

Miażdżyca — choroba całego życia i całej populacji krajów cywilizacji zachodniej

Andrzej Beręsewicz, Agnieszka Skierczyńska

Zakład Fizjologii Klinicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Autorzy omawiają w artykule wyniki badań autopsyjnych wskazujących, że choć kliniczne objawy miażdżycy (np. choroba wieńcowa, zawał serca, udar mózgu) pojawiają się najczęściej dopiero w czwartej dekadzie życia lub później i dotyczą jedynie części populacji, to początek procesu miażdżycowego ma miejsce już w dzieciństwie, a nawet w życiu płodowym, i dotyczy całej populacji zachodniej. Wykazano także, że o dynamice rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych decyduje obecność klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz że wrażliwość na promiażdżycowe dzia-

łanie czynników ryzyka jest programowana przez czynniki zewnętrzne (np. hipercholesterolemię u matki) towarzyszące rozwojowi płodowemu. Przedstawione dane sugerują, że prewencja choroby wieńcowej i innych chorób miażdżycopochodnych powinna się rozpoczynać możliwie wcześnie, nawet już w dzieciństwie.

Słowa kluczowe: miażdżyca, historia naturalna, nacieki tłuszczowe, blaszka miażdżycowa, tętnice wieńcowe, aorta, prewencja, czynniki ryzyka, programowanie płodowe, hipercholesterolemia, hipercholesterolemia w ciąży

WSTĘP

Miażdżyca jest przewlekłym procesem zapalnym dotyczącym aorty i tętnic średniej wielkości (wieńcowa, szyjne, nerkowe, biodrowe). Z histologicznego punktu widzenia proces polega na gromadzeniu się w przestrzeni pomiędzy śródbłonkiem i warstwą mięśniową naczyń (*intima*) najpierw tylko złogów składających się z makrocząstek, lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), komórek piankowatych (makrocząstek obciążonych oksydowanymi LDL) i pozakomórkowych skupisk cholesterolu. Powstające w ten sposób, i widoczne gołym okiem na wewnętrznej powierzchni naczyń, „pasma tłuszczowe” (*fatty streaks*) są najwcześniejszą postacią

zmian miażdżycowych i znakiem rozpoznawczym miażdżycy w badaniach autopsyjnych. Z czasem do elementów składających się na pasma tłuszczowe dołączają elementy włókniste tkanki łącznej, które przerastając i otaczając pierwotne ognisko zapalne, separują je od reszty naczyń. Powstająca w ten sposób zaawansowana zmiana miażdżycowa jest określana terminem „blaszka miażdżycowa”. Może się ona wpuklać do światła naczyń i zwężając je, ograniczać przepływ krwi w obszarze za zwężeniem. Przewlekłe ograniczenie drożności jednej lub wielu nasierdziowych tętnic wieńcowych przez blaszkę miażdżycową jest przyczyną zespołu znanego jako stabilna choroba wieńcowa. Śródbłonek i łącznotkankowa pokrywa blaszki mogą ulegać rozerwaniu na skutek działania sił fizycznych związanych z przepływem krwi. Sprawia to, że krew kontaktuje się z trombogenną zawartością blaszki, co może powodować jej wewnątrznaczyniowe wykrzepianie, zamknięcie światła naczyń i nagłe zaha-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Beręsewicz
Zakład Fizjologii Klinicznej
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
ul. Marymoncka 99, 01–813 Warszawa
tel. (0 22) 569 38 41, faks (0 22) 569 37 12
e-mail: aberesew@cmkp.edu.pl

mowanie przepływu krwi w tętnicy. Spowodowana tym utrata funkcji, a następnie ogniskowa martwica mięśnia sercowego i mózgu składają się na zespoły kliniczne znane jako zawał serca i udar mózgu.

Kliniczne objawy procesu miażdżycowego (choroba wieńcowa, zawał, udar), które stanowią najczęstszą przyczynę ogólnej zachorowalności i śmiertelności w krajach cywilizacji zachodniej, pojawiają się głównie u osób w średnim i starszym wieku. W niniejszym artykule autorzy omawiają dane sugerujące, że choć kliniczne objawy miażdżycy pojawiają się późno i dotyczą jedynie części populacji, to początek procesu ma miejsce już w dzieciństwie lub nawet w życiu płodowym i dotyczy całej populacji zachodniej. Wykazano także, że o dynamice rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych decyduje obecność klasycznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz że wrażliwość na aterosenne działanie czynników ryzyka jest programowana przez czynniki zewnętrzne towarzyszące rozwojowi płodowemu.

HISTORIA NATURALNA MIAŻDŻYCY

Głównie dzięki badaniom arteriograficznym i wewnątrznaczyniowej ultrasonografii już bardzo wiele wiadomo o morfologii i lokalizacji późnych, zaawansowanych zmian miażdżycowych u ludzi. Arteriografia i wewnątrznaczyniowe USG są jednak technikami inwazyjnymi i z oczywistych względów nie można ich stosować w celach jedynie poznawczych u młodych zdrowych osób czy dzieci. Dlatego cała obecna wiedza na temat historii naturalnej miażdżycy u ludzi pochodzi z badań autopsyjnych.

Wczesne badania

Impulsem do podjęcia tego typu badań stał się słynny raport trzech patologów armii amerykańskiej o obecności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych żołnierzy amerykańskich, którzy zginęli w czasie wojny w Korei, na początku lat 50. ubiegłego wieku [1]. Autorzy wykonali 300 autopsji poległych żołnierzy w wieku 18–48 lat (śr. 22,1 roku) i stwierdzili widoczne gołym okiem zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych, stenozы wieńcowe oraz tętnice wieńcowe całkowicie zamknięte przez blaszkę miażdżycową, odpowiednio u 77,3%, 39% i 3% badanych osób. Nie stwierdzili natomiast zmian w tętnicach wieńcowych u żadnego z kilku sekcjonowanych Koreańczyków.

Równie dramatyczne było doniesienie patologów z Nowego Orleanu (Stany Zjednoczone) z 1958 roku, stwierdzające obecność widocznych gołym okiem zmian

miażdżycowych w aortach wszystkich sekcjonowanych przez nich osób w wieku 3 lat i starszych [2]. Okazało się tym samym, że występowanie zmian miażdżycowych nie ma związku z udziałem w wojnie i może być zjawiskiem typowym dla przeciętnej społeczności amerykańskiej.

Komentując te rzekomo pionierskie prace, Strong [3] przytacza dawne powiedzenie amerykańskich badaczy, że jeżeli zrobi się odpowiednio duży wysiłek, to zawsze się okaże, że to, co właśnie odkryto, zostało już wcześniej opublikowane w niemieckiej literaturze medycznej. Rzeczywiście, już w 1915 roku ukazało się doniesienie, że spośród 140 żołnierzy, ofiar I wojny światowej, poddanych autopsji (śr. wiek 27,7 roku) aż u 65 stwierdzono obecność wyraźnych blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [4]. Podobnie, w 1925 roku ukazała się praca analizująca zmiany miażdżycowe w aorcie osób w wieku poniżej 15 lat pochodzących z Leningradu [5]. Okazuje się, że zmiany obserwowane w Leningradzie w 1925 roku i Nowym Orleanie w 1958 roku były bardzo podobne.

W miarę upływu lat w badaniach nad historią naturalną miażdżycy u ludzi zaczęto wykorzystywać różne wyrafinowane techniki badawcze, które oprócz oceny zewnętrznego wyglądu naczynia, pozwalają na zbadanie składu komórkowego i histochemicznego jego ściany. Dodatkowo, systematycznymi badaniami objęto nie tylko dzieci i młodzież w różnym wieku, ale i płody ludzkie. W sumie wiedza na temat historii naturalnej miażdżycy u ludzi jest już dość kompletna, choć zawdzięczamy ją właściwie jedynie trzem grupom badawczym — włoskiej i dwóm amerykańskim.

Płodowe pochodzenie miażdżycy

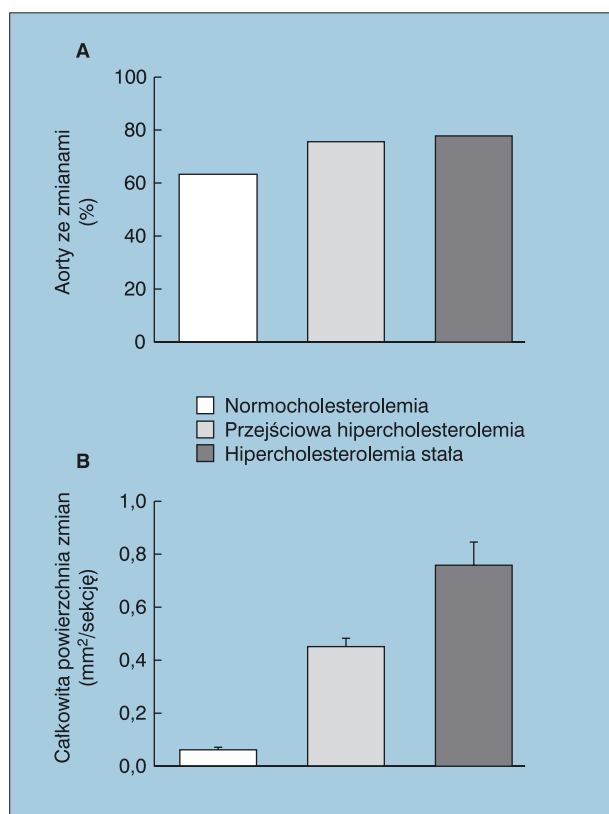
Informacja, że pierwotne zmiany miażdżycowe powstają już w życiu płodowym, pochodzi z prac patologów z Neapolu kierowanych przez Napoli i Palinskiego [6, 7]. Autorzy ci badali 82 aorty pochodzące od płodów poronionych samoistnie (n = 35) i wcześniaków, które zmarły wkrótce po urodzeniu (n = 47). Średni wiek płodowy badanych płodów wynosił $6,2 \pm 1,3$ miesiąca.

Część matek badanych płodów miała hipercholesterolemię przed ciążą i w czasie ciąży (n = 33), część miała hipercholesterolemię jedynie w czasie ciąży (n = 27), a część nigdy nie miała hipercholesterolemii (n = 22). Jednak tylko u bardzo młodych płodów stężenie cholesterolu ściśle korelowało z matczynym stężeniem cholesterolu. U starszych płodów z reguły stwierdzano normocholesterolemię i brak korelacji z cholesterolem matczynym. Nawiasem

mówiąc, obecnie wiadomo, że cholesterol, zużywany w dużych ilościach przez płód, jest w znacznej mierze syntetyzowany przez sam płód, a tylko częściowo jest transportowany od matki do łożyska naczyniowego płodu. Taki transport jest szczególnie aktywny w drugim trymestrze ciąży [8].

Uzyskane aorty dzielono na łuk aorty, aortę piersiową i aortę brzuszną i z każdego z tych segmentów uzyskiwano po 90 kolejnych poprzecznych sekcji histologicznych. Każda z nich była następnie poddawana szczegółowym badaniom histologicznemu i immunohistochemicznemu.

Zmiany miażdżycowe stwierdzono w 60–80% badanych aort i w większości uzyskanych z nich sekcji histologicznych, niezależnie od tego, czy aorty pochodziły od płodów matek z prawidłowym czy podwyższonym stężeniem cholesterolu (ryc. 1A) [6]. Natomiast zaawansowanie zmian, mierzone ich całkowitą powierzchnią w obrębie



Rycina 1. Zmiany miażdżycowe w aortach 82 przedwcześnie urodzonych płodów ludzkich pochodzących od matek z normocholesterolemią ($n = 22$), hipercholesterolemią występującą jedynie w czasie ciąży ($n = 33$) oraz hipercholesterolemią obecną przed ciążą i w czasie ciąży ($n = 27$); **A.** Odsetek aort, w których występowały wczesne zmiany miażdżycowe; **B.** Średnia powierzchnia zmiany miażdżycowej w każdej z 90 sekcji histologicznych, na które zostały pocięte badane aorty. Wykres na podstawie danych zawartych w referencji [6]

każdej sekcji, zwiększało się proporcjonalnie do stopnia zaawansowania hipercholesterolemii (ryc. 1B). Szczegółowe analizy wykazały, że w obrębie zmian sklasyfikowanych jako miażdżycowe dochodziło do pogrubienia *intimy* oraz gromadzenia się makrofagów, normalnych i oksydowanych LDL, komórek piankowatych i pozakomórkowych skupisk lipidów.

Zatem skład komórkowy zmian obserwowanych w aortach płodowych był podobny do stwierdzanego w pasmach tłuszczowych w tętnicach osób dorosłych. Podobnie jak u dorosłych, występowanie zmian w aortach płodowych było największe w aorcie brzusznej i najmniejsze w aorcie piersiowej; również powstawanie tych zmian miało bezpośredni związek z hipercholesterolemią. Inaczej mówiąc, zmiany w aortach płodowych wykazywały ścisły związek z matczyną hipercholesterolemią. Można jednak przypuszczać, że płody matek z hipercholesterolemią były ekspozowane na wysokie stężenia cholesterolu (szczególnie we wczesnej fazie płodowej [8]) i/lub na aterogenne produkty metabolizmu lipidów. Rzeczywiście, w badaniach na królikach wykazano, że choć oseski królic z hipercholesterolemią miały prawidłowe stężenie cholesterolu, miały także znacznie podwyższone stężenia różnych aterogennych produktów oksydacji lipidów oraz nasilone zmiany miażdżycowe w aorcie, podobne do obserwowanych u ludzkich płodów [9]. Cholestyramina, która obniżała stężenie cholesterolu u królic, i witamina E o działaniu antyoksydacyjnym, która nie wpływała na to stężenie, obniżały poziom produktów oksydacji lipidów i znacznie ograniczały rozwój zmian miażdżycowych u króliczych osesków.

Uogólniając, dane te sugerują, że zmiany obserwowane w aortach płodów ludzkich były rzeczywiście zmianami typowo miażdżycowymi i wobec tego miażdżycy u ludzi ma często swój początek już w życiu płodowym. Konkluzje te wynikają jednak z badania dotyczącego przedwcześnie urodzonych lub poronionych płodów. Nie jest więc pewne, w jakim stopniu badanie to jest reprezentatywne dla ogólnej populacji ludzkich płodów. Natomiast opisane poniżej doniesienia na temat miażdżycy u dzieci i młodzieży nie budzą już takich zastrzeżeń.

Miażdżycy — choroba całej populacji zachodniej bez względu na wiek

Napoli i wsp. [10] przebadali w sposób opisany wyżej również dzieci w wieku 1–13 lat, które zginęły w wyniku wypadku lub zmarły z powodu tętniaka tętnicy mózgowej albo

nowotworu. Stężenie cholesterolu u wszystkich badanych dzieci było prawidłowe. Mimo to u **wszystkich** dzieci obecne były zmiany miażdżycowe w aorcie brzusznej i łuku aorty. U młodszych dzieci były to głównie pasma tłuszczowe, natomiast u dzieci powyżej 10. roku życia oprócz pasm tłuszczowych obserwowano pogrubienie *intimy*, a nawet występowanie klasycznych blaszek miażdżycowych. Zaawansowanie zmian miażdżycowych, mierzone ich całkowitą powierzchnią w obrębie każdej sekcji histologicznej, zwiększało się liniowo wraz z wiekiem dzieci, a szybkość przyrostu zmian z wiekiem była znamienne większa u dzieci matek z hipercholesterolemią (ryc. 2). Ta ostatnia obserwacja sugeruje, że ekspozycja na zwiększone stężenie cholesterolu w życiu płodowym pozostawia długotrwałą „pamięć” w postaci aktywniejszego postępu procesu miażdżycowego w życiu pozapłodowym [7].

Wyniki uzyskane przez amerykańskie grupy badawcze są w wielu szczegółach zgodne z obserwacjami neapolitańskimi.

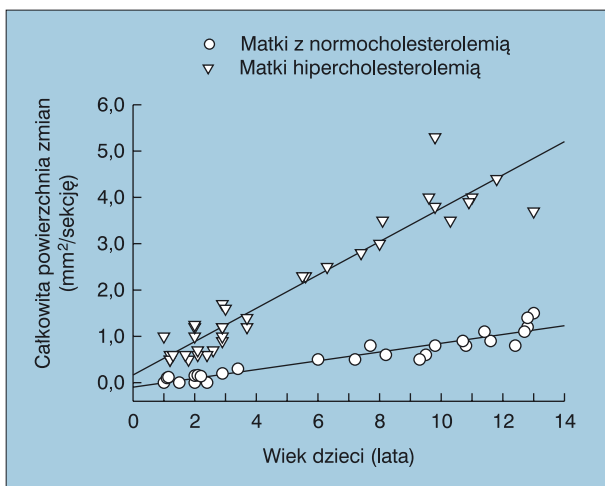
The Bogalusa Heart Study jest badaniem epidemiologicznym dotyczącym typowej wielorasowej (65% rasa biała, 35% rasa czarna) społeczności miejskiej z Luizjany (Stany Zjednoczone). W ramach tego badania, począwszy od 1973 roku, patolodzy z Uniwersytetu w Nowym Orleanie wykonują sekcje wszystkich zmarłych osób w mieście Bogalusa. W 1998 roku zostały opublikowane wyniki autopsji 204 osób w wieku 2–39 lat, które zmarły w wyniku wypadku, zabójstwa lub samobójstwa [11]. Okazało się, że wszyscy badani, niezależnie od wieku, mieli nacieki tłuszczo-

we w aorcie. Natomiast występowanie tych nacieków w tętnicach wieńcowych wzrastało wraz z wiekiem badanych. W grupie wiekowej 2–15 lat nacieki w tętnicach wieńcowych stwierdzono u około 50% osób i liczba ta wzrastała do 85% w grupie wiekowej 21–39 lat. Interesujące, że w przypadku rozwiniętych blaszek miażdżycowych częstość ich występowania w aorcie i tętnicach wieńcowych była podobna i gwałtownie zwiększała się wraz z wiekiem — od około 10% w grupie wiekowej 2–15 lat do około 60% w grupie wiekowej 26–39 lat. Dodatkowo, w badaniu wykazano związek między standardowymi czynnikami ryzyka (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia itp.) a ilością i rozległością zmian miażdżycowych w badanej grupie.

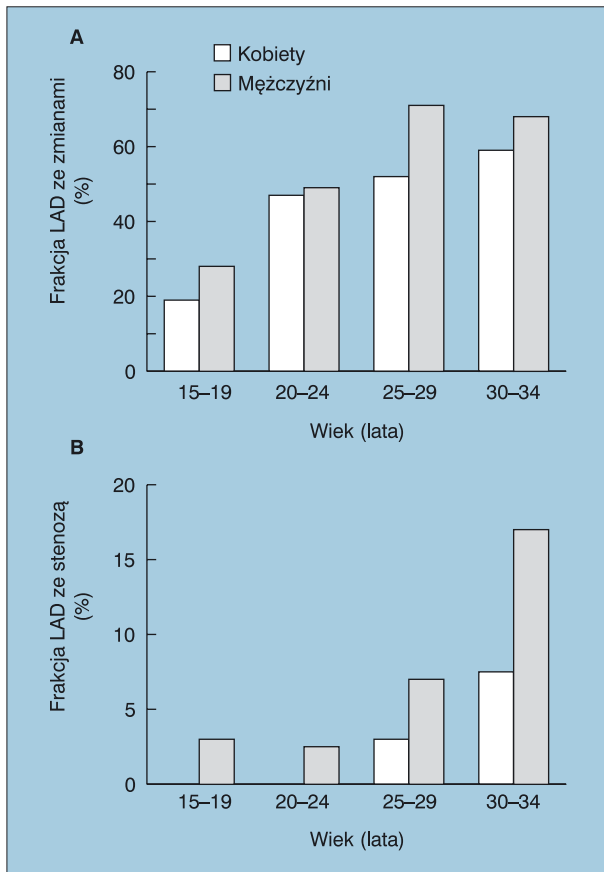
Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group bada młodych ludzi w przedziale wiekowym 15–34 lat. W badaniu bierze udział 9 zakładów patomorfologii z całych Stanów Zjednoczonych, co pozwala przyjąć, że badania Grupy PDAY są reprezentatywne dla całej populacji Stanów Zjednoczonych. W ramach tego badania opublikowano dane dotyczące zmian miażdżycowych u 1532 osób, które zmarły w sposób nagły (wypadek, zabójstwo, samobójstwo) w latach 1987–1990 [12]. Podobnie jak w poprzednim badaniu, również w badaniu PDAY wszystkie badane osoby miały zmiany miażdżycowe w aorcie, a częstość występowania zmian w tętnicach wieńcowych wynosiła około 50% w grupie wiekowej 15–19 lat i zwiększała się gwałtownie w starszych grupach. W aorcie i tętnicach wieńcowych wraz z wiekiem rosły także rozmiary zmian i stopień ich zaawansowania (nacieki tłuszczowe *vs.* blaszka miażdżycowa włóknista). Rozmiary i stopień zaawansowania zmian były większe u mężczyzn niż u kobiet i podobne u osób rasy białej i czarnej.

Statystykę występowania zmian miażdżycowych tylko w jednej tętnicy wieńcowej (lewej przedniej zstępującej [LAD, *left anterior descending*]), pochodzącą z innej publikacji Grupy PDAY [13], ukazuje rycina 3.

W kolejnych latach badacze z Grupy PDAY opublikowali kilkanaście artykułów, w których analizowali wpływ czynników ryzyka na historię naturalną procesu miażdżycowego [13–21]. Generalnie, z prac tych wynika, że różne czynniki ryzyka, zwłaszcza jeżeli występują równocześnie, zwiększają powierzchnię i stopień zaawansowania zmian miażdżycowych w aorcie i tętnicach wieńcowych, a w tętnicach wieńcowych — dodatkowo częstość występowania zmian.



Rycina 2. Rozmiar zmian miażdżycowych w aorcie brzusznej dzieci zwiększa się wraz z ich wiekiem i wzrost ten jest znacznie szybszy u dzieci matek z hipercholesterolemią; wykres na podstawie danych zawartych w referencji [10]



Rycina 3. Częstość zmian miażdżycowych w lewej tętnicy wieńcowej przedniej zstępującej (LAD, *left anterior descending*) u 760 młodych ludzi w wieku 15–34 lat, którzy zmarli z powodu wypadku, zabójstwa lub samobójstwa. **A.** Występowanie zmian miażdżycowych ogólnie, bez względu na ich rodzaj; **B.** Występowanie stenozy wieńcowej > 40%; wykres na podstawie badania przeprowadzonego przez grupę PDAY [13]

PODATNOŚĆ NA MIAŻDŻYCĘ — MOŻLIWOŚĆ „PROGRAMOWANIA” W ŻYCIU PŁODOWYM

Wyniki badań u ludzi przedstawione na rycinie 2 sugerują, że ekspozycja płodu na zwiększone stężenie cholesterolu (lub jego toksyczne metabolity) zwiększa podatność na mechanizmy miażdżycogenne w późniejszym życiu pozapłodowym. Napoli i Palinski [7] spekulują, że jest to konsekwencją znanego w biologii rozwojowej procesu [22], określanego terminami „programowanie wewnątrzmaciczne” (*in-utero programming*) lub „programowanie płodowe” (*fetal programming*). W celu weryfikacji tej hipotezy przeprowadzili badania na królikach [23]. Obiektem badania były oeski pochodzące od królic: bez hipercholesterolemii, z hipercholesterolemią oraz z hipercholesterolemią, którym podawano witaminę E. Wszystkie trzy grupy oseków miały wyjściowo podobnie niskie stężenia cholesterolu, ale jedy-

nie oeski królic z hipercholesterolemią miały zmiany miażdżycowe w aorcie. Nawiasem mówiąc, zmiany te szybko ustępują w życiu pozapłodowym, jeżeli króliki są karmione normalną dietą. Następnie trzy grupy eksperymentalne były karmione przez rok dietą z dodatkiem cholesterolu, co w każdej grupie spowodowało taką samą łagodną hipercholesterolemię i postępujący liniowy przyrost liczby i powierzchni zmian miażdżycowych w aorcie. Przyrost ten był jednakże wielokrotnie szybszy w grupie królików pochodzących od hipercholesterolemicznych matek niż w dwóch pozostałych grupach. Wyniki te pokazują, że matczyzna hipercholesterolemia jest czynnikiem, który zwiększa u dzieci wrażliwość na miażdżycogenne działanie cholesterolu (i być może innych czynników ryzyka) w późniejszym życiu pozapłodowym. Jak sugerują badania genetyczne tych samych autorów, mechanizm odległego wpływu matczynej hipercholesterolemii na aterogenezę u dzieci (mechanizm programowania płodowego) polega prawdopodobnie na trwałej zmianie ekspresji kilkudziesięciu różnych genów w ścianie aorty dzieci matek z hipercholesterolemią [24].

W kontekście płodowego programowania procesu aterogenezy warto wspomnieć o badaniach epidemiologicznych wykazujących ścisłą korelację między niską masą urodzeniową ludzkich noworodków i późniejszym występowaniem u nich zespołu metabolicznego i różnych miażdżycopochodnych schorzeń. Zgodnie z hipotezą zaproponowaną przez Barkera [25], jakiś czynnik towarzyszący procesowi niedożywienia płodu jest czynnikiem programującym podatność na aterogenezę w późniejszym życiu.

PODSUMOWANIE

Współczesna wiedza na temat historii naturalnej miażdżycy opiera się głównie na wynikach badań autopsyjnych wykonanych w Stanach Zjednoczonych i we Włoszech. Brakuje natomiast odpowiednich badań dotyczących społeczeństw spoza kręgu cywilizacji zachodniej. Wiadomo obecnie, że zmiany miażdżycowe w ludzkiej aorcie: 1) powstają bardzo wcześnie, często nawet w trakcie życia płodowego; 2) występują praktycznie w całej populacji krajów cywilizacji zachodniej i 3) wykazują szybką progresję w miarę upływu lat. Badania dotyczące miażdżycy tętnic wieńcowych są mniej kompletne, ale dowodzą, że ten obszar naczyniowy jest mniej podatny na czynniki aterogenne niż aorta brzuszna.

Badania autopsyjne, a także badania na zwierzętach dowodzą, że o powstawaniu i dynamice rozwoju zmian miażdżycowych u ludzi decyduje obecność klasycznych

czynników ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego oraz że wrażliwość na promiażdżycowe działanie cholesterolu (i być może innych czynników ryzyka) jest programowana już w trakcie życia płodowego.

Badania epidemiologiczno-kliniczne ostatnich dziesięcioleci doprowadziły do identyfikacji licznych czynników ryzyka występowania klinicznych manifestacji miażdżycy. Wiadomo, że ryzyko występowania tych chorób można zmniejszyć poprzez redukcję czynników ryzyka, nawet jeżeli działania prewencyjne są wdrażane stosunkowo póź-

no, choćby już po wystąpieniu klinicznych objawów tych chorób. Omawiane w tej pracy dane na temat wczesnego i powszechnego występowania procesu miażdżycowego sugerują potrzebę możliwie wczesnego wdrażania działań prewencyjnych. Dostępne dane sugerują, że skuteczność prewencji pierwotnej w chorobie wieńcowej jest tym większa, im wcześniej zostanie ona wdrożona. Nie dziwi więc pojawiająca się opinia, że prewencja choroby wieńcowej (i innych chorób miażdżycopochodnych) jest w istocie problemem pediatrycznym, a nie jedynie kardiologicznym [26].

PIŚMIENNICTWO

- Enos W.F., Holmes R.H., Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. Preliminary report. *JAMA* 1953; 152: 1090–1093.
- Holman R.I., McGill H.C. Jr, Strong J.P., Geer J.C. The natural history of atherosclerosis. The early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am. J. Pathol.* 1958; 34: 209–235.
- Strong J.P. Landmark perspective: Coronary atherosclerosis in soldiers. A clue to the natural history of atherosclerosis in the young. *JAMA* 1986; 256: 2863–2866.
- Mönckeberg J.G. Über die Atherosklerose der Kombattanten (nach Obductionsbefunden). *Zentralbl Herz Gefässkrankheiten* 1915; 7: 7–10.
- Zinserling W.D. Untersuchungen über Atherosklerose: I. Über die Aortaverfettung bei Kindern. *Virchows. Arch. A.* 1925; 255: 677–705.
- Napoli C., D'Armiento F.P., Mancini F.P. i wsp. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 2680–2690.
- Palinski W., Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J.* 2002; 16: 1348–1360.
- Woollett L.A. Maternal cholesterol in fetal development: transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 1155–1161.
- Napoli C., Witztum J.L., Calara F., de Nigris F., Palinski W. Maternal hypercholesterolemia enhances atherogenesis in normocholesterolemic rabbits, which is inhibited by antioxidant or lipid-lowering intervention during pregnancy: an experimental model of atherogenic mechanisms in human fetuses. *Circ. Res.* 2000; 87: 946–952.
- Napoli C., Glass C.K., Witztum J.L. i wsp. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354: 1234–1241.
- Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. i wsp. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1650–1656.
- Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY Study. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 1291–1298.
- McGill H.C., McMahan C.A., Zieske A.W. i wsp. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000; 102: 374–379.
- Cohen H.W., Sloop G.D. Glucose interaction magnifies atherosclerotic risk from cholesterol. Findings from the PDAY Study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 115–120.
- McGill H.C. Jr, McMahan C.A., Herderick E.E. i wsp. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2712–2718.
- Strong J.P., Malcom G.T., Oalmann M.C., Wissler R.W. The PDAY Study: natural history, risk factors, and pathobiology. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1997; 811: 226–235 (komentarz: 235–237).
- Zieske A.W., Malcom G.T., Strong J.P. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2002; 21: 213–237.
- Zieske A.W., McMahan C.A., McGill H.C. i wsp. Smoking is associated with advanced coronary atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis* 2005; 180: 87–92.
- McGill H.C. Jr, McMahan C.A., Tracy R.E. i wsp. Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis and coronary artery size in young men and women. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 1108–1118.
- McGill H.C. Jr, McMahan C.A., Malcolm G.T. i wsp. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 95–106.
- McGill H.C. Jr, McMahan C.A., Malcolm G.T. i wsp. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 431–440.
- Seckl J.R. Physiologic programming of the fetus. *Clin. Perinatol.* 1998; 25: 939–962.
- Palinski W., D'Armiento F.P., Witztum J.L. i wsp. Maternal hypercholesterolemia and treatment during pregnancy influence the long-term progression of atherosclerosis in offspring of rabbits. *Circ. Res.* 2001; 89: 991–996.
- Napoli C., de Nigris F., Welch J.S. i wsp. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy promotes early atherogenesis in LDL receptor-deficient mice and alters aortic gene expression determined by microarray. *Circulation* 2002; 105: 1360–1367.
- Barker D.J., Clark P.M. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev. Reprod.* 1997; 2: 105–112.
- Van Horn L., Greenland P. Prevention of coronary artery disease is a pediatric problem. *JAMA* 1997; 278: 1779–1780.