



OCENA RYZYKA ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH Z UWZGLĘDNIENIEM POMIARÓW KOMPLEKSU BŁONY WEWNĘTRZNEJ I ŚRODKOWEJ TĘTNIC SZYJNYCH

Anna Kabłak-Ziembicka, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

*Andrzej Sokołowski, Centrum Onkologii – Oddział w Krakowie, Uniwersytet Ekonomiczny
w Krakowie, StatSoft Polska*

Wstęp

Obecnie w Polsce 87% kobiet oraz 69% mężczyzn dożywa 65 roku życia i odpowiednio 54% oraz 29% - 80 roku życia [1]. Po 65 roku życia zaledwie 14% kobiet oraz 21% mężczyzn jest nadal czynnych zawodowo [1].

Główną przyczyną zaistniałej sytuacji jest bardzo wysoka chorobowość i śmiertelność z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych i chorób układu krążenia, które zajmują pierwsze miejsce wśród przyczyn zgonów, trwałego kalectwa, niesprawności oraz niezdolności do pracy, zdecydowanie wyprzedzając chorobowość i umieralność z powodu chorób nowotworowych i urazów [2,3]. Zgony sercowo-naczyniowe stanowią blisko połowę wszystkich zgonów w Europie [3].

Według danych epidemiologicznych na początku XXI wieku w Polsce corocznie umiera około 350-400 tys. osób, przy czym prawie połowę stanowią zgony z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego [3,4]. Wśród najczęstszych przyczyn zgonów sercowo-naczyniowych wymienia się miażdżycę i jej kliniczne konsekwencje (chorobę wieńcową, zawał serca, udar mózgu), jak również nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca, a ich częstość zdecydowanie wzrasta wraz z wiekiem. Wobec wydłużania się średniej życia i starzenia się społeczeństw coraz częściej rozpoznaje się wielonarządowe zaawansowane zmiany miażdżycowe [5,6].

Charakterystyka częstości incydentów sercowo-naczyniowych w poszczególnych obszarach tętniczych

Klinicznie zaawansowana miażdżyca może przejawiać się m.in. poprzez występowanie dolegliwości stenokardialnych, zawał serca, zaburzenia neurologiczne z przedniego i tylnego kręgu unaczynienia mózgu, demencję, chromanie wysiłkowe lub spoczynkowe oraz



niewydolność nerek. Udowodniono, że oczekiwana długość życia jest krótsza o średnio 7 lat wśród chorych ze stabilną dusznicą bolesną lub chromaniem przestankowym, o 9 lat po przebytych zawale mięśnia sercowego, o 12 lat u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu [7]. Oczekiwana długość życia u pacjenta zarówno po udarze niedokrwiennym mózgu, jak i zawale serca, jest średnio o 16 lat krótsza w porównaniu do średniej przeżycia populacji [7].

Choroba niedokrwienna serca, będąca skutkiem miażdżycy tętnic wieńcowych, jest schorzeniem najczęściej występującym w społeczeństwach Europy i Stanów Zjednoczonych [2,3]. Rocznie ostry zespół wieńcowy rozpoznaje się u około 100-150 tysięcy osób w Polsce [8]. Na każdego chorego z ostrym zespołem wieńcowym przypada 10 chorych ze stabilną CAD, co stanowi około 1,5 miliona osób w Polsce [3,8]. Dzięki wprowadzonym na szeroką skalę programom prewencji w Polsce zapadalność na CAD zmniejsza się wśród mężczyzn, ale nadal pozostaje wysoka u kobiet [3]. Wśród potencjalnych przyczyn takiego zjawiska wymienia się m.in.: wzrastającą liczbę kobiet pracujących na ekspozowanych, odpowiedzialnych stanowiskach, wysoki poziom stresu, częstsze niż dawniej palenie papierosów wśród kobiet, stosowanie antykoncepcji, późne macierzyństwo i wczesną menopauzę [9].

Drugą przyczynę umieralności z powodu chorób układu krążenia stanowi udar mózgu [1-4,10]. Corocznie na udar mózgu spowodowany miażdżycą tętnic szyjnych i kręgowych zapada około 10-12 tysięcy chorych w Polsce [10]. Choć tylko 20-30% udarów niedokrwiennych mózgu jest spowodowanych miażdżycowym zwężeniem tętnic szyjnych lub kręgowych, to aż 80% tych zwężeń zostaje ujawniona dopiero w czasie udaru niedokrwiennego mózgu [11]. Ryzyko ponownego udaru wynosi 10-12% w ciągu 1 roku od incydentu, oraz 30-40% w ciągu 5 lat [12]. Wśród osób powyżej 65 roku życia częstość zwężenia tętnicy szyjnej powyżej 50% wynosi 2-4%, jednak wyraźnie zwiększa się w populacji obciążonej licznymi czynnikami ryzyka miażdżycy lub z miażdżycą w innych obszarach tętnicznych [13].

Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej prowadzi do rozwoju opornego nadciśnienia tętniczego i postępującej niewydolności nerek. Jego częstość występowania ocenia się na 0,1-1% w populacji, a wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym na 2-5% [14,15]. Obecność zwężenia pogarsza przebieg choroby wieńcowej, zwiększając częstość zawałów serca, konieczność rewaskularyzacji wieńcowej i śmiertelność [16]. Stwierdzono, że zwężenie tętnicy nerkowej jest czynnikiem ryzyka zgonu niezależnym od wartości ciśnienia tętniczego [16].

Miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych jest schorzeniem manifestującym się klinicznie chromaniem wysiłkowym lub/i spoczynkowym kończyn dolnych, zanikiem mięśni wtórnym do niedokrwienia, a w bardzo zaawansowanych stadiach również powstawaniem owrzodzeń i martwicą skóry [17]. Główną przyczyną umieralności tych chorych nie jest niedokrwienie kończyny, ale zawał serca oraz udar mózgu, których ryzyko jest 2-4-krotnie wyższe niż wśród chorych bez miażdżycy tętnic kończyn dolnych [18], Wskaźnikiem zaawansowania oraz przeżywalności jest wskaźnik kostka-ramię: ABI (*ankle brachial index*) [18]. Prawidłowo wartość ABI wynosi 0,9-1,2. Przyjmuje się, że wartości ABI < 0,9



są ekwiwalentem obecności zwężeń $\geq 50\%$ w zakresie tętnic kończyn dolnych [17,18]. Wartości $ABI \leq 0,4$ wskazują na ciężkie niedokrwienie kończyny dolnej, a 10-letnie przeżycie tych chorych nie przekracza 30%, co jest przede wszystkim spowodowane incydentami wieńcowymi i udarowymi [17,18].

U znacznego odsetka chorych zaawansowane zmiany miażdżycowe nie ograniczają się do jednego obszaru tętniczego, ale występują w kilku obszarach jednocześnie. Ocenia się, że co trzeci chory z objawową chorobą wieńcową ma współistniejące zwężenia przekraczające 50% redukcji światła w innej pozawieńcowej lokalizacji: w tętnicach szyjnych, nerkowych i/lub tętnicach kończyn dolnych [5,6].

Według własnych danych przeżycie chorych wolne od zdarzeń sercowo-naczyniowych istotnie zmniejsza się wraz ze wzrostem zaawansowania miażdżycy [19]. W obserwacji 2-letniej średnie przeżycie wolne od zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosło 91%, 82%, 73% oraz 49% wśród chorych z 1, 2-, 3- oraz 4-obszarowymi zwężeniami tętnic [19]. W badaniu *Reduction of Atherotrombosis for Continued Health (REACH Registry)* w obserwacji rocznej incydenty sercowo-naczyniowe (tj. zgon sercowo-naczyniowy/zawał serca/udar mózgu/hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpiły u 5,3% chorych z czynnikami ryzyka bez istotnych zwężeń, u 12,6% chorych ze zwężeniami w 1 obszarze, u 21,1% chorych z miażdżycą w 2 oraz u 26,3% chorych z miażdżycą w 3 obszarach tętnicznych [20].

Współczesne poglądy na rozwój zmian miażdżycowych

Procesy miażdżycowe rozpoczynają się już w dzieciństwie i młodości, a widoczne blaszki występują u 10% mężczyzn w wieku 40 lat oraz 80% w 60 roku życia [21]. Najczęściej zmiany miażdżycowe są zlokalizowane w tętnicach o średniej i dużej średnicy, na rozwidleniach naczyń z preferencją do zajmowania tętnic wieńcowych, szyjnych, kończyn dolnych i nerkowych [22,23].

Miażdżycą jest wynikiem długotrwałego procesu zapalno-immunologicznego pojawiającego się w ścianie naczyń w odpowiedzi na wiele czynników inicjujących, tj.: niedotlenienie, wolne rodniki, stres oksydacyjny, oksydowane lipoproteiny LDL czy siły ścinające [22-24].

W kolejnych etapach rozwoju miażdżycy dochodzi do przebudowy ściany naczyń, dysfunkcji śródbłonna, utraty zdolności humoralnych śródbłonna, nasilonego procesu zapalnego, agregacji i adhezji płytek krwi [22-24]. Nacieki komórkowe w blaszce miażdżycowej początkowo składają się do 60% z makrofagów zlokalizowanych głównie w rdzeniu blaszki, natomiast obwodowo wzrasta liczba limfocytów T [22]. Ilość mastocytów w blaszce miażdżycowej wydaje się dodatkowo korelować z obecnością objawów, stopniem zwężenia tętnicy, stężeniem cholesterolu całkowitego oraz LDL cholesterolu [22-24]. Zaawansowane zmiany miażdżycowe zawierają w swym rdzeniu ogniska nekrotyczne, powstające na skutek przerwania ciągłości śródbłonna nad blaszką miażdżycową („pęknięcie” blaszki) z odkładającymi się w nich złogami wapnia i cholesterolu [22,23,24].

Tempo rozwoju zmian miażdżycowych jest procesem zależnym od wielu czynników, takich jak np. uwarunkowania genetyczne oraz czynniki środowiskowe, których wyróżniono kilkadziesiąt, a do tzw. klasycznych czynników ryzyka miażdżycy należą: wiek, płeć męska, hiperlipidemia, palenie papierosów, cukrzyca i nadciśnienie [22-26]. Czynniki te odgrywają kluczową rolę w inicjacji oraz podtrzymywaniu procesów miażdżycowych. Współczesne europejskie (EUROSCORE) i amerykańskie (skala Framingham) algorytmy oceniające ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego u indywidualnego pacjenta w okresie najbliższych 10 lat biorą właśnie pod uwagę klasyczne czynniki ryzyka [25,26].

Szerokie stosowanie tych skal uzasadnia fakt, że liczba i rozległość zmian miażdżycowych jest u większości chorych proporcjonalna do wieku, a u mężczyzn zawały serca występują około 10 lat wcześniej niż u kobiet [1,2,3]. Np. u 60-letniego palącego papierosy mężczyzny, z umiarkowanie podwyższonym, dotychczas nieleczonym ciśnieniem skurczowym krwi (150 mmHg) i stężeniem cholesterolu całkowitego (220 mg/dl) oraz obniżoną frakcją HDL cholesterolu (45 mg/dl), prawdopodobieństwo zawału serca lub zgonu wieńcowego wynosi 20% w okresie 10-letnim (tabela 1) [25]. Natomiast u 60-letniej palącej kobiety z tymi samymi wartościami wymienionych czynników ryzyka prawdopodobieństwo to wynosi 8% (tabela 1).

Tabela 1. 10-letnie ryzyko zgonu wieńcowego lub zawału serca w zależności od płci wg skali Framingham (Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [25].

Wiek:	60 lat	60 lat
Płeć:	męczyzna	kobieta
Stężenie całkowitego cholesterolu:	220 mg/dL	220 mg/dL
Stężenie frakcji HDL cholesterolu:	45 mg/dL	45 mg/dL
Palenie papierosów:	Tak	Tak
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi:	150 mmHg	150 mmHg
Leczenie hypotensyjne	Nie	Nie
10-letnie ryzyko zgonu wieńcowego lub zawału serca	20,00%	8,00%

Nie mamy wpływu na tzw. czynniki ryzyka niemodyfikowalne, tj.: wiek, płeć, geny. Kluczowym zatem aspektem wydaje się intensywna redukcja modyfikowalnych czynników ryzyka miażdżycy poprzez dążenie do normalizacji profilu lipidowego, cukru i ciśnienia tętniczego krwi, wpajanie odpowiednich nawyków dietetycznych i codziennej aktywności fizycznej, jak i zaprzestanie palenia papierosów. Postępowanie takie przyczyniło się do redukcji ryzyka względnego zgonów wieńcowych o 61%, co w USA przełożyło się na 342 tysiące mniej zgonów wieńcowych w 2000 roku w porównaniu z 1980 rokiem [27]. Dla porównania zabiegi rewaskularyzacji wieńcowej redukują ryzyko zgonu o 5-15% [27]. Jednakże redukcja czynników ryzyka miażdżycy nie zawsze i nie u każdego wiąże się z redukcją częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych.



Wśród osób przed 35 rokiem życia najczęstszą lokalizacją miażdżycy są tętnice wieńcowe [1,28]. Objawowa miażdżycza w innych lokalizacjach jest domeną ludzi starszych [1,3]. Jednakże w praktyce klinicznej nierzadko spotyka się chorych w 4 i 5 dekadzie życia z zaawansowaną wielopoziomową, tj. wieloobszarową miażdżycą. Biorąc pod uwagę klasyczne czynniki ryzyka, nie zawsze możemy wytłumaczyć zaawansowanie miażdżycy wśród tych chorych. Prowadzone badania genetyczne nad mechanizmami dysfunkcji śródbłonna, wzmożoną ekspresją genów dla określonych promiażdżycowych cytokin być może przyczynią się choć częściowo do wyjaśnienia zjawiska przedwczesnej miażdżycy [29-35]. Badania dowodzą, że właśnie wśród ludzi młodych obserwuje się dużą dynamikę zmian miażdżycowych, podczas gdy u ludzi starszych procesy te zachodzą wolniej, prawdopodobnie również na skutek spowolnienia procesów zapalno-immunologicznych.

Znane są też sytuacje przeciwne, gdy chorzy o wybitnej kumulacji czynników ryzyka wykazują jedynie niewielkie zmiany miażdżycowe lub nawet ich brak. Świadczy to, że chorzy z miażdżycą stanowią grupę bardzo zróżnicowaną pod względem etiopatogenezy, a ponadto dalecy jesteśmy od pełnego zrozumienia przyczyny i dynamiki zmian miażdżycowych. Coraz częściej podnosi się kwestię ryzyka rezydualnego jak również coraz częściej zwraca się uwagę na rolę cytokin zapalnych i wiek naczyniowy chorych, które mogłyby tłumaczyć występowanie zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów i udarów u tych chorych, u których nie ma klasycznych czynników ryzyka miażdżycy lub są one skutecznie leczone [30].

Obecnie podejmuje się próby optymalizacji oceny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, uwzględniając tzw. nieklasyczne czynniki ryzyka [32-35]. Ocena stopnia dysfunkcji śródbłonna może być miernikiem przedklinicznej fazy miażdżycy tętnic i może narastać wraz z rozwojem miażdżycy [32-35]. Mediatory procesów zapalnych wydzielane przez makrofagi, limfocyty, mastocyty oraz inne komórki biorące udział w powstawaniu miażdżycy mogą być wskaźnikiem jej zaawansowania i ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [32-35]. Analiza funkcji płytek krwi może dostarczyć informacji o gotowości zakrzepowej [36]. W celu oceny wieku naczyniowego indywidualnego chorego można zastosować badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych z oceną grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (*carotid intima-media thickness*, CIMT), a także ocenić obecność i liczbę blaszek miażdżycowych [37,38].

Mediatory zapalne i ich rola w ocenie dynamiki i zaawansowania miażdżycy

Miażdżycza jest powszechnie uznawana za pierwotną chorobę zapalną i rola procesów zapalnych w jej patogenezie nie budzi obecnie już wątpliwości [22-24,29-35]. Stan zapalny i procesy immunologiczno-martwicze ogrywają wiodącą rolę w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych [22-24,29-35]. Mają znaczenie w ocenie ryzyka wieńcowego, w prewencji wtórnej, a także w rokowaniu u chorych z miażdżycą tętnic pozawieńcowych [22-24,29-35].



Markerami stanu zapalnego okazały się: białko C-reaktywne (CRP), Fibrynogen (Fb), cytokiny: interleukina 1 (IL-1), interleukina - 6 (IL-6), interleukina - 18 (IL-8), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), molekuly adhezyjne ICAM-1 oraz VCAM-1, ligand CD40, apolipoproteiny A i B, amyloid osoczowy (SAA), metaloproteinazy i wiele innych [22-24,29-35,39,40]. Natomiast do cytokin wykazujących działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe zalicza się m.in. Interleukinę 10 (IL-10) oraz transformujący czynnik wzrostu beta (TGF β), a spadek ich produkcji lub aktywności może być odpowiedzialny za nasilenie procesów miażdżycowych i destabilizację blaszki miażdżycowej [22-24].

Większość z markerów procesu zapalnego cechuje jednak krótki okres półtrwania, duża zmienność aktywności w czasie oraz drogie, niewystandaryzowane metody oznaczania. Dlatego też spośród wielu markerów stanu zapalnego kliniczną przydatność i największe znaczenie jako niezależny czynnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych zyskało białko CRP [39,40]. Obecność CRP została wykazana w obrębie blaszki miażdżycowej i uważa się, że nie tylko jest markerem miażdżycy, ale przede wszystkim białkiem aktywnie uczestniczącym w jej rozwoju [39,40]. Podwyższone wartości CRP są niezależnym czynnikiem wiążącym się z występowaniem incydentów wieńcowych, mózgowo-naczyniowych czy niedokrwienych kończyn dolnych, zarówno w „zdrowej” populacji, jak i wśród chorych z potwierdzonymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi [39,40].

Ocena grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (CIMT)

Rozwój nieinwazyjnych metod obrazowych w kardiologii umożliwił uwidocznienie naczyń, ocenę ich struktury oraz wizualizację zmian miażdżycowych. Do metod tych zalicza się m.in.: badanie ultrasonograficzne tętnic dogłowych metodą *dopler duplex* [37,38, 41]. Do zdecydowanych zalet badania ultrasonograficznego zalicza się jego nieinwazyjność, powtarzalność, brak potrzeby stosowania kontrastu, brak negatywnego wpływu na tkanki i narządy badanego, ekonomiczność badania oraz wysoką obecnie rozdzielczość aparatów, umożliwiającą wiarygodną identyfikację i ocenę stopnia zwężenia tętnic [38].

Dlaczego perspektywa oceny kompleksu błony wewnętrznej i środkowej wydaje się tak atrakcyjna?

Ocena grubości CIMT stanowi atrakcyjną klinicznie opcję wykrywania obecności miażdżycy, także tej zlokalizowanej w mniej dostępnych obszarach tętniczych, tj. w tętnicach wieńcowych czy nerkowych [42,43]. Wynika to z koncepcji tzw. równoległego i równoczesnego rozwoju miażdżycy w wielu obszarach tętniczych [22,23,29]. Wiele badań wskazuje na wyraźną korelację pomiędzy grubością CIMT, a angiograficznie udokumentowaną obecnością choroby wieńcowej. Badania Sakaguchi et al. wskazują, że ze wzrostem średniej grubości CIMT powyżej jednego odchylenia standardowego ryzyko choroby wieńcowej zwiększa się prawie 5-krotnie, nawet po standaryzacji do wieku, płci oraz klasycznych czynników ryzyka miażdżycy [44].



Uważa się, że zarówno CIMT, jak i obecność zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych są niezależnymi czynnikami rokowniczymi wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, przede wszystkim zawału serca i udaru mózgu [45-47]. Przy średniej wartości CIMT >1mm ryzyko incydentu wieńcowego u kobiety jest 5-krotnie wyższe, a u mężczyzny 1,85-razy wyższe niż dla wartości CIMT <1mm [45]. Opublikowana przez Lorenza i wsp. metaanaliza badań klinicznych, obejmująca łącznie 37197 chorych bez wcześniejszego wywiadu chorób sercowo-naczyniowych, wykazała w średnim okresie 5,5 lat, że każdy kolejny wzrost grubości CIMT o 0,1 mm powyżej 1 mm, wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zawału serca o 10-15%, oraz udaru mózgu o 13-18% [46].

Również badania prowadzone wśród chorych z udokumentowanymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi wskazują na zależność pomiędzy średnimi wartościami CIMT a występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj.: zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru mózgu czy potrzeby rewaskularyzacji w grupach chorych ze stabilną dusznicą bolesną [48], chorych po wcześniejszej rewaskularyzacji mięśnia sercowego [49], chorych z cukrzycą [50] oraz chorych ze schyłkową niewydolnością nerek [51]. W badaniu SMART obserwowano zależność pomiędzy wartością CIMT a częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych dla 3 grup chorych: z objawową chorobą wieńcową, miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych i miażdżycą tętnic szyjnych [48]. Związek ten pozostał nadal istotny statystycznie również po uwzględnieniu klasycznych czynników ryzyka [48].

Od kilku lat postuluje się celowość włączenia analizy CIMT do oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z tzw. umiarkowanym ryzykiem wg skali Framingham [19,37,38]. Według Gepner i wsp. ustalenie ryzyka w oparciu o jedynie wiek metrykalny jest przyczyną niedoszacowania ryzyka incydentów w odległej obserwacji u 28-37% chorych [37]. Coraz częściej zwraca się uwagę na fakt, że „naczyniowy” wiek chorych powinien modyfikować ryzyko sercowo-naczyniowe ustalone na podstawie wieku metrykalnego i czynników ryzyka miażdżycy, tj. wg skali Framingham i/lub EuroScore [19,37,52].

W niniejszej pracy podjęto próbę określenia, czy pomiar stężenia cytokin zapalnych i grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych wiąże się niezależnie z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, i jeżeli tak, to w jaki sposób zmieniają one rokowanie u chorych z klasycznymi czynnikami ryzyka miażdżycy w 3,5-letniej obserwacji.

Do badania włączono grupę 304 chorych, w średnim wieku $64,2 \pm 9,4$ lat, ze zdiagnozowaną istotną miażdżycą tętnic wieńcowych lub obwodowych (obecność przynajmniej jednego zwężenia powodującego $\geq 50\%$ redukcji światła tętnicy). U wszystkich chorych:

1. Oceniono występowanie klasycznych czynników ryzyka miażdżycy zgodnie ze skalą Framingham.
2. Oznaczono wyjściowe stężenia białka hs-CRP, cytokin (TNF- α , TGF- β , IL-6, IL-10) oraz peptydu Nt-proBNP we krwi.
3. Wykonano obustronnie pomiary grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej w tętnicy szyjnej wspólnej, opuszce oraz tętnicy szyjnej wewnętrznej badaniem



ultrasonograficznym. U każdego chorego wyciągnięto średnią arytmetyczną z uzyskanych pomiarów, którą następnie użyto do celów statystycznych.

Chorych poddano obserwacji odległej z oceną stanu klinicznego, a także występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Złożony punkt końcowy definiowano jako zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca i udar mózgu niezakończone zgonem oraz objawową progresję miażdżycy, wymagającą rewaskularyzacji naczyniowej. Średni czas obserwacji wyniósł 45 ± 12 miesięcy i nie mniej niż 24 miesiące.

Problemy kliniczne, na które chcemy znaleźć odpowiedź, brzmią następująco:

1. Czy cytokiny zapalne (a jeżeli tak, to które?) i/lub ocena CIMT wiążą się niezależnie z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. wystąpieniem złożonego punktu końcowego)?
2. Jakie wartości odcięcia dla poszczególnych cytokin i CIMT najlepiej odzwierciedlają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w badanej grupie?
3. Czy włączenie „niezależnych” cytokin lub CIMT do skali ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych poprawia zdolności prognostyczne zdarzeń sercowo-naczyniowych i czy takie postępowanie dodatkowo stratyfikuje ryzyko sercowo-naczyniowe określane za pomocą klasycznych czynników ryzyka miażdżycy?

Analiza statystyczna

Do zbadania znaczenia stężenia cytokin zapalnych i grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej w ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zostanie wykorzystany model proporcjonalnego hazardu Coxa.

Hazard to prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanego zdarzenia w małej jednostce czasu. Zależy ono oczywiście od czasu oraz od charakterystyk początkowych pacjenta. Jeżeli wektor tych charakterystyk oznaczymy przez Z , to postać warunkowej funkcji hazardu możemy zapisać następująco:

$$h(t|Z) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P[t \leq X < t + \Delta t | X \geq t, Z]}{\Delta t}$$

Cox zaproponował, by funkcja ta była modelowana jako iloczyn narzuconej z góry podstawowej funkcji hazardu (*baseline hazard* - parametr ten jest funkcją hazardu dla obserwacji, dla której $Z=0$) i pewnej liniowej funkcji Z :

$$h(t|Z) = h_0(t) c(\beta'Z)$$

W powyższym wzorze $h_0(x)$ to właśnie podstawowa funkcja hazardu, jako $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)'$ oznaczamy wektor parametrów regresji, a $c(\beta'Z)$ to znana funkcja. Wzór powyższy jest jednocześnie najpopularniejszym przykładem modelu semiparametrycznego, w którym interesuje nas parametryczna forma przyjęta dla efektu zmiennych towarzyszących, a podstawowa funkcja hazardu traktowana jest tutaj, jako nieparametryczna.

Z racji tego, iż $h(t|Z)$ jest nie mniejsza od zera, zwykle przyjmować się jej wykładniczą formę:

$$h(t|Z) = h_0(t)\exp(\beta'Z)$$

Model Coxa często nazywany jest modelem proporcjonalnego hazardu, ponieważ doprowadza on do stałego ilorazu funkcji hazardu dwóch jednostek biorących udział w badaniu:

$$\frac{h(t|Z)}{h(t|Z^*)} = \frac{h_0(t)\exp(\beta'Z)}{h_0(t)\exp(\beta'Z^*)} = \exp[\beta'(Z - Z^*)]$$

Wynik powyższego równania określany jest też relatywnym zagrożeniem tego, iż obiekt o parametrach ryzyka Z doświadczy danego zdarzenia, w porównaniu z obiektem z wartościami parametrów ryzyka Z^* .

Współczynniki regresji β są szacowane poprzez maksymalizację tzw. częściowej wiarygodności, j -ty obiekt jest zagrożony w momencie t_i , jeśli dotąd „nie doznał” zdarzenia (nie wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe), ani nie został cenzurowany (stracony z obserwacji). Zdefiniujmy zbiór ryzyka, który zawierać będzie wszystkie obiekty tego typu, i oznaczmy go poprzez $R(t_i)$. Zakładając, że w poszczególnych podokresach $t_1 < t_2 < \dots < t_D$ może dojść do pojedynczego zdarzenia, częściowa wiarygodność będzie miała postać:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^D \frac{\exp[\sum_{k=1}^p \beta_k Z_{(i)k}]}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp[\sum_{k=1}^p \beta_k Z_{jk}]}$$

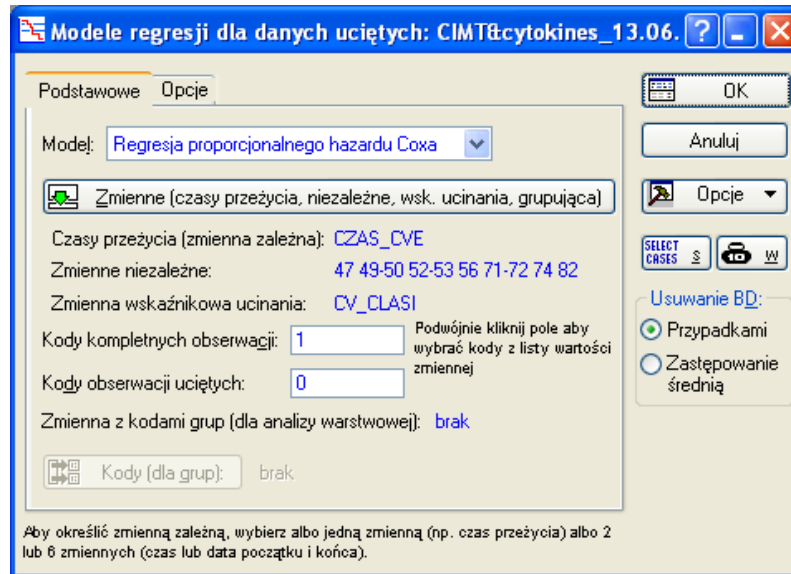
W powyższym równaniu zmieniliśmy zapis $\exp(\beta'Z)$ na $\exp(\sum_{k=1}^p \beta_k Z_k)$; $Z_{(i)k}$ oznaczać będzie k -tą zmienną towarzyszącą powiązaną z obiektem z momentem zdarzenia t_i . Znajdźmy teraz logarytm powyższej funkcji:

$$\ln L(\beta) = \sum_{i=1}^D \sum_{k=1}^p \beta_k Z_{(i)k} - \sum_{i=1}^D \ln \left[\sum_{j \in R(t_i)} \exp \left(\sum_{k=1}^p \beta_k Z_{jk} \right) \right]$$

Dzięki maksymalizacji jednej z powyższych form funkcji można uzyskać oszacowania metodą (częściowej) maksymalnej wiarygodności. Często zdarza się, że oprogramowanie statystyczne wykorzystuje metody iteracyjne (takie jak metoda Newtona) do znalezienia ocen parametrów.

W programie *STATISTICA* model Coxa znajduje się w *Analizie przeżycia*. Do jego oszacowania trzeba zdefiniować zmienną zawierającą czasy przeżyć, zmienną wskaźnikową określającą, czy zdarzenie nastąpiło, oraz zmienne objaśniające (elementy wektora Z).

W naszym zagadnieniu najpierw oszacowano model zawierający tylko klasyczne czynniki rokownicze. Do modelu wstępnego przyjęto następujące czynniki rokownicze: wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, przebyty zawał, udar lub incydent niedokrwienny mózgu, stężenie cholesterolu frakcji LDL i frakcji HDL oraz płeć.



W wyniku zastosowania procedury regresji krokowej w modelu pozostały: wiek, cukrzyca (DM), zawał, przebyty incydent neurologiczny (IS_TIA) oraz LDL (większy niż 3,35 mmol/L). Otrzymano wówczas następujący model:

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
N=304						
WIEK	0,039306	0,015827	2,483526	1,04	6,16790	0,0130
DM	0,697861	0,260839	2,675446	2,01	7,15801	0,0075
ZAWAL	0,758874	0,257506	2,947021	2,14	8,68493	0,0032
IS_TIA	1,208031	0,292801	4,125781	3,35	17,02206	0,0000
LDL_3_35	0,706668	0,259923	2,718763	2,03	7,39167	0,0066

W kolumnie *wykładn. Beta* znajdują się wartości ryzyka względnego. To, że pewne zmienne z listy wejściowej nie znajdują się w powyższym modelu, nie oznacza, że czynniki te nie mają wpływu na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Oznacza to natomiast, że są one skorelowane z innymi czynnikami ryzyka i w tej ich kombinacji nie wnoszą już nowej, istotnej informacji.

Po oszacowaniu modelu mamy możliwość wyrysowania teoretycznej krzywej przeżyć dla pacjenta scharakteryzowanego konkretnymi wartościami zmiennych objaśniających. Służy do tego klawisz *Wykres przeżycia dla wybranych wartości*,



Wyniki regresji: CIMT&cytokines_13.06.2010

Model: Regresja proporcjonal. hazardu Coxa
 Zmienna zależna: CZAS_CVE
 niezależna: DM ZAWAL IS_TIA LDL_3_35
 Zmienna ze wskaźnikiem ucinania: CV_CLASI

Całkowita liczba ważnych obserwacji 304
 nieucięte: 61 (20,07%) ucięte: 243 (79,93%)

Log wiarygodności rozwiązania: -320,931
 Log wiar. modelu zerowego (wszystkie $\beta=0$): -340,982
 Chi-kwadrat (model zerowy - rozwiązanie): 40,10355 df= 5 p= ,00000

Podstawowe Więcej Wykresy funkcji

Wykres funkcji przeżycia dla średnich
 Wykres funkcji przeżycia dla wyb. wartości

Podsum. Anuluj Opcje Grupami

My przyjęliśmy jako modelowego pacjenta 60-letniego, u którego występują wszystkie czynniki ryzyka, jakie zakwalifikowały się do ostatecznego modelu Coxa.

Wartości zmiennej niezależnej

WIEK 60
 DM 1
 ZAWAL 1
 IS_TIA 1
 LDL_3_35 1

OK Anuluj Wspólna wartość 0 Zastosuj

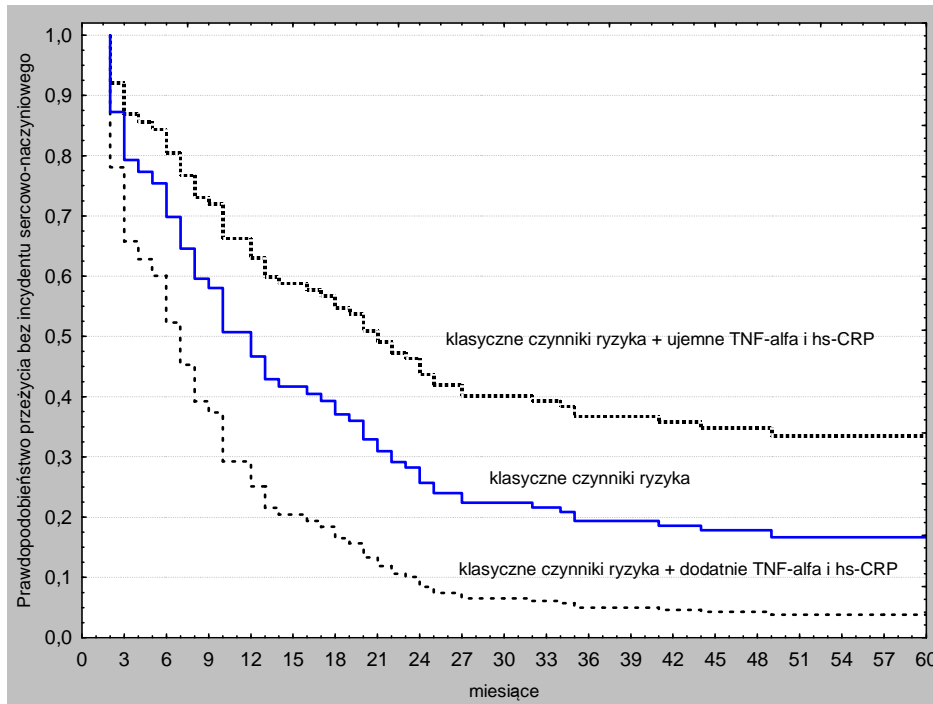
Teraz stawiamy sobie pytanie, jaką dodatkową informację uzyskamy, badając cytokiny. Wprowadzamy je do modelu Coxa (a konkretnie czynnik martwicy nowotworów: TNF alfa oraz białko CRP) w postaci zmiennych zerojedynkowych oznaczających przekroczenie poziomu 6. Otrzymujemy model:

Dane: Zmienna zależna: CZAS_CVE (CIMT&cytokines_13....)

Zmienna zależna: CZAS_CVE (CIMT&cytokines_13.06.2010)
 Zmn.wsk.ucin.: CV_CLASI
 Chi2 = 47,8894 df = 7 p = ,00000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
N=304						
TNF_6	0,571279	0,285485	2,001084	1,77	4,00434	0,0454
WIEK	0,038643	0,016247	2,378503	1,04	5,65728	0,0174
DM	0,638801	0,267035	2,392199	1,89	5,72262	0,0168
ZAWAL	0,738405	0,258123	2,860674	2,09	8,18346	0,0042
IS_TIA	1,073502	0,303997	3,531288	2,93	12,47000	0,0004
CRP_6	0,524289	0,275022	1,906353	1,89	3,63418	0,0566
LDL_3_35	0,608399	0,262370	2,318861	1,84	5,37711	0,0204

Natępnie poprzez złożenie rysunków teoretycznych krzywych przeżycia uzyskanych przy założeniu dodatnich (ponad punkty odcięcia) wartości cytokin oraz ujemnych ich wskazań uzyskujemy graficzny obraz znaczenia tego badania w ocenie ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego.



Środkowa krzywa przeżycia została uzyskana z pierwszego modelu Coxa, który zawierał tylko klasyczne czynniki ryzyka. Widzimy jak ta krzywa różnicuje się, jeżeli uwzględnimy cytokiny. Gdy wykorzystujemy tylko klasyczne czynniki ryzyka to prawdopodobieństwo przeżycia pięciu lat bez incydentu sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów oceniamy na 0,167 (czyli 16,7%). Dodatkowo cytokiny wskazują, że przeżycie to wyniesie tylko 3,8%, zaś ujemne, że 33,5%. Różnica między tymi liczbami wskazuje na poznawcze znaczenie oznaczania cytokin.

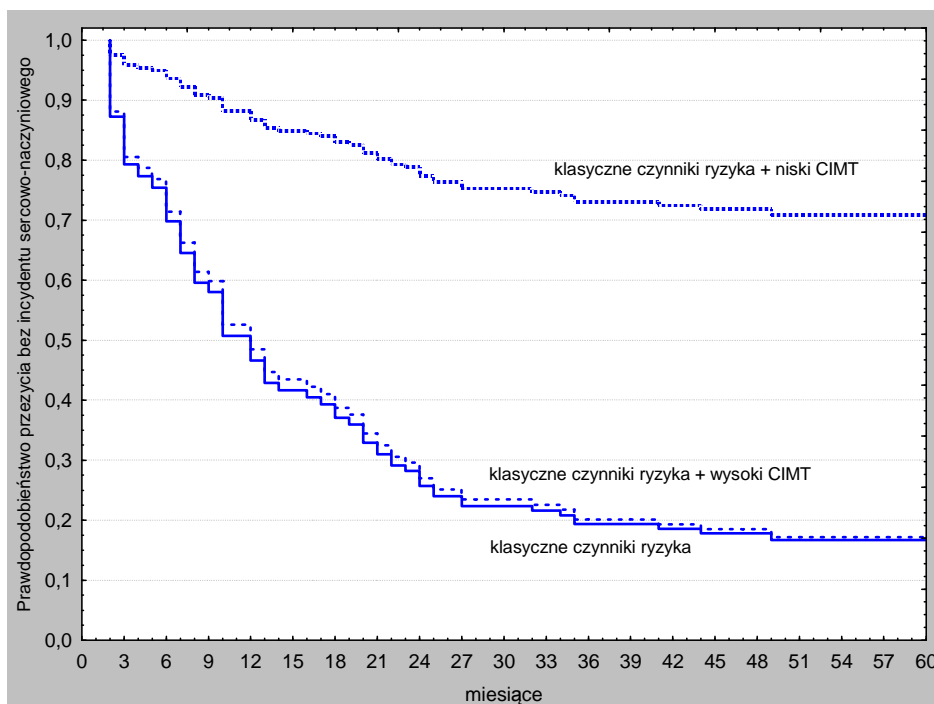
W podobny sposób zbadano informacyjne znaczenie pomiaru grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych.

Dane: Zmienna zależna: CZAS_CVE (CIMT&cytokines_13.0...

Zmienna zależna: CZAS_CVE (CIMT&cytokines_13.06.2010)
 Zmn.wsk.ucin.: CV_CLASI
 Chi2 = 61,4622 df = 6 p = ,00000

	Beta	Błąd standard	wart. t	wykładn. beta	Wald Statyst.	p
N=304						
WIEK	0,029271	0,016203	1,806484	1,03	3,26338	0,0709
DM	0,653448	0,263185	2,482842	1,92	6,16451	0,0130
ZAWAL	0,512354	0,265277	1,931391	1,67	3,73027	0,0534
IS_TIA	0,825480	0,304702	2,709135	2,28	7,33941	0,0067
LDL_3_35	0,652411	0,264206	2,469330	1,92	6,09759	0,0135
CIMT1_25	1,631100	0,415691	3,923825	5,11	15,39640	0,0001

Zauważmy jak duże znaczenie ma przekroczenie przez CIMT granicznej wartości 1,25 – ryzyko względne wynosi 5,11. Podobnie jak poprzednio przygotowano rysunek pokazujący znaczenie poznawcze CIMT.



Krzywa przeżyć przy uwzględnieniu występowania klasycznych czynników ryzyka praktycznie nie różni się od tej dla pacjentów, u których dodatkowo mamy jeszcze wysoki CIMT. Jednakże niski CIMT powoduje u nich gwałtowną poprawę rokowania. Prawdopodobieństwo przeżycia pięciu lat bez incydentu sercowo-naczyniowego wzrasta u nich z 0,167 do 0,708 (70,8%). To pokazuje znaczenie CIMT w prawidłowej ocenie rokowań.

Wnioski

Prognozowanie grup chorych wysokiego i niskiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych ma ogromne znaczenie praktyczne, ponieważ blisko połowa społeczeństwa umiera z powodu chorób serca i naczyń. Klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy są powszechnie używane do określenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednakże powstałe na ich podstawie krzywe prognostyczne są dalekie od ideału.

Wiek naczyniowy (pomiar CIMT) jest parametrem niezależnym od aktualnego natężenia klasycznych czynników ryzyka miażdżycy, które podlegają modyfikacji farmakologicznej, a więc obiektywizuje ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podobnie wysokie stężenie niektórych cytokin (CRP >6 mg/dL, TNF- α > 6 pg/mL) mają wysoką wartość w stratyfikacji ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, a ponadto są niezależne od klasycznych czynników ryzyka miażdżycy.



Dla każdego lekarza praktyka ważne jest, w jakiej sytuacji klinicznej, jaki test diagnostyczny i/lub prognostyczny powinien być wykorzystany. Ponadto niezwykle istotną informacją jest interpretacja wyników zastosowanych testów, a więc wskazanie wartości granicznych, powyżej których ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych rośnie/maleje i określenie, jak bardzo ono się zwiększa/zmniejsza. Umożliwia to szerokie zastosowanie testu w praktyce klinicznej.

Optymalnie umiejętne, tj. oparte na dowodach naukowych, typowanie chorych wysokiego ryzyka umożliwia optymalizację leczenia farmakologicznego i bardziej agresywne postępowanie lecznicze u tych chorych, co może doprowadzić do redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych, a więc mniejszej utraty osób w wieku produkcyjnym i ograniczenia liczby osób nieczynnych zawodowo.

Piśmiennictwo

1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 1950-2050. Demographic determinants of population ageing: <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2009 Update. Dane statystyczne Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/ NCHS oraz dane NHLBI 2005-2006.
3. Dane statystyczne Światowej Organizacji Zdrowia (<http://www.who.int/en>).
4. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular disease in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;27:1610-9.
5. Przewłocki T, Kabłak-Ziembicka A, Kozanecki A, et al. Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease. *Kardiologia i Pol* 2009; 67: 978-984.
6. Lanzer P. Vascular multimorbidity in patients with a documented coronary artery disease *Z Kardiologia* 2003; 92:650–659.
7. Peeters A, Mamun AA, Willekens F, et al. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J* 2002;23: 458-66.
8. Registry of the Working Group of Interventional Cardiology of Polish Cardiac Society. www.kardiologiainwazyjna.pl.
9. Kornacewicz-Jach Z, Podolec P, Kopeć G, et al. Polish forum for prevention guidelines on cardiovascular diseases prevention in women. *Kardiologia i Pol* 2007;65:334-7.
10. Członkowska A, Ryglewicz D. Epidemiologia udarów mózgu. *Terapia* 1996;11:9-12.
11. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med*. 1986;315:860-5.
12. Wilterdink JL, Easton JD. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1992;49:857–863.



13. Mathiesen EB, Joakimsen O, Børnaa KH, et al. Prevalence and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:44–50.
14. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005;112:1362–1374.
15. Przewłocki T, Kabłak-Ziembicka A, Tracz W, et al. Prevalence and prediction of renal artery stenosis in patients with coronary and supraaortic artery atherosclerotic disease. *Nephrol Dialysis Transplant*, 2008; 23: 580–585.
16. Edwards MS, Craven TE, Burke GL, et al. Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly. *Arch Intern Med* 2005;165:207–213.
17. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1239–1312.
18. O’Hare AM, Katz R, Shlipak MG, et al. Mortality and cardiovascular risk across the ankle–arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2006;113:388–93.
19. Kabłak-Ziembicka A, Przewłocki T, Pieniazek P, et al. The role of carotid intima-media thickness assessment in cardiovascular risk evaluation in patients with polyvascular atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 209: 125-130.
20. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–206.
21. Nicolaides BG, Laurora AN, Cesarone G, et al. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Atheroscl Thrombosis Vasc Biol* 1996; 16: 851-6.
22. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115 26.
23. Dembińska-Kieć A. Miażdżycza naczyń. W: Choroba niedokrwienna serca. Red.: Giec L. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 1996.
24. Rudd JH, Davies JR, Weissberg PL. Imaging of atherosclerosis - can we predict plaque rupture? *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15(1):17-24.
25. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39.
26. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2003;24:1601-10.
27. Capewell S, O’Flaherty M. What explains declining coronary mortality? Lessons and warnings. *Heart* 2008; 94: 1105-8.
28. Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. Prevalence and Progression of Subclinical Atherosclerosis in Younger Adults With Low Short-Term but High Lifetime Estimated Risk



- For Cardiovascular Disease. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2009;119(3):382-9.
29. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-72.
 30. Matsuda J, Ross R. Atherogenesis during low level hypercholesterolemia in the nonhuman primate. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Atheroscler* 1990; 10: 178-87.
 31. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-71.
 32. Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, et al. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. *Thromb Haemost* 2006;95:511-8.
 33. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
 34. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
 35. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107-13.
 36. Undas A, Kolarz M, Kopeć G, Tracz W. Altered fibrin clot properties in patients on long-term haemodialysis: relation to cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(6):2010-5.
 37. Gepner AG, Keevil JG, Wyman RA, et al. Use of carotid intima-media thickness and "vascular age" to modify cardiovascular risk prediction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:1170-4.
 38. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:943-54.
 39. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006;166:1368-73.
 40. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol* 2006;106:291-7.
 41. Ibañez B, Badimon JJ, Garcia MJ. Diagnosis of atherosclerosis by imaging. *Am J Med* 2009 Jan; 122(1 Suppl): S15-25.
 42. Horita Y, Tadokoro M, Taura K, et al. Relationship between carotid artery intima-media thickness and atherosclerotic renal artery stenosis in type 2 diabetes with hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2002;25:255-9.



43. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004;90:1286-90.
44. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesions. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:367-71.
45. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990;81:33-40.
46. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37:87-92
47. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *NEJM* 1999; 340: 14-22.
48. Dijk JM, van der Graaf Y, Bots ML, et al. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J* 2006;27:1971-1978.
49. Lacroix P, Aboyans V, Espaliat E, et al. Carotid intima-media thickness as predictor of secondary events after coronary angioplasty. *Int Angiol* 2003;22:279-283.
50. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000;23:1310-1131.
51. Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Rate of atherosclerotic plaque formation predicts cardiovascular events in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(4):757-63.
52. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, et al. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol* 2004; 27: 388-392.