

# Związek między grubością błony wewnętrznej i środkowej (IMT) tętnicy szyjnej a powikłaniami w układzie sercowo-naczyniowym

## IMT and cardiovascular risk

### Summary

Early signs of target organ damage are one of the main topics of recent research in hypertension. These include endothelial dysfunction, microalbuminuria, increased renal resistance index and increased thickness of intima-media complex (IMT). Results of IMT measurements performed with Doppler ultrasonography correlates very well with those from necropsy studies. Moreover, IMT assessment is relatively easy, non-invasive, does not require very sophisticated equipment and correlates with cardiovascular risk factors and clinical outcome. Therefore it is feasible to use IMT as an endpoint in large scale population based studies as well as a tool in potential screening projects. The aim of our review is to discuss the methodology, results of clinical trials and the role of IMT measurements in current clinical practice.

**key words:** carotid IMT, early target organ damage, cardiovascular events

*Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 6, pages 454–463.*

Obok dysfunkcji śródbłonna, mikroalbuminurii oraz podwyższonego oporu w naczyniach wewnątrznerkowych (RRI, *renal resistance index*), do wczesnych zmian zalicza się również podwyższoną grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*) tętnicy szyjnej.

Metodą służącą do nieinwazyjnej oceny IMT jest ultrasonografia dopplerowska, a wyniki pomiarów IMT uzyskane na podstawie badania ultrasonograficznego wykazują korelację z badaniami określającymi zmiany strukturalne w obrębie naczyń [1]. Należy podkreślić, że ocena IMT to stosunkowo mało skomplikowane do wykonania badanie, a niezbędna aparatura jest w miarę powszechnie dostępna, co pozwala na wykonywanie go w ramach szeroko zakrojonych badań populacyjnych lub przesiewowych.

### Wstęp

Na przestrzeni ostatnich lat wiele uwagi — zwłaszcza w badaniach klinicznych — poświęca się ocenie wczesnych powikłań narządowych rozwijających się w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

### Metodyka służąca do oceny IMT tętnicy szyjnej

Obszarem naczyniowym, w którym wykonuje się pomiary IMT jest tętnica szyjna (CA, *carotid artery*). W odróżnieniu od tętnic obwodowych, tętnica szyjna jest naczyniem elastycznym, z niskooporowym spektrum przepływu, cechującym się relatywnie małą średnicą warstwy mięśniowej.

Dlatego zatem zwiększenie CA-IMT odzwierciedla głównie pogrubienie błony wewnętrznej naczynia, uważane za wczesne stadium miażdżycy i mogące być wykładnikiem obecności procesu miażdżycowego w innych tętnicach [2, 3].

Adres do korespondencji: lek. Barbara Pręgowska-Chwała  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego  
Instytut Kardiologii, Warszawa  
tel.: (0 22) 343-43-39; faks: (022) 343-45-17  
e-mail: barbarapregowska@gmail.com



Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428-5851

Powyższe przypuszczenie może tłumaczyć związek między pogrubieniem CA-IMT a obserwowanym występowaniem epizodów sercowo-naczyniowych.

Standardowo pomiary ultrasonograficzne IMT dokonywane są z wykorzystaniem głowicy liniowej elektronicznej o częstotliwości minimalnej 7,5 MHz, a optymalnej wynoszącej 10 MHz dla zapewnienia właściwej rozdzielczości obrazu.

Dotychczasowe prace różnią się pod względem aspektów metodologicznych. Próbę ujednoczenia zasad pomiaru IMT podjęto w opublikowanym w 2004 roku *Mannheim Intima-Media Thickness Consensus* [4].

Dokument ten dopuszcza wykonywanie pomiarów zarówno w zakresie tętnicy szyjnej wspólnej (1–2 cm poniżej rozwidlenia), opuszki oraz w początkowym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej. Autorzy zalecają pomiar IMT w miejscu wolnym od blaszek, w obrębie ściany dalszej naczynia oraz przy możliwie dobrej jakości obrazu IMT.

Wynik pomiarów przedstawiany jest najczęściej w postaci średniej wszystkich pomiarów IMT (*IMT mean*) lub średniej maksymalnych grubości IMT z wszystkich projekcji (*IMT meanmax*).

W celu oceny IMT w obrębie tętnicy szyjnej wspólnej coraz częściej używa się bramkowania sygnałem elektrokardiograficznym oraz algorytm automatycznego rozpoznawania skali szarości (*edge detection*), co pozwala na automatyzację pomiaru i zwiększenie jego dokładności.

Poprzez zastosowanie systemu umożliwiającego zapamiętywanie koordynatów przestrzennych możliwa jest analiza tego samego odcinka tętnicy u tego samego pacjenta nawet w dużych odstępach czasu, co może być szczególnie przydatne w badaniach interwencyjnych, oceniających wpływ między innymi leków hipotensyjnych na dynamikę zmian IMT.

Nadal jednak brakuje jednolitych zasad wyboru wskaźnika opisującego IMT, a w dotychczasowych pracach spotykane są różne parametry [5].

### **Rozkład IMT w populacji ogólnej w różnych grupach wiekowych**

Prawidłowe wartości CA-IMT zostały ustalone na podstawie dystrybucji IMT w obrębie zdrowej populacji ogólnej [6, 7]. Ponieważ zależą one ściśle od wieku oraz od płci, są interpretowane oddzielnie dla kobiet i mężczyzn w danym przedziale wiekowym.

Za nieprawidłowe wartości uznaje się te powyżej 75. percentyla. Należy odnotować, że średnia IMT w populacji mieszkańców Warszawy (*WUCAS Study*) w wieku 40–69 lat wynosiła w grupie kobiet 0,72 mm, a w grupie mężczyzn 0,76 mm [8].

Na podstawie dotychczasowych danych uzyskanych w dużych badaniach epidemiologicznych wiadomo również, że przyrost IMT jest bardzo powolny i wynosi 0,01–0,03 mm rocznie. Odkąd IMT uznano jako marker incydentów sercowo-naczyniowych [9], referencyjne wartości powinny być wyznaczane w kontekście podwyższonego ryzyka, a nie na podstawie rozkładu w ogólnej populacji.

Dostępne obecnie wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że wartość IMT równa lub większa niż 1 mm w każdym przedziale wiekowym wiąże się ze znacząco wyższym ryzykiem zawału serca i/lub udaru mózgu.

### **Czynniki prowadzące do zwiększenia grubości kompleksu IMT**

Proces, który leży u podłoża zwiększenia grubości IMT jest złożony. Ponieważ w badaniu ultrasonograficznym nie można odróżnić błony środkowej od wewnętrznej, może być on wynikiem pogrubienia zarówno śródbłonna, jak i błony mięśniowej [10, 11]. Niektórzy badacze wyrażają opinię, że zwiększenie IMT jest odzwierciedleniem zmian adaptacyjnych ściany tętnicy między innymi na zmiany hemodynamiczne [12].

Wyniki badania znanego jako *Rotterdam Study* wskazują, że do pewnego poziomu wzrost IMT zależy w warunkach fizjologicznych od równowagi między miejscowym ciśnieniem w ścianie tętnicy (transmuralnym) a działaniem sił ścinających i nie posiada istotnego znaczenia prognostycznego [13]. Jednak powyżej tego poziomu IMT wzrasta w większym stopniu niż średnica naczynia, będąc wykładnikiem wczesnych zmian miażdżycowych.

Istnieje ścisły związek między IMT a wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [14–17]. Tradycyjne czynniki ryzyka, takie jak płeć męska, wiek, nadwaga, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) [18], podwyższone ciśnienie tętnicze [19–22], podwyższone stężenie cholesterolu [23, 24], cukrzyca i insulinooporność [25, 26] wykazują dodatnią korelację z IMT, co wykazano w wielu badaniach epidemiologicznych i klinicznych u osób z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Czynnikiem mającym niewątpliwie największy wpływ na IMT jest wysokość ciśnienia tętniczego. Obserwuje się istotną zależność między IMT a wysokością ciśnienia skurczowego w pomiarach klinicznych, a zwłaszcza ze średnimi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego (dobowego, dziennego i nocnego) uzyskanymi w automatycznym całodobowym pomiarze ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*).

Zależność ta dotyczy zarówno dorosłych osób, jak i dzieci oraz młodzieży z nadciśnieniem tętniczym. W tej ostatniej grupie wiekowej IMT — oprócz klasycznych czynników, takich jak cukrzyca, rodzinna hipercholesterolemia czy schyłkowe stadium niewydolności nerek — pozostaje w silnym związku z parametrami antropometrycznymi, takimi jak masa ciała, wzrost oraz BMI.

Mając na względzie rozpowszechnienie otyłości wśród dzieci i młodzieży trudno jednoznacznie określić, w jakim stopniu na przyrost IMT w tej grupie wiekowej wpływa podwyższone ciśnienia tętnicze, a w jakim wywiera wpływ zwiększona masa ciała.

W świetle powyższych obserwacji, istotnym badaniem oceniającym IMT u dzieci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym było badanie przeprowadzone przez Lande i wsp. [27]. Objęło ono 28 dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i 28 dzieci z prawidłowym ciśnieniem w grupie kontrolnej w wieku  $14 \pm 2$  lata. W przeciwieństwie do dotychczasowych badań obydwie grupy nie różniły się pod względem BMI: wśród dzieci z nadciśnieniem tętniczym BMI wynosiło  $27,7 \pm 6,1$  i odpowiednio w grupie kontrolnej  $27,9 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>. Wielkość IMT w obu grupach wykazywała dodatnią korelację z BMI i była znacznie większa w grupie dzieci z nadciśnieniem tętniczym. Stopień pogrubienia IMT był ściśle związany ze stopniem ciężkości nadciśnienia tętniczego ocenianym w badaniu ABPM; szczególnie silną zależność obserwowano między IMT a średnim ciśnieniem skurczowym z okresu doby.

Powyższe wyniki świadczą o bezpośrednim związku nadciśnienia tętniczego z IMT u dzieci, który jest niezależny od wpływu BMI.

W pracy Litwina i wsp. oceniającej wpływ zaburzeń metabolicznych na rozwój powikłań narządowych u dzieci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, obserwowano dodatnią korelację między IMT a insulinooopornością i hiperinsulinemią. Wykazano również, że wzrost IMT pozostaje w ścisłym związku z obniżonym stężeniem adiponektyny w surowicy. Podkreślono ponadto istotną rolę czasu trwania i stopnia nasilenia zaburzeń metabolicznych i nadciśnienia tętniczego w rozwoju zmian strukturalnych w obrębie ściany naczyniowej u dzieci [28].

W pracy Cuomo i wsp. porównywano wielkość IMT w dwóch grupach zdrowych nastolatków i młodych osób dorosłych z rodzinnym wywiadem nadciśnienia tętniczego oraz bez niego. Wykazano znacznie większą wartość IMT u osób, których rodzice mieli nadciśnienie tętnicze, w porównaniu z potomstwem rodziców z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [29]. Przemawiać to może za genetycznymi uwarunkowaniami IMT [30, 31].

Potwierdzenie tego poglądu, jak również ocena klinicznego znaczenia pogrubienia IMT u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym oraz mechanizmów leżących u jego podłoża wymaga przeprowadzenia dalszych, prospektywnych badań.

Również zmienność ciśnienia tętniczego oceniana w trakcie ABPM i będąca istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój powikłań narządowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest ściśle związana z IMT.

W badaniu Zakopoulou i wsp. wzrost wskaźnika zmienności RR o 0,1 mm Hg/min był związany z przyrostem IMT w obrębie tętnicy szyjnej wspólnej (CCA, *common carotid artery*) o 0,029 mm [32].

Niezależnym uznanym czynnikiem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest ciśnienie tętna (PP, *pulse pressure*) wyrażone różnicą między wysokością skurczowego a rozkurczowego ciśnienia tętniczego [33, 34].

Uważa się, że wartość PP powyżej 60 mm Hg wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [33, 35]. W wielu badaniach dotyczących osób z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym [13, 36] wykazano istotną dodatnią korelację między omawianym parametrem a grubością CA-IMT. Niezależny związek między IMT a PP obserwuje się również u chorych z nadciśnieniem tętniczym skutecznie leczonych hipotensyjnie [37]. Powyższe obserwacje mogą sugerować, że obniżenie PP wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego.

W międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu znanym pod akronimem PARC-AALA [38], do którego włączono 2328 osób z 21 krajów w Azji, Afryce oraz w Ameryce Łacińskiej wykazano liniowy związek między IMT a kategorią ryzyka według skali *Framingham Cardiovascular Score*, a który był niezależny od szerokości geograficznej.

Opisano również zależność IMT z niektórymi zmianami w układzie sercowo-naczyniowym lub uszkodzeniami narządowymi — między innymi zmianami w obrębie istoty białej mózgu wykazanymi w magnetycznym rezonansie jądrowym [39], zwapnieniami w obrębie tętnic wieńcowych (*calcium score*) stwierdzonymi w angiogramie komputerowej [40], przerostem mięśnia lewej komory wykazanym w badaniu echokardiograficznym [41, 42], obniżonym wskaźnikiem kostka–ramię w kończynach dolnych [13] oraz dysfunkcją śródbrzońka ocenianą miarą upośledzonej wazodylatacji tętnicy ramieniowej po reaktywnym przekrwieniu w następstwie okluzji [43].

Mimo że dotychczas opublikowane prace różnią się pod względem metodologicznym, na podstawie płynących z nich wniosków można uznać pomiar

IMT jako metodę diagnostyczną szeroko stosowaną do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w prewencji pierwotnej oraz ułatwiającą podjęcie decyzji odnośnie wyboru i intensywności leczenia farmakologicznego.

### Związek między IMT tętnicy szyjnej a ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych

Omawiając wartość rokowniczą oceny grubości IMT w kontekście ryzyka incydentów naczyniowo-sercowych, należy uwzględnić wyniki dużych prospektywnych badań kohortowych, jak również dotychczas przeprowadzone metaanalizy. Poniżej przedstawiono najważniejsze z nich.

### Badania przeprowadzone w populacji ogólnej

**Rotterdam Study** [13] — prospektywne kohortowe badanie obejmujące mieszkańców jednej z dzielnic Rotterdamu w wieku powyżej 55 lat, do którego włączono 7983 osób. W podgrupie chorych bez wcześniejszego wywiadu w kierunku udaru mózgu, w czasie obserwacji trwającej średnio 6,1 roku obserwowano wystąpienie 378 przypadków udaru mózgu. Względne ryzyko wystąpienia udaru mózgu w najwyższym tercylu pod względem grubości IMT ( $IMT > 0,84$  mm) wynosiło 2,95 (95% CI: 1,79–4,87). Związek między IMT a ryzykiem udaru mózgu był niezależny od tradycyjnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Uzyskane wyniki wskazują, że wartość IMT-CCA wyższa o jedno odchylenie standardowe wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zawału serca o 43%.

**Badanie KIHED (Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor)** [44] — prospektywne badanie przeprowadzone w Finlandii, w którym wzięło udział 1288 mężczyzn w wieku 40–60 lat bez objawów klinicznych choroby wieńcowej. W grupie mężczyzn z wartością IMT powyżej 1 mm, ryzyko wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego było dwukrotnie większe w porównaniu z grupą badanych bez zmian strukturalnych w tętnicach szyjnych. Ponadto zwiększenie *max* CCA-IMT o 0,1 mm wiązało się ze wzrostem ryzyka zawału serca o 11% w trakcie 3-letniej obserwacji.

**Badanie ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study)** [45] — przeprowadzone w czterech różnych stanach Ameryki Północnej objęło 7289 kobiet i 5552 mężczyzn w wieku 45–64 lat bez wywiadu w kierunku chorób sercowo-naczyniowych.

Wartość IMT równa lub większa od 1 mm wiązała się ze wzrostem ryzyka incydentu wieńcowego w okresie 4–7 lat, ze wskaźnikiem ryzyka wynoszącym 2 i 5 odpowiednio u mężczyzn i kobiet.

**W badaniu CHS (Cardiovascular Health Study)** [46] wzięło udział 5858 Amerykanów obojga płci w wieku powyżej 65 lat bez wywiadu w kierunku choroby wieńcowej. Autorzy badania wykazali, że wartość IMT równa lub wyższa 1,18 mm była związana z czterokrotnym wzrostem ryzyka zarówno zawału serca, jak i udaru mózgu podczas 6-letniej obserwacji.

**Metaanaliza przeprowadzona przez Lorenza i wsp.** [47] została oparta na wynikach 8 badań obserwacyjnych przeprowadzonych w ogólnych populacjach [13, 44–46, 48–51], w ramach których wykonywano pomiary IMT.

Należy podkreślić, że osoby badane obserwowano pod kątem występowania klinicznych punktów końcowych z zakresu układu sercowo-naczyniowego. W ramach wspomnianych 8 badań objęto obserwacją łącznie 37 197 osób, a średni okres obserwacji wyniósł 5,5 roku.

Wyniki metaanalizy wskazują, że zwiększenie IMT o 0,1 mm wiąże się ze wzrostem ryzyka zawału serca o 10–15% i ryzyka udaru mózgu o 13–18%. Jedną z istotnych kwestii poruszonych przez autorów jest nieliniowy charakter między IMT a ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych.

Brak liniowej zależności wynika z faktu, że osoby w młodym wieku ze stwierdzonym pogrubieniem IMT obarczone są niższym bezwzględnym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych przy wysokim ryzyku względnym.

Większość badań, w których oceniano kliniczne następstwa zwiększenia IMT przeprowadzono w populacjach osób w starszym wieku. Wyników tych nie można przenosić na młodszą populację, dla której należy przeprowadzić niezależne badania z klinicznymi punktami końcowymi. Autorzy metaanalizy podkreślają ograniczenia związane między innymi z różnicami w metodologii badania ultrasonograficznego.

### Badania przeprowadzone w grupie pacjentów z chorobą wieńcową

Choroba wieńcowa odpowiada za 20% zgonów w społeczeństwach krajów zachodnich. Z tego powodu istotne znaczenie kliniczne ma stratyfikacja ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów.

Zieliński i wsp. stwierdzili, że IMT u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka

zgonu oraz udaru mózgu i zawału serca [52]. Pomiar IMT może mieć również znaczenie przy podejmowaniu decyzji odnośnie wykonywania koronarografii u osób z podejrzeniem choroby wieńcowej.

Należy odnotować, że w obserwacji Dzielińskiej i wsp. u chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową zwiększona IMT jest związana z ryzykiem obecności zwężenia tętnicy nerkowej [53].

Parametrem, który silniej niż IMT koreluje z ryzykiem istotnego zwężenia w tętnicy wieńcowej jest indeks zwapnień (CS, *calcium score*). Należy jednak zaznaczyć, że pomiar indeksu zwapnień wiąże się z ekspozycją na promieniowanie jonizujące (dawka efektywna około 1 mSv), podczas gdy badanie dopplerowskie nie jest pod tym względem obciążające dla pacjenta.

Niezależnie od metod i miejsc pomiaru IMT (tylna ściana tętnicy szyjnej wspólnej czy wielokrotne pomiary zarówno w obrębie CCA, jak i opuszki i tętnicy szyjnej wewnętrznej) wyniki wszystkich powyższych badań potwierdzają istotną wartość predykcyjną IMT dla występowania incydentów sercowo-naczyniowych zarówno w populacji osób bez choroby wieńcowej, jak i w grupie pacjentów z chorobą wieńcową.

### Związek między IMT i powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego

Ocena subklinicznych (wczesnych) i klinicznie jawnych uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest niezbędnym elementem pozwalającym na stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego i wybór odpowiedniego postępowania terapeutycznego u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) zalecają pomiar IMT u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, określając wielkość przekraczającą 0,9 mm jako wyraz uszkodzenia narządowego.

Obok IMT, do wczesnych uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego należą dysfunkcja śródbłonna, mikroalbuminuria i wzrost oporu w krążeniu wewnątrznerkowym. W dostępnym piśmiennictwie opisano wiele badań oceniających związek IMT z powyższymi parametrami uszkodzeń narządowych [54]. Na ich podstawie uznaje się, że grubość kompleksu IMT jest niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia powikłań narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

W warunkach fizjologicznych zmiany przepływu krwi, poprzez zwiększenie sił ścinających oddziałujących na śródbłonek tętnic, prowadzą do wzrostu uwalniania substancji naczyniorozszerzających, głównie tlenu azotu. W stanach chorobowych reakcja ta jest upośledzona, a może nawet dochodzić do paradoksalnego skurczu naczyń w odpowiedzi na zwiększony przepływ.

W dotychczas opublikowanych pracach dotyczących naczyń wieńcowych wykazano, że funkcja śródbłonna jest czynnikiem prognostycznym wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, natomiast ocena reaktywności tętnic obwodowych pozwala na stratyfikację ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u chorych po operacjach naczyniowych [55].

Wyniki dotychczasowych badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują na rozwój dysfunkcji śródbłonna w przebiegu pierwotnego nadciśnienia tętniczego, polegający między innymi na zaburzeniu równowagi między wydzielaniem tlenu azotu a endoteliny 1 oraz podkreślają ścisły związek z IMT tętnicy szyjnej.

Suzuki i wsp. w pracy obejmującej pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym oceniali funkcję śródbłonna w odniesieniu do IMT oraz innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [43]. Wykazano istotną ujemną korelację między FMD (*flow-mediated endothelium-dependent vasodilatation*) tętnicy ramieniowej i CA-IMT, co podkreśla ścisłą zależność między wczesnymi zmianami funkcjonalnymi i strukturalnymi ścian tętnic w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Autorzy podkreślają również istotny związek między FMD, IMT i insulinoopornością, sugerując, że stanowi jeden z głównych czynników determinujących rozwój powyższych zmian naczyniowych u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Parametrem oceniającym wczesne zmiany w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest podwyższona wartość współczynnika oporowości (RI, *resistive index*) w naczyniach wewnątrznerkowych, odzwierciedlająca wzrost oporu przepływu w krążeniu nerkowym wynikający ze stwardnienia drobnych tętniczek również u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Kliniczne znaczenie przydatności oceny RI jest ostatnio szeroko dyskutowane. Niektóre dane wskazują na podwyższony RI u pacjentów z nefropatią cukrzycową, sugerując wartość predykcyjną omawianego parametru dla oceny progresji niewydolności nerek.

Wykazano obecność dodatkowej korelacji między wartością RI a ciężkością i czasem trwania nadciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem pierwotnym, zarówno z prawidłową, jak i umiarkowaną upośledzoną funkcją nerek.

Derci i wsp. w badaniu obejmującym 291 pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym wykazali, że nawet niewielki wzrost RI jest związany z subklinicznymi zaburzeniami funkcji nerek [56]. Pacjenci z podwyższonym RI charakteryzowali się większą częstością występowania łagodnej niewydolności nerek (MRD, *mild renal dysfunction*) definiowanej jako zmniejszenie klirensu kreatyniny do 60–90 ml/min i/lub stwierdzenie mikroalbuminurii. Ponadto IMT u pacjentów z MRD był istotnie większy niż w grupie z prawidłową funkcją nerek oraz dodatnio korelował z wartością RI.

Również w badaniu Tedesco i wsp., do którego włączono 566 kolejnych osób z nadciśnieniem pierwotnym IMT był istotnie większy u osób z wartością RI wyższą od 70 w porównaniu z grupą z wartością RI poniżej 70 [57].

Należy podkreślić, że istnienie dodatniej korelacji między IMT a wartościami RI wykazano również w wielu innych pracach obejmujących populację pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [58, 59].

Brakuje natomiast jednoznacznego poglądu określającego relację IMT z mikroalbuminurią, parametrem odzwierciedlającym wczesne uszkodzenie kłębuszków nerkowych i występującym u około 15% chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Mikroalbuminurię uznaje się za element zespołu metabolicznego, a jej pojawienie się u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym może poprzedzać rozwój zmian strukturalnych w układzie krążenia — takich jak przerost mięśnia lewej komory, retinopatii czy pogrubienia CA-IMT.

Bigazzi i wsp. wykazali silną dodatnią korelację IMT z mikroalbuminurią [60]. Zależność ta nie została jednak potwierdzona przez innych autorów [61, 62] i dokładne ustalenie relacji tych dwóch parametrów wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

### **Związek IMT z przerostem mięśnia lewej komory**

Przerost mięśnia lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) występujący u około 30% pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym i u ponad 90% z ciężkim nadciśnieniem jest niezależnym czynnikiem ryzyka występowania powikłań sercowo-naczyniowych.

W wielu pracach [42, 63, 64] opisano związek LVH z CA-IMT. Na szczególną uwagę zasługuje prospektywne, wielośrodkowe badanie znane pod akronimem APROS (*Assessment Prognostic Risk Observational Survey*) [41]. Objęło ono 1142 osoby

w wieku  $45,7 \pm 10,9$  roku z nieleczonym, niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Wszystkich uczestników zakwalifikowano do grupy niskiego lub umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego, zgodnie z wytycznymi WHO (*World Health Organization/ISH* (1999) [65]).

U każdego pacjenta wykonano badanie echokardiograficzne oraz ultrasonograficzne tętnic szyjnych z oceną IMT oraz obecności blaszek miażdżycowych.

Przerost mięśnia lewej komory występował u 26,8%, natomiast pogrubienie IMT powyżej 0,8 mm lub obecność blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej stwierdzono u 27,4% badanych. Obserwowano dodatnią korelację między IMT a wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) oraz z zaburzeniami geometrii lewej komory (koncentryczny i ekscentryczny LVH). Należy zaznaczyć, że największą wartość IMT (śr. 0,87 mm) wykazano u pacjentów z koncentrycznym LVH.

Wartość IMT u pacjentów z koncentrycznym przerostem lewej komory była znamienne większa niż u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z prawidłową geometrią lewej komory.

Podsumowując wyniki powyższego badania, można stwierdzić, że wśród pacjentów z nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, wyjściowo zaliczonych (zalecenia WHO) do grupy niskiego lub średniego ryzyka sercowo-naczyniowego, stwierdza się dużą częstość występowania LVH oraz pogrubienia IMT i/lub blaszek miażdżycowych w obrębie tętnic szyjnych. Sprawia to, że chorzy ci należą do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i wymagają wdrożenia bardziej intensywnego leczenia farmakologicznego zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i innych współistniejących czynników ryzyka.

### **Ocena IMT w badaniach interwencyjnych**

Możliwość powtarzalnego pomiaru CA-IMT spowodowało, że stał się on powszechnie stosowanym zastępczym punktem końcowym (*surrogate end point*) w badaniach klinicznych oceniających wpływ leczenia farmakologicznego oraz interwencji dietetycznych mających na celu zahamowanie rozwoju zmian miażdżycowych.

Ocena IMT uwzględniana jest jako dodatkowy lub niekiedy jako jedyny punkt końcowy w badaniach klinicznych oceniających między innymi skuteczność leczenia hipotensyjnego. Należy jednak podkreślić, że wpływ na wyniki i interpretację tych badań może mieć miejsce pomiarów IMT w obrębie tętnicy szyjnej — fakt pomiaru w obrębie tylnej ścia-

ny CCA lub wielokrotne pomiary w różnych miejscach tętnicy szyjnej wewnętrznej, opuszki i CCA.

Największą grupę badań interwencyjnych z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą stanowią obserwacje, w których pomiarów IMT dokonuje się wielokrotnie w różnych miejscach tętnicy szyjnej wewnętrznej, opuszki oraz tętnicy szyjnej wspólnej.

Dotyczą one głównie oceny efektu działania leków hipolipemizujących oraz leków hipotensyjnych. W badaniach znanych pod akronimami KAPS (*Kuopio Atherosclerosis Prevention Study*) [66] i CAIUS (*Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study*) [67] obejmujących osoby z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz w wielośrodkowym badaniu znanym jako REGRESS (*Regression Growth Evaluation Statin Study*) [68] przeprowadzonym w grupie pacjentów z chorobą wieńcową wykazano, że prawastatyna w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie progresję pogrubienia IMT podczas trwającego 3 lata leczenia.

W badaniu znanym pod akronimem PLAC II (*Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries*), porównującym wpływ prawastatyny i placebo u pacjentów z chorobą wieńcową obserwowano istotne zmniejszenie progresji IMT jedynie w obrębie tętnicy szyjnej wspólnej [69].

W badaniu znanym jako ASAP (*Atorvastatin Simvastatin Atherosclerosis Progression*) przeprowadzonym u chorych z rodzinną hipercholesterolemią wykazano, że duża dawka atorwastatyny wynosząca 80 mg w porównaniu z dawką 40 mg simwastatyny znacząco zmniejsza progresję IMT w trakcie 2-letniej terapii [70].

W badaniu znanym pod akronimem ELSA (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*), które objęło 2334 osób w wieku 45–75 lat z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym wykazano mniejszą progresję IMT, jak również znacząco mniejszą częstość występowania zespołu metabolicznego w grupie leczonych lacydypiną — niezależnie od jej działania hipotensyjnego — w porównaniu z grupą otrzymującą atenolol [71].

Natomiast w badaniu pod akronimem SECURE (*Study to evaluate ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E*) przeprowadzonym u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ramipril w porównaniu z placebo znacząco zmniejszył progresję IMT w trakcie 4,5-letniej terapii [72].

Przy założeniu, że grubość IMT stanowi surogat zmian naczyniowych, wyniki powyższych badań wskazują, że za pomocą leczenia farmakologicznego można wpływać na tempo rozwoju procesu miażdżycowego.

Należy jednak podkreślić, że w przeprowadzonych dotychczas badaniach nie stwierdzono jednoznacznie, aby hamowanie progresji IMT tętnicy szyjnej przekładało się bezpośrednio na zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

## Podsumowanie

Współczesne nieinwazyjne metody diagnostyczne, dzięki możliwości określania wielu parametrów odzwierciedlających zaburzenia struktury i funkcji układu sercowo-naczyniowego, pozwalają na wykrywanie wczesnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym.

Dzięki wprowadzeniu tych metod, istnieje możliwość oceny grubości i sztywności ściany naczyń, dysfunkcji śródbłonna czy obecności zwapnień w obrębie naczyń wieńcowych. Badaniem nieinwazyjnym, powtarzalnym i względnie prostym jest pomiar CA-IMT. Parametr ten odzwierciedla wpływ takich czynników ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca i insulinooporność na strukturę ściany naczynia, będąc tym samym wykładnikiem rozwoju zmian miażdżycowych zarówno w tętnicach szyjnych, jak i w innych obszarach układu naczyniowego. Ocena IMT pozwala na oszacowanie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w przyszłości, a także rozwoju powikłań narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Pomiar IMT wykorzystuje się również w badaniach klinicznych do oceny wpływu leczenia hipotensyjnego i hipolipemizującego.

## Streszczenie

Na przestrzeni ostatnich lat wiele uwagi — zwłaszcza w badaniach klinicznych — poświęca się ocenie wczesnych powikłań narządowych rozwijających się w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Obok dysfunkcji śródbłonna, mikroalbuminurii oraz podwyższonego oporu w naczyniach wewnątrznerkowych (RRI), do wczesnych zmian zalicza się również podwyższoną grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (IMT). Metodą służącą do nieinwazyjnej oceny IMT jest ultrasonografia dopplerowska, a wyniki pomiarów IMT uzyskane na podstawie badania ultrasonograficznego wykazują korelację z badaniami określającymi zmiany strukturalne w obrębie naczyń. Należy podkreślić, że ocena IMT jest stosunkowo mało skomplikowana, a niezbędna aparatura stosunkowo powszechnie dostępna.

na, co pozwala na wykonywanie tego badania w ramach szeroko zakrojonych badań populacyjnych lub przesiewowych. W niniejszym opracowaniu omówiono związek między IMT a częstością występowania incydentów w układzie sercowo-naczyniowym.

**słowa kluczowe:** grubość błony wewnętrznej-środkowej tętnicy szyjnej, wczesne powikłania narządowe, incydenty sercowo-naczyniowe

*Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 6, strony 454-463.*

## Piśmiennictwo

- Gamble G., Beaumont B., Smith H. i wsp. B-mode ultrasound images of the carotid artery wall: correlation of ultrasound with histological measurements. *Atherosclerosis* 1993; 102: 163–173.
- Grobbee D.E., Bots M.L. Carotid artery intima-media as an indicator of generalized atherosclerosis. *J. Int. Med.* 1994; 236: 567–573.
- Sosnowski C., Pasierski T., Janeczko-Sosnowska E. i wsp. Uwarunkowania grubości błony wewnętrznej i środkowej dużych tętnic obwodowych. *Folia Cardiol.* 2005; 12 (5): 382–393.
- Touboul P.-J., Hennerici M.G., Meairs S. i wsp. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovascular Diseases* 2004; 18: 346–349.
- Kunicka K., Bieniaszewski L., Świerblewska E. i wsp. Znaczenie wyboru wskaźnika opisującego kompleks intima-media dla badania zależności z wybranymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; 11 (4): 335–349.
- Howard G., Sharret A.R., Heiss G. i wsp. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *ARIC Investigators. Stroke* 1993; 9: 1297–1304.
- Denarie N., Garipey J., Chironi G. i wsp. Distribution of ultrasonographically assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis* 2000; 2: 297–302.
- Zieliński T., Wołkanin-Bartnik J., Rynkun D. i wsp. Częstość występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych w populacji miejskiej Warszawy (badanie WUCAS-Warsaw Ultrasound Carotid Artery Study). *Udar Mózgu* 2000; 2: 19–23.
- Aminbakhsh A., Mancini G.B. Carotid intima-media thickness measurement: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin. Invest. Med.* 1999; 4: 149–157.
- Cuspidi C., Boselli L., Bragato R. i wsp. Echocardiographic and ultrasonographic evaluation of cardiac and vascular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Cardiology* 1992; 80: 305–311.
- Vaudo G., Schillaci G., Evangelista F. i wsp. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 324–331.
- Bots M.L., Hofman A., Grobbee D.E. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 2442–2447.
- Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. i wsp. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–1437.
- Sharrett A.R., Sorlie P.D., Chambless L.E. Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 149: 843–852.
- Salonen R., Tervahauta M., Salonen J.T. i wsp. Ultrasonographic manifestations of common carotid atherosclerosis in elderly eastern Finnish men. Prevalence and associations with cardiovascular diseases and risk factors. *Arterioscler. Tromb.* 1994; 10: 1631–1640.
- Ferrieres J., Elias A., Ruidavets J.B. i wsp. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors in a low-risk population. *J. Hypertens.* 1999; 17: 743–748.
- Mannami T., Baba S., Ogata J. Strong and significant relationship between aggregation of major coronary risk factors and the acceleration of carotid atherosclerosis in the general population. *Arch. Intern. Med.* 2001; 160: 2297–2303.
- Garipey J., Salomon J., Denarie N. i wsp. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 1998; 4: 584–590.
- Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. i wsp. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. *PHYLLIS study group. J. Hypertens.* 2001; 19: 79–88.
- Zanchetti A., Bond M.G., Henning M. i wsp. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J. Hypertens.* 1998; 16: 949–961.
- Paivansalo M., Rantala A., Kauma H. i wsp. Prevalence of carotid atherosclerosis in middle-aged hypertensive and control subjects. A cross-sectional systematic study with duplex ultrasound. *J. Hypertens.* 1996; 12: 1433–1439.
- Garipey J., Massonneau M., Levenson J., Heudes D., Simon A. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. *Groupe de Prevention Cardiovasculaire en Medecine du Travail. Hypertension* 1993; 1: 111–118.
- Poli A., Tremoli E., Colombo A. i wsp. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* 1988; 3: 253–261.
- Garipey J., Simon A., Massonneau M. i wsp. Wall thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia. *PCVMEIRA Group. Prevention Cardio-Vasculaire en Medecine du Travail. Atherosclerosis* 1995; 2: 141–151.
- Mykkanen L., Zaccaro D.J., O'Leary D.H. i wsp. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in non-diabetic and NIDDM subjects. The Insulin Resistance in Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997; 9: 1710–1716.
- Hanefeld M., Koehler C., Schaper F. i wsp. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999; 1: 229–235.
- Lande M.B., Carson N.L., Roy J., Meagher C. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness. A matched controlled study. *Hypertension* 2006; 48: 40–44.



28. Litwin M., Śladowska J., Antoniewicz J. i wsp. Metabolic abnormalities, insulin resistance and metabolic syndrome in children with primary hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 875–882.
29. Cuomo S., Gaeta G., Guarini P. i wsp. Increased carotid intima-media thickness in healthy young subject with a parental history of hypertension (parental hypertension and vascular health). *Heart* 2007; 93: 368–369.
30. Xiang A.H., Azen S.P., Buchanan T.A. i wsp. Heritability of subclinical atherosclerosis in Latino families ascertained through a hypertensive parent. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 843–848.
31. Sayed-Tabatabaei F.A., van Rijn M.J.E., Schut A.F.C. i wsp. Heritability of the function and structure of the arterial wall. Findings of the Erasmus Rucphen Family (ERF) Study. *Stroke* 2005; 36: 2351–2356.
32. Zakopoulos N.A., Tsivgoulis G., Barlas G. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005; 45 (4): 505–512.
33. Benetos A., Safar M., Rudnicki A. i wsp. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–1415.
34. Safar M.E. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2001; 10: 257–261.
35. Madhavan S., Ooi W.L., Cohen H. i wsp. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395–401.
36. Witteman J.C., Grobbee D.E., Valkenburg H.A. i wsp. J-shaped relation between change in diastolic blood pressure and progression of aortic atherosclerosis. *Lancet* 1994; 343: 504–507.
37. Tartiere J.-M., Kesri L., Safar H. i wsp. Association between pulse pressure, carotid intima-media thickness and carotid and/or iliofemoral plaque in hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 325–331.
38. Touboul P.-J., Hernandez-Hernandez R., Kucukoglu S. i wsp. Carotid artery intima media thickness, plaque and framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: PARC-AALA Study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2007; 23: 557–567.
39. Bots M.L., van Swieten J.C., Breteler M.M. i wsp. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet* 1993; 341: 1232–1237.
40. Davis P.H., Dawson J.D., Mahoney L.T. i wsp. Increased carotid intima-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine Study. *Circulation* 1999; 100: 832–842.
41. Cuspidi C., Mancia G., Ambrosioni E. i wsp. Left ventricular and carotid structure in untreated, uncomplicated essential hypertension: results from the Assessment Prognostic Risk Observational Survey. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 891–896.
42. Takiuchi S., Kamide K., Miwa Y. i wsp. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 17–23.
43. Suzuki M., Takamisawa I., Suzuki K. i wsp. Close association of endothelial dysfunction with insulin resistance and carotid wall thickening in hypertension. *AJH* 2004; 17: 228–232.
44. Salonen J.T., Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991; 11: 1245–1249.
45. Chambless L.E., Heiss G., Aaron R. i wsp. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 146: 483–494.
46. O’Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. i wsp. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 14–22.
47. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. i wsp. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459–467.
48. Kitamura A., Iso H., Imano H. i wsp. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004; 35: 2788–2794.
49. Rosvall M., Janzon L., Berglund G. i wsp. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 430–437.
50. Rosvall M., Janzon L., Berglund G. i wsp. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis* 2005; 179: 325–331.
51. Murakami S., Otsuka K., Hotta N. i wsp. Common carotid intima-media thickness is predictive of all-cause and cardiovascular mortality in elderly community-dwelling people: Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed. Pharmacother.* 2005; 59: S49–S53.
52. Zieliński T., Dzielińska Z., Januszewicz A. i wsp. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 1058–1064.
53. Dzielińska Z., Januszewicz A., Demkow M. i wsp. Cardiovascular risk factors in hypertensive patients with coronary artery disease and coexisting renal artery stenosis. *J. Hypertens.* 2007; 25: 663–670.
54. Gajewska M., Michalak E., Hoffman P. i wsp. Wczesne zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. *Nadciśn. Tętn.* 2005; 9 (3): 157–167.
55. Gokce N., Keaney J.F. Jr, Hunter L.M. i wsp. Risk stratification of postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function, a prospective study. *Circulation* 2002; 105: 1567–1572.
56. Derchi L.E., Leoncini G., Parodi D. i wsp. Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 966–971.
57. Tedesco M.A., Natale F., Mocerino R. i wsp. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in large population of hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21: 291–296.
58. Pontremoli R., Viazzi F., Martinoli C. i wsp. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 360–365.
59. Okura T., Watanabe S., Miyoshi K. i wsp. Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 240–244.
60. Bigazzi R., Bianchi S., Nenci R. i wsp. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 9: 1441–1446.

61. Pedrinelli R., Dell'omo G., Penno G. i wsp. Dissociation between microalbuminuria and common carotid thickness in essential hypertensive men. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 831–835.
62. Mykkanen L., Zaccaro D.J., O'Leary D.H. i wsp. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in non-diabetic and NIDDM subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997; 28: 1710–1716.
63. de Simone G., McClelland R., Gottdiener J.S. i wsp. Relation of hemodynamics and risk factors to ventricular-vascular interactions in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1893–1903.
64. Jaroch J., Łoboz-Grudzień K., Stopyra-Początek M. Typ przerostu i geometrii lewej komory w nadciśnieniu tętniczym a zmiany strukturalne w tętnicach szyjnych. *Folia Cardiol.* 2005; 12 (12): 820–828.
65. World Health Organization. International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
66. Salonen R., Nyssonen K., Porkkala E. i wsp. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary prevention trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92 (7): 1758–1764.
67. Mercuri M., Bond M.G., Sirtori C.R. i wsp. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am. J. Med.* 1996; 101: 627–634.
68. de Groot E., Jukema J.W., Montauban van Swijndregt A.D. i wsp. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery wall and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1561–1567.
69. Crouse J.R., Byington R.P., Bond G. i wsp. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC II). *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 455–459.
70. Smilde T.J., Wissen S.V., Wollersheim H. i wsp. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized double blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–581.
71. Zanchetti A., Bond M.G., Henning M. i wsp. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J. Hypertens.* 1998; 16: 949–961.
72. Lonn E.M., Yusuf S., Dzvik V. i wsp. for the SECURE investigators. Effects of Ramipril and vitamin E on Atherosclerosis. The study to evaluate ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–925.