porođaja kako bi se utvrdilo da li su razvile preeklampsiju

2) U vreme preeklampsije: CIMT je meren nakon 20 nedelje gestacije i poređen u grupi trudnica sa i bez preeklampsije

3) Studije koje su sprovedene u periodu nakon porođaja: CIMT je meren kod žena u prvoj deceniji nakon porođaja u grupi žena sa preeklampsijom u ličnoj anamnezi i bez ove komplikacije u trudnoći

### 3.9 Modifikacija ekstrakovanih podataka

Dva tipa nedostajućih podataka su prepoznata u sistematskom pregledu:

1. Studije bez vrednosti za CIMT gde su podaci naknadno pribavljeni od autora studije (jedna studija nije imala navedene CIMT vrednosti [65] a druga je imala vrednosti posebno za levu i desnu karotidnu arteriju [66])
2. Studije koje nisu predstavile CIMT sa aritmetičkm sredinom i standardnom devijacijom (u tri studije [47,67,68] podaci su predstavljani medijanom i interkvartilnim opsegom, a u jednoj [69] medijanom i opsegom). Obzirom da je Der Simonian Lard metod visoko robustan kada su narušene pretpostavke o normalnoj distribuciji podataka, spovedena je analiza senzitivnosti sa uključivanjem ovih studija u meta-analizu. U tu svrhu je medijana je korišćena kako bi se aproksimirala aritmetička sredina, dok je standardna devijacija procenjena kao IQR/1.35. U studiji gde je bio naveden opseg [69] imputovana je SD iz studije sa sličnom grupom pacijenata, metodologijom i vrednostima CIMT[70].

### 3.10 Statistička analiza

Debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije izražena je aritmetičkom sredinom sa standardnom devijacijom. U cilju kvantifikacije veličine razlike u CIMT-u između grupe žena sa preeklampsijom i žena sa normotenzivnom trudnoćom korišćena je standardizovana prosečna razlika (SMD eng. *standardized mean difference*). Za merenje veličine efekta korišćen je model slučajnih efekata, zbog očekivanih varijacija u tehnici merenja intima-medija kompleksa karotidne arterije [71]. Heterogenost je ispitana korišćenjem Hi kvadrat Q i I<sup>2</sup> statistike. Kategorisanje heterogenosti studija je obavljeno na osnovu pravila Cochrane-ove biblioteke [72], gde I<sup>2</sup> <30%, 30-60%, >60% predstavljaju nisku, umerenu i visoku heterogenost. Poseban *forest plot* grafički prikaz je korišćen za prikazivanje standardizovane prosečne razlike u studijama koje su merile debljinu intima-medija kompleksa karotidne arterije 1) u vreme preeklampsije i 2) do 10 godina nakon preeklampsije.

Interval predviđanja je izračunat prema formuli [58]:

$$SMD \pm t * SD_{PI}$$

$$SD_{PI} = \sqrt{t^2 + SE^2}$$

$$T = k - 1$$

$$SE = \text{širina intervala poverenja} / 3.92$$

Verovatnoća efekta >0 je izračunata prema formuli:

$$T = \frac{D - SMD}{SD_{pi}}$$

Za T je korišćena verovatnoća p za jednosmerno testiranje i stepen slobode k-1 (verovatnoća da je SMD ≤ 0) iz Studentove T distribucije.

$$SMD \geq 0 = 1 - p$$

Za potrebe ovog istraživanja korišćena je funkcija *metacont* iz paketa *meta* [73] za programski jezik R. Rezultujući interval predviđanja dobijen iz funkcije *metacont* modifikovan je korišćenjem formule za izračunavanje intervala predviđanja koju su predložili Inthout i saradnici [58]. Statistička značajnost je prihvaćena na nivou  $p < 0.05$ . Sve analize su sprovedene pomoću softvera Review Manager [74] i R programskog jezika [75].

```
# STANDARDIZED MEAN DIFFERENCE - SMD

mSMD <- metacont(Total.1, Mean.1, SD.1, Total.2, Mean.2, SD.2, sm="SMD", studlab=paste(Name),
data=dataTD)

# korigovanje prediction intervala korišćenje kritične t vrednost za df=k-1

# originalna funkcija podzumeva df=k-2

SDPi <- sqrt(mSMD$tau^2 + ((mSMD$upper.random - mSMD$lower.random)/(2*qnorm(0.975)))^2)

df <- mSMD$k-1

mSMD$lower.predict = mSMD$TE.random - qt(0.975,df)*SDPi
mSMD$upper.predict = mSMD$TE.random + qt(0.975,df)*SDPi

# Prediction interval

print(summary(mSMD, prediction=TRUE), digits=6)

# Forest

forest(mSMD,digits=3,prediction=TRUE,leftcols=c("studlab","n.e","mean.e","sd.e","n.c","mean.c",
"sd.c"),
      lab.e="Preeclampsia",lab.c="Normotensive",
      just="right",just.addcols="center",xlim="symmetric",comb.fixed=FALSE,
      test.overall.random=TRUE)
```

```
#računanje P (SMD)>0
cat("\n#####\nVerovatnoća efekta većeg od nule:\n#####\n')
T <- -mSMD$TE.random/SDPi
probT <- 1-pt(T,df)
print(probT)
```

# 4. Rezultati

## 4.1 Sistematski pregled literature

Prema kriterijumima za uključivanje, primenom strategije pretraživanja elektronskih baza podataka identifikovano je 229 potencijalno relevantnih publikacija; dodatnih 5 publikacija je identifikovano preko drugih izvora (Figura 1). Proces odabira publikacija je započeo sa 234 pronađenih citata. Na osnovu čitanja naslova i sažetaka isključeno je 158 publikacija (publikacije koje nisu originalno istraživanje, ne uključuju neinvazivni vaskularni test ili ne uključuju žene sa hipertenzijom u trudnoći).

Nakon početnog pregleda naslova i sažetaka došlo se do 76 jedinstvenih citata koji su u celosti evaluirani. Na bazi čitanja punog teksta iz dalje evaluacije je bilo isključeno 54 članaka (CIMT nije meren u 13 članaka, 11 članaka nije poredilo žene sa i bez preeklampsije, CIMT nije meren i nije poređen kod žena sa i bez preeklampsije, u jednoj studiji je bila jedna žena sa preeklampsijom, u jednoj studiji IMT je meren na brahijalnoj arteriji, 1 sažetak je isključen pošto su podaci objavljeni u formi punog rada, u 14 publikacija deo pacijenata je već bio uključen u analizirane studije, a 8 studija su imala merenje CIMT kod žena  $\geq 10$  godina.)

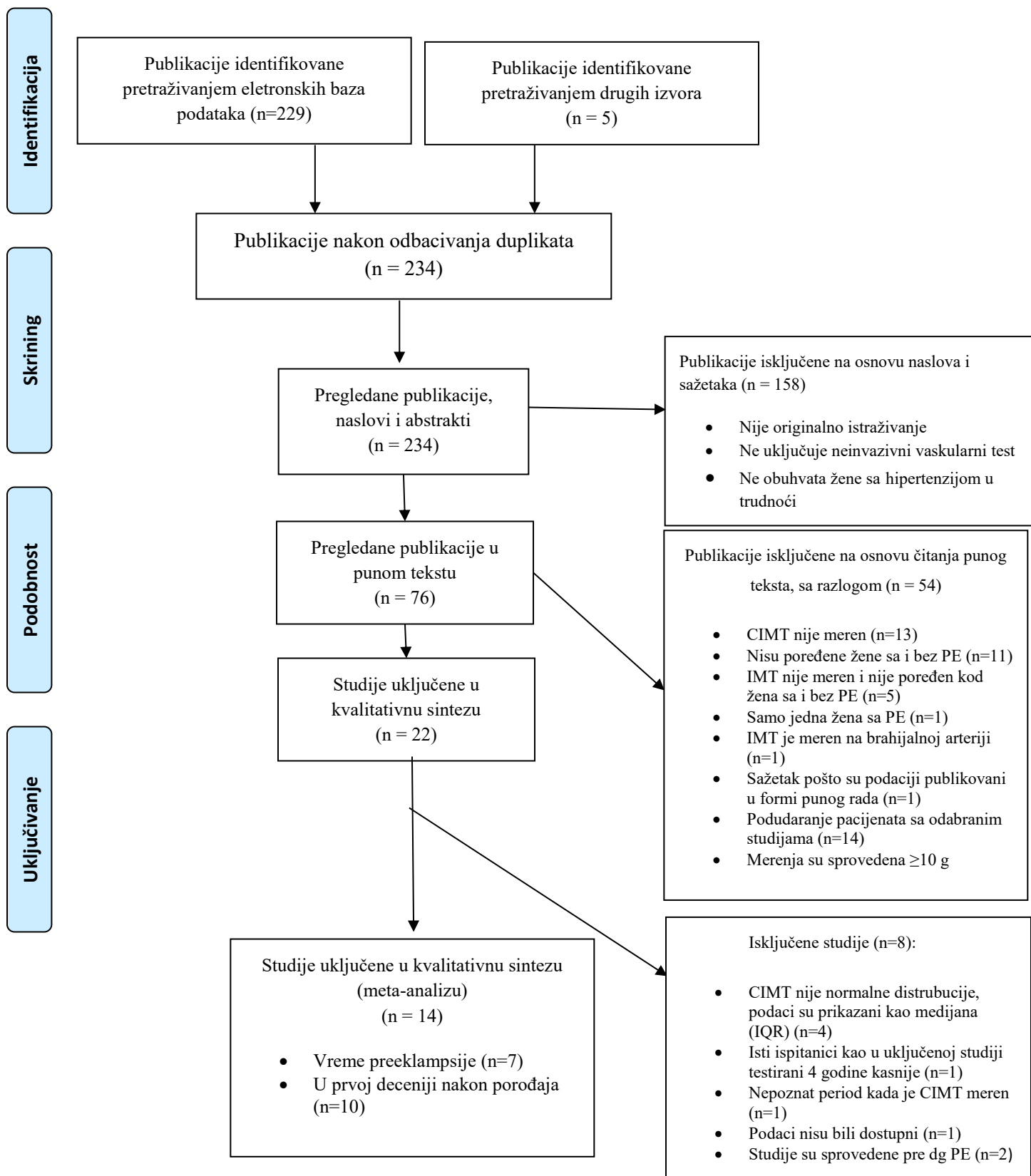
Dvadeset dve publikacije su uključene u sistematski pregled (kvalitativna sinteza) [47,48,65–70,76–89]. Od 22 publikacije uključene u kvalitativnu sintezu, 8 publikacija je isključeno iz kvantitativne sinteze iz sledećih razloga: CIMT nije imao normalnu distribuciju i bio je prikazan kao medijana (IQR) u 4 studije, iste ispitanice su testirane 4 g kasnije u drugoj studiji, nepoznat vremenski period merenja CIMT u jednoj studiji, nedostajući podaci nisu mogli biti prikupljeni u jednoj studiji, CIMT merenje je sprovedeno pre postavljanja dijagnoze PE u dve studije što nije bilo dovoljno za sprovođenje meta-analize.

Ukupno četrnaest studija je uključeno u meta analizu (kvantitativna sinteza): sedam publikacija koje su merile CIMT u vreme preeklampsije [48,66,77–81] i 10 studija sa vrednostima CIMT do 10 g nakon preeklampsije [65,66,70,79,81–86]. Tri studije su obuhvatile merenja u vreme dijagnoze i u prvoj deceniji nakon porođaja [66,79,81]. Dve studije su ispitivale CIMT pre postavljanja dijagnoze preeklampsije [66,87], i ovaj vremenski period nije bio uključen u analizu.





## PRISMA 2009 Flow Diagram



## 4.2 Karakteristike uključenih studija

Detalji 17 publikacija u punom tekstu i 5 sažetaka su uključeni u sistematski pregled. Od 9 studija (**Tabela 1**) koje su bile uključene u sistematski pregled za vreme preeklampsije, 8 (88.9%) studija su bile studije preseka, a 1 (11.1%) je bila kohortna studija. Veličina uzorka za grupu žena sa PE je bila od 12 do 55, a veličina kontrolne grupe se kretala od 10 do 238 normotenzivnih pacijentkinja. U većini studija kontrolnu grupu su činile normotenzivne trudnice odnosno nekomplikovane trudnoće. Dve (88.2%) studije su prema kriterijumima za uključenje obuhvatile isključivo prvorotke, u 5 studija (55.5%) su analizirane žene sa prethodnim trudnoćama, a u 2 studije ovaj kriterijum nije naveden ili je bio nejasno naveden. U 5 (55.5%) studija su bile uključene žene nepušači, tri (33.3%) su obuhvatile žene pušače, a u 2 studije ovaj kriterijum nije naveden ili je bio nejasno naveden. Žene bez hronične hipertenzije su bile uključene u 4 (44.4%) studije, tri (33.3%) studije su uključivale žene sa ovom dijagnozom, a u 2 studije ovaj kriterijum nije naveden ili je bio nejasno naveden (sažeci saopšteni na kongresu).

Od 16 studija (**Tabela 2**) koje su bile sprovedene u prvoj deceniji nakon porođaja i uključene u sistematski pregled, 10 (62.5%) studija su bile studije preseka, pet (31.3%) studija je bilo kohortnog dizajna, a jedna studija je bila kohortna za grupu PE a studija preseka za kontrolnu grupu. Veličina uzorka za grupu PE žena je bila od 10 do 133, a veličina kontrolne grupe se kretala od 11 do 101 normotenzivnih pacijentkinja. U većini studija kontrolnu grupu su činile normotenzivne trudnice odnosno nekomplikovane trudnoće. Tri (18.8%) studije su prema kriterijumima za uključenje obuhvatile isključivo prvorotke, u 7 studija (43.8 %) su analizirane žene sa prethodnim trudnoćama, a u 6 studija ovaj kriterijum nije naveden. U 6 (37.5%) studije su bile uključene žene nepušači, u 7 (43.8%) su obuhvatile žene pušače, a u 3 studije ovaj kriterijum nije bio naveden. Žene bez hronične hipertenzije su bile uključene u 11 (86.8%) studija, 2 (12.5 %) studije su uključile žene sa ovom dijagnozom, a u 3 studije ovaj kriterijum nije bio naveden.

U **Tabeli 3** su prikazani kriterijumi za postavljanje dijagnoze formi preeklampsije.

**Tabela 1.** Karakteristike studija koje su sprovedene u vreme preeklampsije

Studija	Tip	Država	Veličina uzorka		Korišćenje lekova kod žena sa PE	Kontrolna grupa	Kriterijumi za uključnje		
			PE	Kontrol na grupa			Sve prvoročke	Isključivo nepušači	Bez hronične hipertenzije
Akhter 2013 [47]*	Studija preseka	Švedska	55	64	86% na antihipertenzivnoj terapiji	Normotenzivna trudnoća, terminski porođaj novorođenčeta normalne telesne težine	✗	✓	✓
Altin 2015 [77]	Studija preseka	Turska	37	35	Nejasno	Trudnice sličnih godina, kardiovaskularnog rizika i gestacionog doba	Nejasno	Nejasno	Nejasno
Brueckmann 2010 [66]	Kohorta	Nemačka	33	238					
Mersich 2004 [81]	Studija preseka	Mađarska	12	12	Sve žene sa PE na terapiji metildopom	Normotenzivne trudnoće	✓	✓	✓
Mori 2014[78]	Studija preseka	Japan	Umeren oblik PE: 14, Teži oblik PE: 16	17	Bez lekova koji utiču na metabolizam lipoproteina i antihipertenziva	Nekomplikovane trudnoće mečovane za metarnalnu i gestacionu starost	✗	✓	✗
Stergiotou 2013 [67]*	Studija preseka	Španija	Rani PE: 50 Kasni PE: 50	100	IV infuzije, antikonvulzivni i/ili antihipertenzivni lekovi	Nekomplikovane trudnoće fetus normalne veličine, nepušači, bez istorije IUGR	✗	PE: 13 pušača	PE: 17 sa hroničnom hipertenzijom
Torrado 2015 [48]	Studija preseka	Urugvaj	Umereni oblik PE: 8	10	Bez vazoaktivnih lekova	Zdrave, bez porodične anamneze prevremene srčane bolesti, nekomplikovane trudnoće	✗	✓	✓
Verissimo 2010 [80]	Studija preseka	Portugal	15 (1 sa superponira na PE; 14 PE; 9/14 su imale teži oblik PE)	17	Nejasno	Trudnice primljene u bolnicu iz drugog razloga	✗	✗	✗
Yuan 2013 [79]	Studija preseka	Kina	Kasni: 22	28	Bez antihipertenzivnih lekova pre prijema	Normotenzivne trudnice	✓	✓	✓

PE-preeklampsija; KG-kontrolna grupa; IUGR- restrikcija intrauterinog rasta \*studije koje su uključene u sistematski pregled ali ne u meta-analizu

**Tabela 2.** Karakteristike studija koje su sprovedene u prvoj deceniji nakon porođaja komplikovanog preeklampsijom

Studija	Tip	Država	Veličina uzorka		Vreme posle PE: PE, kontrolna grupa	Kontrolna grupa	Kriterijumi za uključenje		
			PE	Kontr olna grupa			Sve prvorotke u aktuelnoj trudnoći	Pušači isključeni	Hronična hipertenzija isključena (ako nije, kada je dijagnostikovana)
Akhter 2013[47]*	Kohorta	Švedska	48	58	1 godina	Normotenzivna trudnoća, terminski porođaj novorođenčeta normalne telesne težine	×	✓	✓
Aykas 2015 [85]	Studija preseka	Turska	25	20	PE: 6.12±3.59 godina KG: 6.05±4.06 godina	Slučajno odabrane od žena sa nekomplikovanom trudnoćom	×	×	✓
Blaauw 2006 [82]	Studija preseka	Holandija	Rana PE: 22 (HELLP: 11, Eklampsija:2)	22	PE: 6.4±2.9 meseci KG: 7.0±2.6 meseci	Nekomplikovana trudnoća		×	Bez hronične hipertenzije pre trudnoće
Blaauw 2014 [88]*	Kohorta	Holandija	17	16	PE: 4.7 godina KG: 4.3 godina	Nekomplikovana trudnoća	×	×	Bez hronične hipertenzije pre trudnoće
Berends 2008 [68]*	Studija preseka	Holandija	48	86	PE: 7± 5.6 godina KG: 13.1±5.7 godina	Nekomplikovana trudnoća, terminski porođaj novorođenčeta normalne telesne težine, bez hipertenzije u trudnoći u ličnoj anamnezi	×	×	×
Brown 2015 [86]	Kohorta	Velika Britanija (Škotska)	16	14	1-5 godina	Prethodna normotenzivna trudnoća		×	✓
Brueckmann 2013 [66]	Kohorta		67	97	PE: 15.47(12.56) meseci KG: 15.14(10.00) meseci				
Ciftci 2014[84]	Studija preseka	Turska	46	38	PE: 63.5±2.2 meseci KG: 63.6±2.8 meseci	Zdrave žene koje su rađale, bez gestacione hipertenzije sa normalnim krvnim pritiskom u prošlim trudnoćama i svakodnevnom životu		✓	

Gaugler-Senden 2008 [69]*	Studija preseka	Holandija	20	20	PE: 5.5 (4-10) godina KG: 5.9 (4.4-10.9) godina	Zdrave žene, nekomplikovana terminska trudnoća novorođenčice normalne telesne težine	✗	✗	✗7 žena je imalo superponiranu PE (novonastala hipertenzija u 1 trimestru)
Goynummer 2013 [70]	Studija preseka	Turska	34	42	1.6±0.3 godina	Prethodno normalna trudnoća	✗	✓	✓
Lazdam 2012 [65]	Studija preseka	Velika Britanija	Rana PE: 58 Kasna: 75 Ukupno: 133	10 1	Rana PE: 8.9±2.0 godina Kasna PE: 9.5±2.0 godina Ukupno: 9.2±2.0 godina KG: 9.0±1.9 godina	Bez hipertenzije, proteinurije ili IUGR u aktuелnoj trudnoći	✗	✗	Bez hronočne hipertenzije u vreme trudnoće
Mersich 2004 [81]	Kohorta	Mađarska	12	12	3 meseca	Normotenzivna trudnoća	✓	✓	✓
Nasr 2014 [76]*	Studija preseka	Egipat		60					✓
Scholten 2014 [83]	Studija preseka	Holandija	24	20	PE: 7±2 meseci KG: 7±1 meseci	Normalna trudnoća, terminski porođaj	✓	✓	✓
Sharashkina 2012 [89]*	Studija preseka	Rusija	18	17		Zdrave kontrole			
Yuan 2013 [79]	PE: kohorta; kontrolna grupa: studija preseka	Kina	10	11	PE: 18 meseci non PE: 18 meseci	Normotenzivne žene	✓	✓	✓

PE-preeclampsija; KG-kontrolna grupa \*studije koje su uključene u sistematski pregled ali ne u meta-analizu

**Tabela 3.** Kriterijumi za postavljanje dijagnoze forme preeklampsije

Vremenski period	Studija	Lakše forme	Kriterijum	Teže forme	Kriterijum
U vreme PE	Mori 2014 [78]	Umerena	Sistoloni KP $\geq$ 140 mmHg i <160 ili dijastolini KP $\geq$ 90 i <110 mmHg i proteinurija $\geq$ 300 mg i <2 g dnevno	Teža	Sistolna KP $\geq$ 160 mmHg, ili dijastolna KP $\geq$ 110 i proteinurija >2 g dnevno
	Stergiotou 2013 [90]	Kasna	PE posle 34 <sup>te</sup> nedelje gestacije	Rana	PE nastala <34th nedelje gestacije
	Torrado 2015 [48]	Blaga	Prema kriterijumu radne grupe nacionalnog programa za edukaciju o hipertenzivnim poremećajima u trudnoći	ND	ND
	Yuan 2013 [79]	Kasna	Nije navedeno	ND	ND
Nakon porođaja	Blaauw 2006 [82], Blaauw 2014 [88]	ND	ND	Rana	ACOG 2002: Preeklampsija udružena sa $\geq$ 1: SKP $\geq$ 160 mmHg ili DKP $\geq$ 110 mm Hg u dva merenja, proteinurija $\geq$ 5g/dnevno ili $\geq$ 3+ u 2 uzorka urina, 4 h sata razmaka, oligurija <500 ml/dan, cerebralni ili vizuelni poremećaji, plućni edem ili cijanoza, epigastrični bol ili bol u desnom gornjem kvadrantu, oštećena funkcija jetre, trombocitopenija, restrikcija fetalnog rasta[91]
	Ciftci 2014 [84]	Blaga	KP 140/90 mmHg ili više vrednosti sa 0.3-3.0 g/d	ND	ND
	Goynummer 2013 [70]	ND	ND	Teža	PE sa $\geq$ 1 kriterijuma: KP > 160/110 mm Hg u dva merenja $\geq$ 6 sati razmaka u toku mirovanja; proteinurija > 5 grama / dan kombinovano sa HELLP ili eklampsijom; perzistentna glavobolja; cerebralni ili vizuelni poremećaji; produžena mučnina i povraćanje; bol u epigastrijumu; oligurija $\leq$ 500 ml/dan; plućni edem ili cijanoza; oštećena funkcija jetre; trombocitopenija; restrikcija fetalnog rasta
	Lazdam 2012 [65]	Kasna	Nakon 34 nedelje gestacije	Rana	Pre 34 nedelje gestacije
	Yuan 2013 [79]	Kasna	Nije navedeno	ND	ND

PE-preeklampsija; KG-kontrolna grupa; ND nije dostupno

Detalji metodologije merenja intima-medija kompleksa karotidne arterije su prikazani u **Tabeli 4**. Od ukupno 21 merenja, u 18 (85.7%) je debljina intima-media kompleksa određivana na arteriji carotis communis, a u 3 merenja (14.3%) na karotidnoj arteriji. U većini merenja-13 (61.9%) bile su analizirane obe karotidne arterije, u 4 (19.0%) desna, u dve (9.5%) studije leva, a u dva merenja nije bila navedena strana merenja. Oba zida arterije su analizirana u 6 merenja (28.6%), u 10 (47.6%) je analiziran dalji zid, u jednoj bliži zid (4.7%), u 4 (19.0%) merenja nije bio naveden ovaj podatak. Prosečna vrednost CIMT-a je analizirana u 16 (76.2%), u dva merenja (9.5%) maksimalna vrednost, a u dve studije (9.5%) nije jasno naveden ovaj podatak. U 9 (42.8%) merenja je analiziran segment arterije, u 5 (23.8%) tačka, u jednom (4.8%) merenju cela dužina vidljive IMT, a u 6 (28.5%) nije bio naveden ovaj podatak. Položaj u toku merenja je u 13 (61.9%) bio na leđima, u 1 (4.8%) sedeći, a u 7 studija nije bilo jasno navedeno.

**Tabela 4.** Metodologija merenja intima-medija kompleksa karotidne arterije

Studija	Arterija	Desna, Leva ili obe ACCs	bliži, dalji ili oba zida	Prosečna ili maksimalna debljina IMT	U end-dijastoli	Specifična tačka ili segment od 10 mm	Položaj
Akhter 2013 [47]	ACC	leva	bliži	prosek	ne	tačka	sedeći
Altin 2015 [77]	ACC	obe	dalji	prosek		tačka	ležeći na leđima
Aykas 2015 [85]	ACC, ACI, bifurkacija	obe	dalji	prosek		tačka	ležeći na leđima
Blaauw 2006 [82]	ACC	obe	oba	prosek	ne	segment od 10 mm	ležeći na leđima
Blaauw 2014 [88]	ACC	obe	oba	prosek	ne	segment od 10 mm	ležeći na leđima
Berends 2008 [68]	ACC	obe	oba	maksimum	Pik R talasa	segment od 10 mm	ležeći na leđima
Brown 2015 [86]	Karotidna arterija	obe	dalji	prosek	da	segment od 10 mm	
Brueckmann 2013 [66]	ACC	obe	dalji	prosek	da		
Ciftci 2014 [84]	ACC	desna	dalji	prosek	R-talas	tačka	ležeći na leđima
Gaugler-Senden 2008 [69]	ACC	obe	oba	maksimum		segment od 10 mm	
Goynummer 2013 [70]	ACC	obe	dalji	prosek	da		ležeći na leđima
Lazdam 2012 [65]	ACC	obe	oba	prosek	da	Dužina vidljive IMT	ležeći na leđima
Mori 2014 [78]	ACC	desna		prosek			ležeći na leđima
Mersich 2004 [81]	ACC	desna	dalji	prosek		segment	ležeći na leđima
Nasr 2014 [76]	Karotidna arterija						
Scholten 2014 [83]	ACC	leva		prosek			
Sharashkina 2012 [89]	Karotidna arterija						
Stergiotou 2013 [67]	ACC	obe	dalji	prosek i maksimum	da	segment od 10 mm	ležeći na leđima
Torrado 2015 [48]	ACC	obe	dalji	prosek	da	segment od 10 mm	ležeći na leđima/bočni ležeći
Verissimo 2010 [80]	ACC	obe	dalji			tačka	
Yuan 2013 [79]	ACC	desna	oba	prosek		segment	ležeći na leđima

Vrednosti za ACI su korišćene u meta analizi, osim ako nije drugačije naglašeno u tekstu  
ACC-arterija carotis communis; ACI-arterija carotis interna; IMT-debljina intima-medija kompleksa



Analiza kriterijuma za isključenje u studijama koje su ispitivale CIMT u vreme preeklampsije prikazani su u **Tabeli 5**. U 5 (55.5%) studija su bile isključene žene pušači, dve (22.2%) su obuhvatile žene pušače, a u 2 studije ovaj kriterijum nije naveden ili je bio nejasno naveden. Hronična hipertenzija je bila kriterijum za isključenje u 4 (44.4%) studije, tri (33.3%) studije je uključivalo žene sa ovom dijagnozom, a u 2 studije ovaj kriterijum nije naveden ili je bio nejasno naveden (sažeci saopšteni na kongresu). Prethodna kardiovaskularna bolest je bila navedena kao kriterijum za isključenje u 3 studije, a prethodna bubrežna oboljenja u 5 studija, u ostalim studijama ovi kriterijumi nisu bili obuhvaćeni kriterijumima za isključenje. Dijabetes, pre trudnoće ili gestacioni su navedeni kao kriterijumi za isključenje u većini studija (88.8%). Gojazne žene su bile uključene u jednu studiju, sama gojaznost nije navedena kao isključujući kriterijum u ostalim studijama. Žene sa prethodnom PE su bile uključene u 2 (22.8%) studije, iz jedne (11.1%) su isključene, a u ostalim studijama prethodna PE nije navedena kao kriterijum za isključenje. Ostali kriterijumi za isključenje su varirali između studija ali su uglavnom obuhvatili isključivanje višeplođnih trudnoća.

Kriterijumi za isključenje u studijama koje su ispitivale CIMT u prvoj deceniji nakon porođaja su prikazani u **Tabeli 6**. U 6 (37.5%) studija su bile isključene žene pušači, sedam (43.8%) je obuhvatilo žene pušače, a u 3 studije ovaj kriterijum nije bio naveden. Hronična hipertenzija je bila isključujući kriterijum u 11 (86.8%) studija, u 2 (12.5 %) studije su uključene žene sa ovom dijagnozom, a u 3 studije ovaj kriterijum nije bio naveden. Prethodna kardiovaskularna bolest je bila navedena kao kriterijum za isključenje u 7 studija a prethodna bubrežna oboljenja u 8 studija. Dijabetes, pre trudnoće ili gestacioni su navedeni kao kriterijumi za isključenje u 9 (56.3%), u dve studije (9.5%) su bile uključene žene sa ovim oboljenjem, a u 4 studije ovaj kriterijum nije bio naveden u kriterijumima za isključenje. Gojazne žene su bile uključene u dve studije, sama gojaznost nije navedena kao isključujući kriterijum u ostalim studijama. Ostali kriterijumi za isključenje su varirali između studija, ali su uglavnom obuhvatili isključivanje višeplođnih trudnoća i bolesti štitaste žlezde.

**Tabela 5.** Kriterijumi za isključenje u studijama koje su ispitivale CIMT u vreme preeklampsije

Studija	Pušenje	Hipertenzija	CVB	Dijabetes	Bubrežna bolest	Gojaznost	Prethodna PE	Ostali kriterijumi za isključenje
Akhter 2013 [47]	⊗	⊗		⊗ pre trudnoće ili gestacioni dijabetes	⊗			Višeplodna trudnoća
Altin 2015 [77]			⊗	⊗				Srčana slabost, hronična bolest jetre ili bubrega
Brueckmann 2010 [66]								
Mersich 2004 [81]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		⊗	
Mori 2014 [78]	⊗	☑		⊗ dijabetes ili GD	⊗			Bilo koje oboljenje uključujući i poremećaje koagulacije ili štitaste žlezde, konzumaciju kofeina ili alkohola, lekovi koji utiču na metabolizam lipoproteina, višeplodna trudnoća, HELLP sindrom
Stergiotou 2013 [67]	☑ u PE grupi, ⊗ u KG	☑ u PE grupi, ⊗ u KG		⊗	⊗		☑ u PE grupi, ⊗ u KG grupi	Bolesti vezivnog tkiva
Torrado 2015 [48]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	☑	☑ u PE grupi (n=1), ⊗ u KG	
Verissimo 2010 [80]	☑	☑, ali ⊗ sekundarna HT		⊗ dijabetes pre trudnoće ili GD				<18 godina, arterijski ili venski tromboembolizam, trudnoća ostavljena metodom asistiranog reproduktivnog tehnološkog, višeplodna trudnoća, anemija srpastih ćelija
Yuan 2013 [79]	⊗	⊗		⊗ dijabetes ili GD				Višeplodna trudnoća, hiperholesterolemija

☑ žene sa navedenim kriterijumom ili stanjem su uključene u studiju. ⊗ žene sa navedenim kriterijumom ili stanjem su isključene iz studije  
CVB- kardiovaskularna bolest; GD-gestacioni dijabetes; HT- hipertenzija; PE-preeklampsia

**Table 6:** Kriterijumi za isključenje u studijama koje su ispitivale CIMT u prvoj deceniji nakon porođaja

Studija	Pušenje	Hipertenzija	CVB	Dijabetes	Bubrežna bolest	Gojaznost	Prethodna PE	Ostali kriterijumi za isključenje
Akhter 2013[47]	⊗	⊗ u indeksnoj trudnoći		⊗ pre trudnoće ili GD	⊗ u indeksnoj trudnoći			Višeplodna trudnoća Odbijanje učestvovanja ili ponovna trudnoća u trenutku merenja CIMT nakon porođaja
Aykas 2015 [85]	☑ žene koje puše u trudnoći	⊗ pre trudnoće	⊗ pre trudnoće	☑	⊗ pre trudnoće			
Blaauw 2006 [82]	☑	⊗ HT pre trudnoće		⊗ dijabetes pre trudnoće	⊗ bolest bubrega pre trudnoće			Višeplodna trudnoća, tireoiditis nakon porođaja
Blaauw 2014 [88]	☑	⊗ pre indeksne trudnoće		⊗ pre indeksne trudnoće	⊗ pre indeksne trudnoće			Višeplodna trudnoća, tireoiditis nakon porođaja
Berends 2008 [68]	☑	☑						Višeplodna trudnoća
Brown 2015 [86]	☑	⊗	⊗ značajna CVB	☑	☑	☑	☑	>60 g starosti ili trudnoća >30g Bez pisanog pristanka
Brueckmann 2013 [66]								
Ciftci 2014 [84]	⊗ trenutni pušači ili bivši pušači		⊗		⊗			Sistemska bolest, bolest štitaste žlezde, hronična upotreba alkohola (>50 g/d), dojenje, teža forma PE ili HELLP
Gaugler-Senden 2008 [69]	☑	☑ 7 žena sa superponiranom PE (normotenzivne pre trudnoće; HT u 1 <sup>st</sup> trimestru)		⊗				
Goynummer 2013 [70]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗ BMI>29		Metaboličke bolesti, bolesti vezivnog tkiva, inflamatorne ili infektivne bolesti, redovna upotreba lekova
Lazdam 2012 [65]	☑	⊗ ako je prisutna u trudnoći	⊗ ako je prisutna u trudnoći ili u toku studije	⊗ ako je prisutna u trudnoći ili u toku studije	⊗ ako je prisutna u trudnoći ili u toku studije	☑	☑	Inflamatorne bolesti ili PCOS u vreme trudnoće

Mersich 2004 [81]	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Nasr 2014 [76]		⊗				
Scholten 2014 [83]	⊗	⊗ ako HT na testu	⊗	⊗		Autoimune bolesti, upotreba lekova ili suplemenata sa kardiovaskularnim efektom, trudnoća, dojenje, hormonska kontracepcija ili nemogućnost fizičke aktivnosti
Sharashkina 2012 [89]						
Yuan 2013 [79]	⊗	⊗		⊗ dijabetes ili GD		Višeploidna trudnoća, hiperholesterolemija

☑ žene sa navedenim kriterijumom ili stanjem su uključene u studiju. ⊗ žene sa navedenim kriterijumom ili stanjem su isključene iz studije  
CVB- kardiovaskularna bolest; GD-gestacioni dijabetes; HT- hipertenzija; PE-preeclampsija

Vrednosti debljine intima-medija kompleksa karotidne arterije merenih u studijama u vreme preeklampsije su prikazane u **Tabeli 7**. U PE grupi su se vrednosti CIMT-a kretale od 0.30 do 0.655 mm, a u kontrolnoj grupi od 0.25 do 0.491 mm. U dve studije su vrednosti debljine intima-media kompleksa karotidne arterije bile navedene kao medijana sa IQR. Vrednosti CIMT-a su bile iznad 0.50 mm u 3 studije [66,77,80], preko 0.60 u dve studije [48,81] od 7 studija uključenih u meta-analizu za vreme PE. U dve studije vrednosti CIMT-a su bile <0.5 mm [78,79] u grupi žena sa PE. Vrednosti CIMT-a u svih 7 studija u kontrolnoj grupi žena su bile <0.5 mm (u tri studije su vrednosti bile <0.4 mm [66,78,79]).

U **Tabeli 8** su prikazane vrednosti debljine intima-medija kompleksa karotidne arterije merenih u studijama do 10 g nakon PE. U PE grupi su se vrednosti CIMT-a su se kretale od 0.417 do 0.66 mm, a u kontrolnoj grupi od 0.39 do 0.62 mm.

**Tabela 7.** Vrednosti CIMT u studijama u vreme preeklampsije

Studija	PE: Veličina uzorka	PE: as CIMT	PE: SD CIMT	Kontrolna grupa: Veličina uzorka	Kontrolna grupa: as CIMT	Kontrolna grupa: SD CIMT
Akhter† * 2013 [47]	55	0.64	0.55-0.75	64	0.63	0.55-0.72
Altin 2015 [77]	37	0.52	0.11	35	0.47	0.09
Brueckmann 2010 [66]	33	0.50	0.008	238	0.34	0.13
Mori 2014[78]	Blaga: 14, Teža: 16 Ukupno: 30	Blaga: 0.30 Teža PE: 0.31	Blaga: 0.06 Teža PE: 0.07	17	0.25	0.05
Mersich 2004 [81]	12	0.655	0.097	12	0.44	0.069
Stergiotou† * 2013 [67]	Rana PE: 50 Kasna PE: 50 Rana PE bez pušača i HTN: 38 Kasna PE bez pušača I HTN: 39	Rana PE: 0.425 Kasna PE: 0.439 Rana PE bez pušača i HTN: 0.406 Kasna PE bez pušača i HTN: 0.433	Rana PE: 0.09 Kasna PE: 0.08 Rana PE bez pušača i HTN: 0.08 Kasna PE bez pušača i HTN: 0.07	100	0.408	0.06
Torrado 2015 [48]	8	Desna: 0.66 Leva: 0.59 Prosečno: 0.625	Desna: 0.21 Leva: 0.10 Prosečno: 0.149	10	Desna: 0.47 Leva: 0.51 Prosečno: 0.491	Desna: 0.10 Leva: 0.09 Prosečno: 0.086
Verissimo 2010 [80]	15	0.52	0.11	17	0.43	0.09
Yuan 2013 [79]	22	0.459	0.095	28	0.351	0.085

†podaci su prikazani kao mediana sa IQR. \*studije koje su uključene u sistematski pregled ali ne u meta-analizu

CIMT- debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije; PE-preeklampsija, as-aritmetička sredina; SD-standardna devijacija

**Tabela 8.** Vrednosti CIMT u studijama koje su ispitivale CIMT u prvoj deceniji nakon porođaja

Studija	PE: Veličina uzorka	PE: as CIMT	PE: SD CIMT	Kontrolna grupa: Veličina uzorka	Kontrolna grupa: as CIMT	Kontrolna grupa: SD CIMT
Akhter† 2013 [47]	48	0.6	0.51-0.71	58	0.62	0.54-0.70
Aykas 2015 [85]	25	0.64	0.12	20	0.52	0.08
Blaauw 2006 [82]	22	0.65	0.07	22	0.62	0.08
Blaauw 2014[88]	17	0.61	0.08	16	0.59	0.06
Berends† 2008 [68]	48	0.66	0.58-0.73	86	0.68	0.62-0.74
Brown 2015 [86]	16	0.544	0.081	14	0.560	0.091
Brueckmann 2013 [66]	67	0.56	0.31	97	0.39	0.14
Ciftci 2014 [84]	46	0.58	0.14	38	0.5	0.1
Gaugler-Senden†† 2008 [69]	20	0.6	0.46-0.92	20	0.59	0.46-0.85
Goynummer 2013 [70]	34	0.66	0.07	42	0.62	0.06
Lazdam 2012 [65]	Rana PE: 58 Kasna PE: 75 Objedinjeno: 133	Rana: 0.536 Kasna: 0.556 Objedinjeno: 0.547	Rana:0.053 Kasna: 0.081 Objedinjeno: 0.071	101	0.52	0.063
Mersich 2004 [81]	12	0.503	0.076	12	0.486	0.052
Nasr 2014 [76]	160	ND	ND	60	ND	ND
Scholten 2014 [83]	24	0.58	0.092	20	0.477	0.065
Sharashkina 2012 [89]	18	0.66	0.08	17	0.52	0.04
Yuan 2013 [79]	10	0.417	0.084	11	0.399	0.063

†podaci su prikazani kao mediana sa IQR. †† podaci su prikazani kao medijana sa opsegom  
ND-nije dostupno; PE-preeclampsija, as-aritmetička sredina; SD-standardna devijacija

Ocena kvaliteta studija za vreme preeklampsije je prikazana u **Tabeli 9**. Tri studije su ocenjene sa 4 (33.3%), četiri sa ocenom 5 (55.5%). Ocenu 6 je imala jedna studija (11.1%). Studija koja je saopštena na kongresu i publikovana u vidu sažetka nije mogla biti ocenjena.

U **Tabeli 10** je prikazana ocena kvaliteta studija koje su ispitivale CIMT u prvoj deceniji nakon porođaja. Pet studija su ocenjene sa 4 (31.3%), pet sa ocenom 5 (31.3%). Ocenu 6 je dobilo dve studije (12.5 %), a ocenu 7 jedna studija (6.3%). Tri studije koje su publikovane u vidu sažetka nisu mogle biti ocenjene.



Tabela 9. Ocena kvaliteta studija za vreme preeklampsije

Studija	Odabir		Uporedivost				CIMT		Praćenje	Ukupan kvalitet
	PE dijagnoza	PE Grupa	Kontrolna grupa	Istorija trudnoće	Kontrolisano za gestacionu starost	Kontrolisano za ≥1 drugi faktor	Slepo merenje	Saopšten CV		
Akhter 2013 [47]	✓	Bolničko lečenje	Drugi izvor	Medicinski karton	✓Medijane slične, 1 kvartil je 27 vs. 34 nedelja; bez statistički značajne razlike	✓	✓	✓	NP	6/8
Altin 2015 [77]	~	Bolničko lečenje	Isti izvor	Medicinski karton		✓	✓	✗	NP	5/8
Brueckmann 2010 [66]									NP	
Mersich 2004 [81]	✓	Bolničko lečenje	Ista klinika	Medicinski karton	✓	✓	✗	✗	NP	5/8
Mori 2014 [78]	✓	Bolničko lečenje	Isti izvor, porođaj carskim rezom	Medicinski karton	✓	✓		✗	NP	5/8
Stergiotou 2013 [67]	✓	Bolničko lečenje	Drugi izvor	Medicinski karton, intervju	✓	✓		✗	NP	4/8
Torrado 2015 [48]	✓	Bolničko lečenje	Drugi izvor	Samoprocena ili potvrđen medicinskim kartonom	✓	✓	✗	✗	NP	4/8
Verissimo 2010 [80]	✓	Bolničko lečenje	Isti izvor			✓	✓	✗	NP	4/8
Yuan 2013 [79]	✓	Bolničko lečenje	Drugi izvor		✓	✓	✓	✓	NP	5/8

PE-preeklampsija; NP-nije primenjivo

**Tabela 10.** Ocena kvaliteta studija koje su ispitivale CIMT u prvoj deceniji nakon porođaja

Studija	Odabir				Uporedivost		CIMT		Praćenje	Ukupan kvalitet
	PE dijagnoza	PE grupa	Kontrolna grupa	Istorija trudnoće	Kontrolisano za gestacionu starost	Kontrolisano za ≥1 drugi faktor	Slepo merenje	Saopšten CV		
Akhter 2013 [47]	✓	Bolničko lečenje	Drugi izvor	Medicinski karton	✓	✓	✓	✓	✓	7/9
Aykas 2015 [85]	✓	Bolničko lečenje	Isti izvor		✓	✓		✗	NP	4/8
Blaauw 2006 [82]	✓	Bolničko lečenje	Drugi izvor	Medicinski karton	✓	✓	✓	✓	NP	6/8
Blaauw 2014[88]	✓	Bolničko lečenje	Drugi izvor	Medicinski karton	✓	✓	✓	✗	✗	5/9
Berends 2008 [68]	✓	Ustanovljena kohortna studija	Isti izvor	Medicinski karton	✗	✗	✓	✓	NP	4/8
Brown 2015[86]	✓	Bolničko lečenje	Isti izvor	Medicinski karton ili samoprocena	✗	✓	✓	✗	NP	4/8
Brueckmann 2013[66]										
Ciftci 2014 [84]	~	Bolničko lečenje	Isti izvor		✓	✓	✓	✓	NP	6/8
Gaugler-Senden 2008 [69]	✓	Bolničko lečenje	Isti izvor		✓	✓		✗		4/9
Goynummer 2013 [70]	✓	Bolničko lečenje	Isti izvor	Medicinski karton	✓	✓	Za ispitivača	✗	NP	5/8
Lazdam 2012 [65]	✓	Bolničko lečenje	Isti izvor	Medicinski karton	Nejasno	✓	✓	✗	NP	5/8
Mersich 2004 [81]	✓	Bolničko lečenje	Isti izvor	Univerzitetski sitem dokumentacije	✓	✓	✗	✗	✓	5/9
Nasr 2014[76]								✗		
Scholten 2014 [83]	✓	Bolničko lečenje	Drugi izvor	Medicinski karton	✓	✓		✗	NP	4/8
Sharashkina 2012[89]								✗		
Yuan 2013 [79]	✓	Bolničko lečenje	Drugi izvor		✓	✓	✓	✓	✗	5/9

PE-preeclampsija; NP-nije primenjivo

### **4.3 Debljina karotidnog intima-medija kompleksa karotidne arterije u trenutku dijagnoze preeklampsije**

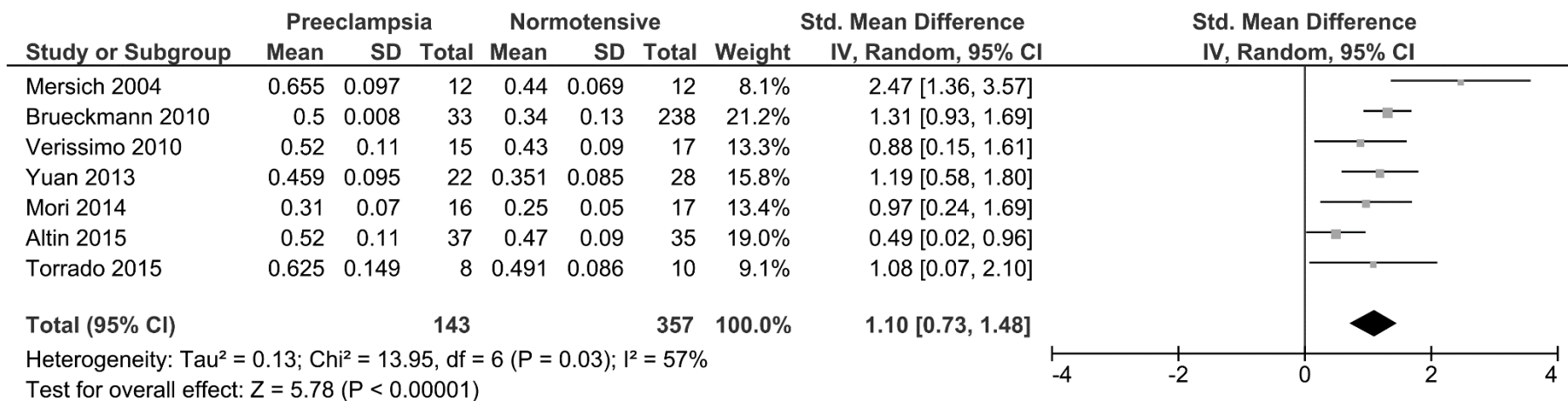
Sedam studija preseka [48,66,77–81] koje su merile CIMT u vreme preeklampsije su bile pogodne za uključivanje u meta analizu. Ove studije su obuhvatile 143 žena sa PE i 357 žena bez PE. Još dve studije su bile uključene u kvalitativnu sintezu [47,67]. CIMT je bio statistički značajno veće debljine kod žena sa PE (SMD, 1.10 (95% CI, 0.73–1.48);  $p<0.001$ ), u poređenju sa ženama iz kontrolne grupe (Figura 2a). Analizom je utvrđena umerena heterogenost između studija ( $I^2 = 57\%$ ,  $p=0.030$ ), nakon čega je sprovedena analiza senzitivnosti.

### **4.4 Analiza senzitivnosti u trenutku dijagnoze preeklampsije**

Prvo, u analizu senzitivnosti su bile uključene dve studije u kojima je CIMT prikazan kao medijana sa interkvartilnim opsegom, [47,67] (SMD, 0.89 (95% CI, 0.50–1.28), pri čemu je razlika ostala statistički značajna ( $p<0.001$ ).

Nakon što su iz meta-analize isključene žene sa hroničnom hipertenzijom za vreme trudnoće (SMD, 1.50 (95% CI, 0.73–2.26);  $p<0.001$ )[48,79,81] razlika je ostala statistički značajna. Analiza senzitivnosti je sprovedena i nakon što su uključene studije sa blažom i težom formom preeklampsije [67,78] za koje nisu bili dostupni objedinjeni podaci (SMD, 0.97 (95% CI, 0.55–1.40);  $p<0.001$ ). Isključivanje dve studije koje su objavljene samo u formi sažetka [66,77] nije uticalo na veličinu efekta (SMD, 1.22 (95% CI, 0.77–1.66);  $p<0.001$ ).

**Figura 2a.** Meta-analiza razlika u CIMT-u između žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena u vreme preeklampsije



#### 4.5 Debljina karotidnog intima-medija kompleksa karotidne arterije u prvoj deceniji nakon porođaja

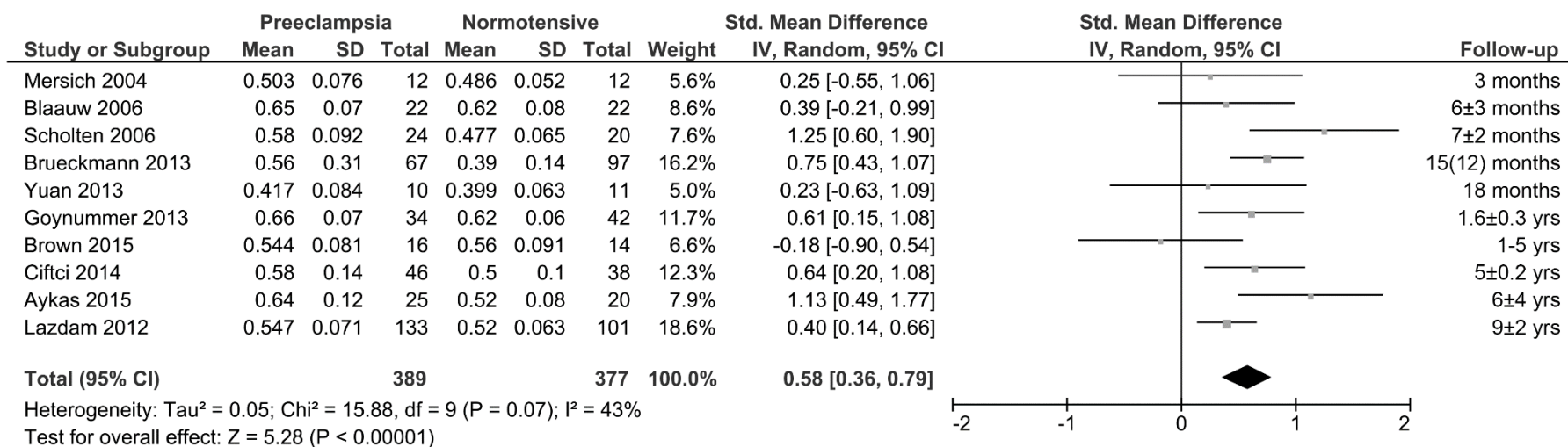
Šest studija preseka [65,70,79,82,84,85] i tri kohortne studije [66,81,86] sa merenjem CIMT-a u prvoj deceniji nakon porođaja, kao i prvo merenje ovog parametra u jednoj longitudinalnoj studiji [83], su bili pogodni za uključenje u meta-analizu. Ovih 10 studija je uključilo 389 žena sa preeklampsijom u ličnoj anamnezi i 377 žena bez ovog oboljenja. Još šest studija (četiri studije preseka [68,69,76,89] i dve kohortne studije [47,88] su bile uključene u kvalitativnu sintezu, sistematski pregled.

CIMT je bio statistički značajno veće debljine kod žena sa preeklampsijom u ličnoj anamnezi u studijama sprovedenim u prvoj deceniji nakon porođaja (0.58 (95% CI, 0.36–0.79);  $p < 0.001$ ), u poređenju sa ženama iz kontrolne grupe (**Figura 3**). Analizom je utvrđena umerena heterogenost između studija ( $I^2 = 43\%$ ,  $P = 0.069$ ), nakon čega je sprovedena analiza senzitivnosti.

#### 4.6 Analiza senzitivnosti u prvoj deceniji nakon porođaja

Prvo, u analizu senzitivnosti su bile uključene dve studije u kojima je CIMT prikazan sa medijanom, [47,68,69] (SMD, 0.40 (95%CI, 0.15–0.64)), nakon čega je razlika ostala statistički značajna ( $p = 0.002$ ). Nakon što su iz meta-analize isključene žene sa hroničnom hipertenzijom za vreme trudnoće (SMD, 0.53 (95% CI, 0.24–0.81);  $p < 0.001$ ) [65,70,79,81–83,85,86] razlika je takođe ostala statistički značajna. Treća analiza senzitivnosti je sprovedena nakon što su uključene studije sa blažom i težom formom preeklampsije [67,78] za koje nisu bili dostupni objedinjeni podaci (SMD, 0.97 (95% CI, 0.55–1.40);  $P < 0.001$ ). Rezultati su ostali statistički značajni i nakon uključivanja studije u kojoj nije precizno navedeno vreme merenja CIMT-a [89] (SMD, 0.67 (95% CI, 0.40–0.94);  $p < 0.001$ ), ili nakon zamene rezultata jedne studije sa rezultatima praćenja iste subgrupe pacijentkinja 4 godine kasnije [88] (SMD, 0.57 (95% CI, 0.35–0.79);  $p < 0.001$ ). Isključivanje 3 studije koje su objavljene u formi sažetka [65,66,86] nije uticalo na rezultate meta-analize (SMD, 0.67 (95% CI, 0.39–0.94);  $p < 0.001$ ).

**Figura 3.** Meta-analiza razlika u CIMT-u između žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena u prvoj deceniji nakon porođaja



## 4.7 Interval predviđanja

Interval predviđanja [58] je prikazan uz standardizovanu prosečnu razliku i 95% interval poverenja na **Figuri 4 i 5**. Interval predviđanja je bio u opsegu od 0.09 do 2.11 mm za studije u vreme PE, i od 0.029 do 1.26 mm u studijama sprovedenim u prvoj deceniji nakon porođaja, prikazujući opseg pravog efekta koji se očekuje u narednim studijama. Interval predviđanja je uključen u grafičku prezentaciju [59] meta-analize pružajući kompletniji prikaz rezultata i prezentujući zaključak koji je relevantniji u kliničkoj praksi [60]. Verovatnoća da će efekat, odnosno SMD biti veći od nule u narednoj studiji za studije sprovedene u vreme PE je bila 98.1%, a 97.9% za studije sprovedene u prvoj deceniji nakon porođaja komplikovanog preeklampsijom.

### Za studije u vreme preeklampsije

$$k=7, DF= k-1=6, t=2.447, SD_{pi}=\frac{\text{širina CI}}{3.92}=\frac{0.75}{3.92}=0.191, \tau^2=0.134$$

$$SD_{PI}=\sqrt{\tau^2 + SE^2}=\sqrt{0.134 + 0.036}=\sqrt{0.17048}$$

$$SD_{PI}=0.413$$

$$1.1 \pm 2.447 * 0.413$$

$$1.1 \pm 1.01$$

$$\text{Donja granica PI}= 0.09$$

$$\text{Gornja granica PI}=2.11$$

### Za studije u prvoj dekadi nakon preeklampsije

$$k=10, DF= k-1=9, t=2.262, SD_{pi}=\frac{\text{širina CI}}{3.92}=\frac{0.429}{3.92}=0.109, \tau^2=0.0468$$

$$SD_{PI}=\sqrt{\tau^2 + SE^2}=\sqrt{0.0468 + 0.012}=\sqrt{0.0587}=0.2424$$

$$0.577 \pm 2.262 * 0.2424$$

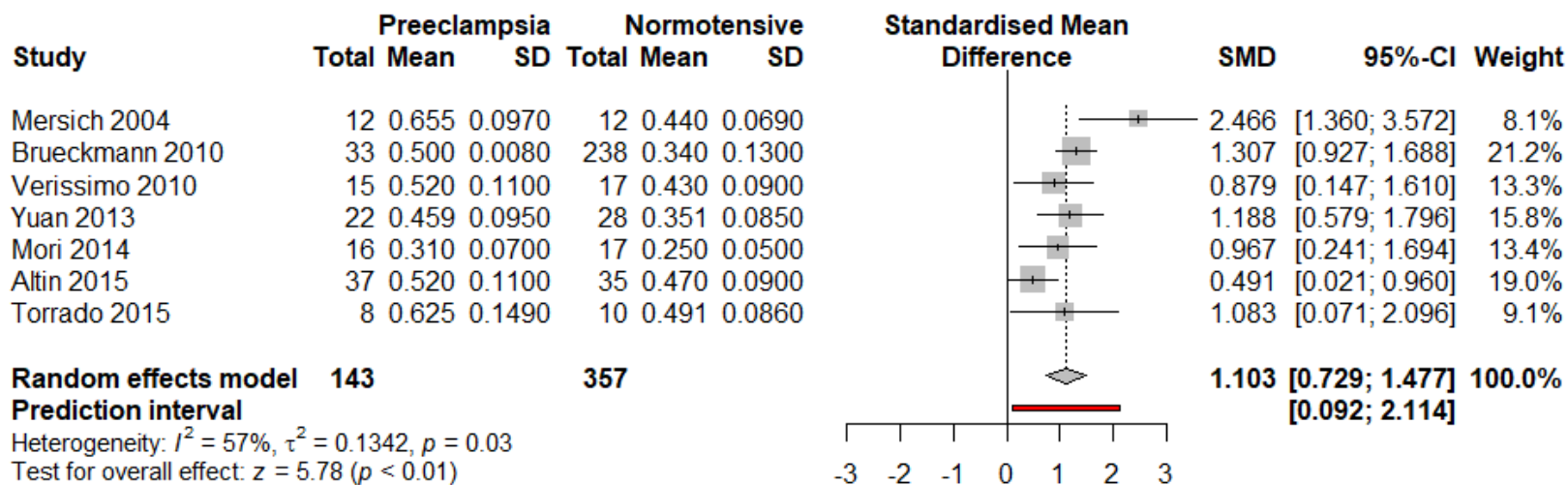
$$0.577 \pm 0.548$$

Donja granica PI= 0.029

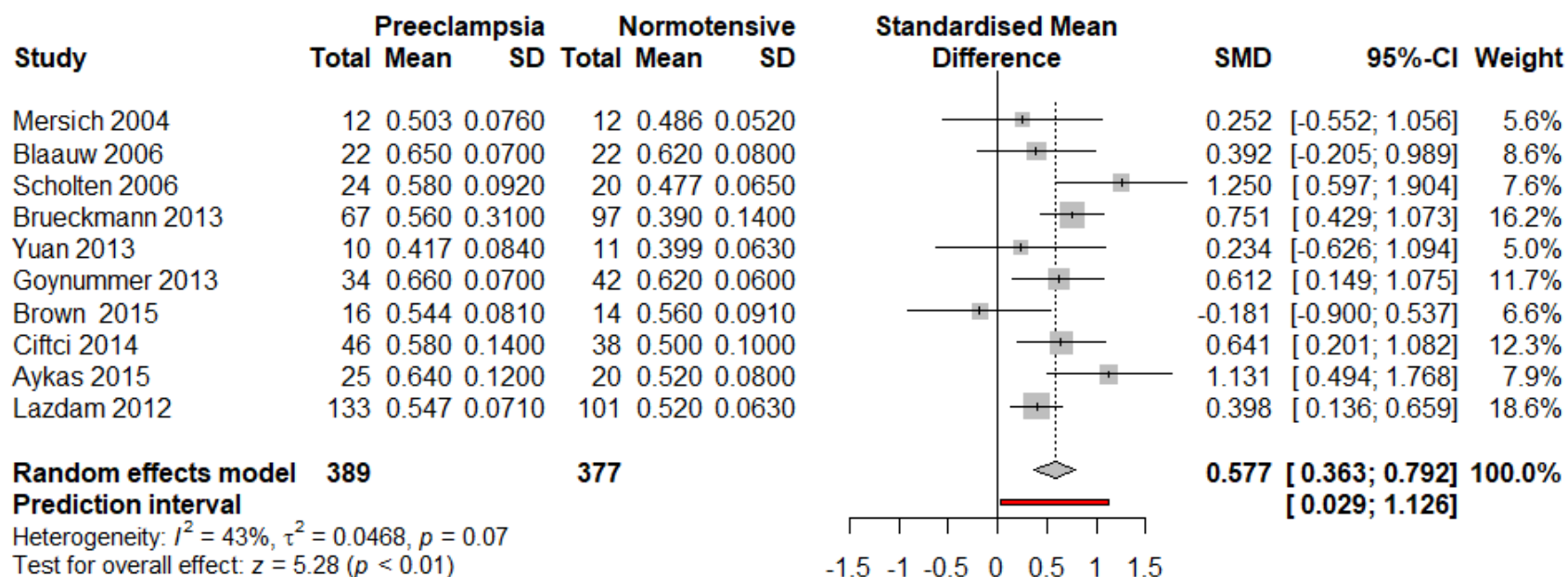
Gornja granica PI=1.126



**Figura 4.** Meta-analiza razlika u CIMT-u između žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena u vreme preeklampsije sa intervalom predviđanja



**Figure 5.** Meta-analiza razlika u CIMT-u između žena sa PE u poređenju sa kontrolnom grupom žena u prvoj deceniji nakon porođaja sa intervalom predviđanja



## 5. Diskusija

Ova studija pokazala je da je debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije statistički značajno veća kod žena u vreme postavljanja dijagnoze preeklampsije (SMD, 1.10 (95% CI, 0.73–1.48)), kao i u prvoj deceniji nakon porođaja komplikovanog preeklampsijom (SMD, 0.58 (95% CI, 0.36–0.79)), u poređenju sa ženama koje nisu imale ovu komplikaciju u trudnoći. Glavni efekat, izražen preko standardizovane prosečne razlike, je nakon sprovedene analize senzitivnosti u kojoj su isključene žene sa hroničnim oblikom hipertenzije za vreme trudnoće, i sa uključivanjem žena sa lakšim i težim formama PE ostao statistički značajan.

Patofiziologija preeklampsije je složena i može se sagledati kao kompleksna interakcija meternalnih konstitucionih faktora (postojećih metaboličkih abnormalnosti), produkata iz placente koji nastaju usled neravnoteže između proangiogenih i antiangiogenih faktora kao i prenaplašenih adaptivnih mehanizama koji nastaju u normalnoj trudnoći (komponente metaboličkog sindroma, inflamatorni odgovor i hiperkoagulabilno stanje) [92]. Fiziološka transformacija spiralnih arterija u arterije velikog kapaciteta izostaje u preeklampsiji što dovodi do smanjene placentalne perfuzije [23]. Arterije su tada podložne akutnoj aterosi, odnosno lezijama krvnih sudova koje su slične promenama u ranoj aterosklerozi [25]. Disfunkcija ćelijskog endotela i vazospazam predstavljaju važne događaje u razvoju preeklampsije [93], a hipertenzija i proteinurija, dva kriterijuma za dijagnozu preeklampsije predstavljaju samo mali deo patofiziologije ovog sindroma [94]. Patohistološki pregled organa žena sa preeklampsijom ukazuju na hemoragiju i nekrozu koji su konzistentni sa prisustvom redukovane perfuzije organa [95].

Posledice preeklampsije nisu ograničene samo na period trudnoće. Mnoge kliničke studije sprovedene na ženama sa preeklampsijom su utvrdile da one imaju povećan kardiovaskularni rizik kasnije u toku života [37,91]. Trudnoća je stanje u toku koga dolazi do adaptacije kardiovaskularnog i bubrežnog sistema [37] koje se manifestuje povećanjem

volumena plazme i nastankom sistemske vaskularne vazodilatacije što ima za posledicu povećanje minutnog volumena i srčane frekvence [96].

Udruženost preeklampsije i hronične kardiovaskularne bolesti je prvi put opisana u studiji Corvina 1927 godine [97]. Studija je uključila 165 žena sa preeklampsijom, odnosno "hipertenzivnom toksemijom u trudnoći", koje su praćene od 6 meseci do 6 godina nakon porođaja, i kod kojih se hipertenzija (definisana kao sistolni krvni pritisak >140 mmHg) javila sa učestalošću od 37%. Meta-analiza koja je ispitivala udruženost preeklampsije sa kardiovaskularnim rizikom je ukazala da je preeklampsija udružena sa tri puta većim rizikom za kasniju pojavu hipertenzije kasnije toku života [98]. Hipertenzivni poremećaji u trudnoći mogu da indukuju dugoročne vaskularne, bubrežne i metaboličke promene [92]. Ovaj efekat se održava i u populaciji žena sa normalizovanim krvnim pritiskom nakon trudnoće [99].

Povezanost između preeklampsije i nastanka hipertenzije u toku života se može objasniti time da žene koje razviju hipertenziju u trudnoći možda imaju porodičnu predispoziciju za kardiovaskularnu bolest, koja se prezentuje prilikom fiziološkog stresa u trudnoći [100]. Ovo potvrđuje i činjenica da žene sa preeklampsijom češće imaju kardiovaskularnu bolest i hipertenziju u porodičnoj anamnezi [101]. Alternativna hipoteza je da hipertenzija u trudnoći može izazvati oštećenje koje dovodi do pojave kardiovaskularne bolesti kasnije u životu. Novija studija koja je sprovedena u okviru porodica pokazala je da su žene kod kojih se razvila hipertenzija u toku trudnoće razvile hipertenziju ranije u toku života (medijana 44 vs 52 godina;  $P < 0.001$ ) u poređenju sa svojim sestrama koje nisu imale dijagnozu hipertenzije u trudnoći [102]. Ova studija je konzistentna sa hipotezom da trudnoća u kojoj nastane hipertenzija može povećati kasniji kardiovaskularni rizik u toku života. Ne isključuje se ni mogućnost da pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularnu bolest zajedno sa oštećenjem kardiovaskularnog sistema u vreme PE mogu zajedno povećati rizik za kasnija kardiovaskularna oboljenja.

Akutne manifestacije hipertenzije u trudnoći uključuju koncentrično modelovanje, hipertrofiju leve komore, kao i dijastolnu disfunkciju koja rezultuje povećanjem leve komore. Dugoročno gledano, žene sa preeklampsijom u ličnoj anamnezi imaju veću masu leve komore i veću prevalencu ventrikularne hipertrofije u poređenju sa ženama sa

normotenzivnom trudnoćom. Atrijalna fibrilacija često nastaje kao posledica dijastolne disfunkcije leve komore [103]. U ličnoj anamnezi žena sa atrijalnom fibrilacijom se često navodi podatak o postojanju hipertenzivnog poremećaja u trudnoći [104]. Podaci meta-analize koja je sprovedena na 6.4 miliona žena ukazuju da je preeklampsija udružena sa 1.8 do 2.5 puta većim rizikom za moždani udar i smrt usled koronarne bolesti. Ista studija je pokazala da je žene sa preeklampsijom u ličnoj anamnezi imaju 4 puta veći rizik za pojavu srčane slabosti [105]. Srčana slabost u grupi žena koje su imale preeklampsiju može delom biti objašnjena remodelovanjem leve komore kao i hipertrofijom koja započinje u trudnoći i nastavlja se nakon trudnoće [106]. Sa druge strane žene sa dijagnostikovanom disfunkcijom leve komore i placentalom insuficijencijom su u većem riziku za razvoj preeklampsije u poređenju sa ženama sa normalnom funkcijom leve komore [107].

Norveška studija sprovedena na 626.272 prvorotki od 1967. do 1992. godine pokazala je da je rizik za kardiovaskularnu smrtnost povećan 8 puta kod žena koje su imale preeklampsiju i prevremeni porođaj u poređenju sa ženama bez ovih komplikacija u trudnoći [108]. Druga studija koja je ispitivala preživljavanje sa dugoročnim praćenjem od 30 g, sa prosečnom starošću pacijentkinja od 56 godina je pokazala da je kumulativno preživljavanje od kardiovaskularnih bolesti bilo 85.9% kod žena sa ranom PE, 98.3% sa kasnom PE u poređenju sa 99.3% kod žena bez preeklampsije [109].

Studije sprovedene tokom trudnoće sugerišu da insulinska rezistencija igra važnu ulogu u razvoju preeklampsije. Parreti i saradnici su ispitivali prediktivne sposobnosti indeksa insulinske rezistencije kod 829 normalno uhranjenih normotenzivnih trudnica sa očuvanom glukoznom tolerancijom. Preeklampsija je nastala u 6.4% trudnica i korelisala je pozitivno sa 75% percentilom HOMA indeksa sa senzitivnošću od 79% u ranom, 83% u kasnom periodu i 97% specifičnošću u oba vremenska perioda. Senzitivnost Quiki indeksa za predikciju PE je bila 85% u ranom i 88% u kasnom periodu a specifičnost 97% za oba vremenska perioda [110]. Druga prospektivna studija koja je sprovedena na 572 normotenzivnih trudnica pokazala da su žene kod kojih se pojavila preeklampsija kao komplikacija trudnoće, imale više vrednosti HOMA indeksa u ranoj trudnoći i pre kliničke manifestacije preeklampsije [111]. Sa druge strane, žene sa insulinskom rezistencijom imaju

povećan rizik za pojavu preeklampsije i hipertenzivnih poremećaja u trudnoći. Novija, retrospektivna kohortna studija koja je sprovedena na preko 1.000.000 žena u Kanadi je utvrdila povezanost preeklampsije (HR 2.08; 95% CI 1.97–2.19) sa razvojem dijabetesa kasnije u toku života. Studija sprovedena na trudnicama u Koreji je pokazala da žene sa preeklampsijom u prethodnoj trudnoći imaju dva puta veći rizik za razvoj gestacionog dijabetesa melitusa u narednoj trudnoći [112]. Više vrednosti HOMA indeksa i insulina su registrovane u epidemiološkoj studiji Rochestera kod žena 3 dekade nakon trudnoće koje su komploivane preeklampsijom u poređenju sa normotenzivnim ženama [113]. Obzirom da insulinska rezistencija prethodi preeklampsiji ali i da se kod žena koje su imale ovu komplikaciju u trudnoći češće javlja dijabetes mellitus kasnije u toku života potrebni su posebni studijski dizajni koji bi ispitali uzročno posledičnu povezanost.

Proaterosklerotski milje preeklampsije podržan je studijama koje sugerišu da klasični faktori rizika za kardiovaskularnu bolest (hipertenzija, dijabetes i hiperlipidemija) imaju ulogu u predikciji preeklampsije u toku prvog trimestra [114]. Kliničke posledice ovakvih observacija su povezane sa povećanim rizikom za aterosklerotsku bolest, u vreme trudnoće i postpartalno. Jedan od pokazatelja jeste upravo porast hospitalizacija zbog moždanog udara za 54% od 1994. do 2007. u Americi u populaciji žena koje su imale hipertenzivni poremećaj u trudnoći [115].

Dugoročne posledice preeklampsije ne zaustavljaju se na jednoj generaciji, već imaju uticaja i na potomstvo. Naime, kako preeklampsija doprinosi prevremenom rođenju i maloj telesnoj težini na rođenju, ova malnutricija i fetalna adaptacija u toku trudnoće povećavaju rizik za razvoj hipertenzije, moždanog udara, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti u toku života dece [116,117]. Takođe, deca rođena od majki čija je trudnoća komplikovana preeklampsijom takođe imaju povećan rizik za moždani udar i druge neurološke probleme. Kohortna studija iz Norveške koja je tokom 60-70 godina pratila potomke učesnika u studiji (učesnici su novorođena deca od 1934-1944. godine) pokazala je da su potomci majki sa preeklampsijom u trudnoći imali duplo veću incidencu moždanih udara [118].

Endotelna disfunkcija kao važna karakteristika trudnoća komplikovanih preeklampsijom može predstavljati mehanizam u razvoju kardiovaskularne bolesti žena sa

preeklampsijom kao i njihovih potomaka. Takođe, žene sa preeklampsijom ispoljavaju hroničnu inflamaciju sa aktivacijom CD4+ T pomagačkih helper ćelija i sekrecijom (IgG formom) AT1-AA koja zajedno sa posledicama endotelne disfunkcije može da bude medijator u razvoju kardiovaskularne bolesti [30]. Sve do sada nabrojane studije koje opisuju udruženost preeklampsije sa kardiovaskularnim bolestima (hipertenzija, infarkt miokarda, aritmija, srčana insuficijencija), dijabetesom i cerebrovaskularnim bolestima podržavaju teoriju da je preeklampsija stanje povećanog aterosklerotskog tereta. Ukupno aterosklerotsko opterećenje može dodatno biti povećano pošto žene sve kasnije u toku života ostaju u drugom stanju (trend koji je u porastu u mnogim državama), kao i usled sve češće upotrebe tehnika asistirane reprodukcije, in vitro fertilizacije, koja je omogućila trudnoću ženama čiji je infertilitet udružen sa stanjima koja povećavaju kardiovaskularni rizik, kao što je sindrom policističnih jajnika [119].

Debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije služi za merenje prekliničke ateroskleroze, ali aktuelni vodiči za sada ne podržavaju rutinsko merenje debljine ovog kompleksa u opštoj populaciji u cilju procene stepena aterosklerotske bolesti. Ove preporuke proizilaze iz dostupnih dokaza da je ovo merenje kao dodatak Framigramskom rizik skoru udruženo sa malim poboljšanjem u 10 godišnjem predviđanju prvog kardiovaskularnog događaja u opštoj populaciji [120]. Međutim, novije studije su pokazale ulogu CIMT-a u predviđanju rizika u odabranim subpopulacijama pacijenata. Meta-analize studija koje uključuju pacijente sa antifosfolipidnim sindromom, dijabetesom tip 1 i sistemskim lupusom eritematosusom su pokazale da CIMT može služiti kao dobar marker kardiovaskularnog rizika u odabranim populacijama pacijenata [121–123].

Rezultati ove studije ukazuju na veće aterosklerotsko opterećenje, mereno debljinom intima-medija kompleksa karotidne arterije, kod žena u vreme i prvoj dekadi nakon trudnoće komplikovane preeklampsijom, kada je većina žena i dalje u predmenopauzi. Ovakav proaterosklerotski milje može doprineti nastanku kardiovaskularnih komplikacija u vreme i nakon trudnoće komplikovane preeklampsijom. Rezultati meta-analize studija sprovedenih za vreme preeklampsije sugerišu da je aterosklerotsko opterećenje prisutno u vreme preeklampsije i može biti još jedan od mehanizama koji doprinosi aterosklerozi. Kliničke,

epidemiološke i biohemijske studije potvrđuju da preeklampsija nije jedinstven entitet već su prepoznati subtipovi koji će omogućiti razvoj novih biomarkera i terapija [124].

Metodologija merenja debljine intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji nije bila konzistentna u publikovanim studijama koje su uključene u ovu meta-analizu. Od ukupno 21 merenja, u 18 (85.7%) je debljina intima-medija kompleksa određivana na arteriji carotis communis. Merenje CIMT na jednoj arteriji (a. carotis communis) je opravdano mogućnošću preciznijeg merenja CIMT na ovom segmentu u poređenju sa bifurkacijom ili unutrašnjom karotidnom arterijom. Takođe, obzirom da se merenje vrši kod pacijentkinja u trenutku preeklampsije opravdano je merenje jedne arterije zbog skraćivanja ukupnog vremena merenja. U oko 1/3 studija je merenje vršeno na bližem i daljem zidu, dok je u oko polovini merenja meren samo dalji zid krvnog suda. Prema protokolu Američkog ehokardiografskog udruženja merenje bi trebalo sprovesti na daljem i bližem zidu [40]. Međutim merenje daljeg zida prema određenim autorima ima veću preciznost [125], štedi vreme [126] što je potvrđeno i histološkim studijama [41]. U 9 (42.8%) merenja je analiziran segment arterije, u 5 (23.8%) tačka, u jednom (4.8%) merenju cela dužina vidljive IMT, a u 6 (28.5%) nije bio naveden ovaj podatak. Fokalna priroda aterosklerotskog procesa sugeriše da CIMT merenje samo u jednoj tački ima nižu senzitivnost za detekciju ateroskleroze [127].

Prema podacima studije iz 2015. godine vrednosti CIMT-a koje se smatraju gornjom referentnom granicom za populaciju žena od 18-29 i 30-39 godina iznose 0.47 mm i 0.59 mm [128]. Vrednosti CIMT-a u našoj studiji su bile preko 0.6 u dve studije [48,81] od 0.5-0.6 mm u 3 studije [66,77,80], a u dve studije vrednosti CIMT su bile <0.5 mm [78,79] u grupi žena sa PE. Vrednosti CIMT u svih 7 studija u kontrolnoj grupi žena su bile <0.5 mm (u tri studije su vrednosti bile <0.4 mm [66,78,79]). Evidentno je da su žene u vreme PE imale više vrednosti CIMT-a u poređenju sa kontrolnom grupom, a u nekim studijama i vrednosti koje prevazilaze referentne vrednosti za tu starosnu kategoriju u populaciji zdravih žena.

Vrednosti CIMT-a su bile 0.5-0.6 mm u 6 studija [65,66,81,83,84,86], preko 0.6 u 3 studije [70,82,85] od 10 studija uključenih u meta-analizu za vremenski period do 10 g nakon PE. U jednoj studiji je vrednost PE bila <0.5mm [79]. Vrednosti CIMT-a u 5 studija u



kontrolnoj grupi žena su bile  $<0.5$  mm, 3 studije su imale vrednosti od 0.5-0.6 i dve studije vrednosti  $>0.6$ . Na manju razliku u debljini intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji između žena koje su imale preeklampsiju i kontrolne grupe je možda uticala heterogenost u dizajnu studija, 3 studije su bile kohortne studije a preostalih 7 studije preseka gde su pacijentkinje sa istorijom preeklampsije mešovane sa zdravom kontrolom. Novija, epidemiološka studija Rochestera koja je uključila kohortu žena koje su se porodile od 1976. do 1982. godine odnosno 3 dekade nakon trudnoće koja je komplikovana preeklampsijom je pokazala da su se vrednosti CIMT-a bile 0.80 mm (0.75, 0.85) u poređenju sa normotenzivnim ženama 0.73 (0.72–0.74) [113]. Osim kohortog dizajna koji je preporučljiv za ispitivanje debljine intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji, ispitivanje je dodatno otežano zbog faktora kao što su hipertenzija, pušenje, insulinska rezistencija koji mogu uticati na ovaj parametar. Žene koje su imale preeklampsiju imaju metabolički profil koji je konzistentan sa povišenim kardiovaskularnim rizikom, uključujući veći BMI i povišenu insulinsku rezistenciju [113].

Rezultati ove meta-analize ukazuju da je standardizovana prosečna razlika između grupe žena sa preeklampsijom i normotenzivnom trudnoćom 1.1 mm u trenutku preeklampsije i 0.58 mm u prvoj dekadi nakon preeklampsije. Meta-analiza koja je uključila 8 studija je pokazala da za svakih 0.1 mm porasta debljine intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji incidenca infarkta miokarda se povećava za 15% (12-17%). Merenje debljine intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji pruža dodatne informacije za procenu rizika, nezavisno da li se merenje vrši u krvnom sudu sa i bez aterosklerotskog plaka [129].

Uprkos povećanom kardiovaskularnom riziku, nemaju sve žene sa preeklampsijom u anamnezi povećan rizik od kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i drugih oboljenja u toku života. Prvi korak u skriningu ove populacije bio bi da se identifikuju žene sa povećanim rizikom, odnosno sa većim aterosklerotskim opterećenjem. Drugi korak bi bio sprovođenje intervencija kao što je promena stila života koja uključuje način ishrane, aerobne treninge kao i druge vidove podrške za ovu grupu pacijentkinja. Meta-analiza koja je ispitivala efekte promene stila života je utvrdila da je efekat bio umeren (4-13%), što se može objasniti relativno kratkim vremenom trajanja studija [130]. Novija studija pokazuje i moguću ulogu

statina u smanjenju endotelne disfunkcije [131]. Merenje debljine intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji može biti šansa za rano prepoznavanje žena sa aterosklerotskim teretom nakon trudnoće komplikovane preeklampsijom, čak i pre menopauze kada kardiovaskularni rizik ima tendenciju rasta. Rezultati ove meta-analize sugerišu ulogu aterosklerotskog procesa kao jednog od mehanizama udruženih sa preeklampsijom i prave prostora za longitudinalne studije adekvatne statističke moći koje bi mogle koristiti merenje debljine intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji kako bi se validirala uloga CIMT -a u dijagnozi vaskularnih bolesti za vreme i nakon trudnoće. Osim toga, ostaje otvoreno pitanje da li žene koje razviju preeklampsiju imaju inicijalno više vrednosti CIMT-a i pre postavljanja dijagnoze preeklampsije?

Jedan od često prikazivanih problema u studijama sa meta-analizom jeste postojanje velikih varijacija u snazi procenjivanog efekta. Heterogenost izraženija u meta-analizama koje uključuju studije sa malim uzorcima [132], zbog čega se često dovodi u pitanje njihova pouzdanost. Sa druge strane, analize simulacije su pokazale da je meta-analiza koja sadrži više malih studija bolja u proceni veličine efekta u poređenju sa pojedinačnom velikom studijom [133]. Autori sugerišu da serije malih studija sa minimalnom snagom od 30% mogu skratiti vreme do adekvatne evaluacije dijagnostičke procedure ili tretmana i njihovog uvođenja u kliničku praksu [134]. U slučaju kumulativne meta-analize snaga raste sa dodavanjem nekoliko malih studija umesto jedne velike [135].

Intervali poverenja razjašnjavaju nesigurnost glavnog efekta, a intervali predviđanja da opišu potencijalan efekat u narednoj studiji [136]. Interval predviđanja zapravo reflektuje varijacije tretmana ili dijagnostičkih metoda u različitim studijama, uključujući očekivane efekte tretmana ili dijagnostike kod budućih pacijenata.

Izračunavanje tzv. intervala predviđanja može značajno olakšati kliničku interpretaciju heterogenosti procenom pravog efekta koji se može očekivati u narednim studijama. U literaturi postoji više varijacija za izračunavanje intervala predviđanja, a preporuka za njihovo korišćenje postoji kada je prisutna heterogenost u meta-analizi. Glavne razlike potiču iz korekcija koje su korišćene za izračunavanje intervala poverenja i u korišćenju različitih stepeni slobode za čitanje t vrednosti iz tablice t raspodele. Iz fomule za

interval predviđanja se može videti da se koristi  $t$  distribucija, što reflektuje nesigurnost koja potiče iz procene heterogenosti studija. IntHout [58] i saradnici sugerišu korišćenje  $k-1$  stepen slobode za čitanje  $t$  vrednosti iz tablica  $t$  raspodele. Higgins takođe koristi istu formulu ali sa korišćenjem kvantila  $T(k-2)$  iz  $t$  raspodele [56]. Veroniki i saradnici [50] savetuju korišćenje konzistentnih stepeni slobode za intervale predviđanja i daju preporuku da se stepen slobode računa kao  $k-1$ . Oni ovu praksu objašnjavaju time da kada heterogenost ne postoji ukupna veličina efekta i prava veličina efekta u novoj studiji su identične, pa će shodno tome i intervali poverenja i intervali predviđanja biti jednaki. U skladu sa ovim preporukama za potrebe izračunavanja intervala predviđanja u ovoj studiji je korišćen  $k-1$  stepen slobode.

Od prvih preporuka da interval predviđanja bude sastavni deo prikazivanja rezultata meta-analize metodom slučajnih efekata do danas, retki su autori koji su svoje već publikovane rezultate ponovno analizirali dodajući im interval predviđanja uz postojeći interval poverenja. Keley i saradnici su koristili svoj prethodni publikovan rad [137] gde su ispitivali efekat uticaj progresivnog rezistentnog treninga na lipidne parametre. Zaključak sprovedene meta analize sprovedene na 29 studija je bio da progresivni rezistentni trening smanjuje trigliceride, odnos triglicerida/HDL-C, LDL-C kod odraslih osoba. Iste godine, autori su odlučili da reevaluiraju svoje rezultate dobijene meta-analizom dodajući intervale predviđanja [138]. Intervali predviđanja su obuhvatali nulu prema svim ishodima koji su u prethodnoj analizi pokazali statističku značajnost. U ovom radu autori su naglasili da zaključci zasnovani na intervalima predviđanja ne mogu biti korišćeni za tumačenje zaključka koji je zasnovan na intervalima poverenja, obzirom da ovi intervali imaju različitu svrhu. Izračunavanje intervala predviđanja je važno da bi se analiziralo koliko je heterogenost između studija vidljiva i tretirana u analizi [138].

Za razliku od Keley i saradnika koji su reanalizirali svoje publikovane podatke, drugi autori su obuhvatili već objavljene meta-analize drugih autora. Graham i saradnici [60] su na uzorku od 72 meta-analize sproveli naknadno izračunavanje intervala predviđanja. Izračunati intervali predviđanja su bili širi u poređenju sa intervalim poverenja. Na širinu intervala predviđanja je znatno uticala heterogenost kao i mali broj studija u meta-analizi. U 32 (64.5%) od 50 meta-analiza koje su imale statistički značajan zaključak, 95% interval predviđanja je obuhvatio nulu. U 7 studija (14.0%) je bila velika verovatnoća da će efekat

naredne studije biti suprotnog smera. Int Hout i saradnici [58] su analizirajući meta-analize in Cochranove baze sistematskih pregleda utvrdili da za 72.4% statistički značajnih meta-analiza interval predviđanja sugerise da bi veličina efekta u narednoj studiji mogla biti nula ili čak suprotnog smera u nekim populacijama pacijenata. U 20.3% studija je bila velika verovatnoća da će efekat naredne studije biti suprotnog smera.

Kod meta-analiza sa kontinuiranim ishodom heterogenost je izraženija kao i u meta-analizama na studijama sa malim uzorkom, što su IntHout i saradnici potvrdili u svom prethodnom radu [132]. Studija simulacije [139] koja je ispitivala performanse 95% intervala poverenja i intervala predviđanja utvrdila je da su intervali poverenja pouzdani samo kada je heterogenost niska ( $I^2 < 30\%$ ). U slučaju veće heterogenosti ( $I^2 > 30\%$ ) intervali poverenja su previše uski, a njihova pokrivenost se povećava sa povećanjem broja studija, ali je bar 10 studija potrebno za odgovarajuću pokrivenost. Ista studija simulacije je pokazala da su performanse intervala predviđanja dobre u slučaju heterogenosti studija ( $I^2 > 30\%$ ), sa minimumom od 5 studija sa sličnom veličinom uzorka uključenih u meta-analizu. Za manju heterogenost postoji značajno odstupanje u smislu očekivane 95% pokrivenosti za intervale predviđanja, čak i u slučaju da postoji veliki broj studija [140].

Uključivanje intervala predviđanja u grafičku prezentaciju meta analize [59] čini rezultate preglednijim i relevantnijim za tumačenje u kliničkoj praksi [60]. U toku prošle godine PRISMA grupa je istakla neophodnost ažuriranja PRISMA protokola, od poslednje publikacije pre 8 godina. U njihovoj najnovijoj preporuci će se naći i uputstva za korišćenje i interpretaciju intervala predviđanja u modelu slučajnih efekata [141].

Postoje različiti načini grafičkog prikazivanja intervala predviđanja: Berenstein [136] i saradnici sugerisu prikazivanje u vidu krive zvonastog oblika, Riley [142] sugerise da se na klasičan forest plot dodaju linije koje predstavljaju interval predviđanja, a Higgins [143] daje preporuku da se koristi još jedan šuplji dijamant koji bi predstavljao interval predviđanja. Za prikazivanje intervala predviđanja u ovom radu korišćena je crvena linija koja je dodata uz forest plot.

Za izračunavanje intervala predviđanja i njihovo grafičko prikazivanje uz intervale poverenja na forest plot dijagramu može se koristiti besplatno dostupan softver R. U paketu

Metafor [144] kada se izračunava WT interval poverenja izračunava se i interval predviđanja koristeći standardnu normalnu distribuciju. Pri izračunavanju HKSJ interval poverenja i interval predviđanja se izračunava prema T (k-1) distribuciji. Paket meta [73] izračunava intervale predviđanja koristeći T (k-2) distribuciju. Obzirom na argumente koje su dali Veroniki i Int Haut, za izračunavanje intervala predviđanja je korišćen meta paket koji je korigovan za korišćenje k-1 stepen slobode tablica T raspodele.

Interval predviđanja za studije koje su ispitivale CIMT u vreme preeklampsije bio je u opsegu od 0.092 do 2.114 mm, a studijama sprovedenim u prvoj deceniji nakon porođaja od 0.029 do 1.126 mm. Navedeni intervali predviđanja prikazuju opseg pravog efekta koji bi se očekivao u narednim studijama koje ispituju debljinu intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji. Verovatnoća da će efekat, odnosno SMD biti veći od nule u narednoj studiji za studije sprovedene u vreme PE je bila 98.1%, a 97.9% za studije sprovedene u prvoj dekadi nakon porođaja komplikovanog sa preeklampsijom.

Ograničenja ovog sistematskog pregleda i meta-analize prevashodno proističu iz različitih kriterijuma za uključenje i isključenje studija koje su razmatrane. Različiti studijski dizajni koji su bili prisutni u publikacijama obuhvaćenim ovim sistematskim pregledom takođe predstavljaju potencijalno ograničenje. Većina studija uključenih u sistematski pregled su bile studije preseka, a manji broj su bile kohortne studije. Studije na malim uzorcima su pokazale da se debljina intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji menja u toku fiziološke trudnoće, ali obzirom na nedovoljnu veličinu uzorka, rezultate ovih studija treba tumačiti sa rezervom. Imajući prethodno navedeno u vidu, za donošenje relevantnih zaključaka u vezi sa debljinom intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji u vreme i nakon preeklampsije bi mogla biti razmatrana kohorta žena koja bi bila praćena od rane trudnoće do porođaja, pa i duže kako bi se ograničile varijacije ovog parametra. Obzirom da faktori udruženi sa preeklampsijom takođe spadaju u kardiovaskularne faktore rizika, ograničenja ovog sistematskog pregleda i meta-analize proističu upravo i iz nemogućnosti jasnog odvajanja ovih udruženih stanja (hipertenzija, gojaznost, dislipidemija) kod žena sa preeklampsijom. Dakle, nije moguće utvrditi nezavistan uticaj preeklampsije na debljinu intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji. Ograničenje istraživanja predstavlja i

nekonzistentna metodologija merenja CIMT-a u publikovanim studijama koje su uključene u ovu meta-analizu.

## 6. Zaključci

1. Rezultati sistematskog pregleda i meta-analize ukazuju na to da je debljina intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji značajno veća kod žena sa preeklampsijom u trenutku postavljanja dijagnoze (SMD, 1.10 (95% CI, 0.73–1.48) u poređenju sa normotenzivnim ženama
2. U analizi senzitivnosti zbirni efekat je ostao statistički značajan i nakon: uključenja studija u kojima su medijana i interkvartilni opseg korišćeni za prikazivanje rezultata (SMD, 0.89 (95% CI, 0.50–1.28;  $p < 0.001$ ), isključenja studija koje su obuhvatile i žene sa hroničnom hipertenzijom (SMD, 1.50 (95% CI, 0.73–2.26);  $p < 0.001$ ), uključenja studija sa blažom i težom formom preeklampsije (SMD, 0.97 (95% CI, 0.55–1.40);  $p < 0.001$ ) i isključenja studija koje su objavljene u formi sažetka (SMD, 1.22 (95% CI, 0.77–1.66);  $p < 0.001$ ).
3. Rezultati sistematskog pregleda i meta-analize ukazuju na to da je debljina intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji značajno veća kod žena sa istorijom preeklampsije u prvoj postparatalnoj dekadi (SMD, 0.58 (95% CI, 0.36–0.79)) u poređenju sa normotenzivnim ženama.
4. U analizi senzitivnosti zbirni efekat je ostao statistički značajan i nakon: uključenja studija u kojima su medijana i interkvartilni opsegom korišćeni za prikazivanje rezultata (SMD, 0.40 (95%CI, 0.15–0.64;  $p = 0.002$ ), isključenja studija koje su obuhvatile i žene sa hroničnom hipertenzijom (SMD, 0.53 (95% CI, 0.24–0.81;  $p < 0.001$ ), uključenjem studija sa blažom i težom formom preeklampsije (SMD, 0.97 (95% CI, 0.55–1.40);  $P < 0.001$ ), isključenja studija koje su objavljene u formi sažetka (SMD, 0.67 (95% CI, 0.39–0.94);  $p < 0.001$ ) ) i nakon zamene rezultata jedne

studije sa rezultatima praćenja iste studije nakon 4 godine (SMD, 0.57 (95% CI, 0.35–0.79);  $p < 0.001$ ).

5. Interval predviđanja debljine intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji je bio u opsegu od 0.092 do 2.114 mm za studije u vreme PE, i od 0.029 do 1.126 mm u studijama sprovedenim u prvoj dekadi nakon porođaja, prikazujući opseg pravog efekta koji se očekuje i u narednim studijama.



## 7. Literatura

- [1] Wagner SJ, Barac S, Garovic VD. Hypertensive pregnancy disorders: current concepts. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:560–6.
- [2] Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066–74. doi:10.1016/S0140-6736(06)68397-9.
- [3] WORKING GROUP REPORT ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY National High Blood Pressure Education Program. n.d.
- [4] Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005;330:576–80. doi:10.1136/bmj.330.7491.576.
- [5] Kuklina E V, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol* 2009;113:1299–306. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a45b25.
- [6] WHO | The World Health Report 2005 - make every mother and child count. WHO 2013.
- [7] Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol* 2011;29:4401–9. doi:10.1200/JCO.2011.36.4414.
- [8] Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066–74. doi:10.1016/S0140-6736(06)68397-9.
- [9] Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369–77.
- [10] Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, Mori R, Souza JP. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis. *PLoS One* 2014;9:e91198. doi:10.1371/journal.pone.0091198.
- [11] Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol* 1996;87:917–22.
- [12] Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking:

systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.  
doi:10.1136/bmj.38380.674340.E0.

- [13] Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:460–5.
- [14] Karumanchi SA, Levine RJ. How does smoking reduce the risk of preeclampsia? *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2010;55:1100–1.  
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148973.
- [15] Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:466–80.  
doi:10.1038/nrneph.2014.102.
- [16] Gammill HS, Roberts JM. Emerging concepts in preeclampsia investigation. *Front Biosci* 2007;12:2403–11.
- [17] Parham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *J Exp Med* 2004;200:951–5. doi:10.1084/jem.20041783.
- [18] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785–99.  
doi:10.1016/S0140-6736(05)17987-2.
- [19] Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499–506.
- [20] Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:193–201. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.009.
- [21] Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruysse L, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:648–55.
- [22] Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1416–23.
- [23] Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1049–59.
- [24] Brosens IA. *The Utero-Placental Vessels at Term — the Distribution and Extent of Physiological Changes. Placent. Vasc. Blood Flow*, Boston, MA: Springer US; 1988, p. 61–7. doi:10.1007/978-1-4615-8109-3\_5.
- [25] De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:164–74.
- [26] Lau SY, Guild S-J, Barrett CJ, Chen Q, McCowan L, Jordan V, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-6, and Interleukin-10 Levels are Altered in

- Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Reprod Immunol* 2013;70:n/a-n/a. doi:10.1111/aji.12138.
- [27] Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy* 2013;32:189–201. doi:10.3109/10641955.2013.784788.
- [28] Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631–44. doi:10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
- [29] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672–83. doi:10.1056/NEJMoa031884.
- [30] Amaral LM, Cunningham MW, Cornelius DC, LaMarca B. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:403–15. doi:10.2147/VHRM.S64798.
- [31] Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:40–9. doi:10.1016/j.ajog.2005.07.049.
- [32] Sacks GP, Studena K, Sargent K, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:80–6.
- [33] Redman CWG, Sargent IL. Microparticles and immunomodulation in pregnancy and pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2007;76:61–7. doi:10.1016/j.jri.2007.03.008.
- [34] Faas MM, Schuiling GA, Baller JF, Visscher CA, Bakker WW. A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:158–64.
- [35] Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* 2002;325:157–60.
- [36] Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of Chronic Disease During Pregnancy. *JAMA* 2005;294:2751. doi:10.1001/jama.294.21.2751.
- [37] Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:613–22. doi:10.1038/ncpneph0623.
- [38] Hanssens M, Pijnenborg R, Keirse MJ, Vercruyssen L, Verbist L, Van Assche FA. Renin-like immunoreactivity in uterus and placenta from normotensive and hypertensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;81:177–84.
- [39] de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart J-C, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III33-8. doi:10.1161/01.CIR.0000131516.65699.ba.

- [40] 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;21:93–111. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011.
- [41] 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;74:1399–406.
- [42] Polak JF, Johnson C, Harrington A, Wong Q, O’Leary DH, Burke G, et al. Changes in Carotid Intima-Media Thickness During the Cardiac Cycle: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e001420. doi:10.1161/JAHA.112.001420.
- [43] Mersich B, Rigó J Jr, Besenyi C, Lénárd Z, Studinger P KM. Opposite changes in carotid versus aortic stiffness during healthy human pregnancy. *Clin Sci* 2005;109:103–7. doi:10.1042/CS20040352.
- [44] Niemczyk NA, Bertolet M, Catov JM, Desai M, McClure CK, Roberts JM, et al. Common carotid artery intima-media thickness increases throughout the pregnancy cycle: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:195. doi:10.1186/s12884-018-1841-y.
- [45] Visontai Z, Lenard Z, Studinger P, Rigo J, Kollai M. Impaired baroreflex function during pregnancy is associated with stiffening of the carotid artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:364–9. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00820.x.
- [46] 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;146:483–94.
- [47] Akhter T, Wikström A-K, Larsson M, Naessen T. Individual common carotid artery wall layer dimensions, but not carotid intima-media thickness, indicate increased cardiovascular risk in women with preeclampsia: an investigation using noninvasive high-frequency ultrasound. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:762–8. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000295.
- [48] Torrado J, Farro I, Zócalo Y, Farro F, Sosa C, Scasso S, et al. Preeclampsia Is Associated with Increased Central Aortic Pressure, Elastic Arteries Stiffness and Wave Reflections, and Resting and Recrutable Endothelial Dysfunction. *Int J Hypertens* 2015;2015:720683. doi:10.1155/2015/720683.
- [49] Hayton CJ. Book Review: Littell, J. H., Corcoran, J., & Pillai, V. (2008). *Systematic Reviews and Meta-analysis*. vol. 18. New York: SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 2008. doi:10.1177/1049731508318552.
- [50] Veroniki AA, Jackson D, Bender R, Kuss O, Langan D, Higgins JPT, et al. Methods

to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2018. doi:10.1002/jrsm.1319.

- [51] Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JPA. Relative Citation Impact of Various Study Designs in the Health Sciences. *JAMA* 2005;293:2362. doi:10.1001/jama.293.19.2362.
- [52] Jain V, Singh S, Sharma R. Doing meta-analysis in research: A systematic approach. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol* 2012;78:242. doi:10.4103/0378-6323.95438.
- [53] Schroll JB, Moustgaard R, Gøtzsche PC. Dealing with substantial heterogeneity in Cochrane reviews. Cross-sectional study. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:22. doi:10.1186/1471-2288-11-22.
- [54] Borenstein M, Higgins JPT, Hedges L V, Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I 2 is not an absolute measure of heterogeneity. n.d.
- [55] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60. doi:10.1136/bmj.327.7414.557.
- [56] Higgins JPT. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol* 2008;37:1158–60. doi:10.1093/ije/dyn204.
- [57] Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Stat Med* 1999;18:2693–708.
- [58] IntHout J, Ioannidis JPA, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010247. doi:10.1136/bmjopen-2015-010247.
- [59] Guddat C, Grouven U, Bender R, Skipka G. A note on the graphical presentation of prediction intervals in random-effects meta-analyses. *Syst Rev* 2012;1:34. doi:10.1186/2046-4053-1-34.
- [60] Graham PL, Moran JL. Robust meta-analytic conclusions mandate the provision of prediction intervals in meta-analysis summaries. *J Clin Epidemiol* 2012;65:503–10. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.09.012.
- [61] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:1006–12. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.
- [62] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–12.
- [63] American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122–31. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
- [64] Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V. The Newcastle-Ottawa Scale

(NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses 2000.

- [65] Lazdam M, de la Horra A, Diesch J, Francis J, Kenworthy Y, Shore A, et al. PP032. Unique features of long-term cardiovascular phenotype in young women with early-onset pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2012;2:259–60. doi:10.1016/j.preghy.2012.04.143.
- [66] Brueckmann, Seeliger C, Schlembach D, Schleussner E, Brueckmann A, Seeliger C, et al. Carotid intima-media-thickness in the first trimester as a predictor of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2013;3:84.
- [67] Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijmens B, Gratacos E. No Title. vol. 209. 2013. doi:10.1016/j.ajog.2013.07.030.
- [68] Berends AL, de Groot CJM, Sijbrands EJ, Sie MPS, Benneheij SH, Pal R, et al. Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and future cardiovascular disease. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2008;51:1034–41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101873.
- [69] Gaugler-Senden IPM, Berends AL, de Groot CJM, Steegers EAP. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140:171–7. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.03.004.
- [70] Goynumer G, Yucel N, Adali E, Tan T, Baskent E, Karadag C. Vascular risk in women with a history of severe preeclampsia. *J Clin Ultrasound* n.d.;41:145–50. doi:10.1002/jcu.21962.
- [71] Nikolakopoulou A, Mavridis D, Salanti G. How to interpret meta-analysis models: fixed effect and random effects meta-analyses. *Evid Based Ment Heal* 2014;17:64–64. doi:10.1136/eb-2014-101794.
- [72] Higgins J, Green S. Chapter 22: Overview of reviews. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. doi:10.1002/9780470712184.fmatter.
- [73] Schwarzer G, Maintainer J. Package “meta” Title General Package for Meta-Analysis 2016.
- [74] Review Manager Version 5.3. 2014.
- [75] R Core Team. *R A Lang Environ Stat Comput* 2016.
- [76] Nasr G, Nasr A, Eleraki A, S E. Myocardial performance index, aortic root diameter and carotid intima-media thickness in pregnancy-induced hypertension. *Eur J Echocardiogr Suppl* 2003:S21.
- [77] Altin C, Ozsoy H, Geymis E, Yilmaz M, Sade L, Muderrisoglu H. Assesment of epicaridal fat thickness and carotid intima media thickness in preeclampsia n.d.
- [78] Mori T, Watanabe K, Iwasaki A, Kimura C, Matsushita H, Shinohara K, et al. Differences in vascular reactivity between pregnant women with chronic

hypertension and preeclampsia. *Hypertens Res* 2014;37:145–50.  
doi:10.1038/hr.2013.131.

- [79] Yuan LJ, Xue D, Duan YY, Cao TS, Yang HG, Zhou N. Carotid arterial intima-media thickness and arterial stiffness in pre-eclampsia: analysis with a radiofrequency ultrasound technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:644–52. doi:10.1002/uog.12409.
- [80] Verissimo C. [Intima-media thickness and hypertensive disorders of pregnancy: a prospective study]. *Rev Port Cir Cardio-Torácica e Vasc Órgão Of Da Soc Port Cir Cardio-Torácica e Vasc* n.d.;17:123–8.
- [81] Mersich B, RigO J, LEnArd Z, Studinger P, Visontai Z, Kollai M. Carotid artery stiffening does not explain baroreflex impairment in pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)* 2004;107:407–13. doi:10.1042/CS20040137.
- [82] Blaauw J, van Pampus MG, Van Doormaal JJ, Fokkema MR, Fidler V, Smit AJ, et al. Increased intima-media thickness after early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2006;107:1345–51. doi:10.1097/01.AOG.0000218097.22464.b4.
- [83] Scholten RR, Thijssen DJH, Lotgering FK, Hopman MTE, Spaanderman MEA. No Title. vol. 211. 2014. doi:10.1016/j.ajog.2014.04.025.
- [84] Ciftci FC, Caliskan M, Ciftci O, Gullu H, Uckuyu A, Toprak E, et al. No Title. vol. 8. 2014. doi:10.1016/j.jash.2014.08.012.
- [85] Aykas F, Solak Y, Erden A, Bulut K, Dogan S, Sarli B, et al. Persistence of cardiovascular risk factors in women with previous preeclampsia: a long-term follow-up study. *J Investig Med* 2015;63:641–5. doi:10.1097/JIM.000000000000189.
- [86] Brown CE, Flynn J, Carty DM, Scotland G, Delles C. LB01.05: VASCULAR CONSEQUENCES OF PRE-ECLAMPSIA. *J Hypertens* 2015;33 Suppl 1:e46. doi:10.1097/01.hjh.0000467467.39257.dd.
- [87] Anastasakis E, Paraskevas KI, Papantoniou N, Daskalakis G, Mesogitis S, Mikhailidis DP, et al. Association between abnormal uterine artery Doppler flow velocimetry, risk of preeclampsia, and indices of arterial structure and function: a pilot study. *Angiology* n.d.;59:493–9. doi:10.1177/0003319708316008.
- [88] Blaauw J, Souwer ETD, Coffeng SM, Smit AJ, van Doormaal JJ, Faas MM, et al. Follow up of intima-media thickness after severe early-onset preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:1309–16. doi:10.1111/aogs.12499.
- [89] Sharashkina N, Runikhina N, Tkacheva O, Novikova I. PP101. Preeclampsia and pregnancy induced hypertension and carotid artery atherosclerosis. *Pregnancy Hypertens* 2012;2:294–5. doi:10.1016/j.preghy.2012.04.212.
- [90] Blaauw J, Smit AJ, van Pampus MG, van Doormaal JJ, Aarnoudse JG, Rakhorst G, et al. Skin autofluorescence, a marker of advanced glycation end products and oxidative stress, is increased in recently preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol*

2006;195:717–22. doi:10.1016/j.ajog.2006.06.086.

- [91] Seely EW, Tsigas E, Rich-Edwards JW. Preeclampsia and future cardiovascular disease in women: How good are the data and how can we manage our patients? *Semin Perinatol* 2015;39:276–83. doi:10.1053/j.semperi.2015.05.006.
- [92] Garovic VD, August P. Preeclampsia and the future risk of hypertension: the pregnant evidence. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:114–21. doi:10.1007/s11906-013-0329-4.
- [93] Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200–4.
- [94] Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet (London, England)* 1993;341:1447–51.
- [95] Roberts JM, Hubel CA. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. *Placenta* 2009;30:32–7. doi:10.1016/j.placenta.2008.11.009.
- [96] Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998;54:2056–63. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00217.x.
- [97] CORWIN J, HERRICK WW. RELATION OF HYPERTENSIVE TOXEMIA OF PREGNANCY TO CHRONIC CARDIOVASCULAR DISEASE. *JAMA J Am Med Assoc* 1927;88:457. doi:10.1001/jama.1927.02680330009003.
- [98] Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974. doi:10.1136/bmj.39335.385301.BE.
- [99] Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:613–22. doi:10.1038/ncpneph0623.
- [100] Nichd. Scientific Vision: The Next Decade. n.d.
- [101] North RA, McCowan LME, Dekker GA, Poston L, Chan EHY, Stewart AW, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ* 2011;342:d1875–d1875. doi:10.1136/bmj.d1875.
- [102] Weissgerber TL, Turner ST, Mosley TH, Kardia SLR, Hanis CL, Milic NM, et al. Hypertension in Pregnancy and Future Cardiovascular Event Risk in Siblings. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:894–902. doi:10.1681/ASN.2015010086.
- [103] Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1636–44.



- [104] Scantlebury DC, Kattah AG, Weissgerber TL, Agarwal S, Mielke MM, Weaver AL, et al. Impact of a History of Hypertension in Pregnancy on Later Diagnosis of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2018;7. doi:10.1161/JAHA.117.007584.
- [105] Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
- [106] Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia Is Associated With Persistent Postpartum Cardiovascular Impairment. *Hypertension* 2011;58:709–15. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176537.
- [107] Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular Implications in Preeclampsia. *Circulation* 2014;130:703–14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003664.
- [108] Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001;323:1213–7.
- [109] Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2010;56:166–71. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150078.
- [110] Parretti E, Lapolla A, Dalfrà M, Pacini G, Mari A, Cioni R, et al. Preeclampsia in Lean Normotensive Normotolerant Pregnant Women Can Be Predicted by Simple Insulin Sensitivity Indexes. *Hypertension* 2006;47:449–53. doi:10.1161/01.HYP.0000205122.47333.7f.
- [111] SIERRALAGUADO J, GARCIA R, CELEDON J, ARENASMANTILLA M, PRADILLA L, CAMACHO P, et al. Determination of Insulin Resistance Using the Homeostatic Model Assessment (HOMA) and its Relation With the Risk of Developing Pregnancy-Induced Hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:437–42. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.10.009.
- [112] Lee J, Ouh Y-T, Ahn KH, Hong SC, Oh M-J, Kim H-J, et al. Preeclampsia: A risk factor for gestational diabetes mellitus in subsequent pregnancy. *PLoS One* 2017;12:e0178150. doi:10.1371/journal.pone.0178150.
- [113] Garovic VD, Milic NM, Weissgerber TL, Mielke MM, Bailey KR, Lahr B, et al. Carotid Artery Intima-Media Thickness and Subclinical Atherosclerosis in Women With Remote Histories of Preeclampsia: Results From a Rochester Epidemiology Project-Based Study and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1328–40. doi:10.1016/j.mayocp.2017.05.030.
- [114] Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:119–29. doi:10.1002/uog.14770.
- [115] Kuklina E V., Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in Pregnancy Hospitalizations That Included a Stroke in the United States From 1994 to 2007.

- Stroke 2011;42:2564–70. doi:10.1161/STROKEAHA.110.610592.
- [116] Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Br Heart J* 1993;69:195–6.
- [117] Yeung EH, Robledo C, Boghossian N, Zhang C, Mendola P. Developmental Origins of Cardiovascular Disease. *Curr Epidemiol Reports* 2014;1:9–16. doi:10.1007/s40471-014-0006-4.
- [118] Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJP. Pre-Eclampsia Is Associated With Increased Risk of Stroke in the Adult Offspring. *Stroke* 2009;40:1176–80. doi:10.1161/STROKEAHA.108.538025.
- [119] Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:47. doi:10.1186/1471-2393-12-47.
- [120] Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796–803. doi:10.1001/jama.2012.9630.
- [121] Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Iervolino S, Peluso R, Di Minno MND. Markers of cardiovascular risk in patients with antiphospholipid syndrome: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med* 2014;46:693–702. doi:10.3109/07853890.2014.959559.
- [122] Sun Y-P, Cai Y-Y, Li H-M, Deng S-M, Leng R-X, Pan H-F. Increased carotid intima-media thickness (CIMT) levels in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM): A meta-analysis. - PubMed - NCBI 2015;29. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.03.018.
- [123] Wu G-C, Liu H-R, Leng R-X, Li X-P, Li X-M, Pan H-F, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2016;15:22–37. doi:10.1016/j.autrev.2015.10.002.
- [124] Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol* 2013;99:1–9. doi:10.1016/j.jri.2013.05.003.
- [125] Espeland MA, Tang R, Terry JG, Davis DH, Mercuri M, Crouse JR. Associations of Risk Factors With Segment-Specific Intimal-Medial Thickness of the Extracranial Carotid Artery. *Stroke* 1999;30:1047–55. doi:10.1161/01.STR.30.5.1047.
- [126] Ravani A, Werba JP, Frigerio B, Sansaro D, Amato M, Tremoli E, et al. Assessment and relevance of carotid intima-media thickness (C-IMT) in primary and secondary cardiovascular prevention. *Curr Pharm Des* 2015;21:1164–71. doi:10.2174/1381612820666141013121545.
- [127] Howard G, Burke GL, Evans GW, Crouse JR, Riley W, Arnett D, et al. Relations of intimal-medial thickness among sites within the carotid artery as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Atherosclerosis Risk in Communities. Stroke*

1994;25:1581–7.

- [128] Randrianarisoa E, Rietig R, Jacob S, Blumenstock G, Haering H-U, Rittig K, et al. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery - an update following a novel risk factor profiling. *Vasa* 2015;44:444–50. doi:10.1024/0301-1526/a000467.
- [129] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation* 2007;115.
- [130] Berks D, Hoedjes M, Raat H, Duvekot J, Steegers E, Habbema J. Risk of cardiovascular disease after pre-eclampsia and the effect of lifestyle interventions: a literature-based study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2013;120:924–31. doi:10.1111/1471-0528.12191.
- [131] Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Binder NK, Walker SP, Cannon P, et al. Effects of Pravastatin on Human Placenta, Endothelium, and Women With Severe Preeclampsia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2015;66:687–97; discussion 445. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05445.
- [132] IntHout J, Ioannidis JPA, Borm GF, Goeman JJ. Small studies are more heterogeneous than large ones: a meta-meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2015;68:860–9. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.03.017.
- [133] Borm GF, den Heijer M, Zielhuis GA. Publication bias was not a good reason to discourage trials with low power. *J Clin Epidemiol* 2009;62:47–53.e3. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2008.02.017.
- [134] Borm GF, Donders R. A treatment should be evaluated by small trials. *J Clin Epidemiol* 2009;62:887–9. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2009.03.006.
- [135] Roloff V, Higgins JPT, Sutton AJ. Planning future studies based on the conditional power of a meta-analysis. *Stat Med* 2013;32:11–24. doi:10.1002/sim.5524.
- [136] Borenstein M. *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons; 2009.
- [137] Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med (Baltim)* 2009;48:9–19. doi:10.1016/j.ypmed.2008.10.010.
- [138] Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: Another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med (Baltim)* 2009;49:473–5. doi:10.1016/j.ypmed.2009.09.018.
- [139] Partlett C, Riley RD. Random effects meta-analysis: Coverage performance of 95% confidence and prediction intervals following REML estimation. *Stat Med* 2017;36:301–17. doi:10.1002/sim.7140.
- [140] Clarke L, Clarke M, Clarke T. How useful are Cochrane reviews in identifying research needs? *J Health Serv Res Policy* 2007;12:101–3. doi:10.1258/135581907780279648.

- [141] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6:e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100.
- [142] Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ* 2011;342:d549–d549. doi:10.1136/bmj.d549.
- [143] Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009;172:137–59. doi:10.1111/j.1467-985X.2008.00552.x.
- [144] Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in *R* with the **metafor** Package. *J Stat Softw* 2010;36:1–48. doi:10.18637/jss.v036.i03.

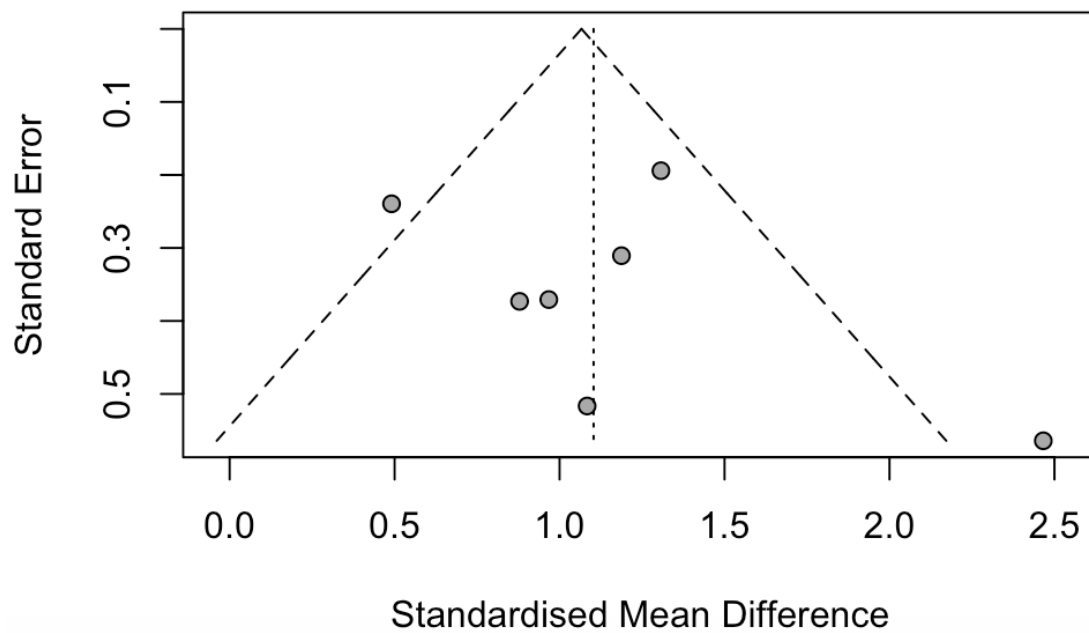
## **Prilog 1. Spisak referenci koje su isključene zbog potvrđenog preklapanja sa uključenim studijama**

- Altin C, Ozsoy HM, Gezmis E, Yilmaz M, Tunc E, Sade LE, Muderrisotlu H. 2015. Assessment of epicardial fat thickness and carotid intima media thickness in preeclampsia. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 15:77.
- Anastasakis E, Daskalakis G, Ekaterini D, Michail S, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. 2010. Non invasive assessment of the endothelial function by uterine artery Doppler flow velocimetry and indices of arterial structure and function. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 23:604.
- Blaauw J, Souwer DTD, Coffeng SM, Smit AJ, Aarnoudse JG, Van Pampus MG. 2009. Intima-Media Thickness Normalizes within 4-5 Years after Early-Onset Preeclampsia. *Reproductive Sciences* 16(3):168A-168A.
- Blaauw J, Souwer ETD, Coffeng S, Smit AJ, Aarnoudse JG, Van Doormaal JJ, Faas MM, Van Pampus MG. 2010. Longitudinal study on cardiovascular risk markers in women with a history of severe early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertension* 1:S58-S59.
- Blaauw J, Smit AJ, van Pampus MG, van Doormaal JJ, Aarnoudse JG, Rakhorst G, Graaff R. 2006. Skin autofluorescence, a marker of advanced glycation end products and oxidative stress, is increased in recently preeclamptic women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 195(3):717-722.
- Blaauw J, van Pampus MG, Smit AJ, van Doormaal JJ, Aarnoudse JG, Fokkema MR. 2005. Increased arterial wall thickness after normal pregnancy and even more after early-onset preeclampsia. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 12(2):153A-153A.
- Lazdam M, De La Horra A, Diesch J, Francis J, Kenworthy Y, Shore A, Neubauer S, Kharbanda R, Alp N, Redman C, Kelly B, Leeson P. 2012. Unique features of long-term cardiovascular phenotype in young women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertension* 2 (3):259-260.
- Lazdam M, De La Horra A, Diesch J, Francis J, Kenworthy Y, Shore A, Redman C, Neubauer S, Kharbanda R, Alp N, Kelly B, Leeson P. 2012. Long-term cardiac and vascular phenotype of young women with pregnancies complicated by preeclampsia. *Heart* 98:A77-A78.
- Lazdam M, De La Horra A, Diesch J, Szmigielski C, Kharbanda RK, Alp N, Kelly B, Leeson P. 2011. Structural vascular changes in young women with previous preeclampsia: Link to cardiovascular disease development? *European Heart Journal* 32:339.
- Mori T, Watanabe K, Iwasaki A, Kimura C, Wakatsuki A. 2015. Vascular reactivity and carotid artery intima media thickness (IMT) in women with early and late-onset preeclampsia and chronic hypertension. *Pregnancy Hypertension* 5 (1):147.
- Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijns B, Gratacos E. 2013. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early-versus late-onset

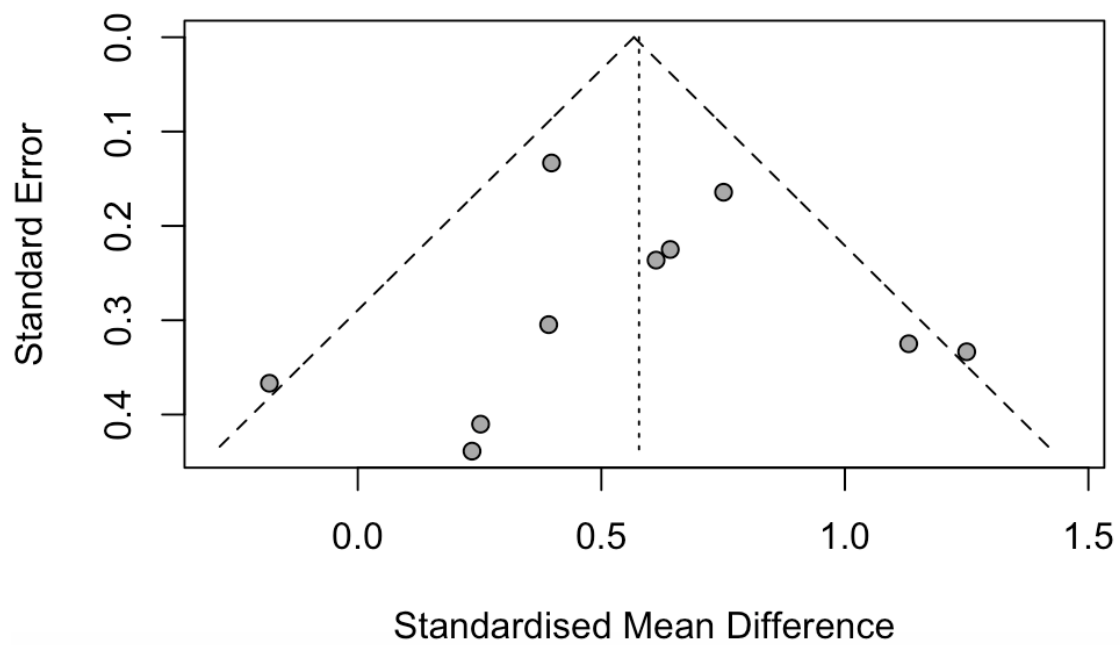
preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 209(6):558.e551-558.e514.

- Yuan LJ, Duan YY, Xue D, Yang HG, Cao TS, Zhou N. 2012. Carotid remodeling in preeclampsia by analysis with echo-tracking system. *Journal of the American Society of Echocardiography* 25 (6):B59.
- Yuan LJ, Xue D, Duan YY, Cao TS, Zhou N. 2013. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in preeclampsia by analysis with a radio-frequency ultrasound technique. *Ultrasound in Medicine and Biology* 1):S89-S90.
- Yuan LJ, Duan YY, Xue D, Cao TS, Zhou N. 2014. Ultrasound study of carotid and cardiac remodeling and cardiac-arterial coupling in normal pregnancy and preeclampsia: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 14:113.

**Prilog 2.** Funel plot dijagram dijagram studija za vreme preeklampsije



**Prilog 3.** Funel plot dijagram studija u prvoj dekadi nakon preeklampsije





## **Biografija autora**

Dr Jelena Milin-Lazović je rođena 15.09.1984. godine u Beogradu. Osnovnu školu „Jovan Sterija Popović“ i srednju medicinsku školu “Beograd” završila je sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je školske 2003/04. godine a završila u decembru 2009. godine sa prosečnom ocenom 8,97.

Specijalističke akademske studije iz Endokrinologije upisala je školske 2010/11 godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Završni specijalistički akademski rad pod nazivom „Savremeni aspekti farmakoterapije gojaznosti“(mentor: akademik dr Dragan Micić) odbranila je marta 2013. godine.

Od marta 2014. započinje volontiranje na Institutu za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. U oktobru 2014. upisuje specijalističke akademske studije iz oblasti medicinske statistike i informatike. Završni akademski specijalistički rad „Stavovi studenata prema statistici-sistematski pregled literature“(mentor prof. dr Dejana Stanisavljević) je odbranila je 03.05.2017 na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu.

U oktobru 2016 prelazi sa modula Endokrinologija na 2. godinu doktorskih studija u oblasti “Biomedicinska informatika” u svojoj matičnoj kući. Na Medicinski fakultet u Beogradu primljena je u novembru 2016 godine u svojstvu saradnika u nastavi na Katedri za medicinsku statistiku i informatiku a u novembru 2018 je izabrana je u zvanje asistenta.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisana Jelena Milin Lazović

broj upisa 2016/5105

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“Interval predviđanja u meta-analizi procene ranog aterosklerotskog opterećenja žena sa preeklampsijom”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 15.05.2019

Jelena Milin Lazović

**Prilog 2.**

## **Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora Jelena Milin -Lazović

Broj upisa 2016/5105

Studijski program

Naslov rada biomedicinska informatika

Mentor prof. dr. Nataša Milić

Potpisani Jelena Milin-Lazović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 15.05.2019

Jelena Milin Lazović

**Prilog 3.**

**Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Interval predviđanja u meta-analizi procene ranog aterosklerotskog opterećenja žena sa preeklampsijom”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 15.05.2019

**Potpis doktoranda**

*Jelena Lučur Lazović*