

Erik Ingelsson¹, Lisa M. Sullivan², Joanne M. Murabito^{1, 3}, Caroline S. Fox^{1, 4},
Emelia J. Benjamin^{1, 5, 6}, Joseph F. Polak⁷, James B. Meigs⁸, Michelle J. Keyes^{1, 9},
Christopher J. O'Donnell^{1, 10, 11}, Thomas J. Wang^{1, 10}, Ralph B. D'Agostino Sr^{1, 9},
Philip A. Wolf^{1, 12}, Ramachandran S. Vasan^{1, 5, 6}

¹National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Study, Framingham, Massachusetts

²Department of Biostatistics, Boston University, Boston, Massachusetts

³Section of General Internal Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

⁴Division of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

⁵Department of Preventive Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

⁶Cardiology Section, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

⁷New England Medical Center, Tuft's University, Boston, Massachusetts

⁸General Medicine Division, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

⁹Department of Mathematics and Statistics, Boston University, Boston, Massachusetts

¹⁰Cardiology Division, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

¹¹National Heart, Lung, and Blood Institute, Center for Population Studies, Bethesda, Maryland

¹²Departments of Neurology and Preventive Medicine and Epidemiology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Częstość występowania i wartość prognostyczna subklinicznej postaci choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów z zespołem metabolicznym i cukrzycą

Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes* 2007; 56: 1718–1726

STRESZCZENIE

Dostępne dane dotyczące występowania i znaczenia prognostycznego subklinicznej postaci choroby sercowo-naczyniowej (CVD), u pacjentów z zespołem metabolicznym są ograniczone. W prezentowanej pracy zbadano częstość występowania subklinicznej choroby sercowo-naczyniowej u 1945 uczestników próby *Framingham Offspring Study* (śr. wieku 58 lat, 59% uczestników stanowiły kobiety) z wykorzystaniem elektrokardiografii, echokardiografii, ultra-

sonografii tętnic szyjnych, wskaźnika ciśnienia tętniczego kostka–ramię oraz wydalania albumin z moczem. W pracy oceniono w sposób prospektywny częstość występowania subklinicznej choroby sercowo-naczyniowej związanej z zespołem metabolicznym i cukrzycą, w zależności od obecności subklinicznej postaci tego schorzenia lub jej braku. Przekrojowo u 51% z 581 uczestników z zespołem metabolicznym zdiagnozowano subkliniczną formę choroby sercowo-naczyniowej w przynajmniej jednym z badań dodatkowych, co było częstsze niż u chorych bez zespołu metabolicznego [iloraz szans skorygowany pod względem wielu zmiennych 2,06 (95% CI: 1,67–2,55); $p < 0,0001$]. W trakcie dalszej obserwacji klinicznej (śr. 7,2 lat) jawna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa rozwinęła się u 139 pacjentów, 59% tej liczby stanowiły osoby z zespołem metabolicznym (10,2%). Uogólniając, występowanie zespołu metabolicznego było związane ze

Adres do korespondencji: Ramachandran S. Vasan, MD, FACC
Framingham Heart Study, 73 Mount Wayte Ave., Suite 2
Framingham, MA 01702-5803, USA
e-mail: vasan@bu.edu

Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 8–9, 315–329

Copyright © 2007 by *American Diabetes Association*

Tłumaczenie: lek. Paulina Czajka-Francuz

Wydanie polskie: VM Group, Grupa Via Medica

zwiększonym ryzykiem występowania CVD [iloraz ryzyka skorygowany pod względem wielu zmiennych (HR, *hazard ratio*) 1,61 (95% CI: 1,12–2,33)]. U pacjentów z zespołem metabolicznym oraz subkliniczną postacią choroby sercowo-naczyniowej zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia jawnej klinicznie postaci choroby sercowo-naczyniowej [2,67 (1,62–4,41) w porównaniu z chorymi bez zdiagnozowanego zespołu metabolicznego, cukrzycy lub subklinicznej formy choroby sercowo-naczyniowej]. Zaobserwowano także mniejszy związek występowania zespołu metabolicznego z rozwinięciem się choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów bez subklinicznej postaci CVD [HR 1,59 (95% CI: 0,87–2,90)]. Podobne zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów bez subklinicznej postaci CVD obserwowano u chorych na cukrzycę. Występowanie subklinicznej formy CVD stanowiło istotny predyktor rozwinięcia się jawnej klinicznie choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów bez zespołu metabolicznego lub cukrzycy [1,93 (1,15–3,24)]. W niniejszym populacyjnym badaniu osób z zespołem metabolicznym zaobserwowano częstsze występowanie subklinicznej postaci miażdżycy, co prawdopodobnie przyczynia się do wyższego ryzyka wystąpienia jawnej klinicznie postaci CVD związanej z tym schorzeniem.

ABSTRACT

Data are limited regarding prevalence and prognostic significance of subclinical cardiovascular disease (CVD) in individuals with metabolic syndrome. We investigated prevalence of subclinical CVD in 1,945 Framingham Offspring Study participants (mean age 58 years; 59% women) using electrocardiography, echocardiography, carotid ultrasound, ankle-brachial blood pressure, and urinary albumin excretion. We prospectively evaluated the incidence of CVD associated with metabolic syndrome and diabetes according to presence versus absence of subclinical disease. Cross-sectionally, 51% of 581 participants with metabolic syndrome had subclinical disease in at least one test, a frequency higher than individuals without metabolic syndrome [multivariable-adjusted odds ratio 2.06 (95% CI: 1.67–2.55); $p < 0.0001$]. On follow-up (mean 7.2 years), 139 individuals developed overt CVD, including 59 with metabolic syndrome (10.2%). Overall, metabolic syndrome was associated with increased CVD risk [multivariable-adjusted hazards ratio (HR) 1.61 (95% CI: 1.12–2.33)]. Participants with metabolic syndrome and subclinical disease experienced increased risk of overt CVD [2.67 (1.62–4.41) compared with

those without metabolic syndrome, diabetes, or subclinical disease], whereas the association of metabolic syndrome with CVD risk was attenuated in absence of subclinical disease [HR 1.59 (95% CI: 0.87–2.90)]. A similar attenuation of CVD risk in absence of subclinical disease was observed also for diabetes. Subclinical disease was a significant predictor of overt CVD in participants without metabolic syndrome or diabetes [1.93 (1.15–3.24)]. In our community-based sample, individuals with metabolic syndrome have a high prevalence of subclinical atherosclerosis that likely contributes to the increased risk of overt CVD associated with the condition.

Wstęp

Występowanie licznych subklinicznych zmian w naczyniach krwionośnych może być wskaźnikiem uogólnionej postaci miażdżycy [1]. W oparciu o tę teorię pojawiają się doniesienia na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia jawnej postaci choroby sercowo-naczyniowej (CVD, *cardiovascular disease*) u pacjentów z subkliniczną postacią tego schorzenia [2–4] lub powikłaniami narządowymi, co udowodniono dla przerostu lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) [5, 6] czy mikroalbuminurii [7–9]. Uznaje się także powszechnie, że czynniki ryzyka jawnej klinicznie CVD ułatwiają rozwój jej subklinicznej postaci [10].

W tym kontekście zespół metaboliczny jest schorzeniem, które łączy w sobie kilka czynników ryzyka — nadciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna, nietolerancję glukozy oraz dyslipidemię. Podczas gdy definicja i użyteczność kliniczna zespołu metabolicznego wciąż są dyskusyjne [11, 12], panuje zgodność co do faktu, że występowanie tej choroby wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia subklinicznej postaci CVD [13, 14]. Uwzględniając łączne występowanie czynników ryzyka charakteryzujących zespół metaboliczny, jest prawdopodobne, że u chorych z tym schorzeniem występuje subkliniczna postać CVD (w niniejszej pracy określenie to obejmuje zarówno subkliniczną postać miażdżycy, jak i powikłania narządowe). Istnieje także prawdopodobieństwo, że subkliniczna postać CVD przyczynia się do podwyższonego ryzyka wystąpienia jawnej klinicznie postaci tej choroby związanej z występowaniem zespołu metabolicznego. W aktualnym piśmiennictwie brakuje jednak spójnych danych dotyczących tego zagadnienia. Warto zauważyć, że chociaż w kilku badaniach [15–25] udokumentowano zwiększoną częstość występowania subklinicznej postaci CVD u pacjentów z zespołem metabolicznym, w pracach tych nie badano potencjalnego wpływu tej cho-

roby na zmianę ryzyka sercowo-naczyniowego wiążącego się z zespołem metabolicznym. Co więcej, w poprzednich pracach [15–25] oceniających występowanie subklinicznej postaci CVD u pacjentów z zespołem metabolicznym zazwyczaj skupiano się na ocenie tej postaci choroby za pomocą jednej metody diagnostycznej.

W prezentowanej pracy w przekrojowo badanej populacji, w sposób pełny zdiagnozowano częstość występowania subklinicznej postaci CVD u pacjentów z rozpoznaniem zespołem metabolicznym. Ponadto zbadano prospektywnie hipotezę zakładającą, że obecność subklinicznej postaci CVD przyczynia się do zwiększonego ryzyka wystąpienia jawnej choroby sercowo-naczyniowej, wiążącej się z zespołem metabolicznym.

Projekt badania i metody

Projekt i kryteria selekcji do badania *Framingham Offspring Study* opublikowano wcześniej [26]. Do obecnej próby zakwalifikowano pacjentów ($n = 3532$), których poddano 6 cyklom badań (1995–1998); zbierano wywiad, poddawano ich badaniu przedmiotowemu, które obejmowało: pomiar ciśnienia tętniczego, badania antropometryczne, laboratoryjną ocenę czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz testy wykrywające obecność subklinicznej postaci CVD (opis poniżej). Badanie zaaprobowwała komisja rewizyjna *Boston Medical Center*, a wszyscy uczestnicy otrzymali formularze świadomej zgody na udział w próbie.

Uczestników wyłączano z prezentowanego badania z następujących przyczyn: występującej CVD przy pierwszym badaniu ($n = 415$), niedostępnych wyników badania EKG ($n = 6$), niedostępnych rezultatów pomiaru wydalania albuminy z moczem ($n = 460$), braku danych dotyczących ciśnienia tętniczego ($n = 49$), braku lub niewystarczających danych dotyczących USG tętnicy szyjnej ($n = 70$) oraz niedostępności lub niepełnych danych z pomiaru echokardiograficznego masy lewej komory ($n = 587$). Po uwzględnieniu powyższych kryteriów w badaniu uczestniczyło 1945 osób (śr. wieku 58 lat, 59% stanowiły kobiety).

Definicja czynników ryzyka i zespołu metabolicznego

Palenie tytoniu definiowano na podstawie oświadczenia uczestnika, że palił tytoń w ciągu roku poprzedzającego udział w badaniu. Cukrzycę określono jako stężenie glukozy na czczo większe lub równe 126 mg/dl lub stosowanie insuliny bądź do-
ustnych leków hipoglikemizujących [27]. Zespół

metaboliczny definiowano zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami NCEP ATP III [28] jako obecność 3 lub więcej następujących czynników: zwiększonego obwodu bioder (≥ 102 cm dla mężczyzn, ≥ 88 cm dla kobiet), podwyższonego ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe ≥ 130 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 85 mm Hg albo leczenie nadciśnienia), hiperglikemii (glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub leczenie hiperglikemii), hipertriglicydemii (stężenie ≥ 150 mg/dl lub leczenie za pomocą kwasu nikotynowego albo fibratów) lub niskiego stężenia cholesterolu frakcji HDL (< 40 mg/dl u mężczyzn, < 50 mg/dl u kobiet).

Ocena subklinicznej postaci choroby i punktacja

Ocenę subklinicznej postaci choroby naczyniowej i powikłań narządowych oparto na przeglądzie dostępnego piśmiennictwa. Pięć testów użytych do scharakteryzowania występowania subklinicznej postaci choroby przedstawiono w tabeli 1 i opisano w skrócie poniżej. Standardowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram wykonywano u pacjentów w pozycji leżącej. W ocenie elektrokardiograficznych cech LVH użyto zależnych od płci kryteriów Cornella [29]. Wszyscy uczestnicy badania przeszli rutynowe przezklatkowe badanie echokardiograficzne. Pomiar wielkości lewej komory dokonywano w projekcji M za pomocą pomiaru odległości od krawędzi [30]. Frakcję wyrzutową lewej komory oceniali doświadczeni badacze na podstawie wzrokowej analizy kurczliwości lewej komory i ruchu ścian w różnych projekcjach dwuwymiarowych. Pomiarów i analiz obrazów z USG tętnic szyjnych dokonywano za pomocą standardowego protokołu [31]. Obrazowanie przeprowadzano z użyciem głowicy wysokiej rozdzielczości 7,5 MHz dla zobrazowania tętnicy szyjnej wspólnej oraz głowicy o częstotliwości 5,0 MHz (*Toshiba Medical Systems*) w celu zobrazowania zatoki tętnicy szyjnej i tętnicy szyjnej wewnętrznej [32]. Grubość błony wewnętrznej tętnicy (IMT, *intima media thickness*) mierzono na obrazach uzyskanych w czasie rozkurczu w lewej i prawej tętnicy szyjnej na poziomie końcowego odcinka tętnicy szyjnej wspólnej, zatoki tętnicy szyjnej i bliższych 2 cm tętnicy szyjnej wewnętrznej. Maksymalną grubość IMT w każdym miejscu definiowano jako średnią z maksymalnych pomiarów IMT bliższej i dalszej ściany tętnicy. Grubość błony wewnętrznej dla tętnicy szyjnej wewnętrznej definiowano jako średnią z maksymalnych pomiarów IMT w zatoce tętnicy szyjnej oraz w tętnicy szyjnej wewnętrznej po prawej i lewej stronie. Ciśnienie skurczowe kostka–ramię mierzył przeszkolony technik,

Tabela 1. Definicje subklinicznej postaci choroby naczyniowej

Charakterystyka	Definicja składowej subklinicznej choroby naczyniowej	Punkty odjęcia stosowane w subklinicznej postaci choroby naczyniowej użyte w niniejszej pracy
Przerost lewej komory wykryty za pomocą echokardiografii lub elektrokardiografii	Przerost lewej komory zdiagnozowany elektrokardiograficznie za pomocą kryteriów Cornella	Obecność przerostu lewej komory zdiagnozowana elektrokardiograficznie za pomocą kryteriów Cornella lub echokardiograficznie za pomocą skorygowanej pod względem wzrostu masy lewej komory równej lub przekraczającej 80 percentyl właściwy dla danej płci [40]
Przerost lewej komory zdiagnozowany echokardiograficznie	Suma załamka R w odprowadzeniu aVL Al załamka S w odprowadzeniu V3 przekraczająca 2,8 mV u mężczyzn oraz 2,0 mV u kobiet [29]	Masa lewej komory obliczona jako $0,8 [1,04 (IVT + LVEDD + PW)^3 - LVEDD^3] - 0,6$ g [42]. Masa lewej komory była następnie korygowana pod względem wzrostu za pomocą współczynnika masy lewej komory do wzrostu
Dysfunkcja skurczowa lewej komory zdiagnozowana echokardiograficznie	Dysfunkcja skurczowa lewej komory	Skracanie odsetkowe w osi krótkiej lewej komory $< 0,29$ w prezentacji M lub udokumentowanie w prezentacji dwuwymiarowej nieznacznych lub bardziej poważnych dysfunkcji skurczowych w ocenie wzrokowej w wielu prezentacjach (co odpowiada frakcji wyrzutowej $< 50\%$) lub oba kryteria [30]
Nieprawidłowości tętnic szyjnych w badaniu USG	Zwiększona grubość błony środkowej tętnic szyjnych	Wynik złożony z maksymalnego wymiaru grubości błony wewnętrznej tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy szyjnej wewnętrznej IMT uzyskano poprzez uśrednienie tych dwóch pomiarów po standaryzacji (odjęcie średniej i podzielenie przez odchylenie standardowe dla pomiarów) [31]
Bardzo wysoka wartość IMT tętnicy szyjnej wspólnej	Stenoza tętnicy szyjnej $\geq 25\%$	Bardzo wysoka wartość IMT ≥ 1 mm [43]
Miażdżycy tętnic obwodowych	Wskaźnik kostka–ramię $\leq 0,9$	Obecność stenozy tętnicy szyjnej $\geq 25\%$ w tętnicy szyjnej wewnętrznej lub tętnicy szyjnej wspólnej [2]
Dysfunkcja śródbłonna kłębuszków nerkowych	Obecność mikroalbuminurii	Wskaźnik kostka–ramię osiągający wartość 0,9 lub niższą na jednej z kończyn dolnych [2, 33]
		Obecność mikroalbuminurii zgodnie z definicją

IVT (*interventricular septum thickness*) — grubość przegrody międzykomorowej; LV (*left ventricular*) — lewa komora; LVEDD (*left ventricular end-diastolic diameter*) — wymiar późnorozkurczowy lewej komory; LVESD (*left ventricular end-systolic diameter*) — wymiar końcowoskurczowy lewej komory; PW (*posterior left ventricular wall thickness*) — grubość tylnej ściany lewej komory; IMT (*intima media thickness*) — błona wewnętrzna tętnicy

zgodnie ze standardowym protokołem, przy użyciu 8 MHz głowicy doplerowskiej i ultradźwiękowego detektora przepływu (*Parks Medical Electronics, Aloha, OR*), tak jak opisano wcześniej [33]. Mikroalbuminurię oceniano poprzez określenie stosunku albuminy do kreatyniny w pojedynczej próbce moczu. Stężenie albuminy w moczu określano metodą immunoturbidymetryczną (*Tina-Quant Albumin Assay, Roche Diagnostics*), a stężenie kreatyniny w moczu — za pomocą zmodyfikowanej metody Jaffego. Stosunek albuminy do kreatyniny mierzony w pojedynczej próbce moczu w dużym stopniu wiąże się z dobową sekrecją albuminy [7].

Mimo że kilka subklinicznych wskaźników choroby ma ciągły rozkład wartości, zmieniono je na wartości nieciągłe, używając opisywane w doniesieniach progi odcięcia, które sprawdzono w innych badaniach. Takie podejście umożliwiło podział na osoby z obecną i nieobecną subkliniczną postacią choroby [10]. A zatem u uczestników mogły występować nieprawidłowości związane z subkliniczną postacią choroby w dowolnej składowej 1 z 5 testów opisanych w tabeli 1. W ocenie przerostu lewej komory i nieprawidłowości w badaniu USG tętnicy szyjnej obecność jakiegokolwiek nieprawidłowości (2–3 z możliwych, tab. 1) uznawano za wskaźnik subklinicznej postaci choroby. Ponadto dla każdego uczestnika stworzono punktację służącą ocenie subklinicznej postaci choroby w przedziale 0–5 punktów, wyliczaną na podstawie liczby badań z pozytywnym wynikiem (LVH w EKG lub USG, elektrokardiograficzna dysfunkcja skurczowa lewej komory, nieprawidłowości w USG tętnic szyjnych, choroba naczyń obwodowych oceniana na podstawie wskaźnika kostka–ramię i dysfunkcja kłębuszków nerkowych oceniana jako wydalanie albuminy z moczem). Dla uproszczenia przyjęto, że każdy z 5 testów miał taki sam udział w punktacji; jest to podejście analogiczne do wskaźnika oceniającego stopień zaawansowania subklinicznej postaci choroby naczyniowej zaproponowanego przez Kullera i wsp. [10]. Podejście to zakłada, że ryzyko wiążące się z występowaniem nieprawidłowości w którymkolwiek z 5 testów (lub pomiaru subklinicznej postaci choroby definiowanego przez test) jest takie samo. Omówioną strategię analityczną przyjęto dla ułatwienia interpretacji wyników w sposób prosty, lecz sensowny.

Obserwacja pacjentów i wyniki

Wszystkich uczestników badania objęto stałym nadzorem pod względem wystąpienia epizodów choroby sercowo-naczyniowej poprzez okresowe badania w próbie *Framingham Heart Study* oraz 2 razy

do roku między badaniami przeprowadzany uaktualniany wywiad zdrowotny. Trzech doświadczonych badaczy otrzymywało i przeglądało zapisy z wizyt u lekarza i hospitalizacji w celu wykrycia ewentualnych epizodów sercowo-naczyniowych. Oddzielna komisja sprawdzająca, w skład której wchodził lekarz neurolog, rozstrzygała, czy nie występowały epizody mózgowo-naczyniowe, a neurolog niezależnie badał większość uczestników z podejrzeniem udaru.

Wynikiem w tym badaniu był pierwszy jawny epizod choroby sercowo-naczyniowej, definiowany jako złożony wynik choroby wieńcowej (rozpoznany lub nierozpoznany zawał serca, dławica, niewydolność naczyń wieńcowych lub śmierć z powodu choroby naczyń wieńcowych), choroba mózgowo-naczyniowa (udar lub przejściowe ataki ischemiczne), niewydolność serca (wg kryteriów *Framingham*) i chromanie przestankowe. Kryteria diagnostyczne dla tych incydentów opisano w poprzednim badaniu [34]. Obserwacje prowadzono od 6. badania (wartości wyjściowe) aż do 31 grudnia 2005 roku.

Metody statystyczne

Uczestników analizy podzielono na 3 wzajemnie wykluczające się grupy: osoby bez zespołu metabolicznego i cukrzycy (grupa referencyjna), osoby z zespołem metabolicznym, ale bez cukrzycy, i pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą. Chorzy na cukrzycę stanowili grupę do porównań, ponieważ zespół metaboliczny jest czynnikiem ryzyka tej choroby. Ponadto wcześniej sugerowano, że u chorych na cukrzycę częściej występuje subkliniczna postać CVD, co stanowi główny czynnik określający ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie [35].

Najpierw określano częstość występowania subklinicznej postaci CVD w każdej z 3 grup. Ponieważ wiek jest głównym czynnikiem wpływającym na występowanie subklinicznej postaci choroby, określano także częstość występowania tego schorzenia w zależności od płci, w 3 grupach podzielonych w zależności od wieku (< 60 vs. ≥ 60 lat). Następnie przeprowadzono analizę metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej w celu oceny związków między zespołem metabolicznym a cukrzycą związaną z występowaniem subklinicznej postaci choroby (z uwzględnieniem wieku i płci). Dla uczestników badania z zespołem metabolicznym i cukrzycą oraz osób, u których nie zdiagnozowano cukrzycy i zespołu metabolicznego, określono ilorazy szans [i ich 95-procentowe przedziały ufności (CI, *confidence interval*)] dla obecności subklinicznej postaci choroby (≥ 1 punktów) i częstości występowania tego schorzenia u każdego pacjenta. Potem określano war-

tość prognostyczną dla subklinicznej postaci choroby w 3 grupach. Częstość występowania CVD z uwzględnieniem płci i wieku była wyliczana dla trzech grup w całości i po stratyfikacji każdej grupy, w zależności od występowania subklinicznej postaci choroby.

Do oceny ryzyka występowania subklinicznej postaci CVD u uczestników z zespołem metabolicznym i cukrzycą użyto modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa i porównano z grupą referencyjną, którą stanowiły osoby bez zespołu metabolicznego i cukrzycy. Stworzono 2 zbiory modeli [z uwzględnieniem wieku i płci oraz z włączeniem wielu czynników (tylko wiek, płeć, palenie tytoniu i stężenie cholesterolu frakcji LDL dla utrzymania prostoty modelu)] i przeprowadzono kolejno następujące analizy w celu określenia wpływu subklinicznej postaci choroby u osób z zespołem metabolicznym lub cukrzycą:

- bez uwzględnienia subklinicznej postaci CVD;
- z uwzględnieniem modelu punktacji subklinicznej postaci CVD jako zmiennej dychotomicznej [obecna subkliniczna postać choroby (≥ 1 punkt) vs. brak choroby (0 punktów)];
- z uwzględnieniem punktacji określającej subkliniczną postać choroby jako zwykłej zmiennej;
- z podziałem na obecną vs. nieobecną jakąkolwiek postać subklinicznej choroby naczyń.

Zbadano także wpływ modyfikacji poprzez testowanie istotności statystycznej następujących dwustronnych interakcji w modelach wielu zmiennych: występowanie subklinicznej choroby naczyniowej według wieku, płci, obecności zespołu metabolicznego i cukrzycy. Aby ocenić dodatkową przydatność subklinicznej postaci CVD w predykcji ryzyka sercowo-naczyniowego wyliczono statystykę „c” dla modeli A–C. Następnie stworzono punktację dla subklinicznej postaci choroby za pomocą podręcznych testów, takich jak EKG, wskaźnik kostka–ramię i mikroalbuminuria (z punktacją 0–3), a później definowano obecność subklinicznej postaci choroby lub jej nieobecność na podstawie tych testów. Związek między tymi testami mierzącymi subkliniczną postać choroby a jawną postacią CVD badano w kolejnych analizach. Wartości p dla testów dwustronnych poniżej 0,05 uważano za znamienne statystycznie. Wszystkie analizy przeprowadzono za pomocą programu SAS 9.1 (SAS Institute Cary, NC).

Wyniki

Wyjściową charakterystykę pacjentów z 3 badanych grup przedstawiono w tabeli 2. Pacjenci z grup z cukrzycą i zespołem metabolicznym byli starsi, w grupach tych występowała przewaga mężczyzn, a także wyższe wartości ciśnienia tętniczego, glikemii na czczo, triglicerydów. W grupie tej odnotowano niższe stężenia cholesterolu frakcji HDL w porównaniu z grupą referencyjną bez cukrzycy lub bez zespołu metabolicznego (tab. 2).

Subkliniczna postać choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą lub zespołem metabolicznym

Subkliniczna postać choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą lub zespołem metabolicznym

Częstość występowania subklinicznej postaci CVD w 3 grupach przedstawiono w tabeli 2 (dolna połowa). U chorych na cukrzycę lub u osób zespołem metabolicznym częściej stwierdzano występowanie subklinicznej CVD (tab. 2). Częstość jej występowania wzrastała wraz z wiekiem zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn we wszystkich 3 grupach (ryc. 1). W modelach regresji logistycznej skorygowanej pod względem płci i wieku występowanie zespołu metabolicznego oraz cukrzycy było silnie i istotnie związane z obecnością LVH potwierdzonego badaniem EKG i echokardiograficznym, zwiększoną grubością IMT tętnic szyjnych oraz stenozy, a także występowaniem mikroalbuminurii (tab. 3). Występowanie cukrzycy pozytywnie wiązało się z dysfunkcją skurczową lewej komory oraz częstszym występowaniem niskiej wartości wskaźnika kostka–ramię, podczas gdy dla zespołu metabolicznego nie wykazano takiej istotnej zależności. Uogólniając, występowanie zespołu metabolicznego było związane z 2-krotnym wzrostem szans, a obecność cukrzycy z 4-krotnym wzrostem szans stwierdzenia co najmniej 1 nieprawidłowości korelującej z subkliniczną postacią CVD, w porównaniu z pacjentami bez zespołu metabolicznego lub bez cukrzycy.

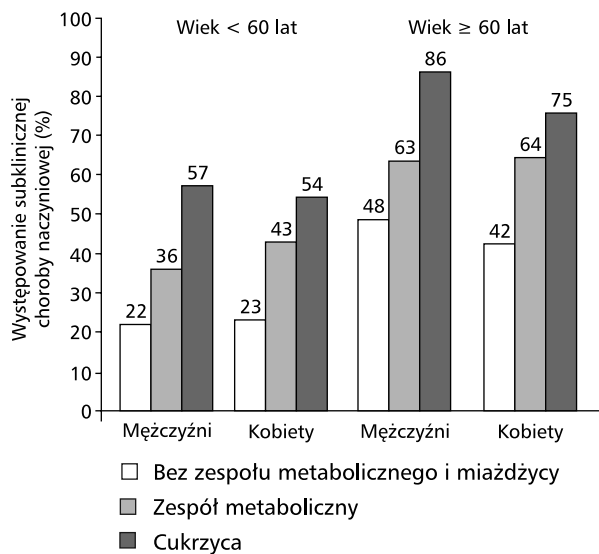
Wartość prognostyczna subklinicznej postaci choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów z cukrzycą lub zespołem metabolicznym

Podczas obserwacji (śr. 7,2 lat; zakres: 0,1–9,0 lat) u 139 z 1945 uczestników badania (7,1%; 46% stanowiły kobiety) stwierdzono wystąpienie pierwszego incydentu klinicznie jawnej CVD, w tym u 59 z 581 pacjentów (10,2%) z zespołem metabolicznym. Częstość występowania CVD skorygowana pod względem płci i wieku wzrastała w 3 grupach, osiągając najwyższą częstość wśród chorych na cukrzycę (tab. 4). Ponadto obecność subklinicznej postaci choroby naczyniowej była związana, zgodnie z przedstawionymi wynikami, z częstszym występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych we wszystkich 3 grupach (tab. 4). U pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem metabolicznym oraz subkliniczną postacią CVD, częstość występowania tego schorzenia była porównywalna z grupą chorych na cukrzycę (obej-

Tabela 2. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badanych grup

Cecha	Grupa referencyjna*	Zespół metaboliczny [†]	Cukrzyca
n	1249	581	115
Dane kliniczne [‡]			
Wiek (lata)	56 ± 9	60 ± 9	62 ± 8
Kobiety (%)	61,7	53,7	48,7
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	122 ± 17	135 ± 18	137 ± 19
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	74 ± 9	79 ± 9	75 ± 10
Podwyższone ciśnienie tętnicze (%) [§]	33,2	79,5	78,3
Całkowite stężenie cholesterolu [mg/dl]	204 ± 37	214 ± 39	201 ± 44
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	125 ± 34	133 ± 33	120 ± 36
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	58 ± 15	44 ± 13	45 ± 15
Niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL (%)	15,3	65,2	55,7
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	103 ± 50	187 ± 101	190 ± 173
Podwyższone stężenie triglicerydów [¶]	11,5	68,0	55,3
Glikemia na czczo [mg/dl]	93 ± 8	102 ± 10	165 ± 53
Nieprawidłowa glikemia na czczo [#]	17,8	60,4	NA
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	25,8 ± 3,8	29,7 ± 4,6	29,4 ± 5,2
Wskaźnik masy ciała ≥ 30 kg/m ² (%)	12,4	39,9	41,7
Zwiększony obwód talii (%) ^{**}	33,7	80,3	74,6
Osoby aktualnie palące tytoń (%)	14,4	14,1	13,0
Subkliniczna postać choroby naczyniowej ^{††}			
Przerost lewej komory zdiagnozowany echokardiograficznie lub elektrokardiograficznie			
Przerost lewej komory zdiagnozowany wg kryteriów Cornella (%)			
	0,64	2,8	4,4
Wskaźnik masy do wzrostu lewej komory (g/m mężczyźni/kobiety)			
	105 ± 21/83 ± 16	115 ± 23/95 ± 21	121 ± 32/98 ± 20
Przerost lewej komory zdiagnozowany echokardiograficznie (%)			
	10,7	25,1	34,8
Dysfunkcja skurczowa lewej komory zdiagnozowana echokardiograficznie			
Skracanie odsetkowe w osi krótkiej lewej komory			
	0,38 ± 0,05	0,37 ± 0,05	0,37 ± 0,06
Dysfunkcja skurczowa lewej komory (%)			
	2,7	3,1	7,0
Nieprawidłowości w obrazie USG tętnic szyjnych			
Wartość IMT tętnic szyjnych (standaryzowana; mężczyźni/kobiety)			
	-0,05 ± 0,26/ /-0,14 ± 0,22	0,05 ± 0,29/ /-0,04 ± 0,25	0,21 ± 0,35/ /0,03 ± 0,29
Podwyższona wartość IMT tętnic szyjnych (%)			
	12,0	24,1	40,9
Niezwyczajnie wysoka wartość IMT tętnicy szyjnej wspólnej (%)			
	1,8	6,7	14,8
Stenoza tętnic szyjnych ≥ 25% (%)			
	9,2	19,8	32,2
Choroba tętnic obwodowych			
Wskaźnik kostka–ramię			
	1,13 ± 0,09	1,13 ± 0,10	1,13 ± 0,13
Wskaźnik kostka–ramię ≤ 0,9 (%)			
	1,0	1,9	4,4
Dysfunkcja śródbłonka kłębuszków nerkowych			
Występowanie mikroalbuminurii (%)			
	6,2	10,8	24,4
Złożone wyniki testów subklinicznej postaci choroby naczyniowej			
≥ 1 (%)			
	29,8	50,8	70,4
≥ 2 (%)			
	5,4	17,6	36,5
≥ 3 (%)			
	0,9	3,4	11,3
Średni wynik			
	0,36 ± 0,62	0,72 ± 0,85	1,20 ± 1,03

Dane przedstawione jako średnie ± odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) lub wartości procentowe; *bez zespołu metabolicznego i cukrzycy; [†]bez cukrzycy; [‡]p < 0,0001 dla wszystkich porównań cech klinicznych pomiędzy grupą z zespołem metabolicznym oraz grupą referencyjną oraz pomiędzy grupą pacjentów z cukrzycą oraz grupą referencyjną w skorygowanych pod względem wieku i płci liniowych (dla wartości średnich) lub logistycznych (dla proporcji) modeli regresji; [§]skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 130 mm Hg, rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 85 mm Hg lub zażywanie leków przeciwnadciśnieniowych; ^{||}< 40 mg/dl u mężczyzn oraz < 50 mg/dl u kobiet; [¶]> 150 mg/dl lub zażywanie leków obniżających stężenie lipidów; [#]≥ 100 mg/dl; ^{**}≥ 102 cm (40 cali) u mężczyzn, 88 cm (35 cali) u kobiet; ^{††}definicje subklinicznej postaci choroby naczyniowej (patrz tab. 1); LV (*left ventricular*) — lewa komora; NA — nie dotyczy



Rycina 1. Występowanie subklinicznych zmian miażdżycowych lub powikłań narządowych u pacjentów bez zespołu metabolicznego i cukrzycy, u chorych z zespołem metabolicznym, ale bez cukrzycy, oraz z cukrzycą, według wieku

mującą pacjentów ze zdiagnozowaną subkliniczną postacią CVD z tą chorobą lub bez niej).

W analizie wielu zmiennych, skorygowanej pod względem płci i wieku, występowanie zespołu metabolicznego i cukrzycy wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia subklinicznej postaci CVD w modelu nieuwzględniającym subklinicznej choroby naczyniowej (tab. 5, model A). W modelach wielu zmiennych, skorygowanych pod względem występowania subklinicznej CVD, związek obecności zespołu metabolicznego i cukrzycy z ryzykiem wystąpienia tego schorzenia był zmniejszony, osiągając granicę istotności statystycznej dla zespołu metabolicznego (tab. 5, model B). Występowanie subklinicznej postaci CVD istotnie wiązało się z 2-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia jawnej choroby sercowo-naczyniowej (w porównaniu z brakiem diagnozy subklinicznej CVD) w tych modelach (tab. 5, model B). Każdy punkt wzrostu w punktacji subklinicznej postaci CVD korelował z 49-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia jawnej CVD w modelu skorygowanej analizie wielu zmiennych (tab. 5, model C). We wspomnianych modelach związek zespołu metabolicznego i cukrzycy z ryzykiem wystąpienia CVD był jeszcze bardziej zmniejszony. Podobnie w modelach stratyfikacji ryzyka, jeśli oceniano obecność subklinicznej postaci CVD lub jej brak (tab. 5, model D), pacjenci z zespołem metabolicznym i cukrzycą, u których zdiagnozowano subkliniczną postać choroby naczyniowej, byli narażeni na, odpowiednio, 2,7- do 4-krotnie wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe w porówna-

niu z grupą chorych bez stwierdzonych zmian subklinicznych, zespołu metabolicznego i cukrzycy (grupa referencyjna). Ponadto obecność subklinicznej postaci CVD była istotnym predyktorem wystąpienia jawnej choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów bez zespołu metabolicznego lub cukrzycy na początku obserwacji. Przeciwnie — pacjenci, u których cukrzycę lub zespół metaboliczny zdiagnozowano na początku badania, lecz nie stwierdzono żadnych subklinicznych zmian naczyniowych, nie byli narażeni na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia jawnej postaci CVD w porównaniu z grupą referencyjną.

Dodatkowe analizy

Żadna z badanych interakcji nie osiągnęła istotności statystycznej ($p > 0,60$ dla wszystkich interakcji), co sugeruje, że związek obecności subklinicznej postaci CVD z wystąpieniem jawnej postaci tego schorzenia nie był modyfikowany przez wiek, płeć lub obecność cukrzycy bądź zespołu metabolicznego.

W całej próbie klinicznej wyniki statystyki „c” dla modeli, które uwzględniały obecność cukrzycy lub zespołu metabolicznego jako współzmiennych, ale nie uwzględniały subklinicznej postaci CVD (model A), wynosiły 0,71 dla modelu skorygowanego pod względem wieku i płci oraz 0,73 dla modelu wielu zmiennych (skorygowanego pod względem stężenia cholesterolu frakcji LDL i palenia tytoniu). Jeśli subkliniczną postać CVD dodano jako zmienną dychotomiczną (model B), wartość statystyki „c” wzrosła do 0,73 dla modelu skorygowanego pod względem wieku i płci oraz do 0,74 dla modelu wielu zmiennych (odpowiednio: $p = 0,03$ oraz $p = 0,12$ dla porównań z modelem nieuwzględniającym subklinicznej postaci CVD). Jeśli dodano subkliniczną postać CVD jako zwykłą zmienną (model C), wartość statystyki „c” wynosiła 0,74 zarówno dla modelu skorygowanego pod względem wieku i płci, jak i modelu wielu zmiennych (odpowiednio: $p = 0,01$ oraz 0,07 dla porównań z modelem nieuwzględniającym subklinicznej postaci CVD).

Wartość statystyki „c” dla modeli uwzględniających subkliniczną postać CVD, ale nieuwzględniających jako współzmiennych zespołu metabolicznego lub cukrzycy, wynosiła 0,73 dla modelu skorygowanego pod względem wieku i płci oraz 0,74 dla modelu wielu zmiennych. Gdy do modeli dodano jako współzmiennie występowanie cukrzycy lub zespołu metabolicznego, wartość statystyki „c” wzrosła do 0,74 dla modelu skorygowanego pod względem płci i wieku oraz do 0,75 dla modelu wielu zmiennych (odpowiednio: $p = 0,14$ oraz $p = 0,21$, dla porów-

Tabela 3. Prawdopodobieństwo wystąpienia subklinicznej choroby naczyniowej u pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem metabolicznym oraz chorych na cukrzycę

Cecha*	Grupa referencyjna (n = 1249) [†]	Zespół metaboliczny (n = 581) [‡] Iloraz szans (95% CI)	p	Cukrzyca (n = 115) Iloraz szans (95% CI)	p
Przerost lewej komory wykryty za pomocą echokardiografii lub elektrokardiografii	Grupa referencyjna	3,79 (1,59–9,02)	0,003	5,91 (1,86–18,84)	0,003
Przerost lewej komory zdiagnozowany elektrokardiograficznie za pomocą kryteriów Cornella	Grupa referencyjna	2,54 (1,95–3,32)	< 0,0001	3,80 (2,46–5,86)	< 0,0001
Przerost lewej komory zdiagnozowany echokardiograficznie	Grupa referencyjna	1,08 (0,60–1,96)	0,79	2,47 (1,09–5,60)	0,03
Dysfunkcja skurczowa lewej komory zdiagnozowana echokardiograficznie	Grupa referencyjna	1,86 (1,42–2,45)	< 0,0001	3,75 (2,41–5,82)	< 0,0001
Nieprawidłowości tętnic szyjnych w badaniu USG	Grupa referencyjna	2,78 (1,62–4,78)	0,0002	5,60 (2,79–11,22)	< 0,0001
Zwiększona grubość błony śródkowej tętnic szyjnych	Grupa referencyjna	1,89 (1,41–2,53)	< 0,0001	3,13 (1,97–4,97)	< 0,0001
Bardzo wysoka wartość IMT tętnicy szyjnej wspólnej	Grupa referencyjna	1,36 (0,60–3,10)	0,47	2,93 (0,99–8,64)	0,05
Stenoza tętnicy szyjnej \geq 25%	Grupa referencyjna	1,64 (1,15–2,34)	0,007	4,16 (2,52–6,84)	< 0,0001
Miażdżyca tętnic obwodowych	Grupa referencyjna	2,06 (1,67–2,55)	< 0,0001	4,33 (2,81–6,68)	< 0,0001
Wskaźnik kostka–ramię \leq 0,9	Grupa referencyjna				
Dysfunkcja śródłonka kłębuszków nerkowych	Grupa referencyjna				
Obecność mikroalbuminurii	Grupa referencyjna				
Złożone wyniki testów subklinicznej postaci choroby naczyniowej	Grupa referencyjna				
Co najmniej jeden	Grupa referencyjna				

Dane przedstawiono jako iloraz szans wystąpienia subklinicznej postaci choroby naczyniowej skorygowany pod względem płci i wieku (95% CI); *definicje cech subklinicznej postaci choroby naczyniowej przedstawiono w tabeli 1; [†]pacjenci bez zespołu metabolicznego i cukrzycy; [‡]pacjenci bez cukrzycy; CI (confidence interval) — przedział ufności

Tabela 4. Wystąpienie jawnej klinicznie postaci choroby sercowo-naczyniowej w ciągu 8 lat obserwacji

Cecha	Liczba incydentów/ /liczba pacjentów zagrożonych	Liczba osobolat zagrożonych wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych	Liczba zdarzeń skorygowanych pod względem płci i wieku
Grupa referencyjna*			
Wszyscy	61/1249	9138	5,90 (3,69–8,03)
Bez subklinicznej choroby naczyniowej	29/877	6506	4,38 (2,32–6,38)
Obecna subkliniczna choroba naczyniowa	32/372	2632	8,30 (4,62–11,78)
Pacjenci z zespołem metabolicznym†			
Wszyscy	59/581	4113	9,82 (6,17–13,26)
Bez subklinicznej choroby naczyniowej	17/286	2085	6,91 (3,02–10,60)
Obecna subkliniczna choroba naczyniowa	42/295	2028	12,33 (7,27–17,05)
Pacjenci z cukrzycą			
Wszyscy	19/115	767	13,74 (6,65–20,10)
Bez subklinicznej choroby naczyniowej	2/34	241	7,52 (0–16,95)
Obecna subkliniczna choroba naczyniowa	17/81	525	16,32 (7,45–24,16)

Dane przedstawione jako wartości procentowe (95% przedział ufności); *bez zespołu metabolicznego i cukrzycy; †bez cukrzycy

nań z modelami nieuwzględniającymi cukrzycy i zespołu metabolicznego).

W analizach wtórnych oceniano zależności między wynikiem oceny zaawansowania subklinicznej postaci CVD określanej z wykorzystaniem podręcznych testów (EKG, wskaźnik kostka–ramię, występowanie mikroalbuminurii) a wystąpieniem jawnej klinicznie choroby sercowo-naczyniowej. Wyniki dla jawnej postaci CVD, skorygowane dla wieku i płci, oceniano w zależności od obecności subklinicznej choroby naczyniowej lub jej braku u chorych na cukrzycę lub u pacjentów bez cukrzycy oraz osób z zespołem metabolicznym bądź bez tego schorzenia [załącznik *on-line* do tab. 1 (<http://dx.doi.org/10.2337/db07-0078>)]; oceniano także zależności między występowaniem subklinicznej postaci CVD a jawną klinicznie postacią (załącznik *on-line* do tab. 2), które były podobne do wartości uzyskanych z wykorzystaniem rozszerzonej definicji subklinicznej choroby naczyniowej. Jednak zależności między wystąpieniem subklinicznej CVD, określanej tylko przy użyciu testów podręcznych, a wystąpieniem jawnej klinicznie choroby sercowo-naczyniowej były nieco słabsze niż relacje określone z wykorzystaniem oryginalnej definicji subklinicznej CVD.

Aby określić potencjalne zafałszowania wyników wiążące się z procesem selekcji, wynikające z wykluczenia z badania uczestników, dla których nie były dostępne dane dotyczące oceny subklinicznej CVD, porównano dane kliniczne oraz ryzyko rozwoju jawnej postaci choroby u pacjentów wykluczonych

z niniejszego badania oraz włączonych do opisanej próby. Grupę pacjentów wykluczonych z badania z powodu braku danych dotyczących oceny subklinicznej postaci CVD stanowiły osoby w starszym wieku, częściej byli to mężczyźni, wyższe były także u nich wartości wskaźnika masy ciała i stężenia triglicerydów (załącznik *on-line* do tab. 3). Jednak częstość występowania jawnej klinicznie postaci CVD u pacjentów wykluczonych z badania z powodu braku danych dotyczących subklinicznej postaci tego schorzenia [wartość skorygowana dla płci i wieku 8,0 (95% CI: 6,4–9,6)] oraz włączonych do próby badawczej [7,0 (5,8–8,2)] nie różniła się istotnie statystycznie ($p = 0,28$).

Dyskusja

Główne wyniki

W prezentowanej pracy można wyróżnić 4 główne grupy wyników. Przede wszystkim w niniejszej próbie klinicznej opartej na danych populacyjnych u ponad połowy pacjentów z zespołem metabolicznym wykryto subkliniczną postać CVD dzięki wdrożeniu wszechstronnej diagnostyki i zastosowaniu panelu powszechnie dostępnych, stosowanych rutynowo testów klinicznych. Występowanie tej postaci CVD wzrastało znacznie z wiekiem, tak że u prawie 2/3 chorych w wieku powyżej 60 lat rozpoznano subkliniczną postać CVD. Ponadto u osób z zespołem metabolicznym i zdiagnozowaną subkliniczną postacią CVD częstość występowania jawnej

Tabela 5. Obecność zdiagnozowanego zespołu metabolicznego, cukrzycy i subklinicznej postaci choroby naczyniowej oraz ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej choroby sercowo-naczyniowej

	Modele skorygowane pod względem płci i wieku		Modele skorygowane pod względem wielu zmiennych*	
	Iloraz ryzyka (95% CI)	p	Iloraz ryzyka (95% CI)	p
Model A: ryzyko sercowo-naczyniowe związane z obecnością zespołu metabolicznego i cukrzycy, nieskorygowane pod względem subklinicznej choroby naczyniowej				
Grupa referencyjna [†]	Grupa referencyjna		Grupa referencyjna	
Pacjenci z zespołem metabolicznym [†]	1,70 (1,19–2,45)	0,004	1,61 (1,12–2,33)	0,01
Chorzy na cukrzycę	2,52 (1,49–4,26)	0,0005	2,37 (1,55–3,60)	0,003
Model B: ryzyko sercowo-naczyniowe związane z obecnością zespołu metabolicznego i cukrzycy, skorygowane pod względem subklinicznej choroby naczyniowej jako zmienna dychotomiczna (obecność subklinicznej choroby naczyniowej co najmniej w jednym obszarze)				
Grupa referencyjna [†]	Grupa referencyjna		Grupa referencyjna	
Pacjenci z zespołem metabolicznym [†]	1,51 (1,05–2,19)	0,03	1,44 (1,00–2,10)	0,05
Chorzy na cukrzycę	2,01 (1,17–3,43)	0,01	1,93 (1,09–3,42)	0,02
Obecna subkliniczna postać choroby naczyniowej	2,09 (1,43–3,06)	< 0,0001	1,90 (1,29–2,79)	0,0012
Model C: ryzyko sercowo-naczyniowe związane z obecnością zespołu metabolicznego i cukrzycy, skorygowane pod względem subklinicznej choroby naczyniowej jako zmienna zwykła (suma obszarów dotkniętych subkliniczną chorobą naczyniową)				
Grupa referencyjna [†]	Grupa referencyjna		Grupa referencyjna	
Pacjenci z zespołem metabolicznym [†]	1,45 (1,00–2,10)	0,05	1,40 (0,96–2,04)	0,08
Chorzy na cukrzycę	1,78 (1,03–3,06)	0,04	1,74 (0,98–3,12)	0,06
Suma obszarów dotkniętych subkliniczną postacią choroby naczyniowej	1,60 (1,34–1,92)	< 0,0001	1,49 (1,23–1,80)	< 0,0001
Model D: ryzyko sercowo-naczyniowe związane z obecnością zespołu metabolicznego i cukrzycy, według obecności lub braku subklinicznej postaci choroby naczyniowej				
Grupa referencyjna (brak subklinicznej postaci choroby naczyniowej) [†]	Grupa referencyjna		Grupa referencyjna	
Grupa referencyjna (obecna subkliniczna postać choroby naczyniowej) [†]	2,10 (1,25–3,51)	0,002	1,93 (1,15–3,24)	0,01
Pacjenci z zespołem metabolicznym (brak subklinicznej postaci choroby naczyniowej) [†]	1,57 (0,86–2,86)	0,14	1,59 (0,87–2,90)	0,13
Pacjenci z zespołem metabolicznym (obecna subkliniczna postać choroby naczyniowej) [†]	3,13 (1,91–5,14)	< 0,0001	2,67 (1,62–4,41)	< 0,0001
Chorzy na cukrzycę (brak subklinicznej postaci choroby naczyniowej)	1,63 (0,39–6,82)	0,51	0,91 (0,12–6,71)	0,93
Chorzy na cukrzycę (obecna subkliniczna postać choroby naczyniowej)	4,33 (2,32–8,07)	< 0,0001	4,01 (2,09–7,66)	< 0,0001

Dane przedstawiono jako proporcjonalny iloraz ryzyka Coxa (95% CI); [†]skorygowane pod względem wieku, płci, stężenia cholesterolu frakcji LDL, palenia tytoniu, do obecnej cukrzycy, zespołu metabolicznego, subklinicznej postaci choroby naczyniowej; [‡]bez zespołu metabolicznego oraz cukrzycy; [§]bez cukrzycy; CI (confidence interval) — przedział ufności

klinicznie postaci choroby sercowo-naczyniowej była porównywalna z częstością jej występowania u chorych na cukrzycę (uważaną za ekwiwalent ryzyka choroby wieńcowej) [36] i wiązała się z ponad 3-krotnie wyższym ryzykiem pacjentów w porównaniu z pacjentami bez zdiagnozowanej subklinicznej postaci choroby naczyniowej, zespołu metabolicznego lub cukrzycy. Poza tym obecność subklinicznej postaci CVD wiązała się z niemal 2-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia jawnej klinicznie choroby sercowo-naczyniowej, nawet u tych pacjentów, u których nie stwierdzono zespołu metabolicznego lub cukrzycy (w porównaniu z pacjentami bez subklinicznej postaci CVD). Ponadto uwzględnienie obecności subklinicznej postaci CVD zmniejszyło związek występowania zespołu metabolicznego i cukrzycy z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ta obserwacja sugeruje istotną rolę wspomnianej postaci CVD w modulowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z obecnością zespołu metabolicznego, rozszerzając wyniki poprzednich prac, w których potwierdzono słuszność tego założenia w przypadku chorych na cukrzycę [35]. Włączenie wyników dotyczących występowania subklinicznej postaci CVD do modeli wielu zmiennych doprowadziło do nieznacznego wzrostu wartości statystyki „c”.

Porównanie z poprzednimi badaniami dotyczącymi występowania subklinicznej postaci choroby naczyniowej u pacjentów z zespołem metabolicznym

Jak wspomniano wcześniej, w kilku pracach udowodniono częstsze występowanie subklinicznej postaci miażdżycy u pacjentów z zespołem metabolicznym [15–25, 35]. Ograniczeniem poprzednio prowadzonych prób było skupienie się na ocenie tylko poszczególnych badań lub powikłań narządowych, takich jak obecność zwiększonej masy lewej komory [24, 25], dysfunkcji lewej komory [25], zwiększonej grubości IMT tętnicy szyjnej [15–20] lub zwiększonego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych [21–23]. W żadnym z poprzednich badań nie zastosowano kilku testów diagnostycznych równocześnie, co pozwoliłoby w sposób pełny scharakteryzować stan zaawansowania subklinicznej postaci CVD związanej z występowaniem zespołu metabolicznego. W jednym z poprzednich badań [37] wykazano, że występowanie zespołu metabolicznego pozwala przewidzieć wystąpienie epizodu niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów z wysokim wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych.

Badacze z *Cardiovascular Health Study* w serii prac nie w pełni docenili znaczenie prognostyczne

subklinicznej postaci CVD u osób w podeszłym wieku, chociaż badania te nie koncentrowały się na zespole metabolicznym [1–4, 35]. Rzeczywiście, w badaniach Kullera i wsp. [10] sformułowano wskaźnik nasilenia subklinicznej postaci CVD, który łączy niski wskaźnik ciśnienia tętniczego ramię–kostka, stenozę tętnic szyjnych, zwiększoną grubość IMT tętnic szyjnych, nieprawidłowości w zapisie EKG, nieprawidłową ruchomość ścian serca lub frakcję wyrzutową stwierdzone w badaniu echokardiograficznym oraz pozytywne odpowiedzi na kwestionariusz Rosa dotyczący dławicy piersiowej lub chromania przestankowego, a bez objawów klinicznych tych schorzeń. Autorzy udowodnili, że indeks subklinicznej postaci CVD jest silnym predyktorem wystąpienia klinicznie jawnej choroby naczyniowej u pacjentów, u których nie stwierdzono wspomnianego schorzenia [2, 3], oraz u chorych na cukrzycę lub u osób z upośledzoną tolerancją glukozy [35]. W niniejszym badaniu zmodyfikowano indeks subklinicznej CVD zaproponowany przez Kullera i wsp. [10] poprzez dodanie 2 dodatkowych badań, których związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym wykazano w wielu pracach (czyli echokardiograficznej oceny przerostu lewej komory [5, 6] — bardziej rozpowszechnionej niż jej odpowiednik w badaniu EKG — oraz mikroalbuminurii [7–9], stanowiącej wskaźnik dysfunkcji śródbłonna i/lub wystąpienia powikłań narządowych). Punkty odcięcia oraz definicje dla składowych wskaźnika nasilenia subklinicznej postaci CVD ustalono przed rozpoczęciem badania, po starannym zapoznaniu się z istniejącymi doniesieniami; celem było uzyskanie skali o wysokiej wartości prognostycznej. W prezentowanej pracy rozszerzono także obserwacje opisane przez Kullera i wsp. [10] dotyczące odwrotnej zależności prognostycznej subklinicznej postaci CVD u chorych z zespołem metabolicznym.

Silne strony i ograniczenia badania

Do silnych stron prezentowanego badania należy zaliczyć wielkość obserwowanej próby — umiarkowaną do dużej, ciągłą obserwację uwzględniającą incydenty sercowo-naczyniowe, zaślepioną pod kątem obecności subklinicznej postaci CVD, rutynowe wykonywanie obszernego panelu badań wykrywających obecność tej postaci choroby naczyniowej, odzwierciedlającej występowanie miażdżycy oraz powikłań narządowych w układzie sercowo-naczyniowym. Należy także uwzględnić kilka ograniczeń niniejszej pracy. Badana populacja była w średnim wieku, w przeważającej części rasy białej, co ogranicza możliwość uogólniania wyników na inne grupy etniczne i wiekowe. Co więcej, nie można było ocenić

roli uwapnienia tętnic wieńcowych jako wskaźnika subklinicznej postaci CVD u pacjentów z zespołem metabolicznym, gdyż nie wykonano odpowiednich testów podczas 6. cyklu badań. Autorzy niniejszej pracy opublikowali także wyniki [38] wskazujące na częstsze występowanie uwapnienia tętnic wieńcowych u chorych na cukrzycę lub osób ze stanem przedcukrzycowym. Ponadto w prezentowanej pracy oceniano wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych łącznie, tak aby zwiększyć moc statystyczną, a nie analizowano poszczególnych zdarzeń tego typu. Tak samo istotny wydaje się być brak analizy względnej wartości prognostycznej poszczególnych elementów składających się na wskaźnik zaawansowania subklinicznej postaci CVD. Już wcześniej zwrócono uwagę na ograniczenie zastosowanego modelu statystycznego, który dla uproszczenia przypisywał jednakowe ryzyko różnym wynikom badań oceniających obecność subklinicznej postaci CVD. W prezentowanym badaniu do panelu testów oceniających zaawansowanie subklinicznej postaci CVD włączono także mikroalbuminurię, chociaż stanowi ona część definicji zespołu metabolicznego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [39]. Było to możliwe, ponieważ autorzy posłużyli się definicją zespołu metabolicznego zaproponowaną przez Narodowy Program ds. Edukacji Cholesterolowej (NCEP, *National Cholesterol Education Program*); powodem było uznanie mikroalbuminurii za wartościowy wskaźnik występowania powikłań narządowych [7–9]. Co więcej, aby uniknąć przeładowania modeli statystycznych z wieloma zmiennymi, wyniki korygowano jedynie pod względem niewielkiej liczby uznawanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, nie uwzględniając czynników ryzyka składających się na definicję zespołu metabolicznego, aktywności fizycznej, przyjmowania leków, takich jak kwas acetylosalicylowy czy beta-blokery, oraz spożycia alkoholu. Podsumowując, wyłączenie z analizy istotnej liczby uczestników badania z powodu braku dostępności wyników badań oceniających subkliniczną postać CVD stanowi niemożliwe do uniknięcia ograniczenie dużych prób epidemiologicznych, związane z wymaganą dostępnością wyników ze wszystkich 5 testów oceniających wspomnianą postać schorzenia. Oznacza to jednak, że przedstawione wyniki powinny być interpretowane ostrożnie oraz że trzeba je potwierdzić w innych próbach klinicznych.

Konsekwencje kliniczne

Ostatnio można było śledzić powszechną dyskusję dotyczącą definicji zespołu metabolicznego

oraz jego przydatności klinicznej [11, 12]. Przedstawione w niniejszej pracy wyniki sugerują, że zespół metaboliczny, definiowany jako grupa czynników ryzyka, wiąże się z dużą częstością występowania subklinicznej postaci CVD. Prezentowane obserwacje sugerują, że występowanie zespołu metabolicznego koreluje z wysokim ryzykiem rozwoju jawnej klinicznie CVD, prawdopodobnie jako następstwa częstego występowania subklinicznej postaci choroby u pacjentów. Rzeczywiście, u osób z zespołem metabolicznym oraz z subkliniczną postacią CVD obserwowano podobną częstość wystąpienia klinicznie jawnej choroby sercowo-naczyniowej jak u chorych na cukrzycę, która jest uznawana za kliniczny ekwiwalent ryzyka choroby wieńcowej [36]. Wynik wskazujący na wysoką częstość występowania subklinicznej postaci CVD u młodszych chorych (< 60 lat) z zespołem metabolicznym podkreśla potrzebę intensywnego leczenia czynników ryzyka u młodych dorosłych oraz potrzebę pierwotnej prewencji. Jest to niezwykle istotne, jeśli uwzględnimy, że subkliniczna postać miażdżycy jest główną przyczyną rozwoju jawnej klinicznie CVD. Wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe związane z obecnością subklinicznej postaci CVD, także u chorych bez zespołu metabolicznego lub cukrzycy, sugeruje, że niższy stopień nasilenia czynników ryzyka niż zdefiniowany w zespole metabolicznym może się wiązać patogenetycznie z rozwojem subklinicznej postaci miażdżycy i jej progresji do postaci choroby jawnej klinicznie.

Stwierdzenie subklinicznej postaci CVD nie wpłynęło istotnie na zróżnicowanie badanych modeli. To odkrycie wskazuje, że wyniki prezentowanej pracy są interesujące przede wszystkim z perspektywy patofizjologicznej. Nie oznacza to, że chory ze stwierdzonym zespołem metabolicznym lub cukrzycą powinni być poddawani wszechstronnej diagnostyce w celu wykrycia subklinicznej postaci CVD. Kliniczną przydatność oceny występowania wspomnianego schorzenia u tych osób należy potwierdzić w dokładnych badaniach, także w innych warunkach klinicznych, zanim zostaną zasugerowane jakiegokolwiek zmiany w obecnie obowiązujących wytycznych [28]. Niezwykle istotna jest także ocena innych wyników testów wykonywanych w niniejszej próbie w dodatkowych pracach, co pozwoli na kalibrację prezentowanego modelu lub ponowną klasyfikację czynników ryzyka choroby wieńcowej.

Wnioski

W niniejszym kohortowym badaniu populacyjnym wykazano, że u chorych z zespołem metabo-

licznym stwierdza się częste występowanie subklinicznej postaci CVD, co prawdopodobnie przyczynia się do podwyższonego ryzyka rozwoju jawnej postaci tego schorzenia, związanej z zespołem metabolicznym.

Podziękowania

Niniejsza praca była finansowana przez *Swedish Heart-Lung Foundation, Swedish Society of Medicine (dla E.I.), National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (kontrakt nr N01-HC-25195, 1R01HL080124, oraz 2K24HL04334 dla R.S.V.)*, a także z nagrody dotyczącej rozwoju zawodowego przyznanej przez *American Diabetes Association (dla J.B.M.)*.

NHLBI nie miał żadnego wpływu na projekt badania, dokonane analizy, oraz opracowanie wstępnej wersji pracy. NHLBI sprawdził wersję przesłaną do druku, ale nie był włączony w decyzję dotyczącą publikacji.

Badanie zostało także wsparte darowizną od czynników używanych do oznaczania mikroalbuminurii od firmy Roche Diagnostics.

Niektóre części niniejszej pracy zostały zaprezentowane jako prezentacje ustne podczas *American Heart Association's 47th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention in association with the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism* w Orlando na Florydzie, w dniach od 28 lutego do 3 marca 2007 roku. Streszczenie prezentacji zostało opublikowane w suplemencie czasopisma „Circulation”.

PIŚMIENICTWO

- Sutton-Tyrrell K., Kuller L.H., Matthews K.A. i wsp. Subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds: an index of atherosclerotic burden evaluated in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2002; 160: 407–416.
- Kuller L.H., Shemanski L., Psaty B.M. i wsp. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 92: 720–726.
- Kuller L.H., Arnold A.M., Psaty B.M. i wsp. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 71–78.
- Psaty B.M., Furberg C.D., Kuller L.H. i wsp. Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1339–1347.
- Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1561–1566.
- Vakili B.A., Okin P.M., Devereux R.B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am. Heart. J.* 2001; 141: 334–341.
- Karalliedde J., Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am. J. Hypertens* 2004; 17: 986–993.
- Árnlov J., Evans J.C., Meigs J.B. i wsp. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969–975.
- Miettinen H., Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27: 2033–2039.
- Kuller L., Borhani N., Furberg C. i wsp. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 139: 1164–1179.
- Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289–2304.
- Reaven G.M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 1237–1247.
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–1428.
- Grundy S.M., Howard B., Smith S. Jr, Eckel R., Redberg R., Bonow R.O. Prevention Conference VI: diabetes and cardiovascular disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 2231–2239.
- Ahluwalia N., Drouet L., Ruidavets J.B. i wsp. Metabolic syndrome is associated with markers of subclinical atherosclerosis in a French population-based sample. *Atherosclerosis* 2006; 186: 345–353.
- Bonora E., Kiechl S., Willeit J. i wsp. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1251–1257.
- Fan A.Z. Metabolic syndrome and progression of atherosclerosis among middle-aged US adults. *J. Atheroscler. Thromb.* 2006; 13: 46–54.
- Hassinen M., Komulainen P., Lakka T.A. i wsp. Metabolic syndrome and the progression of carotid intima-media thickness in elderly women. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 444–449.
- McNeill A.M., Rosamond W.D., Girman C.J. i wsp. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (the ARIC study). *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 1249–1254.
- Tzou W.S., Douglas P.S., Srinivasan S.R. i wsp. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 457–463.
- Hunt M.E., O'Malley P.G., Feuerstein I., Taylor A.J. The relationship between the “metabolic score” and sub-clinical atherosclerosis detected with electron beam computed tomography. *Coron. Artery Dis.* 2003; 14: 317–322.
- Kullo I.J., Cassidy A.E., Peyser P.A., Turner S.T., Sheedy P.F., Bielak L.F. Association between metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic adults. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 1554–1558.
- Wong N.D., Sciammarella M.G., Polk D. i wsp. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1547–1553.
- Burchfiel C.M., Skelton T.N., Andrew M.E. i wsp. Metabolic syndrome and echocardiographic left ventricular mass in blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2005; 112: 819–827.
- Chinali M., Devereux R.B., Howard B.V. i wsp. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 40–44.
- Kannel W.B., Feinleib M., McNamara P.M., Garrison R.J., Castelli W.P. An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham Offspring Study. *Am. J. Epidemiol.* 1979; 110: 281–290.

27. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (supl. 1): 5–20.
28. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. i wsp. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
29. Casale P.N., Devereux R.B., Alonso D.R., Campo E., Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987; 75: 565–572.
30. Vasan R.S., Benjamin E.J., Larson M.G. i wsp. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 288: 1252–1259.
31. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson S.K. Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 14–22.
32. Fox C.S., Cupples L.A., Chazaro I. i wsp. Genomewide linkage analysis for internal carotid artery intimal medial thickness: evidence for linkage to chromosome 12. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74: 253–261.
33. Murabito J.M., Evans J.C., Nieto K., Larson M.G., Levy D., Wilson P.W. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am. Heart J.* 2002; 143: 961–965.
34. Some Risk Factors Related to the Annual Incidence of Cardiovascular Disease and Death in Pooled Repeated Biennial Measurements: Framingham Heart Study: 30 Year Follow-Up. Bethesda, MD, U.S. Department of Health and Human Services, 1987.
35. Kuller L.H., Velentgas P., Barzilay J., Beauchamp N.J., O'Leary D.H., Savage P.J. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 823–829.
36. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
37. Wong N.D., Rozanski A., Gransar H. i wsp. Metabolic syndrome and diabetes are associated with an increased likelihood of inducible myocardial ischemia among patients with subclinical atherosclerosis. *Diabetes Care* 2005; 28: 1445–1450.
38. Meigs J.B., Larson M.G., D'Agostino R.B. i wsp. Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1313–1319.
39. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998; 15: 539–553.
40. Lee D.S., Pencina M.J., Benjamin E.J. i wsp. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 138–147.
41. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. i wsp. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 450–458.
42. Quinones M.A., Pickering E., Alexander J.K. Percentage of shortening of the echocardiographic left ventricular dimension: its use in determining ejection fraction and stroke volume. *Chest* 1978; 74: 59–65.
43. Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.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, 1987–1993. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 146: 483–494.