

Uwarunkowania grubości błony wewnętrzno- -środkowej dużych tętnic obwodowych

Correlates of intima-media thickness in peripheral arteries

Cezary Sosnowski¹, Tomasz Pasierski², Ewa Janeczko-Sosnowska³, Rafał Dąbrowski⁴,
Anna Szulczyk⁴, Lech Leszczyński⁵ i Witold Rużyłło⁴

¹Samodzielna Pracownia Hemodynamiki Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia w Warszawie

²Klinika Kardiologii Szpitala im. PKP w Warszawie Międzylesiu

³Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie

⁴II Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia w Warszawie

⁵Zakład Hemodynamiki Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu

Abstract

Background: Carotid and femoral intima-media complex thickening is considered to be the reflection of atherosclerosis development. The aim of the study was to determine the relationship between common carotid and common femoral intima-media thickness (IMT) and atherosclerosis risk factors.

Material and methods: In 410 patients (73% male), aged 29–75 (mean 55.6 ± 9.7) years with suspected CAD ultrasonic common carotid (CCA) and common femoral arteries (CFA) examination was performed in order to determine the intima-media complex thickness and detect atherosclerotic plaques. We analyzed the relationship between IMT and atherosclerosis risk factors.

Results: We found the positive correlation between common carotid and common femoral intima-media thickness and age ($r = 0.27$, $p < 0.0001$ and $r = 0.1$, $p < 0.06$, respectively), and extracoronary atherosclerotic plaque thickness (CCA: $r = 0.13$, $p < 0.003$, CFA: $r = 0.25$, $p < 0.0001$). Mean common carotid IMT was higher in men compared to women (0.68 ± 0.17 mm vs. 0.64 ± 0.16 mm, $p < 0.05$) and in patients with hypertension (0.70 ± 0.21 mm vs. 0.64 ± 0.17 mm, $p < 0.005$). Mean common femoral IMT was higher in men compared to women (0.78 ± 0.28 vs. 0.68 ± 0.24 mm, $p < 0.0001$), in smokers (0.79 ± 0.28 mm vs. 0.73 ± 0.27 mm, $p < 0.03$), and in patients with hypercholesterolemia (0.86 ± 0.3 mm vs. 0.78 ± 0.27 mm, $p < 0.03$). Higher IMT was found also in patients with atherosclerosis in examined peripheral arteries: left CCA (0.70 ± 0.20 mm vs. 0.63 ± 0.16 mm, $p < 0.003$), right CCA (0.66 ± 0.19 mm vs. 0.61 ± 0.16 mm, $p < 0.03$), left CFA (0.81 ± 0.33 vs. 0.66 ± 0.2 , $p < 0.0001$), and right CFA (0.83 ± 0.38 mm vs. 0.67 ± 0.2 mm, $p = 0.0002$).

Adres do korespondencji: Dr med. Cezary Sosnowski
Samodzielna Pracownia Hemodynamiki
Narodowy Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia
ul. Spartańska 1, 02–637 Warszawa
tel./faks: (0 22) 844 06 18, e-mail: Cezary.7400177@pharmanet.com.pl
Nadesłano: 27.01.2005 r. Przyjęto do druku: 28.02.2005 r.

Praca finansowana w ramach projektu badawczego KBN nr 4 PO 5 B 01811.

Conclusions: *Common carotid and common femoral IMT were significantly higher in patients with extracoronary atherosclerosis. IMT is determined by many systemic and local factors: in carotid arteries predominantly by sex, age and hypertension, in femoral arteries by sex, age, smoking and hypercholesterolemia.* (Folia Cardiol. 2005; 12: 382–393)

atherosclerosis, intima-media thickness, common carotid artery, common femoral artery, cardiovascular risk factors

Wstęp

Przypuszcza się, że pogrubienie błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych i udowych może poprzedzać rozwój miażdżycy [1] lub stanowiąc jej wczesną fazę [2, 3], może także wiązać się występowaniem choroby naczyniowej mózgu [4–8] i choroby wieńcowej [6, 7, 9–12]. Wyniki badań prospektywnych sugerują, że u osób z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej, ale bez objawów klinicznych wraz ze zwiększeniem grubości błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych o 0,1 mm ryzyko wystąpienia w przyszłości zawału serca zwiększa się nawet do 30% [3, 4, 13]. Z innych doniesień wynika, że pogrubienie błony wewnętrznej nie jest spowodowane rozwojem miażdżycy ani też jej nie poprzedza [14, 16, 17].

Celem pracy było ustalenie związku pomiędzy uznanymi czynnikami ryzyka miażdżycy i grubością błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych wspólnych i udowych wspólnych.

Materiał i metody

Badaniami objęto 410 chorych, 300 mężczyzn (73,2%) i 110 kobiet (26,8%), w wieku 29–75 lat, średnio $56,0 \pm 9,5$ roku, zakwalifikowanych do zabiegu koronarografii. Przed przystąpieniem do badania chorzy świadomie wyrazili zgodę na przeprowadzenie poszczególnych procedur. Protokół badania zatwierdziło Prezydium Terenowej Komisji Nadzoru nad Dokonywaniem Badań na Ludziach przy Instytucie Kardiologii w Warszawie.

Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

U każdego chorego za pomocą sondy ultradźwiękowej 7,5 Mhz Hewlett Packard uwidoczniono podłużnie obie tętnice szyjne wspólne oraz obie tętnice udowe wspólne. Podczas badania tętnic szyjnych chory leżał na wznak, z szyją odchyłoną do tyłu. Tętnice udowe badano również u pacjentów pozostających w pozycji leżącej, z lekko obrócić kończyną dolną w stawie biodrowym na zewnątrz. Oceniano

Tabela 1. Wybrane parametry kliniczne i biochemiczne charakteryzujące badaną grupę

Table 1. Characteristics of the studied population

	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
Wiek [lata]	55,5 ± 9,7	57,2 ± 9,0	55,9 ± 9,5
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	27,3 ± 3,3	27,6 ± 4,4	27,4 ± 3,6
Cholesterol [mg/dl]	209,8 ± 40,4	212,7 ± 42,2	210,6 ± 40,9
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	42,5 ± 11,6	48,6 ± 12,8	44,0 ± 12,2
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	131,7 ± 35,5	136,3 ± 38,1	133,0 ± 36,2
Triglicerydy [mg/dl]	172,7 ± 98,1	146,2 ± 64,5	165,5 ± 90,9
Ciśnienie tętnicze skurczowe [mm Hg]	130,4 ± 18,7	128,4 ± 18,5	129,9 ± 18,7
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe [mm Hg]	80,1 ± 10,9	79,0 ± 11,5	79,8 ± 11,0
Obciążenie rodzinne	17,5%	26,5%	19,9%
Cukrzyca	10,7%	5,8%	9,4%
Przebyty zawał serca	61,3%	42,7%	56,3%
Nadciśnienie tętnicze	47,3%	47,3%	47,3%
Palenie tytoniu	37,4%	28,2%	34,9%
Palenie tytoniu w przeszłości	42,7%	27,2%	38,5%

końcowe 15-milimetrowe odcinki tętnic szyjnych wspólnych i około 15-milimetrowe odcinki tętnic udowych wspólnych, tuż poniżej więzadła pachwinowego. Czas obrazowania każdego z naczyń wynosił co najmniej 5 cykli serca. Badanie ultrasonograficzne wraz z zapisem EKG rejestrowano na taśmie magnetycznej przy użyciu magnetowidu Super-VHS Panasonic i analizowano za pomocą programu komputerowego Image-Pro Plus zainstalowanego w komputerze PC. Błonę wewnątrz-środkową oceniano, używając konwencji zweryfikowanej histopatologicznie przez Pignoli i wsp. [18], w której grubość błony wewnątrz-środkowej odpowiada grubości pierwszej warstwy hipoechogenicznej ściany dalszej. Pomiaru tej grubości dokonywano na obrazie zatrzymanym w momencie rozpoczęcia zespołu QRS, w prezentacji B. Wykorzystując propozycję Wikstranda i Wendelhaga [19] w ścianie dalszej tętnicy szyjnej wspólnej na długości 10 mm poniżej opuszki, a w tętnicach udowych wspólnych tuż poniżej więzadła pachwinowego, obrysowywano bliższą krawędź pierwszej linii (jasnej) oraz bliższą krawędź drugiej linii echogenicznej i wyliczano średnią odległość pomiędzy wyrysowanymi liniami.

Analiza statystyczna

W analizie statystycznej badano związki wszystkich zebranych wyników z grubością błony

wewnątrz-środkowej tętnic szyjnych wspólnych i udowych wspólnych. W analizie statystycznej wykorzystano analizę korelacji, gdy badane czynniki miały naturę ilościową oraz test *t*-Studenta i Wilcoxon, jeśli czynnik miał naturę jakościową (np. współobecność nadciśnienia tętniczego, bóle charakterystyczne itp.), a badane zmienne miały naturę ilościową. Wyniki dla czynników ilościowych prezentowano, podając minimalne, maksymalne i średnie arytmetyczne oraz odchylenia standardowe lub mediany i kwartyle. Wszystkich obliczeń dokonano, używając programu SAS.

Wyniki

Grubość błony wewnątrz-środkowej tętnicy szyjnej wspólnej prawej wynosiła średnio $0,65 \pm 0,19$ mm, u mężczyzn — $0,66 \pm 0,19$ mm, u kobiet — $0,64 \pm 0,18$ mm (NS), a tętnicy szyjnej lewej — $0,69 \pm 0,20$ mm, $0,70 \pm 0,20$ mm u mężczyzn i $0,65 \pm 0,19$ mm u kobiet ($p < 0,05$). Współczynnik wzajemnej korelacji grubości błon wewnątrz-środkowych w obu tętnicach szyjnych wspólnych wynosił 0,51 ($p < 0,0001$). Zmienne pozostające w istotnym związku z grubością błony wewnątrz-środkowej w tętnicach szyjnych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Współczynniki korelacji grubości błon wewnątrz-środkowych (IMT) tętnic szyjnych wspólnych
Table 2. Correlation index of common carotid intima-media thickness (IMT)

	Grubość IMT tętnicy szyjnej wspólnej					
	Lewej		Prawej		Obu	
	r	p	r	p	r	p
Wiek	0,21	< 0,0001	0,27	< 0,0001	0,27	< 0,0001
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	0,01	NS	0,11	0,04	0,06	NS
Ciśnienie tętna	0,14	0,004	0,06	NS	0,12	0,01
Średnica tętnicy szyjnej lewej	0,26	< 0,0001	0,27	< 0,0001	0,30	< 0,0001
Średnica tętnicy szyjnej prawej	0,29	< 0,0001	0,29	< 0,0001	0,34	< 0,0001
IMT tętnicy udowej wspólnej lewej	0,18	0,0005	0,24	< 0,0001	0,25	< 0,0001
IMT tętnicy udowej wspólnej prawej	0,20	0,0002	0,22	< 0,0001	0,24	< 0,0001
IMT tętnic udowych	0,21	0,0001	0,26	< 0,0001	0,27	< 0,0001
Średnica tętnicy udowej lewej	0,10	0,04	0,11	0,02	0,12	0,02
Średnica tętnicy udowej prawej	0,12	0,02	0,12	0,02	0,14	0,007
Grubość blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej lewej	0,15	0,002	0,06	NS	0,12	0,01
Grubość blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej prawej	0,16	0,001	0,10	0,05	0,14	0,004
Grubość blaszki miażdżycowej w tętnicy udowej prawej	0,15	0,002	0,10	0,04	0,15	0,003

Tabela 3. Współczynniki korelacji grubości błon wewnętrzno-środkowych (IMT) tętnic udowych wspólnych
Table 3. Correlation index of common femoral intima-media thickness (IMT)

	Grubość IMT tętnicy udowej wspólnej					
	Lewej		Prawej		Obu	
	r	p	r	p	r	p
Wiek [lata]	0,05	0,2907	0,13	0,0141	0,10	0,0666
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	-0,10	0,0495	-0,11	0,0403	-0,13	0,0164
Ciśnienie tętnicze skurczowe [mm Hg]	0,07	0,1744	0,12	0,0197	0,12	0,0246
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe [mm Hg]	0,11	0,0322	0,08	0,1088	0,13	0,0175
Średnica tętnicy szyjnej lewej	0,10	0,0442	0,07	0,1717	0,10	0,0493
IMT tętnicy szyjnej lewej	0,18	0,0005	0,20	0,0002	0,21	0,0001
IMT tętnicy szyjnej prawej	0,24	< 0,0001	0,22	< 0,0001	0,26	< 0,0001
Średnica tętnicy udowej lewej	0,17	0,0010	0,08	0,1138	0,15	0,0047
Średnica tętnicy udowej prawej	0,15	0,0056	0,13	0,0094	0,19	0,0004
Grubość blaszki miażdżycowej w tętnicy udowej lewej	0,29	< 0,0001	0,16	0,0026	0,25	< 0,0001
Grubość blaszki miażdżycowej w tętnicy udowej prawej	0,12	0,0178	0,33	< 0,0001	0,25	< 0,0001

Grubość błony wewnętrzno-środkowej prawej tętnicy udowej wspólnej wynosiła $0,80 \pm 0,35$ mm, a lewej — $0,78 \pm 0,32$ mm. W obu tętnicach udowych wspólnych była ona istotnie statystycznie grubsza u mężczyzn niż u kobiet, odpowiednio $0,80 \pm 0,35$ mm i $0,68 \pm 0,27$ mm ($p < 0,05$) oraz $0,78 \pm 0,32$ mm i $0,69 \pm 0,27$ mm ($p < 0,05$). Zmienne pozostające w istotnym związku z grubością błony wewnętrzno-środkowej tętnic udowych wspólnych przedstawiono w tabeli 3.

Nadciśnienie tętnicze

U niemal połowy chorych stwierdzono także nadciśnienie tętnicze. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym byli średnio o 3 lata starsi niż osoby bez nadciśnienia ($57,2 \pm 9,2$ roku i $54,5 \pm 9,9$ roku, $p < 0,005$), wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) był u nich wyższy ($28,0 \pm 3,8$ kg/m², $26,6 \pm 3,2$ kg/m², $p < 0,005$), wyższe były także wartości systemowego ciśnienia skurczowego ($134,9 \pm 20,0$ mm Hg i $124,7 \pm 16,2$ mm Hg, $p < 0,001$) i rozkurczowego ($82,5 \pm 11,5$ mm Hg i $77,1 \pm 10,5$ mm Hg, $p < 0,001$) oraz większa amplituda ($52,4 \pm 13,6$ mm Hg i $47,5 \pm 12,3$ mm Hg, $p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących stężenia cholesterolu całkowitego, jego frakcji oraz triglicerydów w osoczu krwi żyłnej.

Grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych wspólnych i udowych wspólnych w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego przedstawiono na rycinie 1.

Hipercholesterolemia

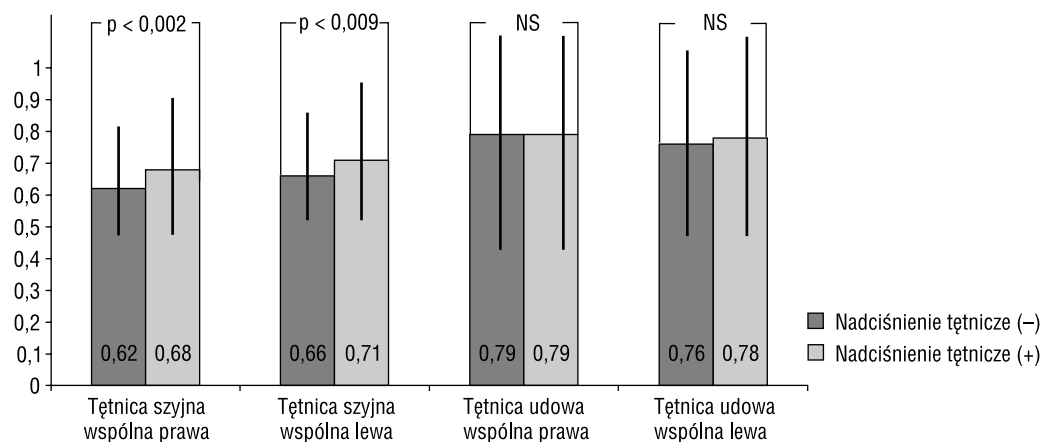
Hipercholesterolemię (LDL > 130 mg/dl) stwierdzono u 195 (47,6%) chorych. U osób z zaburzeniami gospodarki lipidowej średnie wartości dotyczące wieku, BMI i ciśnienia tętniczego były porównywalne. Grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych wspólnych i udowych wspólnych w zależności od obecności hipercholesterolemii przedstawiono na rycinie 2.

Palenie tytoniu

Przewlekły nikotynizm stwierdzono u 282 (68,8%) chorych, częściej u mężczyzn niż u kobiet (75% i 51,8%, $p < 0,04$). Osoby palące aktualnie lub w przeszłości były młodsze od niepalących ($54,7 \pm 8,7$ roku i $59,3 \pm 8,2$ roku, $p < 0,0001$), zanotowano u nich również wyższe stężenie triglicerydów w osoczu krwi żyłnej [170 (111–202) mg/dl i $121,8$ (103–187) mg/dl, $p < 0,04$]. Grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych wspólnych i udowych wspólnych w zależności od faktu palenia przez pacjenta tytoniu przedstawiono na rycinie 3.

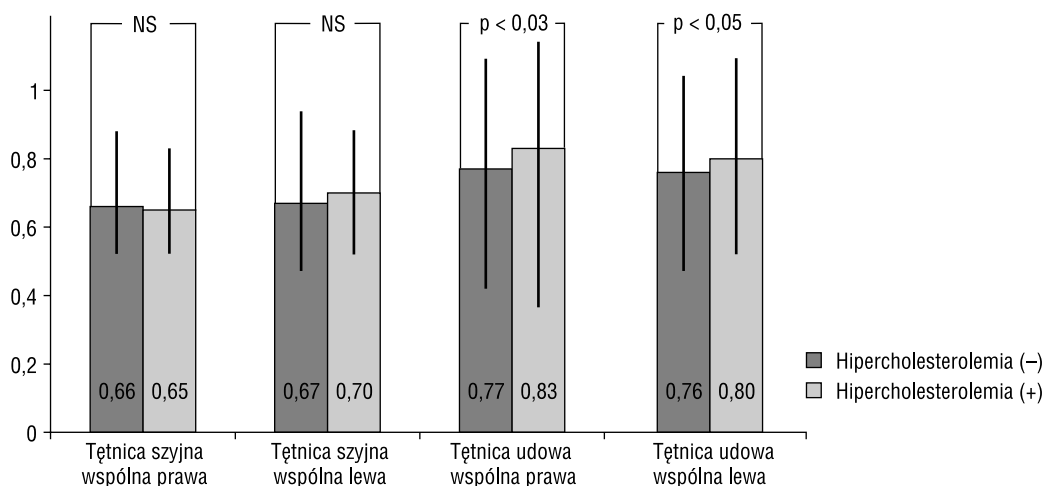
Cukrzyca

Chorzy na cukrzycę stanowili 10,4% grupy badanej. Byli oni starsi ($61,0 \pm 7,8$ roku i $55,3 \pm 9,6$ roku, $p < 0,0007$), mieli statystycznie znacznie większą nadwagę (BMI odpowiednio: $28,5 \pm 3,4$ kg/m² i $27,2 \pm 3,6$ kg/m², $p < 0,003$), stwierdzono u nich wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego ($141 \pm 22,7$ mm Hg i $128,8 \pm 17,8$ mm Hg,



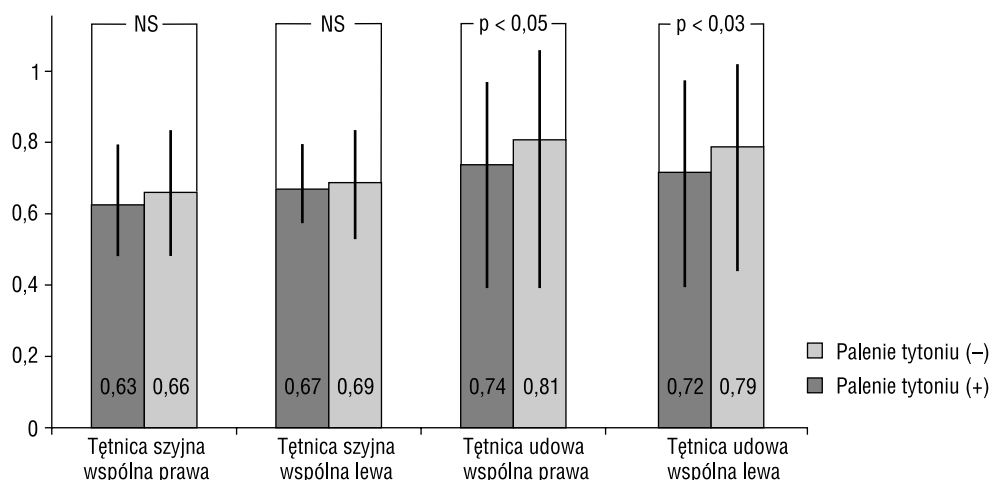
Rycina 1. Grubość błon wewnętrzno-środkowych tętnic szyjnych wspólnych i tętnic udowych wspólnych w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego

Figure 1. Common carotid and common femoral intima-media thickness according to hypertension



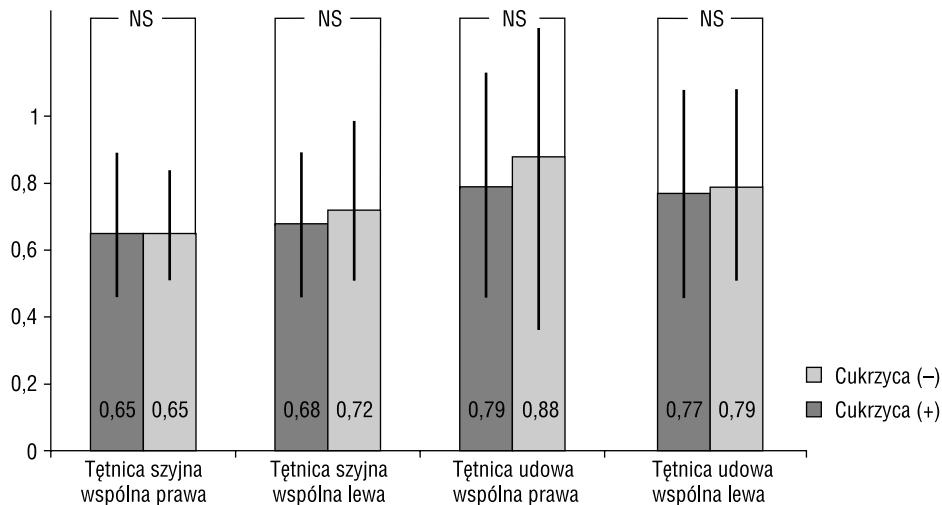
Rycina 2. Grubość błon wewnętrzno-środkowych tętnic szyjnych wspólnych i tętnic udowych wspólnych w zależności od obecności hipercholesterolemii

Figure 2. Common carotid and common femoral intima-media thickness according to hypercholesterolemia



Rycina 3. Grubość błon wewnętrzno-środkowych tętnic szyjnych wspólnych i tętnic udowych wspólnych w zależności od palenia tytoniu w wywiadzie

Figure 3 Common carotid and common femoral intima-media thickness according to smoking status



Rycina 4. Grubość błon wewnętrzno-środkowych tętnic szyjnych wspólnych i tętnic udowych wspólnych w zależności od obecności cukrzycy

Figure 4. Common carotid and common femoral intima-media thickness according to diabetes mellitus

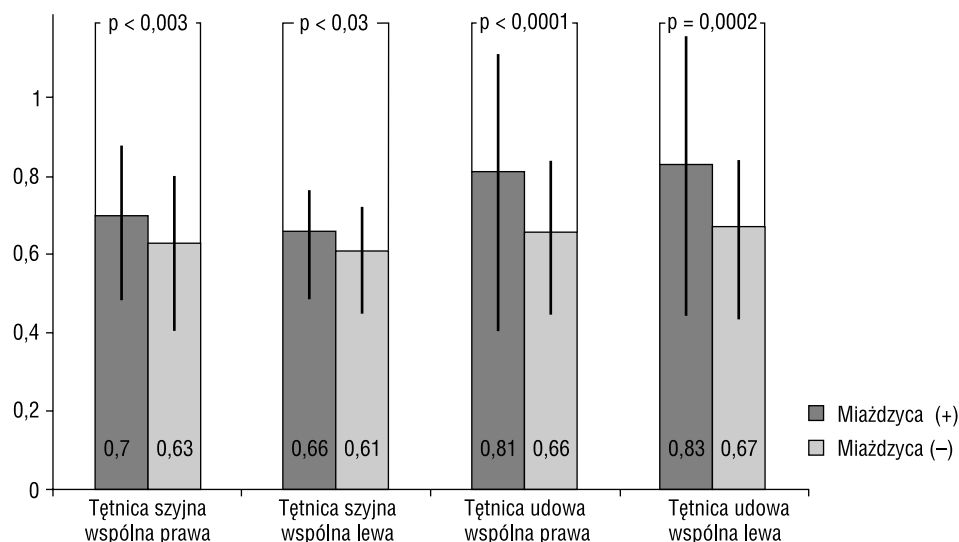
$p = 0,0001$), wyższe wartości ciśnienia tętna ($58,7 \pm 17,3$ mm Hg i $49,2 \pm 12,4$ mm Hg, $p < 0,0001$) i wyższe stężenia triglicerydów w osoczu krwi żyłnej [158 (128 – 214) mg/dl i 143 (107 – 194) mg/dl, $p < 0,05$] niż u osób bez cukrzycy. Grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych wspólnych i udowych wspólnych w zależności od współistnienia cukrzycy przedstawiono na rycinie 4.

Miażdżycza tętnic obwodowych

Błazki miażdżycowe wykryto w tętnicach szyjnych u 52,1% badanych (u 53,3% mężczyzn i u 49,1% kobiet, NS), w tętnicach udowych u 68% pacjentów (u 73,3% mężczyzn i u 55,5% kobiet, $p < 0,0006$). Co najmniej jedną blaszkę miażdżycową w jednej z badanych tętnic obwodowych odnotowano u 79,5% osób. Chorzy z miażdżycą tętnic obwodowych byli starsi ($56,6 \pm 9,1$ roku i $53,6 \pm 10,7$ roku, $p < 0,02$), stwierdzono u nich wyższe ciśnienie tętna ($51,0 \pm 13,3$ mm Hg i $46,5 \pm 12,7$ mm Hg, $p < 0,005$), wyższe stężenia cholesterolu całkowitego ($213,3 \pm 41,7$ mg/dl i $199,8 \pm 35,5$ mg/dl, $p < 0,003$), cholesterolu frakcji LDL ($135,4 \pm 37,3$ mg/dl i $123,5 \pm 30,1$ mg/dl, $p < 0,003$) i triglicerydów [$148,8$ ($114,5$ – 200) mg/dl i $129,0$ ($95,0$ – $188,0$) mg/dl, $p < 0,04$] oraz niższe stężenie cholesterolu frakcji HDL ($42,9 \pm 11,4$ mg/dl i $48,8 \pm 14,0$ mg/dl, $p < 0,0001$) w osoczu krwi żyłnej. Grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych wspólnych i udowych wspólnych w zależności od obecności blaszek miażdżycowych w tętnicach obwodowych przedstawiono na rycinie 5.

Dyskusja

W tętnicach błona wewnętrzna jest bardzo cienka (ok. 0,02 mm) [3] i dlatego też w badaniu ultrasonograficznym nie można odgraniczyć błony wewnętrznej od środkowej. Zatem rejestrowane zgrubienie błony wewnętrzno-środkowej odzwierciedla pogrubienie ograniczone do błony wewnętrznej, środkowej lub obu jednocześnie. Na pogrubienie błony wewnętrznej mogą wpływać: niespecyficzne zgrubienie związane z wiekiem oraz wczesne (I–III) stadia rozwoju miażdżycy, które na wiele lat mogą poprzedzać objawiające się klinicznie zmiany miażdżycowe. O ile zwiększenie grubości błony wewnętrznej może bezpośrednio wskazywać na miażdżycę, to przyczyną zwiększania grubości błony środkowej prawdopodobnie są inne procesy. Może to być fizjologiczna odpowiedź adaptacyjna na zmiany obciążeń mechanicznych, takich jak: naprężenie rozciągające, naprężenie ścinające, przepływ krwi i wielkość światła tętnicy [4, 20, 21]. Zmiany w naprężeniu ścinającym, a w konsekwencji w świetle tętnicy, dla utrzymania stałego napięcia ściany mogą powodować zmiany w grubości błony wewnętrzno-środkowej. Zwiększenie naprężenia ścinającego wyzwała ze ściany naczyniowej NO, który działając rozkurczowo na mięśnie gładkie, prowadzi do zwiększenia światła tętnicy. Światło tętnicy może się zwiększać również w wyniku wzrostu wartości ciśnienia transmuralnego, na przykład na skutek zwiększenia wartości ciśnienia tętniczego. Pogrubienie błony środkowej może być mechanizmem chroniącym



Rycina 5. Grubość błon wewnętrzno-środkowych tętnic szyjnych wspólnych i tętnic udowych wspólnych w zależności od obecności miażdżycy obwodowej

Figure 5. Common carotid and common femoral intima-media thickness according to peripheral atherosclerosis

ścianę tętnicy przed rozerwaniem, wynikającym ze zwiększonego naprężenia [22]. Wyniki badań autorów niniejszej pracy zdają się potwierdzać tę hipotezę w zakresie tętnic szyjnych wspólnych, w których błona wewnętrzno-środkowa jest istotnie grubsza u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Wyniki badań własnych wskazują, że grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic udowych wspólnych we wszystkich grupach była istotnie większa u mężczyzn niż u kobiet, co zgadza się z nielicznymi doniesieniami innych autorów [23–25]. Grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych wspólnych korelowała z wiekiem, płcią męską i otyłością. Inni autorzy także wykazali, że grubość błony środkowo-wewnętrznej tętnic szyjnych wspólnych zależy od płci i zwiększa się wraz ze starzeniem się organizmu o około 0,01 mm/rok [26–30]. Dane te sugerują, że pogrubianie błony wewnętrzno-środkowej można interpretować jako zmiany strukturalne zależne od wieku, zachodzące w ścianie tętnicy, spowodowane na przykład zmniejszaniem się zawartości elastyny i wzrostem ilości kolagenu [21]. W prezentowanym badaniu wykazano, że błona wewnętrzno-środkowa tętnic szyjnych wspólnych była istotnie grubsza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niż u osób, u których wartości ciśnienia były prawidłowe. Wydaje się, że nadciśnienie tętnicze jest najsilniejszym czynnikiem wpływającym na pogrubienie ścian tętnic szyjnych wspólnych. W badanej grupie nie stwierdzono związku pomiędzy grubością błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych i aktualnymi wartościami

ciśnienia systemowego, natomiast odnotowano korelację z wartością ciśnienia fali tętna. U podłoża wysokich wartości ciśnienia tętna leżą przewlekłe procesy zachodzące w ścianie tętnic, związane m.in. z obecnością nadciśnienia tętniczego. Zatem należy wnioskować, że pogrubianie się błony wewnętrzno-środkowej jest wyrazem tych procesów lub odpowiedzią na nie. Podobne wnioski sformułowali Zanchetti i wsp. [31, 32] na podstawie wyników badania *European Lacidipine Study on Atherosclerosis* (ELSA). Tanaka i wsp. [33] wykazali także większy związek przerostu ścian tętnic z wysokimi wartościami ciśnienia obwodowego niż z wiekiem. Uważają oni, że cykliczne wyższe wartości ciśnienia w świetle tętnicy stymulują rozrost komórek mięśni gładkich i syntezę macierzy pozakomórkowej w jej ścianie.

W wielu badaniach wykazano, że grubość błony wewnętrzno-środkowej w tętnicach szyjnych jest większa u osób palących tytoń, niezależnie od współistnienia innych uchwytanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy [26, 27, 30, 34–36]. W badanej grupie u osób palących stwierdzono grubszą o 0,3 mm błonę wewnętrzno-środkową niż u osób niepalących, ale różnice nie były istotne statystycznie. Wydaje się, że może to wynikać ze stosunkowo małego udziału w badaniu osób niepalących. Nie można też wykluczyć, że ta niewielka różnica może wynikać z maskowania przez inny, silniejszy czynnik ryzyka w badanej populacji, np. nadciśnienie tętnicze, ponieważ wśród 102 osób niepalących, aż u 65 badanych (ok. 64%) występowało nadciśnienie

tętnicze, które było istotnym czynnikiem związanym z pogrubianiem się błon wewnętrzno-środkowych w tętnicach szyjnych wspólnych. Wśród pacjentów znaczny odsetek stanowiły osoby, które zaprzestały palenia tytoniu przed laty, zwykle z powodów zdrowotnych i w związku z faktem, że pogrubianie się błony wewnętrzno-środkowej może być procesem odwracalnym, nie można również wykluczyć, że po zaprzestaniu palenia u tych osób przerost błony wewnętrzno-środkowej mógł się cofnąć. Również Handa i wsp. [28] nie wykazali korelacji pomiędzy grubością błony wewnętrzno-środkowej i paleniem tytoniu i także zwrócili uwagę na maskujący wpływ nadciśnienia tętniczego.

Wyniki badań autorów niniejszej pracy częściowo są niezgodne z wcześniejszymi doniesieniami innych autorów wskazujących na istotną rolę hipercholesterolemii w procesie pogrubiania się błony wewnętrzno-środkowej w tętnicach szyjnych [26, 27, 35, 37–40]. Może to wynikać z faktu, że w niniejszym badaniu u 173 osób (42,2%) z wcześniej rozpoznanymi zaburzeniami gospodarki lipidowej stosowano leki hipolipemizujące, a wartości stężeń poszczególnych frakcji lipidowych zmodyfikowano w trakcie farmakoterapii istotnie zmniejszającej progresję pogrubiania błony wewnętrzno-środkowej [41–43]. Wykazano jedynie, że cholesterol frakcji HDL może działać ochronnie, gdyż jego wyższe stężenia zapobiegają pogrubianiu się błony wewnętrzno-środkowej w tętnicach szyjnych wspólnych. Podobne wyniki uzyskali inni badacze [36, 44]. Salonen i Salonen [23] oraz Salonen i wsp. [42], badając wpływ leczenia farmakologicznego hipercholesterolemii na grubość błony wewnętrzno-środkowych tętnic szyjnych i udowych, stwierdzili, że dynamika procesów jest większa w tętnicach szyjnych niż w tętnicach udowych.

Wyniki badań autopsyjnych wykazały, że miażdżycy rozwija się niejednakowo w różnych tętnicach, a nawet odcinkach tych samych tętnic [45]. Występuje częściej w okolicach rozgałęzień naczyń i ich krzywizn [46], co sugeruje, że czynniki lokalne i miejscowy rodzaj przepływu krwi wpływają na jej rozwój. Prawidłowe czynniki hemodynamiczne mogą wywierać większy wpływ na rozwój zmian miażdżycowych w tętnicy szyjnej niż udowej [47]. Dlatego też, oceniając uszkodzenia miażdżycowe niespowodowane czynnikami hemodynamicznymi, korzystniejsze może być badanie tętnic udowych [48]. Grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic udowych wspólnych w porównaniu z tętnicami szyjnymi słabiej korelowała z wiekiem i płcią. U pacjentów palących tytoń błona wewnętrzno-środkowa była grubsza niż u osób niepalących. Wyniki te po-

twierdzono także w nielicznych doniesieniach innych autorów [3, 49]. Wykazano również istotną korelację grubości błony wewnętrzno-środkowej tętnicy udowej z wartościami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ale nie stwierdzono związku z BMI, nadciśnieniem tętniczym ani z ciśnieniem tętna. Grubość błon wewnętrzno-środkowych w tętnicach udowych wspólnych w grupie ogółem istotnie nie korelowała ze stężeniem cholesterolu całkowitego w osoczu krwi żyłnej i stężeniem cholesterolu frakcji LDL, ale wykazywała ujemną korelację ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL ($r = -0.13$; $p < 0,02$), co potwierdzają wyniki badania *Kuopio Atherosclerosis Prevention Study* (KAPS) [42]. Wyniki badań własnych wskazują także, że grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic udowych istotnie korelowała z grubością błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych wspólnych ($r = 0,34$; $p < 0,0001$). Identyczny współczynnik korelacji stwierdzili Salonen i Salonen [23]. Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że pogrubianie się ścian tętnic jest procesem uogólnionym, zależnym od wielu czynników systemowych.

Wyniki badań własnych wskazują na istnienie istotnej zależności pomiędzy grubością błony wewnętrzno-środkowej i średnicą tętnic oraz między występowaniem i zaawansowaniem blaszek miażdżycowych i średnicą tętnic, co jest zgodne z doniesieniami innych autorów [50, 51–53]. Zwiększenie średnicy tętnicy może powodować pogrubienie błony wewnętrzno-środkowej i/lub być odpowiedzią na rozwój blaszek miażdżycowych. Proces ten określa się mianem dodatniej przebudowy — potwierdzają to badania anatomopatologiczne [15, 54]. Głagov i wsp. [15] stwierdzili ścisłą zależność pomiędzy światłem tętnic wieńcowych i wielkością powierzchni blaszki miażdżycowej. Wraz ze wzrostem wielkości blaszki miażdżycowej w odcinkach tętnic zwężonych poniżej 20% zwiększał się wymiar światła naczynia, ale przy zwężeniach przekraczających 40% wymiar ten zmniejszał się. W badaniu *Rotterdam* [22] zwiększanie zewnętrznych i wewnętrznych wymiarów tętnic szyjnych skorelowane z grubością błony wewnętrzno-środkowej obserwowano do wartości 1,0–1,1 mm, a powyżej tych wartości wymiary średnic zmniejszały się. Wyniki badań własnych wskazują, że pogrubianiu się błon wewnętrzno-środkowych w tętnicach udowych wspólnych, podobnie jak w tętnicach szyjnych, towarzyszyło zjawisko przebudowy, jednak korelacja pomiędzy grubością błony wewnętrzno-środkowej w tętnicach udowych wspólnych i ich średnicą była wyraźnie mniejsza niż stwierdzona w tętnicach szyjnych wspólnych. Zwiększanie wymiarów tętnic u osób

z miażdżycą interpretuje się zwykle jako przerost wyrównawczy, którego celem jest utrzymanie światła tętnicy na niezmiennym poziomie, mimo rozwoju miażdżycy. Najistotniejszymi czynnikami determinującymi adaptacyjną przebudowę ściany tętnicy (w odpowiedzi na zmiany hemodynamiczne) są: naprężenie ścinające i rozciągające. Naprężenie ścinające wynika z gradientu prędkości przepływu krwi w pobliżu ściany tętnicy, które usiłuje przemieszczać śródbłonek zgodnie z kierunkiem przepływu. Bezpośrednio zależy ono od lepkości i przepływu krwi oraz od średnicy światła. Duże zmiany w przepływie krwi powodują zmiany naprężenia ścinającego. Zmiany średnicy światła zależne od prawidłowego śródbłonka (wytwarza on działający rozszerzająco na naczynia NO) mogą przywrócić naprężenie ścinające do prawidłowych wartości, chyba że zostanie ustalona równowaga na nowym poziomie [16]. Naprężenie rozciągające jest siłą, która działa poprzez ścianę tętnicy w kierunku prostym do przekroju podłużnego, a największą jego składową jest ciśnienie wewnątrz światła. Naprężenie rozciągające może się znacznie zmieniać, ale średnie jego wartości utrzymują się na stałym poziomie poprzez zmiany ciśnienia tętniczego oraz światła i grubości ściany tętnicy. Zmiany adaptacyjne w świetle tętnicy odgrywają podstawową rolę w wyrównywaniu naprężenia ścinającego i w utrzymaniu go na niezmiennym poziomie, ale w określonych warunkach mogą prowadzić do zmiany w grubości błony wewnętrzno-środkowej [16, 21]. Naprężenie ścinające i rozciągające utrzymuje się na stałych poziomach [15, 16], a zmiany wielkości światła mogą powodować niemiażdżycowe zmiany adaptacyjne w błonie wewnętrzno-środkowej. Inne czynniki, takie jak wiek i nadciśnienie tętnicze, poprzez procesy związane z degeneracją tkanki łącznej, wydają się także odgrywać pewną rolę. Ponadto nierówności powierzchni (blaszki miażdżycowe) powodują lokal-

ny spadek naprężenia ścinającego, co z kolei stymuluje proliferację komórek śródbłonka. Niemiażdżycowe pogrubianie się błony wewnętrzno-środkowej prowadzi do wypełnienia ubytków w powierzchni lub narastania nierówności w świetle tętnicy oraz do zwiększonego przepływu. Jeżeli prawidłowe naprężenie styczne nie zostanie przywrócone, proliferacja komórek śródbłonka postępuje i może doprowadzić do zwężenia światła. Przy założeniu, że u części badanych pogrubianie błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych nie było spowodowane procesem miażdżycowym, nie powinna dziwić mała korelacja pomiędzy grubością błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych i występowaniem oraz zaawansowaniem choroby wieńcowej. Inni autorzy [55] obserwowali graniczny związek pomiędzy początkowo rozsianym pogrubieniem błony wewnętrzno-środkowej i późniejszym rozwojem blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych, który malał po zredukowaniu czynników ryzyka.

Przedstawione wyniki badań wskazują na złożoność procesu pogrubiania się błon wewnętrznej i/lub środkowej w poszczególnych tętnicach i jego zależności od wielu czynników. Być może w przyszłości kontrolowane badania kliniczne, badania molekularne, genetyczne itp. pozwolą zrozumieć jego rolę oraz mechanizmy działania.

Wnioski

Grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych i udowych jest istotnie większa u osób z miażdżycą tętnic obwodowych i zależy ona od wielu czynników systemowych i miejscowych. W przypadku tętnic szyjnych zależy ona przede wszystkim od wieku, płci i nadciśnienia tętniczego, a w przypadku tętnic udowych wspólnych — od wieku, płci, palenia tytoniu oraz stężenia cholesterolu frakcji LDL i HDL w osoczu krwi żyłnej.

Streszczenie

Wstęp: *Pogrubienie błony wewnętrzno-środkowej (IMT) tętnic szyjnych — rzadziej — udowych uważa się za równoważne z rozwojem miażdżycy. Celem pracy była ocena powiązań pomiędzy grubością IMT tętnic szyjnych wspólnych oraz tętnic udowych wspólnych a uznanymi czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy.*

Materiał i metody: *U 410 kolejnych chorych (73% mężczyzn) w wieku 29–75 lat (średnio 55,6 ± 9,7 roku), przyjętych do szpitala w celu przeprowadzenia koronarografii uzupełniającej postępowanie diagnostyczne w kierunku choroby wieńcowej wykonano badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych wspólnych oraz udowych wspólnych. W każdej tętnicy oceniono IMT ściany dalszej. Przeanalizowano związki IMT poszczególnych tętnic z uznanymi czynnikami miażdżycy.*

Wyniki: Grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych wspólnych i udowych wspólnych korelowała z wiekiem (odpowiednio $r = 0,27$, $p < 0,0001$ i $r = 0,1$, $p < 0,06$) i grubością blaszek miażdżycowych wykrywanych w tętnicach obwodowych (tętnice szyjne: $r = 0,13$, $p < 0,003$, tętnice udowe: $r = 0,25$, $p < 0,0001$). Średnie wartości grubości błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych wspólnych były wyższe — u mężczyzn (mężczyźni: $0,68 \pm 0,17$ mm, kobiety: $0,64 \pm 0,16$ mm, $p < 0,05$) i u osób z nadciśnieniem tętniczym ($0,70 \pm 0,21$ mm i $0,64 \pm 0,17$ mm, $p < 0,005$), zaś tętnic udowych wspólnych — u mężczyzn (mężczyźni: $0,78 \pm 0,28$ i kobiety: $0,68 \pm 0,24$ mm, $p < 0,0001$), u osób z hipercholesterolemią ($0,86 \pm 0,3$ mm i $0,78 \pm 0,27$ mm, $p < 0,03$) i u palaczy tytoniu ($0,79 \pm 0,28$ mm i $0,73 \pm 0,27$ mm, $p < 0,03$). Grubsze błony wewnętrzno-środkowe odnotowano również u chorych z miażdżycą badanych tętnic obwodowych: tętnicy szyjnej wspólnej lewej ($0,70 \pm 0,20$ mm i $0,63 \pm 0,16$ mm, $p < 0,003$), tętnicy szyjnej wspólnej prawej ($0,66 \pm 0,19$ mm i $0,61 \pm 0,16$ mm, $p < 0,03$), tętnicy udowej wspólnej lewej ($0,81 \pm 0,33$ i $0,66 \pm 0,2$, $p < 0,0001$) i tętnicy udowej wspólnej prawej ($0,83 \pm 0,38$ mm i $0,67 \pm 0,2$ mm, $p = 0,0002$).

Wnioski: Grubość błony wewnętrzno-środkowej tętnic szyjnych i udowych jest istotnie większa u osób z miażdżycą tętnic obwodowych. Wpływa na to wiele czynników systemowych i miejscowych. W przypadku tętnic szyjnych zależy ona przede wszystkim od płci, wieku i nadciśnienia tętniczego, a w przypadku tętnic udowych wspólnych — od płci, wieku, palenia tytoniu oraz stężenia cholesterolu frakcji LDL i HDL w osoczu krwi żyłnej. (Folia Cardiol. 2005; 12: 382–393)

miażdżycy, grubość błony wewnętrzno-środkowej, tętnica szyjna wspólna, tętnica udowa wspólna, czynniki ryzyka

Piśmiennictwo

- Hijmering M.L., Bots M.L., Stroes E.S.G., Morrison P., Rabelink T.J. Non-invasive evaluation of vascular function. Eur. Heart J. Suppl. 1999; 1 (supl. M): M18–M26.
- Pignoly P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986; 74: 1399–1406.
- Salonen J.T., Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. Circulation 1993; 87 (supl. II): II56–II65.
- Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hofman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. Circulation 1997; 96: 1432–1437.
- Burke G., Evans G.W., Riley W.A. i wsp. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke 1995; 26: 386–391.
- 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. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 14–22.
- O’Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. i wsp. Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly? Stroke 1996; 27: 224–231.
- Roederer G.O., Langlois Y.E., Jager K.A. i wsp. The natural history of carotid arterial disease in asymptomatic patients with cervical bruits. Stroke 1984; 15: 605–613.
- Lekakis J.P., Papamichael C.M., Cimponeriu A.T. i wsp. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. Am. J. Cardiol. 2000; 85: 949–952.
- Megnien J.L., Simon A., Gariépy J. i wsp. Preclinical changes of extracoronary arterial structures as indicators of coronary atherosclerosis in men. J. Hypertens. 1998; 16: 157–163.
- Pasiński T., Sosnowski C., Szulczyk A., Leszczyński L., Rewicki M. Czy ocena zmian miażdżycowych w tętnicach obwodowych może odegrać rolę w rozpoznawaniu choroby wieńcowej? Pol. Arch. Med. Wew. 2004; 61: 21–25.
- Kablak-Ziembicka A., Tracz W., Przewłocki T., Pieniążek P., Sokołowski A., Koniecznyńska M. Association of increased carotid intima-media thickness

- with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004; 90: 1286–1290.
13. van der Meer I.M., Bots M.L., Hofman A. i wsp. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 2004; 109: 1089–1094.
 14. Adams M.R., Nakagome A., Keech A. i wsp. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary disease. *Circulation*. 1995; 92: 2127–2134.
 15. Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K., Stankunavicius R., Kolettis G.J. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1371–1375.
 16. Glagov S., Zarins C., Giddens D.P., Ku D.N. Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988; 112: 1018–1031.
 17. Glagov S., Zarins C., Masawa N. i wsp. Mechanical functional role of non-atherosclerotic intimal thickening. *Frontier Med. Biol. Engng.* 1993; 5: 37–43.
 18. Pignoli P. Ultrasound B mode imaging for arterial wall thickness measurement. *Atheroscler. Rev.* 1984; 12: 177–184.
 19. Wikstrand J., Wendelhag I. Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter. *J. Int. Med.* 1994; 236: 555–559.
 20. Bots M.L., Hofman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 1885–1891.
 21. Sary H.C., Blankenhorn D.H., Chandler A.B. i wsp. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992; 85: 391–405.
 22. 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.
 23. Salonen J.T., Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolemic men. *J. Int. Med.* 1994; 236: 561–566.
 24. Sass C., Herbeth B., Chapet O., Siest G., Visvikis S., Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents, and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1593–1602.
 25. Wendelhag I., Wiklund O., Wikstrand J. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasound assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 1404–1411.
 26. Blankenhorn D.H., Hodis H.N. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 177–192.
 27. Bonithon-Kopp C., Touboul P.-J., Berr C. i wsp. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 310–316.
 28. de Groot E., Zwinderman A.H., van der Steen A.F. i wsp. Variance components analysis of carotid and femoral intima-media thickness measurements. REGRESS Study Group, Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands, Utrecht, The Netherlands. *Regression Growth Evaluation Statin Study. Ultrasound. Med. Biol.* 1998; 24: 825–832.
 29. Howard G., Sharrett A.R., Heiss G. i wsp. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993; 24: 1297–1304.
 30. Salonen R., Salonen J.T. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in Eastern Finnish men. *J. Intern. Med.* 1991; 229: 225–231.
 31. Zanchetti A. Carotid artery wall alterations as intermediate end points. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 595–607.
 32. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig 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.
 33. Tanaka H., Dinunno F.A., Monahan K.D., DeSouza C.A., Seals D.R. Carotid artery wall hypertrophy with age is related to local systolic blood pressure in healthy men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 82–87.
 34. van der Berkmortel F.W.P.J., Smilde T.J., Wollersheim H. i wsp. Intima-media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis* 2000; 150: 397–401.
 35. Salonen R., Salonen J.T. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33–40.
 36. Winbeck K., Kukla C., Poppert H. i wsp. Elevated C-reactive protein is associated with an increase intima to media thickness of the common carotid artery. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13: 57–63.
 37. Davis P.H., Dawson J.D., Riley W.A., Lauer R.M. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood

- through middle age. The Muscatine study. *Circulation* 2001; 104: 2815–1819.
38. Espeland M.A., Hoen H., Byington R., Howard G., Riley W.A., Furberg C.D. Spatial distribution of carotid intimal-medial thickness as measured by B-mode ultrasonography. *Stroke* 1994; 25: 1812–1819.
 39. Heiss G., Sharrett A.R., Barnes R. i wsp. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors i the ARIC study. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 134: 250–256.
 40. Muiesan M.L., Pasini G., Salvetti M. i wsp. Cardiac and vascular structural changes: Prevalence and relation to ambulatory blood pressure in a middle-aged general population in northern Italy: The Vobarno study. *Hypertension* 1996; 27: 1046–1052.
 41. 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 walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1561–1567.
 42. Salonen R., Nyyssönen K., Porkkala E. i wsp. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758–1764.
 43. Wendelhag I., Wiklund O., Wikstrand. On quantifying plaque size and intima-media thickness in carotid and femoral arteries: comments on results from a prospective ultrasound study in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 843–850.
 44. Poredoš P., Orehek M., Tratnik E. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology* 1999; 50: 201–208.
 45. Solberg L.A., McGarry P.A., Moossy J. i wsp. Severity of atherosclerosis in cerebral arteries, coronary arteries, and aortas. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1968; 149: 956–973.
 46. Solberg L.A., Eggen D.A. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation* 1971; 43: 711–724.
 47. Schwartz C.J., Valente A.J., Sprague E.A., Kelley J.L., Nerem R.M. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin. Cardiol.* 1991; 14: 1–16.
 48. Benetos A., Laurent S., Hoeks A.P., Boutouyrie P.H., Safar M.E. Arterial alterations with aging and high blood pressure: a noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 90–97.
 49. Garipey J., Salomon J., Denerié 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. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 584–590.
 50. Bonithon-Kopp C., Touboul P.J., Berr C. i wsp. Factors of carotid arterial enlargement in a population aged 59 to 71 years. The EVA Study. *Stroke* 1996; 27: 654–660.
 51. Crouse J.R., Goldbourt U., Evans GT. i wsp. Arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. In vivo quantification of carotid arterial enlargement. The ARIC investigators. *Stroke* 1994; 25: 1354–1359.
 52. Jensen-Urstad K., Jensen-Urstad M., Johansson J. Carotid artery diameter correlates with risk factors for cardiovascular disease in population of 55-year-old subjects. *Stroke* 1999; 30: 1572–1576.
 53. Steinke W., Els T., Hennerici M. Compensatory carotid artery dilatation in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2578–2581.
 54. Zarins C.K., Weisenberg E., Kolettis G., Stankunavicius R., Glagov S. Differential enlargement of artery segments in response to enlarging atherosclerotic plaques. *J. Vasc. Surg.* 1988; 7: 386–394.
 55. Bonithon-Kopp C., Jouven X., Taquet A. i wsp. Early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged French women. A follow-up study. *Stroke* 1993; 24: 1837–1843.