

**AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU**

Katarzyna Kunicka

**OCENA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY GRUBOŚCIĄ  
KOMPLEKSU ŚRÓDBŁONEK-BŁONA ŚRODKOWA  
A WYBRANYMI PARAMETRAMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO  
W GRUPIE ZDROWYCH MĘŻCZYŹN.**

*Rozprawa doktorska*

Promotor: dr hab. med. Leszek Bieniaszewski, prof.nadzw.

Samodzielna Pracownia Fizjologii Klinicznej  
Kierownik: dr hab. med. Leszek Bieniaszewski, prof.nadzw.

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
Kierownik: prof. dr hab. med. Bogdan Wyrzykowski

**Gdańsk 2006**

# SPIS TREŚCI

<b>1. WPROWADZENIE</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Kompleks intima-media</b>	<b>4</b>
1.1.1. Historia badania ultrasonograficznego tętnic	4
1.1.2. Kompleks IMT a ryzyko sercowo-naczyniowe	5
1.1.3. Wartości referencyjne	6
<b>1.2. IMT a inne parametry oceny układu sercowo-naczyniowego</b>	<b>7</b>
1.2.1. IMT a własności elastyczne naczyń	7
1.2.2. IMT a struktura i funkcja lewej komory	7
<b>2. CELE PRACY</b>	<b>8</b>
<b>3. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY</b>	<b>9</b>
<b>4. PROTOKÓŁ BADANIA</b>	<b>10</b>
<b>5. METODY BADAWCZE WYKORZYSTANE W PRACY</b>	<b>11</b>
5.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe	11
5.2. Badania biochemiczne	11
5.3. Badanie echokardiograficzne serca,	11
5.4. Ocena kompleksu intima-media	13
5.5. Ocena podatności naczyń tętniczych,	16
5.6. 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego.	17
5.7. Metody statystyczne	17

<b>6.</b>	<b>WYNIKI</b>	<b>18</b>
<b>6.1.</b>	<b>Ocena powtarzalności pomiaru IMT</b>	<b>19</b>
6.1.1.	Ocena jakości zarejestrowanych obrazów	20
6.1.2.	Ocena zgodności pomiarów IMT pomiędzy 2 obserwatorami.	20
6.1.3.	Ocena zgodności pomiarów IMT powtórzonych przez 1 obserwatora.	24
<b>6.2.</b>	<b>Charakterystyka badanych zmiennych</b>	<b>26</b>
6.2.1.	Wartości ciśnienia tętniczego	26
6.2.2.	Parametry biochemiczne	27
6.2.3.	Zespół metaboliczny	29
6.2.4.	Struktura i funkcja lewej komory serca	31
6.2.5.	Prędkość fali tętna	32
6.2.6.	Grubość kompleksu IM	33
<b>6.3.</b>	<b>IMT a dane antropometryczne</b>	<b>39</b>
<b>6.4.</b>	<b>IMT a ciśnienie tętnicze</b>	<b>42</b>
<b>6.5.</b>	<b>IMT a parametry biochemiczne</b>	<b>47</b>
6.5.1.	Analiza zależności pomiędzy IMT a parametrami lipidowymi	47
6.5.2.	Analiza zależności pomiędzy IMT a stężeniem glukozy na czczo	50
<b>6.6.</b>	<b>IMT a struktura lewej komory serca</b>	<b>51</b>
<b>6.7.</b>	<b>IMT a funkcja skurczowa lewej komory serca</b>	<b>52</b>
<b>6.8.</b>	<b>IMT a funkcja rozkurczowa lewej komory serca</b>	<b>53</b>
<b>6.9.</b>	<b>IMT a PWV</b>	<b>56</b>
<b>6.10.</b>	<b>Ocena zależności IMT od badanych zmiennych</b>	<b>57</b>
6.10.1.	Analiza metodą regresji wielokrotnej	57
6.10.2.	Analiza metodą skupień	60
<b>7.</b>	<b>DYSKUSJA</b>	<b>65</b>
<b>8.</b>	<b>WNIOSKI</b>	<b>77</b>
<b>9.</b>	<b>STRESZCZENIE</b>	<b>78</b>
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO</b>	<b>79</b>

## 1. Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego należą do najczęstszych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych. Szacuje się, że powodują one około 50% zgonów dorosłych Polaków [1]. Ocenia się, że co najmniej 25% pacjentów z chorobą wieńcową umiera z powodu nagłej śmierci sercowej, lub rozwija zawał serca bez wcześniejszych objawów [2]. Poznanie etiopatogenetycznej roli nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy zaburzeń lipidowych umożliwiło wprowadzenie skutecznej prewencji pierwotnej chorób układu krążenia. Ustawicznie prowadzone są poszukiwania nowych wskaźników mogących ułatwić wyodrębnienie chorych bezobjawowych. Wydaje się, że szczególne znaczenie dla efektywności podejmowanych działań profilaktycznych mogą mieć wskaźniki odzwierciedlające stopień zaawansowania uszkodzeń narządowych. Do takich wskaźników należy ultrasonograficzna ocena struktury ściany naczynia. Precyzja pomiaru uzyskiwana przy wykorzystaniu współczesnych urządzeń diagnostycznych pozwala obecnie na wczesne wykazanie progresji niekorzystnych zmian w strukturze naczynia.

Ocena nasilenia zmian o typie miażdżycowym w dużych naczyniach krwionośnych odgrywa coraz większą rolę w proponowanych stratyfikacjach badanych osób do grup ryzyka sercowo-naczyniowego. [3]

Tradycyjną, ale wciąż istotną klinicznie, metodą badania naczyń tętnicznych jest arteriografia. Metoda ta dostarcza jedynie informacji dotyczących zmian w świetle naczynia. Zmiany toczące się w ścianie naczynia mogą pozostawać arteriograficznie nieuchwytnie przez szereg lat. Rozwój ultrasonografii w latach 60-tych pozwolił na badanie zmian zarówno światła naczynia jak i struktury jego ściany.

Badania ultradźwiękowego początkowo używano jedynie do obrazowania tkanek miękkich. W latach 70-tych, dzięki wykorzystaniu zjawiska Dopplera, metoda ta znalazła zastosowanie do oceny gradientów i prędkości przepływów w sercu i naczyniach. W ciągu ostatnich kilkunastu lat postęp techniczny umożliwił rozwój ultrasonografii o coraz wyższej rozdzielczości, dzięki czemu można było uwidocznić struktury o coraz mniejszych wymiarach. Pozwoliło to na precyzyjniejszą ocenę ściany tętnicy. Ze względu na to, że granice przydanki naczyniowej w obrazie ultrasonograficznym nie są dobrze wyodrębnione, ocena ściany tętnicy ogranicza się do pomiaru grubości kompleksu śródbłonek – błona środkowa (IMT, ang. intima-media thickness).

### 1.1. Kompleks intima-media

#### 1.1.1. Historia badania ultrasonograficznego tętnic

Pierwsze badanie ultrasonograficzne tętnic z pomiarem prędkości przepływu krwi zostało przeprowadzone przez japońskich badaczy Myazaki i Kato w 1966 r. Historia badania kompleksu śródbłonek – błona środkowa zaczyna się w 1986 roku kiedy to Pignoli i wsp. [4] określili struktury

anatomiczne odpowiadające ultrasonograficznemu obrazowi ściany tętnicy. Badali oni fragmenty tętnic szyjnych i aorty pobrane ze zwłok zarówno ultrasonograficznie jak i anatomopatologicznie. Uzyskali obraz podwójnej hiperechogenicznej linii przedzielonej przez hipoechogeniczną bądź bezechową przestrzeń. Kompleks śródbłonek–błona środkowa (intima-media, IM) został opisany jako struktura między echem na granicy krew-ściana naczynia a zewnętrznym brzegiem błony środkowej.

### **1.1.2. Kompleks IMT a ryzyko sercowo-naczyniowe**

W ciągu ostatnich 20 lat przeprowadzono szereg projektów badawczych mających ustalić związek pomiędzy grubością kompleksu IM a powszechnie uznanymi, tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Wykazano związek pomiędzy grubością kompleksu IM a poziomem cholesterolu całkowitego i trójglicerydów [5-7] oraz nadciśnieniem tętniczym [8-12]. Stwierdzono ponadto, że istnieje związek pomiędzy grubością kompleksu intima-media a wskaźnikiem masy ciała [13-15], wiekiem [16-21] oraz płcią [16,17,19].

**Tabela I Akronimy badań klinicznych oceniających IMT.**

NAZWA	AKRONIM	PIŚMIENNICTWO
Arteriosclerosis Risc in Communities	ARIC	[22-25]
AXA Study		[17]
Asymptomatic Carotid Artery Progression Study	ACAPS	[26]
Bogulasa Heart Study	BHS	[14]
Cardiovascular Health Study	CHS	[27,28]
Edinburgh Artery Study	EAS	[16]
Thromso Study		[29]
Rotterdam Study		[30,31]
Insulin Resistance Atherosclerosis Study	IRAS	[32,33]
Monitored Atherosclerosis Regression Study	MARS	[34]
Kuopio Ischaemic Heart Study	KIHD	[35]

Zależność IMT od palenia tytoniu wykazano między innymi w badaniu MARS [34]. Stwierdzono ponadto, że palenie bierne [36] również – choć w mniejszym stopniu niż palenie aktywne – wpływa na zwiększenie IMT. Spożycie alkoholu oceniane było między innymi w podgrupie badania KIHD. [35] Stwierdzono, że nadużywanie alkoholu prowadzi do zwiększonej progresji grubości IM.

Ocena kompleksu IM była również badana w populacji chorych z cukrzycą typu 2 [32,33,37,38]. W badaniu IRAS [32] stwierdzono większą IMT u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w porównaniu do osób zdrowych. Wykazano ponadto, że IMT u chorych z cukrzycą była większa niż w przypadku występowania upośledzenia tolerancji glukozy. Badania prospektywne wykazały, że roczny wzrost IMT u pacjentów z cukrzycą jest dwukrotnie większy niż u osób z prawidłową tolerancją glukozy [33]. Piśmiennictwo przedstawia wiele argumentów przemawiających za tym,

że pomiar IMT może być bardzo dobrą metodą umożliwiającą nie tylko na wykrywanie wczesnej miażdżycy, ale także ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego [22,23,25,27,30,39,40].

Ogromne znaczenie kliniczne mają ukończone przed kilku laty duże badania prospektywne oceniające związek pomiędzy IMT a częstością incydentów sercowo-naczyniowych. Na podstawie badania ARIC [22,23,25] i CHS [27] ustalono, że wraz ze wzrostem IMT rośnie ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. W badaniu ARIC zbadano 15 792 mężczyzn i kobiet zarówno rasy białej jak i afroamerykanów w wieku 45 do 64 lat. Średnia grubość IMT u osób z klinicznie jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego była istotnie większa niż u zdrowych ochotników. Ponadto badane grupy były obserwowane przez kolejne lata. Autorzy Chambless i Folsom i wsp. opublikowali wyniki ponad 10-letniej obserwacji [23]. W pracy tej IMT występuje obok innych tzw. dodatkowych czynników ryzyka i skutecznie poprawia przewidywanie przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych zwłaszcza u mężczyzn.

W badaniu CHS [27] stwierdzono istotną korelację pomiędzy grubością IM a udarem mózgu nawet po uwzględnieniu wpływu tradycyjnych czynników ryzyka. Wykonany w 1999 roku przez Aminkabakhsha i Manciniego przegląd prac opisujących CIMT (*carotid intima media thickness*) wskazuje, że jeśli roczny wzrost grubości IMT wynosi  $\geq 0.034$  mm to istotnie wzrasta ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w przyszłości [40]. Również ci sami autorzy obliczyli, że ryzyko wystąpienia zawału serca zwiększa się już przy grubości IMT  $\geq 0.822$  mm, natomiast ryzyko udaru mózgu rośnie już przy IMT  $\geq 0.75$  mm. Wobec tak przekonywujących wyników w ciągu ostatnich kilkunastu lat IMT jest coraz częściej używane jako zastępczy punkt końcowy.

### 1.1.3. Wartości referencyjne

M. Depairon i wsp. [19] analizując zależność IM od wieku, płci, BMI, cholesterolu w grupie osób zdrowych stwierdzili, że jedynie wiek istotnie wpływał na grubość IM. Na tej podstawie wysunęli sugestię by w wartościach referencyjnych uwzględniać jedynie wiek. Natomiast Denarie i wsp. [21] na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzili, że interpretując prawidłowe wartości IMT należy uwzględnić oprócz wieku także płeć oraz stronę pomiaru.

**Tabela II Wartości IMT w zależności od wieku wg Denaira i wsp. [21]**

	Grupa wiekowa			
	Do 30 lat	31-40 lat	41-50 lat	Ponad 50 lat
Mężczyźni				
strona prawa	0.43	0.46	0.50	0.52
strona lewa	0.44	0.47	0.55	0.61
Kobiety				
strona prawa	0.40	0.45	0.48	0.54
strona lewa	0.44	0.47	0.51	0.59

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego z roku 1998 za wartość prawidłową IMT uznają wielkość nie przekraczającą 1 mm, natomiast wartości IMT ponad 1.3 mm definiują jako rozlaną miażdżycę. [41] W 2003 roku opublikowane zostały zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego, w których  $IMT \geq 0,9$  mm traktowane jest jako wyraz uszkodzenia narządowego. [3].

## **1.2. IMT a inne parametry oceny układu sercowo-naczyniowego**

### **1.2.1. *IMT a własności elastyczne naczyń***

W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudza rola zmian podatności naczyń w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [42]. Ocena własności elastycznych naczyń tętniczych może być przeprowadzona przy pomocy licznych metod badawczych. Wśród metod nieinwazyjnych największą wartość prognostyczną i wysoką powtarzalność ma ocena prędkości fali tętna (PWV) [43]. Metoda ta jest często stosowana w badaniach naczyń tętniczych. Liczne prace dowiodły związku prędkości fali tętna w danym naczyniu z właściwościami elastycznymi tego naczynia [42,44-46]. Prędkość rozchodzenia się fali tętna jest tym większa, im mniej elastyczne jest naczynie [44,45]. Przypuszcza się, że wzrost sztywności tętnic centralnych jest czynnikiem sprawczym progresji dysfunkcji lewej komory serca i rozwoju niewydolności serca, zaś upośledzona podatność tętnic mięśniowych wydaje się odgrywać istotną rolę w jej dalszym przebiegu [46]. W ostatnich latach pojawiły się publikacje analizujące wartość IMT i PWV dla oceny układu naczyniowego [47-50]. Prace te nie są jednak zgodne odnośnie współzależności pomiędzy tymi parametrami.

### **1.2.2. *IMT a struktura i funkcja lewej komory***

Zaburzenie funkcji rozkurczowej jest traktowane jako wczesny marker uszkodzenia mięśnia lewej komory w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego [51,52]. Zależność pomiędzy IMT a strukturą i funkcją lewej komory serca była wielokrotnie przedmiotem prac badawczych [7,53-61]. Wielokrotnie wykazywano korelację pomiędzy grubością IM a przerostem lewej komory [7,55,57-61]. Zależność pomiędzy IMT a funkcją rozkurczową lewej komory serca była dotychczas przedmiotem niewielu badań [53,54,56].

## 2. Cele pracy

Badania układu sercowo- naczyniowego prowadzone u osób bez objawów klinicznych, które pozwalają na wykrycie i ocenę progresji zmian mają ogromne znaczenie dla profilaktyki pierwotnej. Obecnie stosowane nieinwazyjne metody badania układu krążenia umożliwiają wiarygodną ocenę zmian naczyniowych (grubość kompleksu IMT i PWV) oraz struktury i funkcji lewej komory serca (badanie echokardiograficzne). W piśmiennictwie można znaleźć wiele prac poświęconych zależności przyczynowo-skutkowej pomiędzy patologią naczyń i serca. Jednakże tylko nieliczne prace prowadzone były u osób zdrowych. Nierozstrzygniętą kwestią pozostaje ciągle zależność pomiędzy grubością kompleksu intima-media a PWV jako wykładnikiem sztywności naczyń tętnicznych oraz parametrami echokardiograficznymi opisującymi mięsień sercowy z uwzględnieniem tradycyjnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Uzasadnionym wydaje się przekonanie, że badanie przeprowadzone w grupie osób zdrowych może w przyszłości przyczynić się do bardziej skutecznej identyfikacji osób z grupy zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

W oparciu o wskazane przesłanki jako główny cel niniejszej rozprawy postawiono próbę wieloczynnikowej analizy zależności pomiędzy IMT a strukturą i funkcją lewej komory oraz sztywnością naczyń tętnicznych w powiązaniu z tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie zdrowych mężczyzn.

Dodatkowy cel pracy był konsekwencją zastosowania autorskiego oprogramowania do oceny IMT. W związku z tym w pracy przedstawiono wyniki analizy powtarzalności ocen niezależnych obserwatorów jak i powtórzonej oceny tego samego obserwatora.



### 3. Charakterystyka badanej grupy

Podstawowym warunkiem wykluczającym z badania było stwierdzenie jakiegokolwiek choroby, zarówno obecnej jak i w przeszłości. Badaniami objęto 90 subiektywnie zdrowych mężczyzn. Średni wiek badanych wynosił 46,3 roku (zakres wieku: od 25 do 68 lat). W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe dane antropometryczne charakteryzujące badaną grupę osób.

**Tabela III Podstawowe dane antropometryczne**

Zmienna	N	Średnia	Odch.Std	Mediana	Minimum	Maximum	Test S-W
WIEK	90	46,3	8,9	47	25	68	0,141
MASA	90	86,8	13,6	87,5	50	130	0,688
WZROST	90	1,77	0,07	1,76	1,58	1,96	0,891
OBWÓD PASA	90	94,6	10,1	95	68	114	0,026
BSA	90	2,03	0,18	2,05	1,49	2,61	0,152
BMI	90	27,7	3,6	27,5	18,0	37,6	0,794

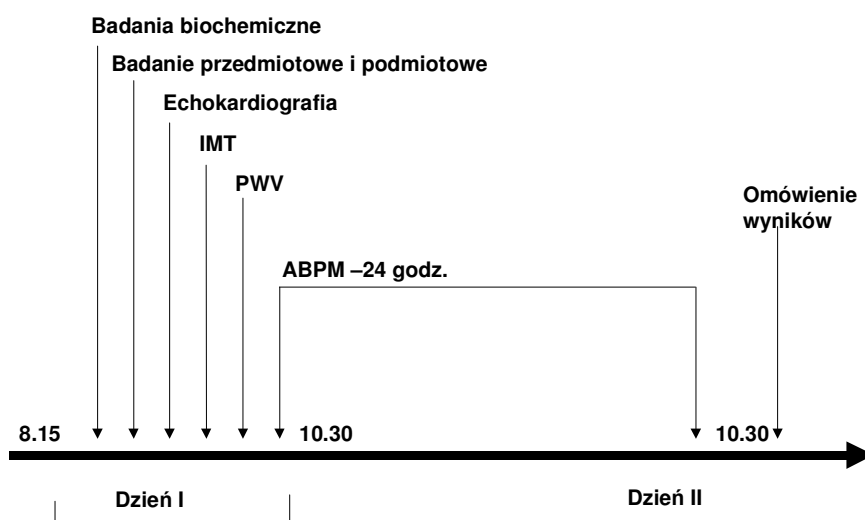
#### 4. Protokół badania

Ochotnicy po zapoznaniu się z protokołem wyrażali pisemną zgodę na uczestnictwo w badaniu

Protokół badawczy niniejszego badania obejmował:

- Badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- Badania biochemiczne,
- Badanie echokardiograficzne serca,
- Ultrasonograficzne badanie tętnic szyjnych z oceną kompleksu intima-media,
- Ocena podatności naczyń tętniczych,
- 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego

Badania rozpoczynano ok. godziny 9.00. Ostatnią wykonywaną procedurą pierwszego dnia badania było założenie aparatu 24 godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego krwi. Badanie to planowo kończono o godzinie 12.00 następnego dnia. Końcowym elementem protokołu było przedstawienie osobie badanej interpretacji uzyskanych wyników.



Rysunek 1 Schemat zaplanowanego protokołu badania.

## 5. Metody badawcze wykorzystane w pracy

### 5.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Ochotnicy poddani byli badaniu podmiotowemu oraz przedmiotowemu z uwzględnieniem pomiarów antropometrycznych oraz pomiaru ciśnienia tętniczego. Anamneza służyła stwierdzeniu i weryfikacji obecnie zgłaszanych dolegliwości i przebytych dotychczas schorzeń. Do dalszych etapów badania kwalifikowano jedynie osoby subiektywnie zdrowe, u których nie wykazano odchyłań podczas badania fizykalnego.

### 5.2. Badania biochemiczne

W badanej grupie wykonane zostały następujące analizy biochemiczne:

- morfologia krwi obwodowej,
- poziom elektrolitów i kreatyniny w osoczu,
- poziom glukozy w pełnej krwi żyłnej na czczo,
- poziom cholesterolu całkowitego oraz frakcji HDL i trójglicerydów,
- poziom frakcji LDL został wyliczony na podstawie wzoru Friedewalda.

### 5.3. Badanie echokardiograficzne serca,

Badanie echokardiograficzne serca wykonano aparatem ALOKA 5000 przy użyciu głowicy o częstotliwości 2,14-3,75 MHz. Wykonano także pomiary grubości ścian lewej komory oraz wielkości jam serca zgodnie z *Penn convention*. [62] W projekcji przymostkowej podłużnej podczas obrazowania M-mode mierzono wymiary jamy lewej komory. Na wysokości nici ścięgniętych zastawki mitralnej oceniano wymiar późnorozkurczowy lewej komory (LVDD), grubość przegrody międzykomorowej (IVSD) i tylnej ściany serca (PWD). Wymiar skurczowy lewej komory LVDS mierzono w miejscu najwyższego wychylenia ściany tylnej do przodu.

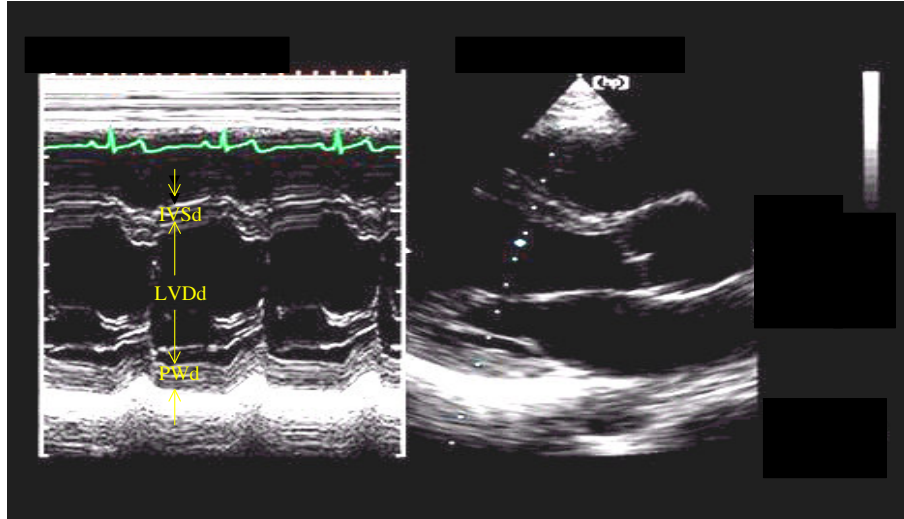
Wyniki uśredniano na podstawie 3 pomiarów. Masę lewej komory (LVM) obliczano ze wzoru Devereux i Reicheka [63]

$$LVM[g] = 1,04 * ((LVDD + IVSD + PWD)^3 - LVDD^3) - 13,6$$

Wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI) wyznaczano jako iloraz LVM i powierzchni ciała.

Obliczano następujące wskaźniki charakteryzujące czynność skurczową lewej komory [64]:

- SV objętość wyrzutowa lewej komory (cm<sup>3</sup>)
- CO rzut serca (L)
- CI wskaźnik sercowy (L/m<sup>2</sup>)
- EF frakcja wyrzucania lewej komory (%)



Rysunek 2 Pomiary parametrów struktury lewej komory zgodnie z *konwencją Penn*

Ocenę funkcji rozkurczowej wykonano na podstawie analizy następujących parametrów napływu mitralnego uzyskanych w badaniu Dopplera. [65-69].

E maksymalna prędkość napływu mitralnego w fazie wczesnej (cm/s)

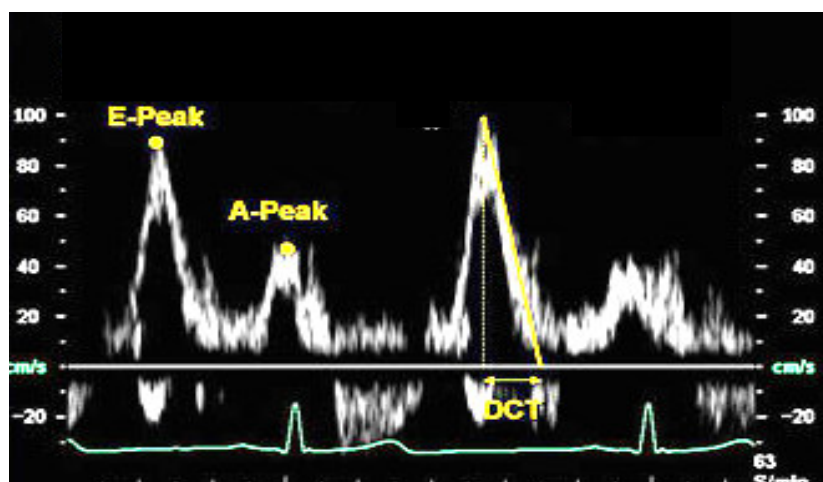
A maksymalna prędkość napływu mitralnego w fazie późnej (cm/s)

E/A stosunek E/A

Dec E deceleracja fali E określająca stopień nachylenia ramienia zstępującego fali E ( $\text{cm/s}^2$ )

DecT E czas deceleracji fali E, czas od szczytu fali E do czasu jej zaniku (ms)

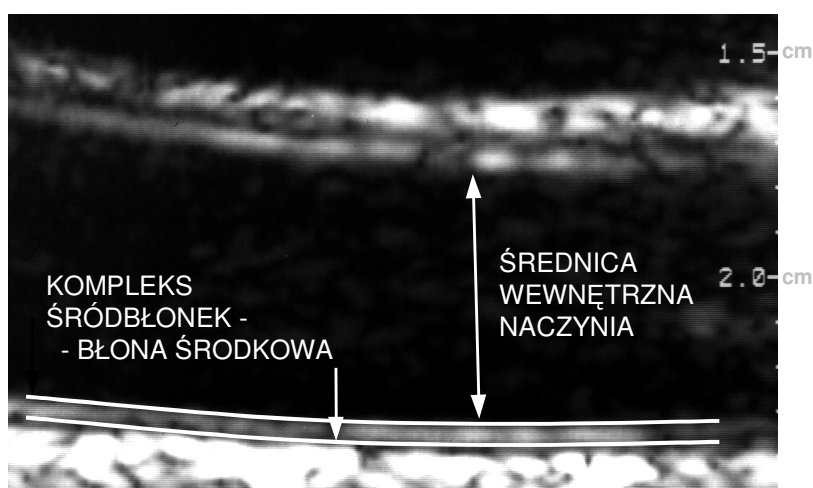
W celu wykluczenia „pseudonormalizacji” dodatkowo oceniano propagację fali E oraz napływ z żył płucnych do lewego przedsionka [70].



Rysunek 3 Ocena funkcji rozkurczowej – napływ mitralny

#### 5.4. Ocena kompleksu intima-media

Badania tętnic szyjnych wykonywane były u pacjentów w pozycji leżącej z głową w osi ciała po 15 minutowym okresie spoczynku,. Wszystkie badania przeprowadzono przy pomocy aparatu ultrasonograficznego Aloka 5000 wyposażonego w sondę liniową (5-10 MHz). W trakcie badania stosowano częstotliwość 10 MHz. Ustawienie ogniskowania było stałe. Wzmocnienie obrazu ultrasonograficznego dobierano zgodnie z zasadą uzyskania minimalnych artefaktów w świetle naczynia. W praktyce wynosiło od 50-60 dB. Uzyskiwano podłużne obrazy dystalnego odcinka tętnicy szyjnej wspólnej (CCA) w odległości od 1 do 3 cm od opuszki. Obraz zapisywany był przy możliwie największym powiększeniu. Podstawą kwalifikacji zapisu do dalszego opracowania był odpowiednio dobrej jakości obraz kompleksu IMT na odcinku co najmniej 1 cm. W trakcie badania dążono też do możliwie równoległej pozycji głowicy względem ściany tętnicy szyjnej. Uwidaczniano obraz ścian tętnicy zarówno w projekcji przedniej jak i boczno- tylnej. Uzyskane obrazy ścian CCA były zapisywane do pamięci dyskowej urządzenia w chwili wystąpienia załamka R w rejestrowanym jednocześnie zapisie EKG.



Rysunek 4 Ultrasonograficzny obraz kompleksu śródbłonek-błona środkowa.

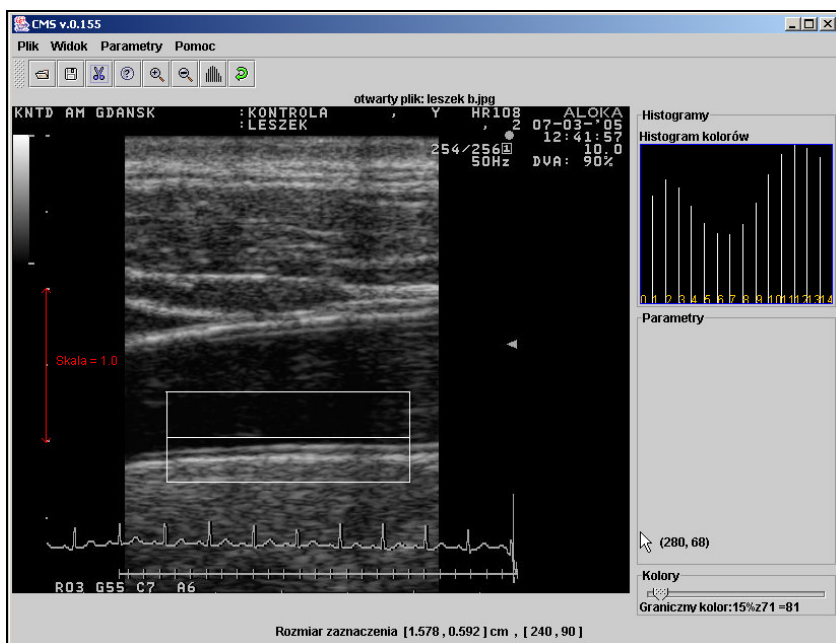
Oceny kompleksu intima-media dokonywano przy pomocy specjalistycznego programu komputerowego (Rysunek 5) powstałego w wyniku współpracy ze Sławomirem Nalezińskim i Tomaszem Ozimińskim, studentami Katedry Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej.

Oprogramowanie to zostało po raz pierwszy wykorzystane w realizacji celów niniejszej rozprawy. W związku z tym, w pracy przeprowadzono analizę powtarzalności wyników, zarówno dla pojedynczego obserwatora jak i w odniesieniu do obserwatorów niezależnych.

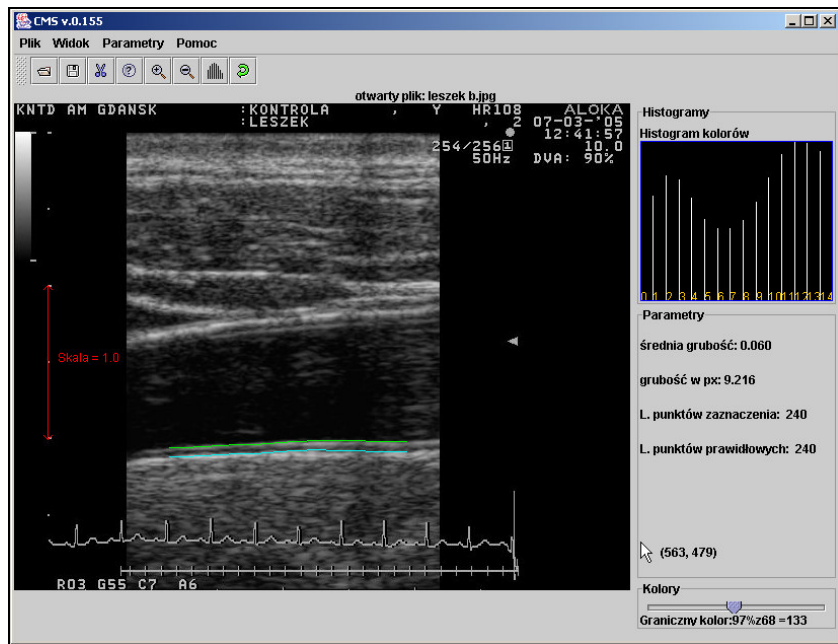


Rysunek 5 Winieta aplikacji CMS przeznaczony do pomiaru grubości kompleksu śródbłonek-błona środkowa.

Opracowane algorytmy umożliwiały detekcję i pomiary grubości kompleksu IMT na podstawie analizy skali szarości wybranych fragmentów obrazów ultrasonograficznych zapisanych w formacie DICOM. Program pozwalał na szybkie i dokładne wykonanie wielokrotnych pomiarów grubości kompleksu intima-media we wskazanym fragmencie obrazu (Rysunek 6, Rysunek 7).



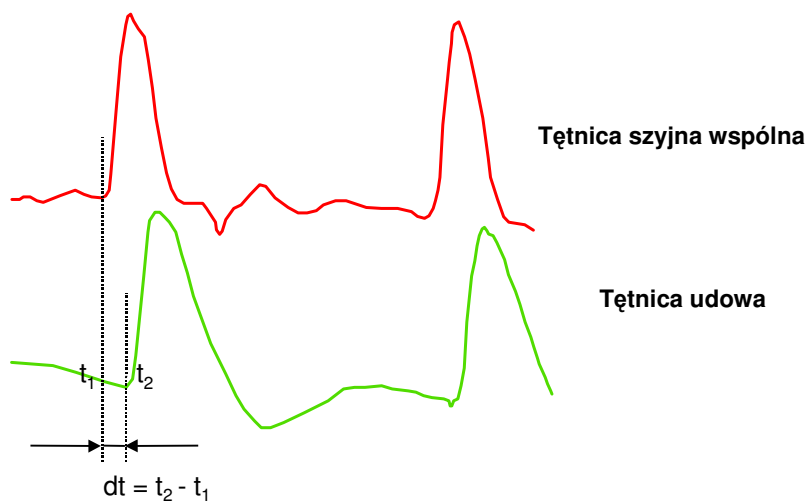
Rysunek 6 Okno robocze programu CMS. Przykład zaznaczenia obszaru do automatycznej detekcji kompleksu IM



Rysunek 7 Okno robocze programu CMS. Graficzne przedstawienie rezultatu działania algorytmu oraz podanie wartości średniej IMT (0.060 cm).

### 5.5. Ocena podatności naczyń tętniczych,

Podatność naczyń tętniczych oceniano mierząc prędkość fali tętna, metodą opisaną przez Asmara [43]. Badanie wykonano w cichym pomieszczeniu po 15 minutach odpoczynku w pozycji leżącej. Rejestrowano jednocześnie fale tętna z nad prawej tętnicy szyjnej wspólnej i prawej tętnicy udowej. Tętnice te wybrano ze względu na podobną budowę histologiczną. Do rejestracji fali tętna używano przetworników ciśnieniowych TY-306 (Fukuda Co., Japan), które umieszczano prostopadle do naczyń w miejscach o dobrze wyczuwalnym palpacyjnie tętnie. Prędkość fali tętna (PWV) obliczono za pomocą wzoru  $PWV = D/T$ , gdzie D oznacza odległość pomiędzy dwoma punktami rejestrowanej fali tętna oraz T oznacza czas potrzebny do przebycia fali tętna z jednego miejsca pomiaru do drugiego. W praktyce czas T był obliczany jako różnica czasu (dt) wystąpienia fali tętna w dwóch miejscach, w których równocześnie dokonywano rejestracji. (Rysunek 8) PWV obliczano zaś według wzoru:  $PWV = L/dt$ , gdzie L oznacza odległość pomiędzy punktami przyłożenia przetworników ciśnieniowych. Wybór punktów krytycznych na krzywych wynikał z faktu, iż punkt przegięcia ramienia wstępującego w najmniejszym stopniu podlega wpływom zjawiska fali odbitej [71]. Wartość średnią prędkości rozchodzenia się fali tętna wyznaczano z wartości uzyskanych w dziesięciu kolejnych pomiarach.



Rysunek 8 Prędkość fali tętna- sposób określania opóźnienia czasowego



## **5.6. 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego.**

Do badania profilu dobowego ciśnienia użyto aparatów SpaceLabs 90207. Dokładność pomiaru tych urządzeń jest regularnie badana według określonej procedury.

Każdy ochotnik był informowany o przebiegu badania i możliwych zaburzeniach prawidłowego przebiegu pomiaru. Wielkość mankietu dobierana była zgodnie z wielkością obwodu ramienia.

Pomiary ciśnienia tętniczego wykonywane były co 20 minut w godzinach od 6.00 rano do 22.00, oraz co 30 minut w godzinach 22.00-6.00. Za reprezentatywny dla dnia przyjęto okres od 10.00 do 20.00, dla nocy zaś od 00.00 do 6.00.

## **5.7. Metody statystyczne**

W pracy do analizy danych zastosowano pakiet statystyczny STATISTICA (data analysis software system, wersja 7.1. StatSoft, Inc., 2005). Test Shapiro-Wilka zastosowano do weryfikacji hipotezy o zachowaniu cech rozkładu normalnego w odniesieniu do wszystkich badanych zmiennych. Do porównań wartości grupowych stosowano test ANOVA oraz odpowiednio test ANOVA Kruskalla-Wallisa w przypadku zmiennych, które nie wykazywały cech rozkładu normalnego. Zależność pomiędzy zmiennymi badano przy pomocy analizy korelacji Pearsona i Spearmana. Poziom istotności różnic pomiędzy parametrami określano za pomocą testu Wilcoxon. Do analizy zależności wielu zmiennych zastosowano modele regresji wielokrotnej. Do analizy skupień wykorzystano metodę k-średnich stosując uprzednie skalowanie zmiennych do zakresu 0-100.

## 6. Wyniki

Pierwszą część prezentacji wyników pracy poświęcono analizie powtarzalności pomiarów IMT uzyskanych przy pomocy autorskiego programu CMS.

W kolejnych podrozdziałach scharakteryzowane zostały zmienne opisujące ciśnienie tętnicze mierzone zarówno konwencjonalnie jak i przy pomocy całodobowego monitorowania oraz wyniki analiz biochemicznych. Na tej podstawie oraz po uwzględnieniu danych antropometrycznych wyłoniono podgrupy osób spełniających kryteria zespołu metabolicznego. Podobnie przedstawiono wartości charakteryzujące strukturę i funkcję lewej komory i naczyń tętniczych jak również wielkość kompleksu IM w badanej grupie z uwzględnieniem zarówno strony jak i zastosowanej projekcji a także korekcji na światło tętnicy.

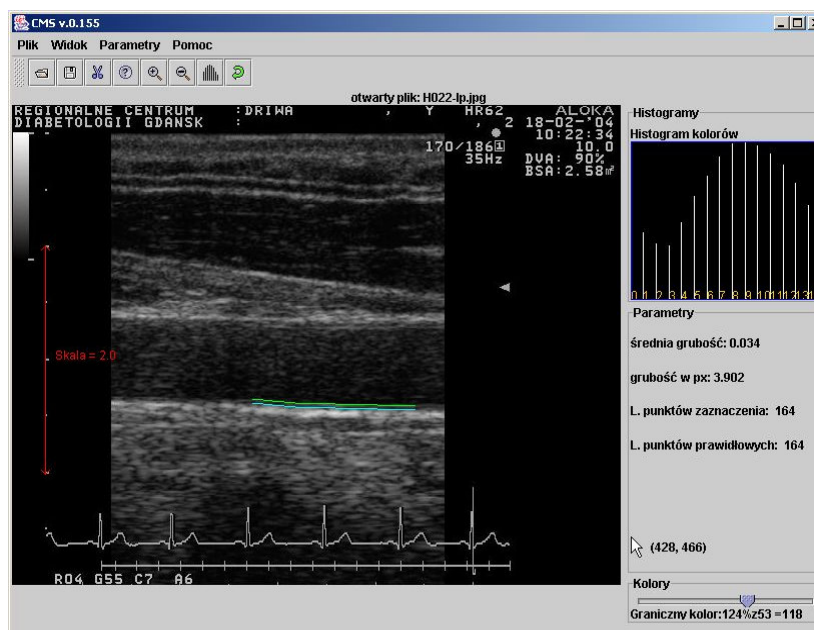
Kolejne podrozdziały przedstawiają ocenę zależności pomiędzy IMT a takimi czynnikami jak wiek, oraz inne podstawowe dane antropometryczne. W pracy przedstawiono także współzależności pomiędzy IMT a wysokością ciśnienia tętniczego mierzonego zarówno w sposób konwencjonalny jak i za pomocą całodobowego monitorowania. W dalszym ciągu analiz badano zależności pomiędzy parametrami opisującymi IMT a zmiennymi biochemicznymi takimi jak poziom cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji, trójglicerydów i glikemii. W podobny sposób zbadano zależności pomiędzy IMT a zmiennymi opisującymi strukturę lewej komory serca, skurczową i rozkurczową funkcję lewej komory serca oraz prędkość fali tętna. W każdym z omówionych powyżej przypadków zależności pomiędzy IMT a wymienionymi zmiennymi badano ponadto przy pomocy analizy regresji wielokrotnej w modelach dwuczynnikowych uwzględniających wiek badanych osób. Wyniki tych analiz umieszczone zostały w odpowiednich podrozdziałach.

Próbę analizy współzależności, które uwidocznione zostały w przedstawionych dotąd analizach, podjęto wykorzystując metodę regresji wielokrotnej oraz metodę skupień. Zasadności wyboru zmiennych niezależnych do wybranego modelu regresji wielokrotnej poszukiwano poprzez powtórzenia analizy regresji wielokrotnej w podgrupach powstałych po wykluczeniu osób według definicji zespołu metabolicznego zgodnych ze stanowiskiem ATP III oraz IDF.

Ze względu na fakt, że analiza regresji nie uwidoczniała w sposób bezpośredni zależności pomiędzy IMT a wykładnikami sztywności naczyń oraz funkcji rozkurczowej lewej komory serca zastosowano analizę skupień metodą k-średnich. W wydzielonych tą metodą podgrupach zbadano różnice w wielkości IMT oraz innych badanych w pracy zmiennych.

## 6.1. Ocena powtarzalności pomiaru IMT

Do pomiarów grubości kompleksu intima-media zastosowano oprogramowanie CMS wersja 1.55. Założenia programu powstały w Pracowni Fizjologii Klinicznej a autorami kodu byli Sławomir Naleziński i Tomasz Ozimiński, studenci Wydziału Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej.



Rysunek 9 Sposób wykonania pomiaru przy pomocy programu CMS

Ponieważ system został zastosowany po raz pierwszy dokonano oceny jego przydatności wraz z badaniem powtarzalności i odtwarzalności. W tym celu, niezależni badacze wykorzystując oprogramowanie CMS mierzyli IMT na zarejestrowanych 579 sonogramach tętnic.

Program umożliwia wizualizację analizowanego obrazu, pozwala na wybór odcinka tętnicy, w którym automatycznie dokonuje detekcji kompleksu intima-media i podaje wartość średnią jego grubości. W analizowanym materiale (N=579 sonogramów) wybrane fragmenty obrazów tętnic miały średnio 154 punkty pomiarowe (Rysunek 9)

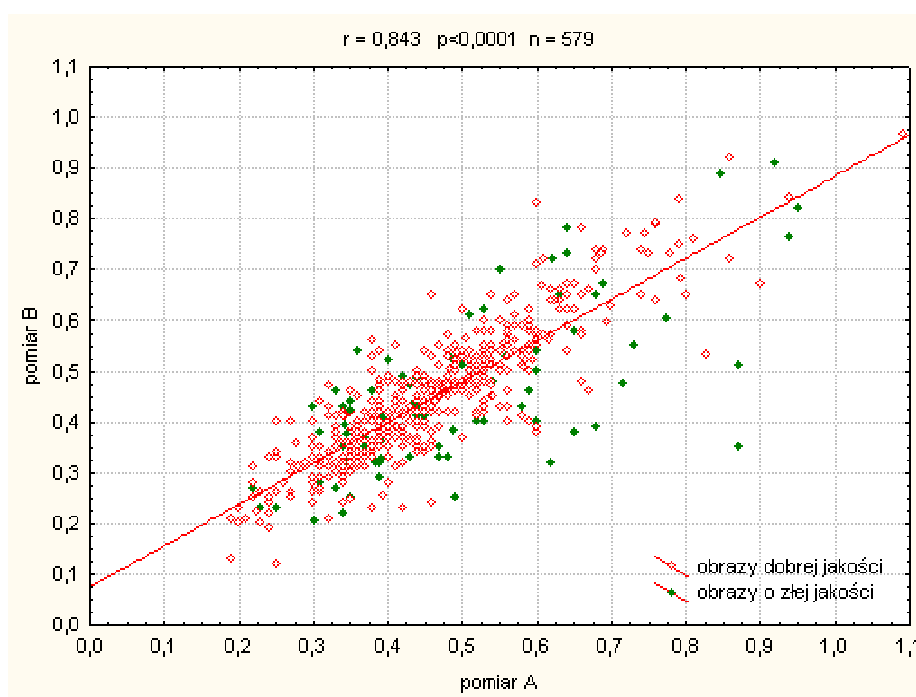
Oceniano sposób wykonania pomiaru zarówno szybkość jak i łatwość wykonania. Rola osoby mierzącej ograniczała się do sprawdzenia i zaakceptowania skali oraz wyznaczenia fragmentu tętnicy do dalszej analizy. Sposób obsługi i szybkość wykonania pomiaru została oceniona pozytywnie przez 3 niezależnych obserwatorów. Czas trwania analizy pojedynczego obrazu w zależności od jego jakości wynosił od 10 do 30 sekund.

### 6.1.1. Ocena jakości zarejestrowanych obrazów

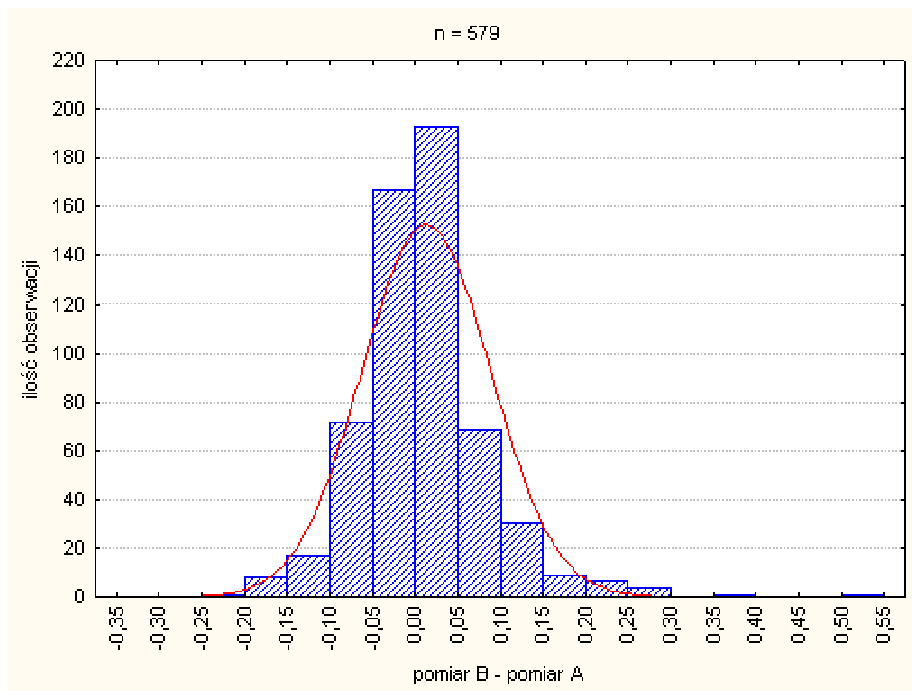
W celu weryfikacji przydatności programu dwóch obserwatorów oceniło niezależnie jakość obrazów, Obserwator I sklasyfikował 88% analizowanych obrazów jako nie budzące zastrzeżeń technicznych, Obserwator II podobną ocenę wydał dla 91% obrazów. Obrazy, których jakość została oceniona przez przynajmniej jednego obserwatora jako niezadowolająca stanowiły 15%(N=89) ogółu analizowanych (N=579). Zgodność pomiarów IMT dokonanych przez dwóch niezależnych obserwatorów oceniono dla wszystkich obrazów oraz w podgrupach obrazów o dobrej i złej jakości. Powtarzalność ocen jednego obserwatora dokonanych w odstępie około 1 tygodnia oceniona została dla N=100 kolejnych obrazów niezależnie od ich wcześniej ocenionej jakości.

### 6.1.2. Ocena zgodności pomiarów IMT pomiędzy 2 obserwatorami.

Odtwarzalność wykonanych pomiarów przeprowadzono zarówno dla wszystkich obrazów jak i z uwzględnieniem ich jakości. Na rysunku niżej przedstawiono wykres zgodności pomiarów wykonanych przez 2 różnych obserwatorów dla wszystkich analizowanych obrazów. Wypełnionymi symbolami zaznaczono obrazy których jakość techniczną oceniono jako niezadowolającą. Symbole puste oznaczają wartości określone dla obrazów o dobrej jakości.



Rysunek 10 Wykres odtwarzalności wykonanych pomiarów (2 obserwatorów)



**Rysunek 11 Rozkład różnic wielkości uzyskanych wyników**

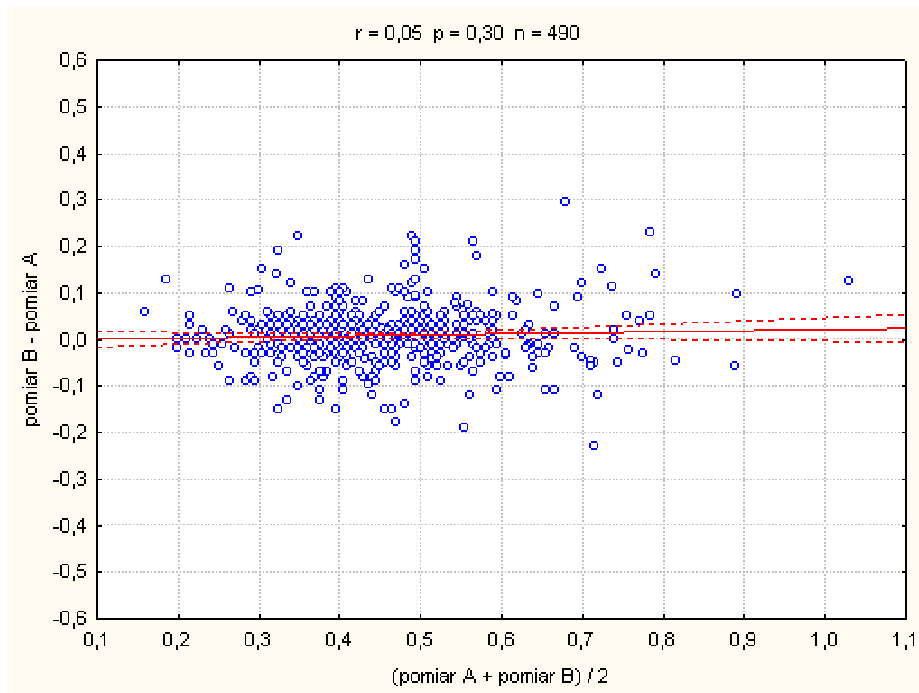
Histogram różnic pomiędzy wartościami określonymi przez dwóch obserwatorów dokonujących pomiarów na wszystkich obrazach (N=579) przedstawia Rysunek 11. Odsetek różnic nie przekraczających 0,05 mm wynosił 62,2 %. Natomiast w granicach 0,1 mm mieściło się 86,5% różnic pomiarów dokonanych przez obserwatorów.

Rysunek 12 przedstawia analizę Blanda-Altmana zgodności wykonanych pomiarów na obrazach o dobrej technicznie jakości. Wartość średnia różnicy pomiędzy obserwatorami wynosiła  $0,01 \pm 0,06$  mm. Dla tych obrazów technicznie dobrych obrazów 66,1% różnic pomiarowych mieściło się w przedziale wartości (-0,05; +0,05) mm (Rysunek 13), a 95% różnic pomiarowych obejmował zakres wartości od -0,12 do +0,12 mm.

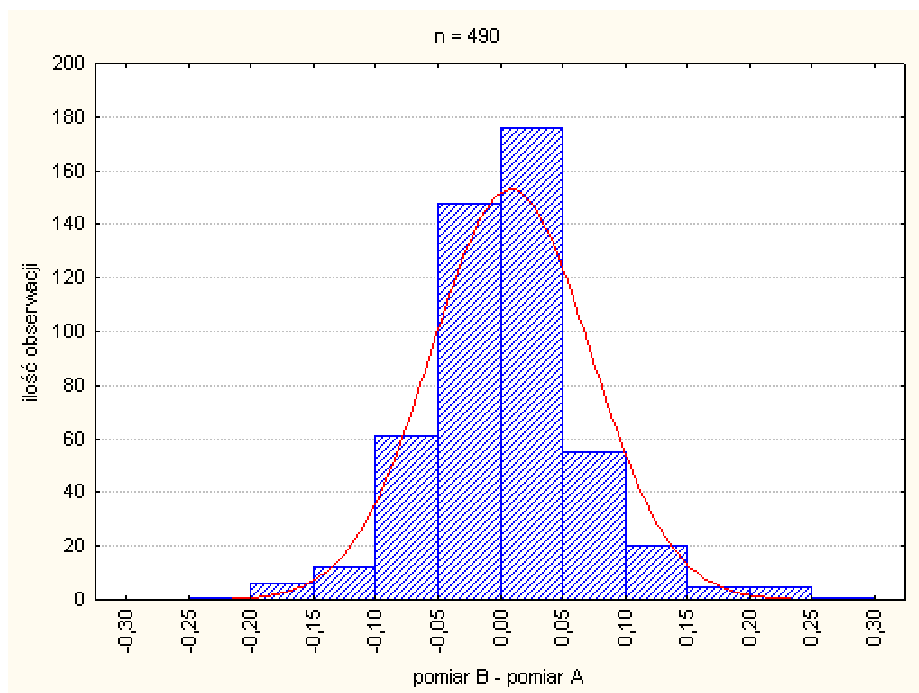
Rysunek 14 przedstawia rozkład wartości różnic oraz wykres Blanda-Altmana dla obrazów zakwalifikowanych jako niezadowolające technicznie. Wartość średnia różnic dla obrazów niezadowolających technicznie wynosiła  $0,04 \pm 0,12$  mm.

Wśród tych obrazów odsetek różnic pomiędzy pomiarami nie przekraczających 0,05 mm wynosił jedynie 40,4% natomiast 68,5% uzyskanych różnic pomiarów nie przekraczało 0,1 mm (Rysunek 15).

## Obrazy o zadowalającej jakości

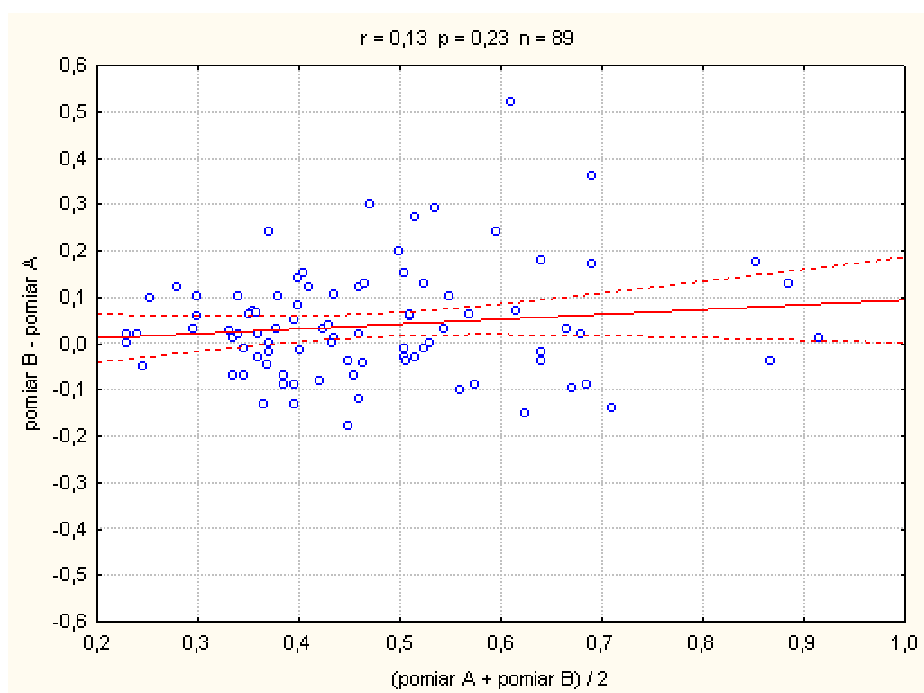


Rysunek 12 Wykres Blanda-Altmana dla obrazów zadowalającej jakości

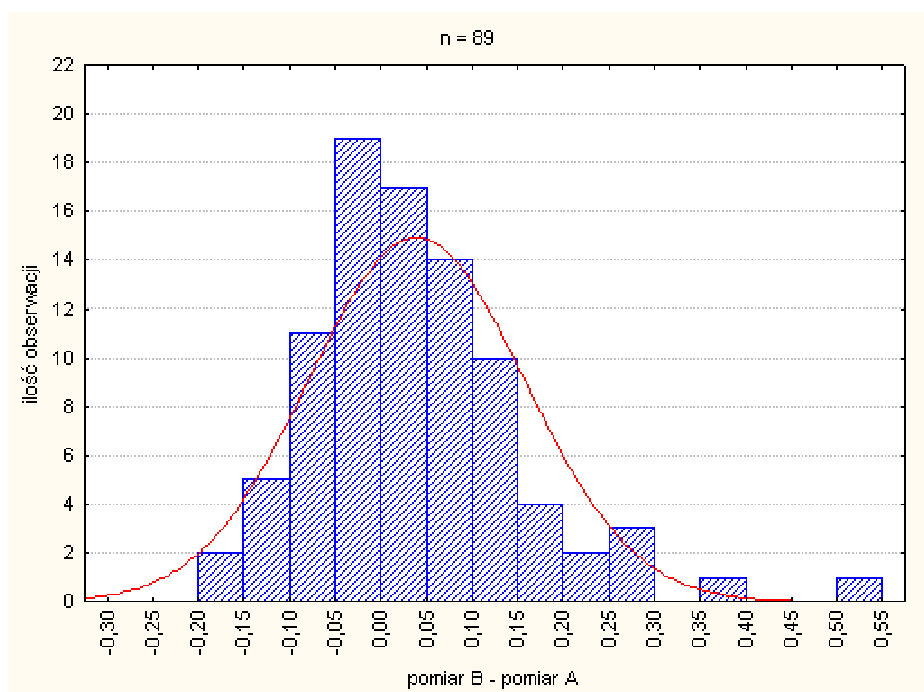


Rysunek 13 Rozkład różnic wykonanych pomiarów dla obrazów dobrej jakości.

## Obrazy o niezadawalajacej jakosci



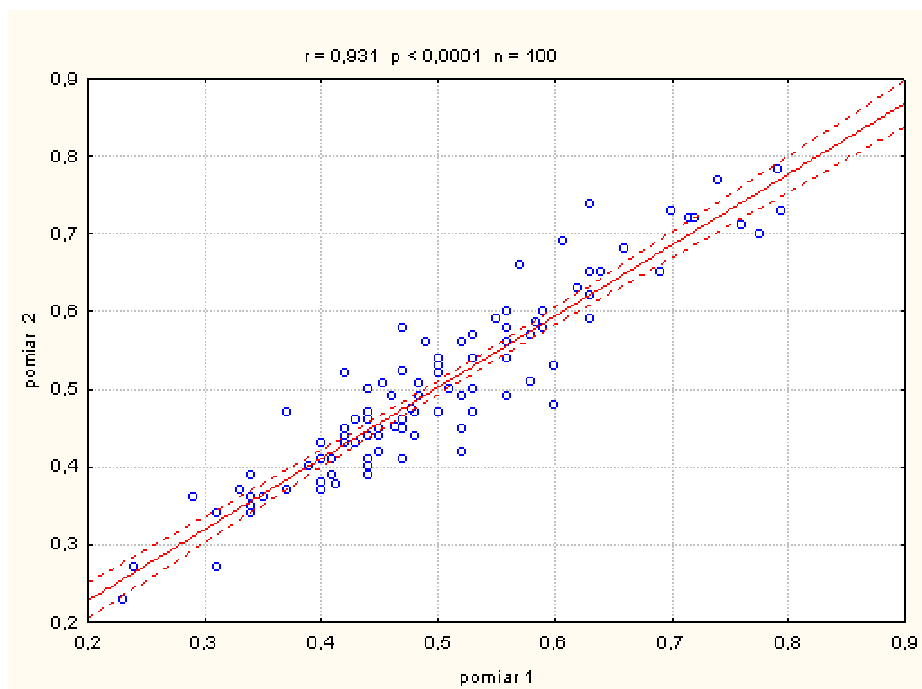
Rysunek 14 Wykres Blanda-Altmana dla obrazów o niezadawalajacej jakosci.



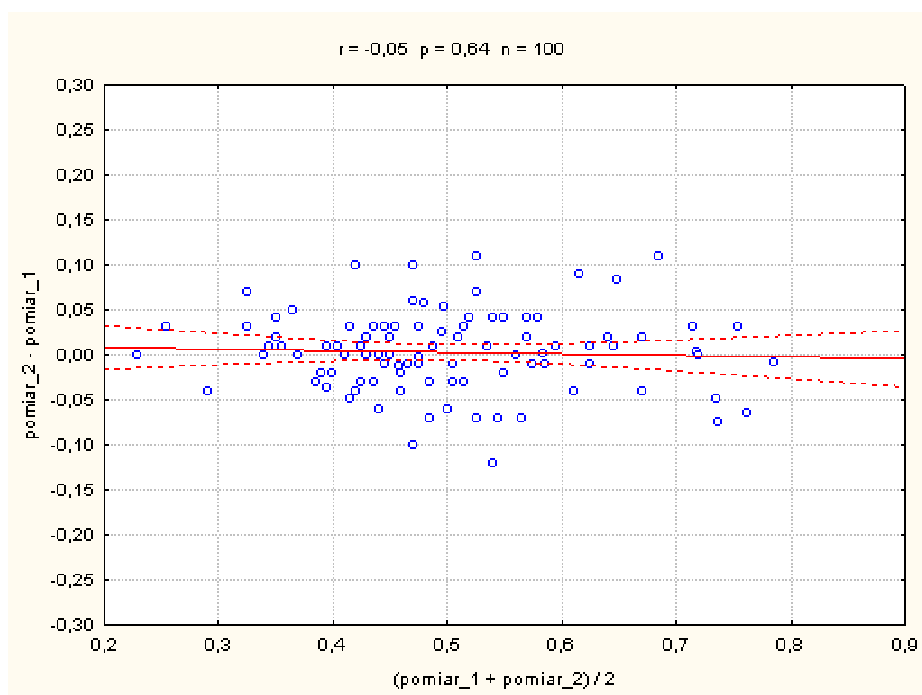
Rysunek 15 Rozklad wartosci roznic uzyskanych wynikow dla obrazow zakwalifikowanych jako technicznie niezadawalajace.

### 6.1.3. Ocena zgodności pomiarów IMT powtórzonych przez 1 obserwatora.

Powtarzalność wybranej metody pomiaru oceniano na podstawie dwukrotnego pomiaru wykonanego przez jednego obserwatora w odstępie tygodnia czasu. Badanie przeprowadzono na zestawie 100 obrazów o różnej jakości.



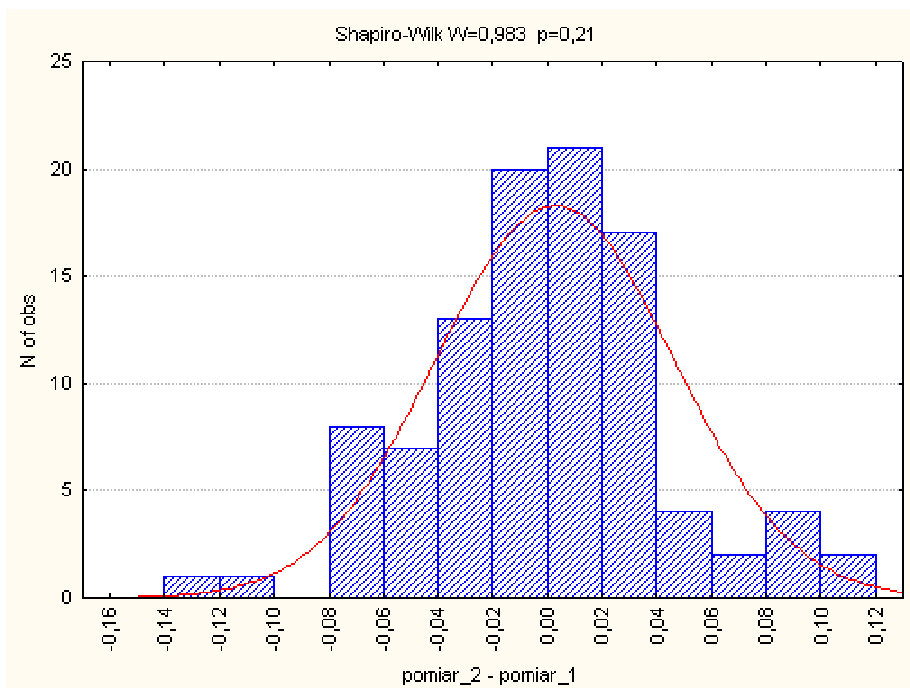
Rysunek 16 Zgodność wykonanych dwukrotnie przez jednego obserwatora pomiarów.



Rysunek 17 Wykres Blanda-Altmana dla wykonanych pomiarów.



W badanej grupie nie stwierdzono obecności różnicy pomiarów większej niż 0.14 mm. Odsetek różnic mieszczących się w granicach do 0.1 mm wynosił 96%:



Rysunek 18 Rozkład różnic wartości w uzyskanych pomiarach.

## 6.2. Charakterystyka badanych zmiennych

Przedstawione w kolejnych podrozdziałach zmienne charakteryzowano w każdym przypadku za pomocą podstawowych statystyk opisowych lub przedstawiając ich rozkład w postaci histogramu. Hipoteza o występowaniu rozkładu normalnego weryfikowana była za pomocą testu Shapiro-Wilka.

### 6.2.1. Wartości ciśnienia tętniczego

W tabeli poniżej przedstawiono wartości ciśnienia mierzonego zarówno metodą konwencjonalną jak i za pomocą całodobowego monitorowania. Technicznie zadowalające raporty z monitorowania ciśnienia uzyskano u 86 osób. W pozostałych (N=4) przypadkach powodem odrzucenia raportu była niewystarczająca (poniżej 6) ilość pomiarów zarejestrowanych w okresie nocnym.

**Tabela IV Wartości ciśnienia tętniczego, ciśnienia tętna i częstości akcji serca w badanej grupie.**

Zmienna	N	Średnia	Odch.Std	Mediana	Minimum	Maximum	Test S-W
Pomiar konwencjonalny							
SAP [mm Hg]	90	129,4	8,4	130,8	107	161	0,002
DAP [mm Hg]	90	81,2	6,7	81,2	66	98	0,081
PP [ mm Hg]	90	48,3	7,3	48,0	30,0	67,0	0,837
HR [1/min]	90	74,9	11	75	50	102	0,604
24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego							
– okres całej doby							
SAP_24 [mm Hg]	86	125,9	7,9	125,8	107,9	147,6	0,846
DAP_24 [mm Hg]	86	79,7	6,3	79,6	65,7	101,3	0,513
PP_24 [ mm Hg]	86	46,2	5,4	45,7	36,7	59,7	0,032
HR_24 [1/min]	86	75,9	9,0	77,3	56,8	94,6	0,210
– okres dnia							
SAP_d [mm Hg]	87	132,7	9,0	132,0	112,0	156,2	0,650
DAP_d [mm Hg]	87	85,4	7,1	85,2	71,5	107,8	0,345
PP_d [ mm Hg]	87	47,4	5,8	46,6	35,8	61,0	0,251
HR_d [1/min]	87	81,4	10,5	82,5	58,8	106,4	0,630
– okres nocy							
SAP_n [mm Hg]	86	110,4	8,2	110,5	89,6	132,3	0,846
DAP_n [mm Hg]	86	66,9	7,4	66,9	49,8	91,4	0,586
PP_n [ mm Hg]	86	43,5	5,8	42,7	34,3	61,7	0,009
HR_n [1/min]	86	64,5	8,2	64,8	45,6	79,6	0,210

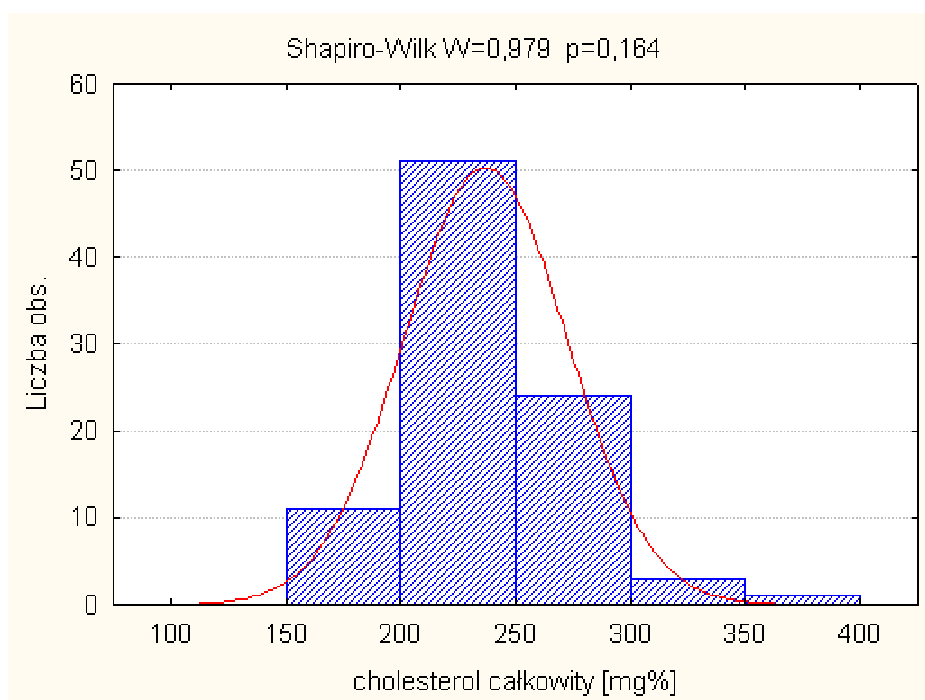
Z przedstawionych w powyższej tabeli zmiennych jedynie ciśnienie skurczowe mierzone metodą konwencjonalną oraz ciśnienie tętna mierzone za pomocą całodobowego monitorowania w okresie całej doby oraz czasie nocnym nie miało cech rozkładu normalnego.

### 6.2.2. Parametry biochemiczne

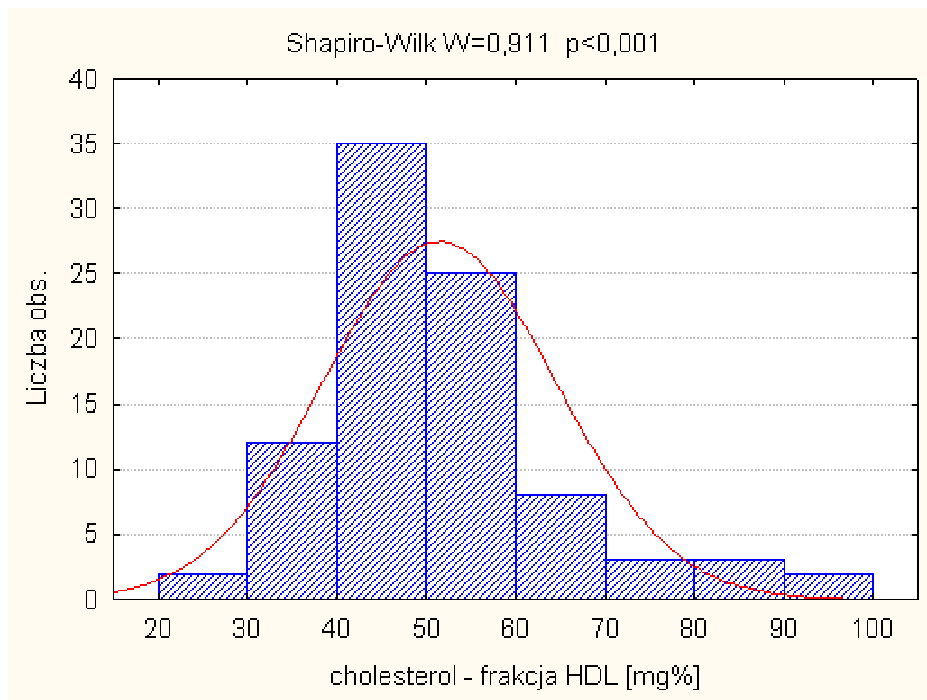
Poniższe histogramy przedstawiają rozkład wartości cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz cholesterolu frakcji HDL i glikemii na czczo w badanej grupie.

	N	Średnia	Odch.Std.	Mediana	Minimum	Maksimum	Test S-W
Chol_C	90	237	35,7	232	162	359	0,164
HDL	90	52	13,1	50	30	95	0,001
TG	90	184	98,9	160	66	539	0,001
Glikemia	90	96	9,9	97	74	123	0,490

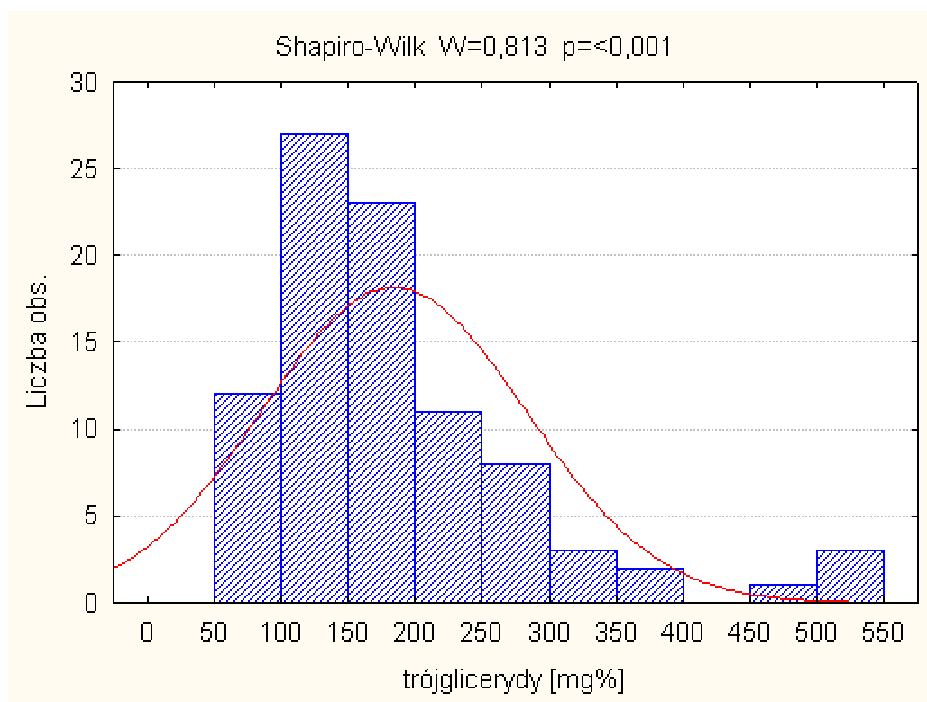
Cechy normalnego rozkładu danych stwierdzono dla zmiennej stężenia cholesterolu całkowitego oraz poziomu glikemii.



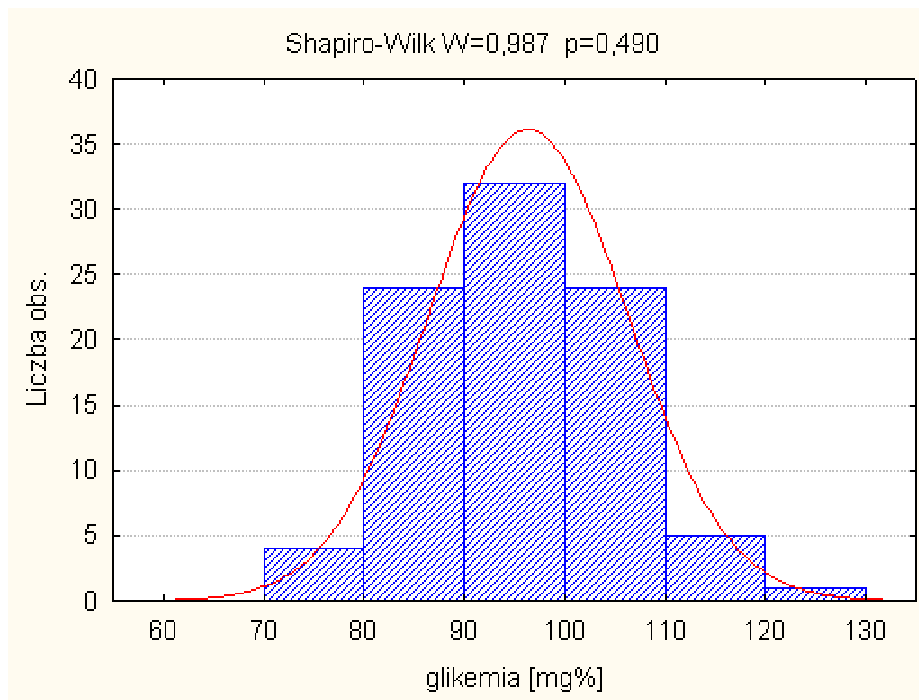
Rysunek 19 Histogram stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy badanych osób.



Rysunek 20 Histogram stężenia frakcji HDL cholesterolu w surowicy badanych osób.



Rysunek 21 Histogram stężenia trójglicerydów w surowicy badanych osób.



**Rysunek 22 Rozkład stężenia glukozy w surowicy badanych osób.**

### **6.2.3. Zespół metaboliczny**

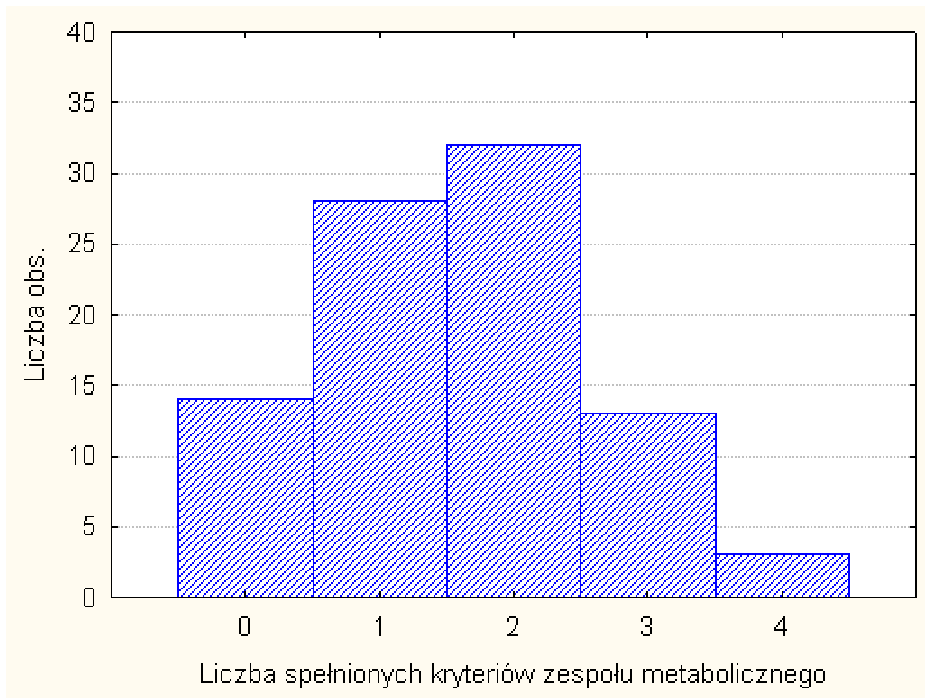
Wśród badanych osób wyodrębniono grupę N=16 spełniającą kryteria zespołu metabolicznego wg NCEP ATP III z 2001 roku [72]. Procentowy udział osób z zespołem metabolicznym był podobny jak opisywany w populacji polskiej w badaniu NATPOL III PLUS [73]. Zespół metaboliczny w badaniu NATPOL III PLUS rozpoznawano według kryteriów NCEP ATP III, które w przypadku mężczyzn wymagały spełnienia co najmniej 3 z następujących kryteriów:

- otyłość typu centralnego definiowana jako obwód pasa przekraczający 102 cm,
- trójglicerydy  $\geq 150$  mg/dl,
- cholesterol frakcji HDL  $< 40$  mg/dl,
- SAP  $\geq 130$  i/lub DAP  $\geq 85$ ,
- glukoza na czczo  $\geq 110$  mg/dl.

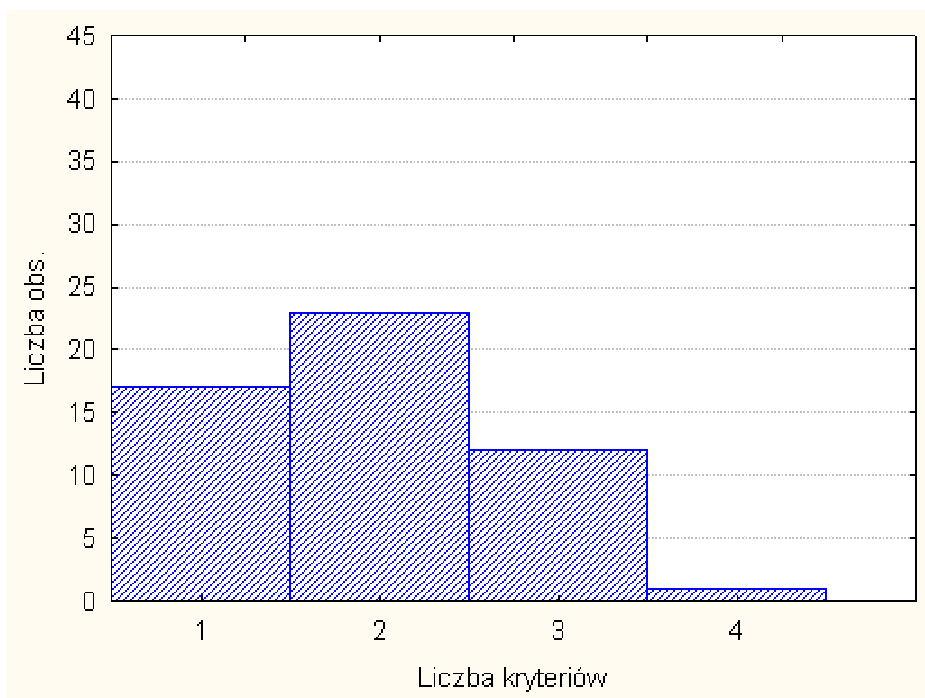
Zgodnie z nową definicją zaproponowaną przez International Diabetes Federation w 2005 roku do rozpoznania zespołu metabolicznego u mężczyzn konieczne jest stwierdzenie otyłości centralnej (obwód talii  $\geq 94$  cm) oraz co najmniej 2 z następujących czynników:

- zwiększone stężenie trójglicerydów  $> 150$  mg/dl lub leczenie tych zaburzeń lipidowych,
- zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL  $< 40$  mg/dl lub leczenie tych zaburzeń lipidowych,
- podwyższone ciśnienie tętnicze (skurczowe  $\geq 130$  mmHg lub rozkurczowe  $\geq 85$  mmHg lub leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego,
- zwiększone stężenie glukozy na czczo  $\geq 100$  mg/dl lub wcześniej rozpoznana cukrzyca t. 2.

Zgodnie z nową definicją liczba osób badanych osób spełniających kryteria wynosi N=36.



Rysunek 23 Rozkład ilości spełnionych kryteriów zespołu metabolicznego w badanej grupie (wg kryteriów NCEP ATP III -2001)



Rysunek 24 Rozkład ilości spełnionych pozostałych kryteriów zespołu metabolicznego według definicji IDF z 2005 roku u mężczyzn z otyłością centralną (pas  $\geq 94$ cm).

#### 6.2.4. Struktura i funkcja lewej komory serca

Charakterystyka zmiennych opisujących strukturę lewej komory mierzone zgodnie z zasadami Penn Convention osób przedstawia Tabela V. W tabeli tej uwzględniono wymiar przegrody (IVSD) i ściany tylnej (PWD), wymiar rozkurczowy lewej komory (LVDD) oraz masę (LVM) i wskaźnik masy lewej komory (LVM/BSA). Weryfikacja hipotezy o istnieniu rozkładu normalnego badanych zmiennych przy pomocy testu Shapiro-Wilka wskazała, że jedynie 3 z 6 przedstawionych w tabeli zmiennych miały rozkład normalny.

**Tabela V Zmienne opisujące strukturę lewej komory serca**

Zmiana	N	Średnia	Odch.Std.	Mediana	Minimum	Maksimum	Test S-W.
LVDD [cm]	90	4,80	0,41	4,80	3,60	5,60	0,245
LVDS [cm]	90	2,95	0,32	3,00	2,30	3,50	0,005
PWD [cm]	90	1,02	0,10	1,00	0,80	1,30	<0,001
IVSD [cm]	90	1,08	0,10	1,10	0,80	1,30	<0,001
LVM [g]	90	215,9	43,7	213,0	122,9	335,4	0,117
LVM/BSA [g/m <sup>2</sup> ]	90	106,0	18,1	105,5	66,2	156,8	0,358

W trakcie badania echokardiograficznego oceniano także wybrane parametry opisujące funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory serca. Tabela VI przedstawia frakcję wyrzutową (EF), frakcję skracania (FS) i rzut minutowy (CO). W drugiej części tej tabeli przedstawiono prędkość fali wczesnego napływu do lewej komory (E), prędkość fali przedsionkowej (A) oraz czas deceleracji fali E (DecT E) oraz współczynnik E/A. Wśród zmiennych opisujących funkcję skurczową lewej komory rozkładem normalnym cechowały się frakcja wyrzutowa i frakcja skracania. W przypadku zmiennych opisujących funkcję rozkurczową rozkładem normalnym cechowała się prędkość oraz czas deceleracji fali E.

**Tabela VI Zmienne charakteryzujące skurczową i rozkurczową funkcję lewej komory serca**

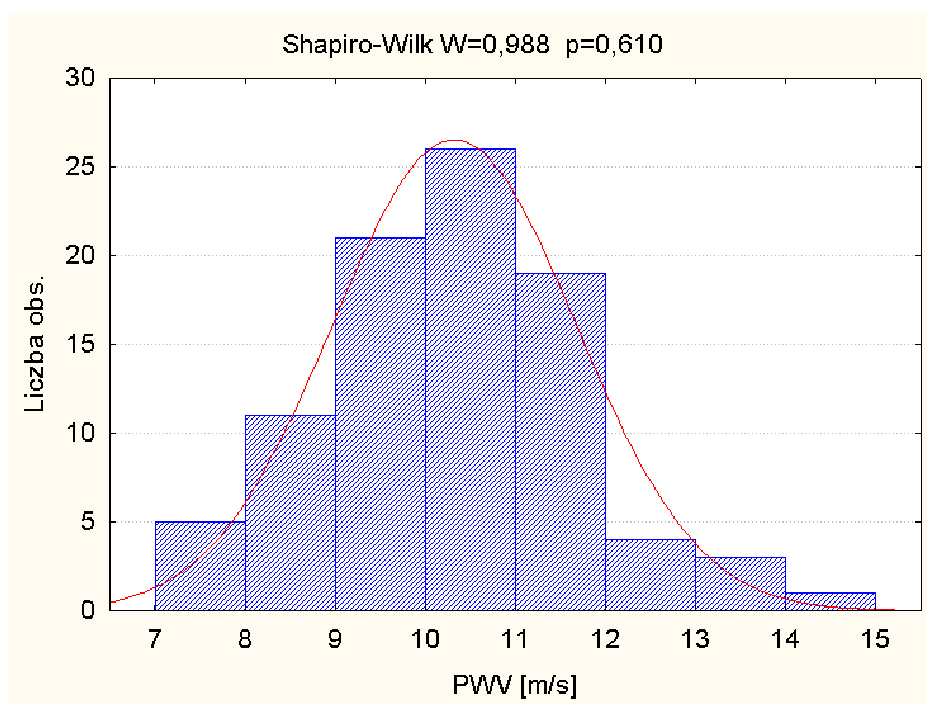
Zmiana	N	Średnia	Odch.Std.	Mediana	Minimum	Maksimum	Test S-W.
Funkcja skurczowa lewej komory							
EF [%]	90	68,6	5,8	68,2	55,9	82,6	0,634
FS [%]	90	38,6	4,8	0,38	29,2	51,9	0,415
CO [l/min]	90	5,1	1,26	4,9	2,7	9,4	0,027
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	90	2,50	0,57	2,45	1,48	4,45	0,043
Funkcja rozkurczowa lewej komory							
E [m/s]	90	0,61	0,12	0,62	0,36	0,87	0,452
A [m/s]	90	0,55	0,11	0,53	0,32	0,90	0,020
E / A	90	1,15	0,29	1,12	0,59	2,16	0,003
DecT E [ms]	90	195,8	46,5	196	104	326	0,165

### 6.2.5. Prędkość fali tętna

W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe dane statystyczne opisujące prędkość fali tętna. Zmienna ta w badanej grupie miała rozkład normalny.

Tabela VII Podstawowe statystyki charakteryzujące PWV

Zmiana	N	Średnia	Odch.Std.	Mediana	Minimum	Maksimum	Test S-W.
PWV	90	10,32	1,35	10,2600	7,71	14,25	0,610



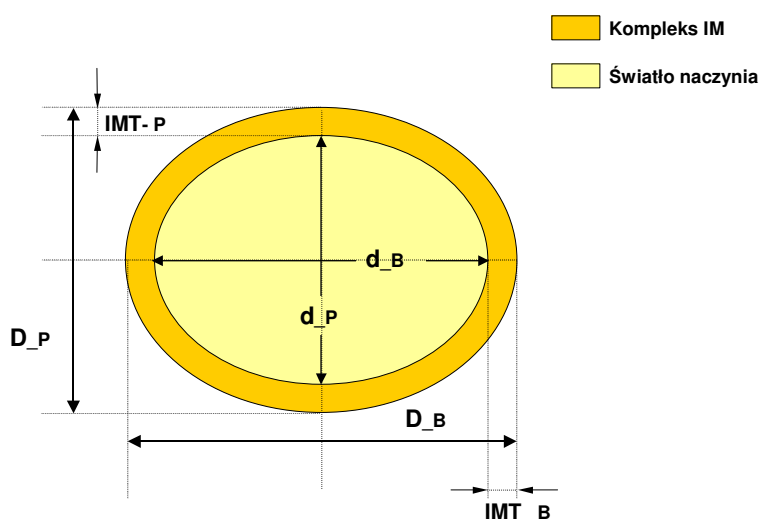
Rysunek 25 Rozkład wartości zmiennej PWV.



### 6.2.6. Grubość kompleksu IM

Pomiary kompleksu w obu tętnicach szyjnych wspólnych zostały przedstawione wraz z uwzględnieniem zastosowanych projekcji. Rysunek poniżej przedstawia przyjęte w pracy zasady wyznaczania wymiarów a w kolejnych tabelach przedstawiono wyniki uzyskanych pomiarów wraz z charakteryzującymi je podstawowymi danymi statystycznymi.

#### Definicje wymiarów



Rysunek 26 Zasada wyznaczania wymiarów stosowanych w pracy.

**Objaśnienia:**

grubość kompleksu intima-media w projekcji przednio-tylnej (IMT\_P) i bocznej (IMT\_B);

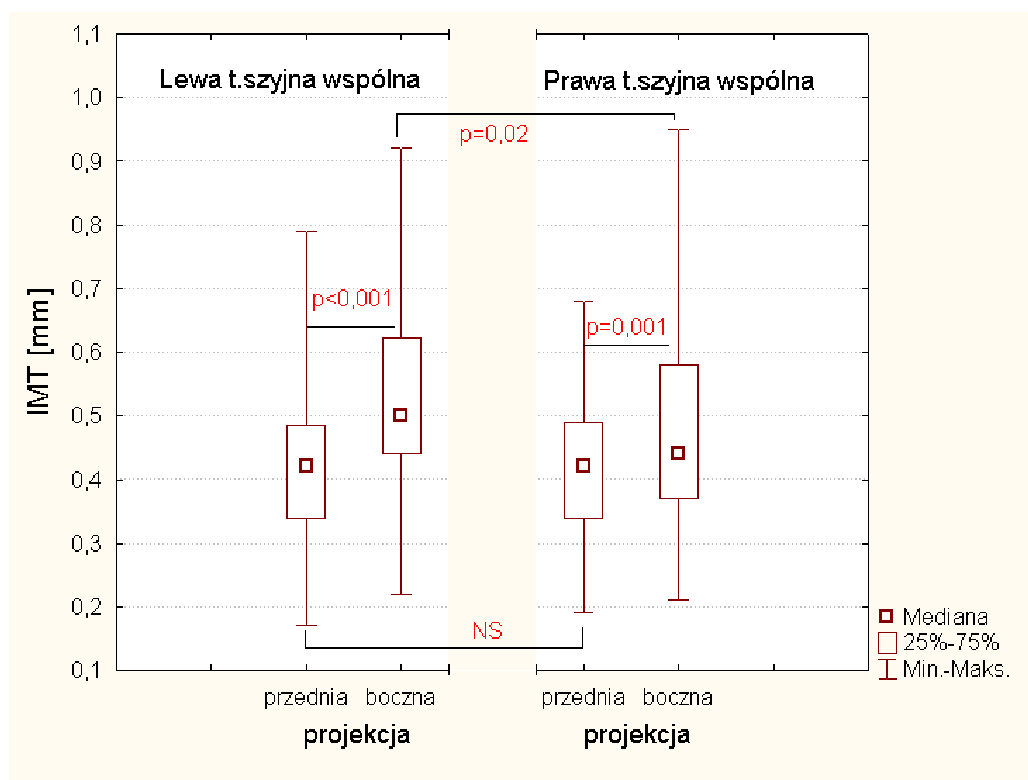
średnica światła naczynia w projekcji przednio-tylnej (d\_P) i bocznej (d\_B);

średnica światła naczynia wraz z grubością kompleksu IM w projekcji przednio-tylnej (D\_P) i bocznej (D\_B).

Tabela VIII przedstawia wartości grubości kompleksu śródbłonek-błona środkowa w prawej i lewej tętnicy szyjnej wspólnej. Po stronie prawej rozkład normalny miała IMT oceniana tylko w projekcji przedniej. Po stronie lewej jedynie wartość średnia nie miała cech rozkładu normalnego. Poziom istotności statystycznej dla porównań w poszczególnych parach zmiennych określono za pomocą testu Wilcoxona. (Rysunek 27) Wartości średnie IMT różniły się w sposób istotny statystycznie w zależności od strony ciała i zastosowanej projekcji z wyjątkiem dla porównania wartości uzyskanych w projekcji przedniej. Największą wartość IMT wykazano dla pomiarów dla lewej tętnicy szyjnej w projekcji bocznej.

**Tabela VIII Charakterystyka grubości kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych.**

IMT	N	Średnia	Odch.Std.	Mediana	Minimum	Maksimum	Test S-W
<b>Lewa tętnica szyjna</b>							
Projekcja przednia	86	0,418	0,115	0,420	0,170	0,791	0,286
Projekcja boczna	83	0,525	0,143	0,500	0,220	0,920	0,188
Średnia	88	0,472	0,120	0,463	0,170	0,880	0,045
<b>Prawa tętnica szyjna</b>							
Projekcja przednia	89	0,425	0,101	0,420	0,190	0,680	0,858
Projekcja boczna	86	0,479	0,153	0,440	0,210	0,950	<0,001
Średnia	90	0,453	0,110	0,440	0,265	0,775	0,003
<b>Wszystkie pomiary</b>							
Wartość średnia	90	0,460	0,103	0,445	0,275	0,783	0,066
Wartość maksymalna	90	0,565	0,143	0,540	0,350	0,950	0,001



**Rysunek 27 Porównanie średniej wartości IMT w prawej i lewej tętnicy szyjnej wspólnej z uwzględnieniem projekcji.**

Tabela IX przedstawia względne grubości IM po skorygowaniu na szerokość średnicy światła naczynia. Pośród zmiennych określonych dla lewej tętnicy szyjnej cech rozkładu normalnego nie wykazano jedynie dla średnicy naczynia ocenianej w projekcji bocznej, W przypadku prawej tętnicy szyjnej brak rozkład normalnego wykazano dla średniej względnej grubości IM, oraz IMT względnej oceniana w projekcji bocznej.

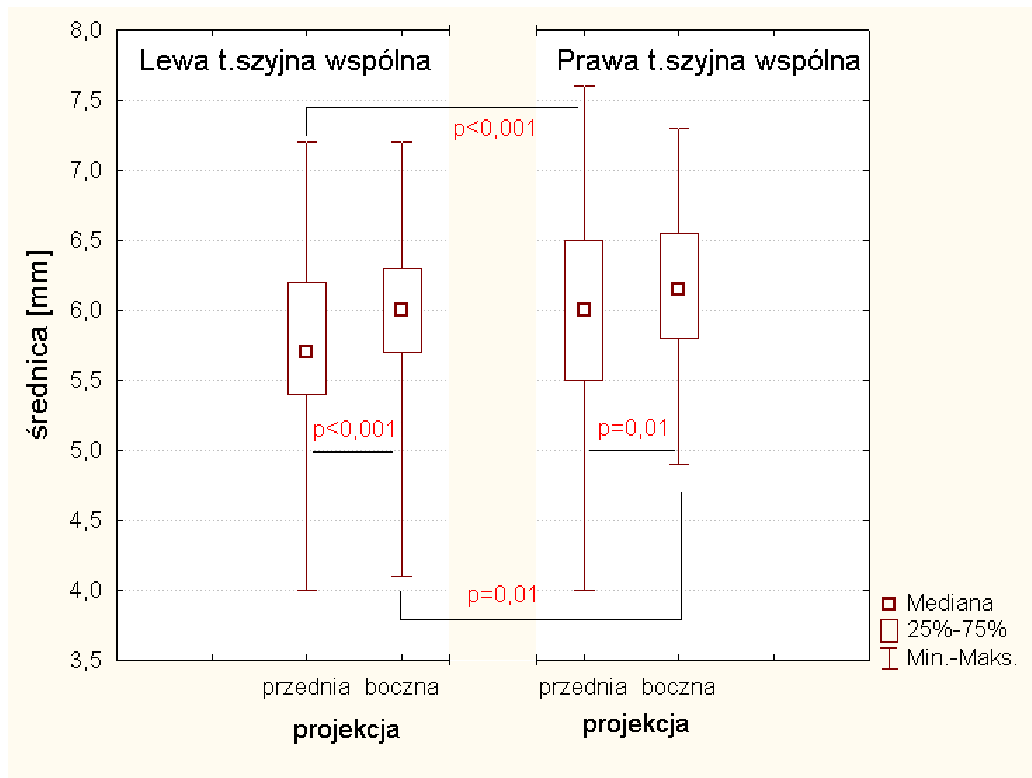
**Tabela IX Grubość względna IM po skorygowaniu na szerokość średnicy światła naczynia**

Zmienna	N	Średnia	Odch.Std.	Mediana	Minimum	Maksimum	Test S-W
<b>Lewa tętnica szyjna</b>							
Projekcja przednia							
Średnica naczynia [mm]	87	5,77	0,63	5,70	4,00	7,20	0,273
IMT względna [%]	86	12,7	3,4	12,3	5,6	21,6	0,642
Projekcja boczna							
Średnica naczynia [mm]	86	6,02	0,53	6,00	4,10	7,20	0,011
IMT względna [%]	83	14,8	3,4	14,6	7,1	23,3	0,844
IMT względna - wartość średnia [%]	88	13,7	3,1	13,4	5,6	23,3	0,476
<b>Prawa tętnica szyjna</b>							
Projekcja przednia							
Średnica naczynia [mm]	89	6,04	0,68	6,00	4,00	7,60	0,632
IMT względna [%]	88	12,4	2,7	12,4	6,1	20,1	0,956
Projekcja boczna							
Średnica naczynia [mm]	88	6,18	0,54	6,15	4,90	7,30	0,284
IMT względna [%]	85	13,4	3,6	12,6	6,5	25,7	0,006
IMT względna - wartość średnia [%]	89	12,9	2,6	12,7	7,9	21,3	0,012
<b>IMT względna - obie tętnice</b>							
Wartość średnia	89	13,3	2,6	13,2	8,6	20,7	0,098
Wartość maksymalna	89	15,8	3,1	15,3	10,2	25,7	0,082

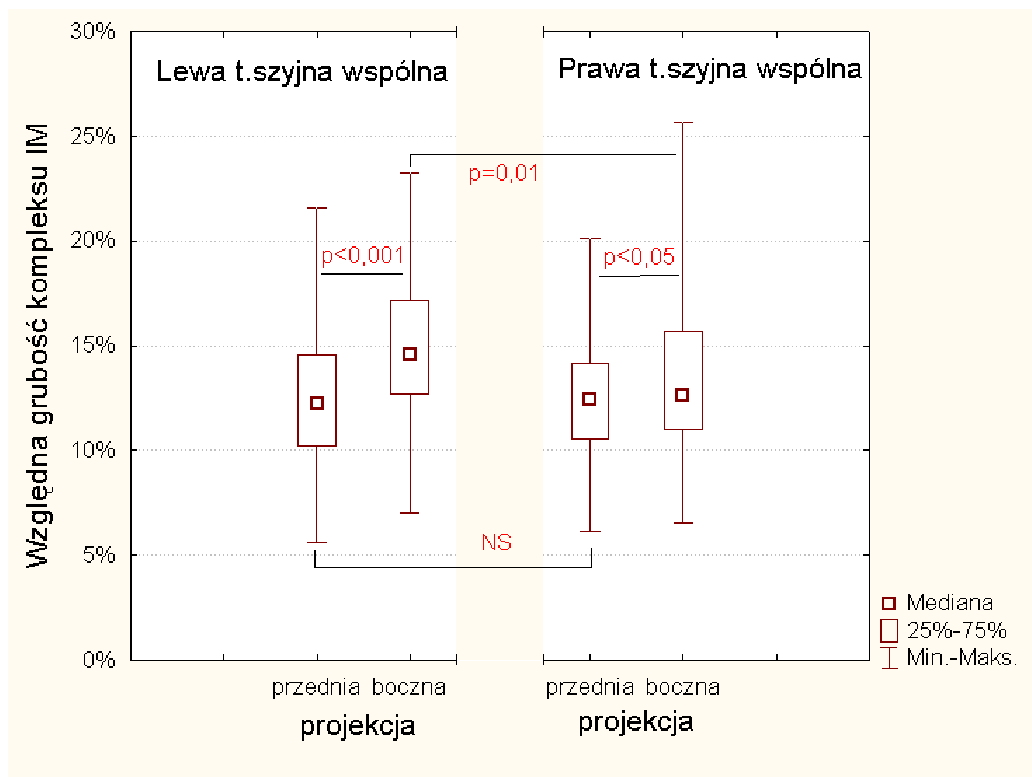
Porównanie wymiarów średnic naczyń określonych obustronnie w dwu projekcjach przedstawia Rysunek 28. W badanej grupie osób średnica naczynia miała istotnie różną wartość w zależności od projekcji i strony ciała. Największą średnicę naczynia stwierdzono dla prawej tętnicy szyjnej ocenianej w projekcji bocznej, najmniejszą zaś w lewej tętnicy szyjnej w projekcji przedniej.

Wykazano także istotne różnice pomiędzy wartościami względnymi IMT, powstałymi po skorygowaniu IMT na średnicę naczynia z wyjątkiem pomiarów zrealizowanych w projekcji przedniej.

Poziom istotności różnic pomiędzy zmiennymi określano za pomocą testu Wilcozona.



Rysunek 28 Porównanie szerokości średnicy tętnic szyjnych wspólnych.



Rysunek 29 Porównanie względnych grubości kompleksu IM

W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe statystyki opisujące pole powierzchni przekroju IM wraz z korekcją na światło naczynia. Cechy rozkładu normalnego stwierdzono w przypadku zmiennej skorygowanej (względnej) po stronie lewej oraz po uśrednieniu wartości dla obu tętnic. W obrębie zmiennych opisujących prawą tętnicę szyjną jedynie pole powierzchni światła tętnicy powiększone o IM charakteryzowało się rozkładem normalnym.

Istotną różnicę pomiędzy tętnicą lewą i prawą stwierdzono dla wartości względnej IMT ( $p < 0.005$ ) oraz dla zmiennej będącej sumą pola powierzchni światła tętnicy i IM ( $p < 0.05$ ).

**Tabela X Pole powierzchni przekroju IMT wartość bezwzględna oraz po skorygowaniu na pole powierzchni przekroju tętnicy**

	N	Średnia	Odch.Std.	Mediana	Minimum	Maksimum	Test S-W
<b>Lewa tętnica szyjna</b>							
Pole powierzchni światła tętnicy wraz z IM [mm <sup>2</sup> ]	81	37,07*	6,86	35,41	22,90	55,18	<0,001
Pole powierzchni IM [mm <sup>2</sup> ]	81	9,45	2,66	8,81	5,31	18,15	<0,001
Wartość względna IM [%]	81	25,4**	4,7	25,0	16,6	36,3	0,338
<b>Prawa tętnica szyjna</b>							
Pole powierzchni światła tętnicy wraz z IM [mm <sup>2</sup> ]	84	38,57*	7,24	37,49	24,62	60,35	0,118
Pole powierzchni IM [mm <sup>2</sup> ]	84	9,33	2,79	8,66	5,01	18,59	<0,001
Wartość względna IM [%]	84	24,0**	4,6	23,4	15,1	38,2	0,027
<b>Obie tętnice -wartości średnie</b>							
Pole powierzchni światła tętnicy wraz z IM [mm <sup>2</sup> ]	87	38,0	6,65	37,0	24,9	60,3	0,009
Pole powierzchni IM [mm <sup>2</sup> ]	87	9,5	2,59	8,9	5,2	18,6	<0,001
Wartość względna IM [%]	87	24,8	4,3	24,7	16,5	37,3	0,195

\* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.005$  -dla porównań pomiędzy tętnicami

W trakcie przeprowadzonej analizy stwierdzono brak rozkładu normalnego wielu parametrów. Wobec powyższego do zbadania korelacji pomiędzy poszczególnymi zmiennymi opisującymi IMT (Tabela XI) użyto testu Spearmana. Analiza korelacji wykazała, że dla dowolnego porównania dwóch zmiennych opisujących zarówno grubość jak i pole przekroju kompleksu IMT są skorelowane dodatnio na poziomie istotności  $p < 0,05$ . Zwraca uwagę, że w przypadku korelacji wymiarów bezwzględnych w projekcji przedniej i bocznej współczynnik korelacji wynosił 0,39 i 0,49 odpowiednio dla lewej i prawej tętnicy szyjnej wspólnej, zaś w przypadku wymiarów względnych odpowiednie współczynniki korelacji wynosiły 0,35 i 0,38. Współczynniki korelacji określone dla porównania wymiarów bezwzględnych lewej i prawej tętnicy szyjnej wspólnej wynosiły 0,53 i 0,54 odpowiednio dla projekcji przedniej i bocznej.

Analogiczne porównanie dla wymiarów bezwzględnych dało wartości współczynnika Spearmana wynoszące 0,45 i 0,59. Zarówno w przypadku bezwzględnego jak i względnego pola powierzchni kompleksu śródbłonek-błona środkowa współczynniki korelacji pomiędzy odpowiednimi wartościami określonymi dla obu tętnic szyjnych wynosiły 0,63.

**Tabela XI Współczynniki korelacji pomiędzy poszczególnymi zmiennymi opisującymi IMT**

	LP	LB	L_CSA	L_CSA_r	PP	PB	P_CSA	P_CSA_r	LP_r	LB_r	PP_r	PB_r
<b>IMT lewa tętnica</b>												
LP	1,00	0,39	0,70	0,75	0,53	0,42	0,46	0,53	0,93	0,36	0,46	0,45
LB		1,00	0,84	0,75	0,39	0,54	0,51	0,52	0,29	0,94	0,30	0,56
L_CSA pole powierzchni			1,00	0,73	0,48	0,57	0,63	0,52	0,50	0,68	0,30	0,53
L_CSA_r względne pole powierzchni				1,00	0,44	0,53	0,45	0,63	0,79	0,83	0,44	0,61
<b>IMT prawa tętnica</b>												
PP projekcja przednia					1,00	0,48	0,73	0,78	0,44	0,34	0,88	0,47
PB projekcja boczna						1,00	0,86	0,79	0,36	0,52	0,30	0,95
P_CSA pole powierzchni							1,00	0,76	0,32	0,44	0,45	0,75
P_CSA_r względne pole powierzchni								1,00	0,51	0,56	0,77	0,86
<b>IMT wartości względne</b>												
LP_r lewa tętnica projekcja przednia									1,00	0,35	0,45	0,44
LB_r lewa tętnica projekcja boczna										1,00	0,34	0,59
PP_r prawa tętnica projekcja przednia											1,00	0,38
PB_r prawa tętnica projekcja boczna												1,00
<b>IMT lewa tętnica</b>												
LP	- projekcja przednia											
LB	- projekcja boczna											

### 6.3. IMT a dane antropometryczne

W pierwszym etapie analizy związku pomiędzy poszczególnymi zmiennymi opisującymi kompleks IM a podstawowymi danymi antropometrycznym oceniono zależności związane z wiekiem badanych osób. Analizę badanych zmiennych przeprowadzono za pomocą testu Spearmana. W tabelach poniżej podano wartości współczynnika korelacji (r) oraz poziom istotności (p).

**Tabela XII Zależności pomiędzy wiekiem badanych osób a parametrami opisującymi IMT w poszczególnych tętnicach szyjnych wspólnych**

Wiek vs zmienna:	N	r	p	N	r	p
	Lewa t. szyjna wspólna			Prawa t. szyjna wspólna		
<b>Grubość IM</b>						
Projekcja przednia	86	0,468	< 0,001	89	0,544	< 0,001
Projekcja boczna	83	0,349	< 0,001	86	0,323	0,002
Wartość średnia	88	0,480	< 0,001	90	0,491	< 0,001
<b>Względna grubość IM</b>						
Projekcja przednia	86	0,477	< 0,001	88	0,550	< 0,001
Projekcja boczna	83	0,384	< 0,001	85	0,381	< 0,001
Wartość średnia	88	0,535	< 0,001	89	0,533	< 0,001
<b>Pole przekroju IM</b>	81	0,369	< 0,001	84	0,381	< 0,001
<b>Względne pole przekroju IM</b>	81	0,517	< 0,001	84	0,540	< 0,001

**Tabela XIII Zależności pomiędzy wiekiem a zmiennymi opisującymi IMT dla obu tętnic szyjnych**

Wiek vs zmienna	N	r	p
<b>Grubość IM</b>			
Wartość średnia	90	0,522	< 0,001
Wartość maksymalna	90	0,417	< 0,001
<b>Względna grubość IM</b>			
Wartość średnia	89	0,580	< 0,001
Wartość maksymalna	89	0,487	< 0,001
<b>Pole przekroju IM</b>	87	0,412	< 0,001
<b>Względne pole przekroju IM</b>	87	0,556	< 0,001

Przedstawione zależności pokazują, że zarówno IMT jak i pole przekroju IM w sposób istotny dodatnio korelują z wiekiem badanych osób ( $p < 0,001$ ). Korelacje te utrzymują się również po korekcji odpowiednio względem średnicy lub światła naczynia.

Dla wybranych zmiennych opisujących kompleks IM przeprowadzono analizę metodą regresji wielokrotnej. Użyte modele regresji w każdym przypadku zawierały zmienną wieku oraz jedną z pozostałych analizowanych zmiennych antropometrycznych (Tabela XIV).

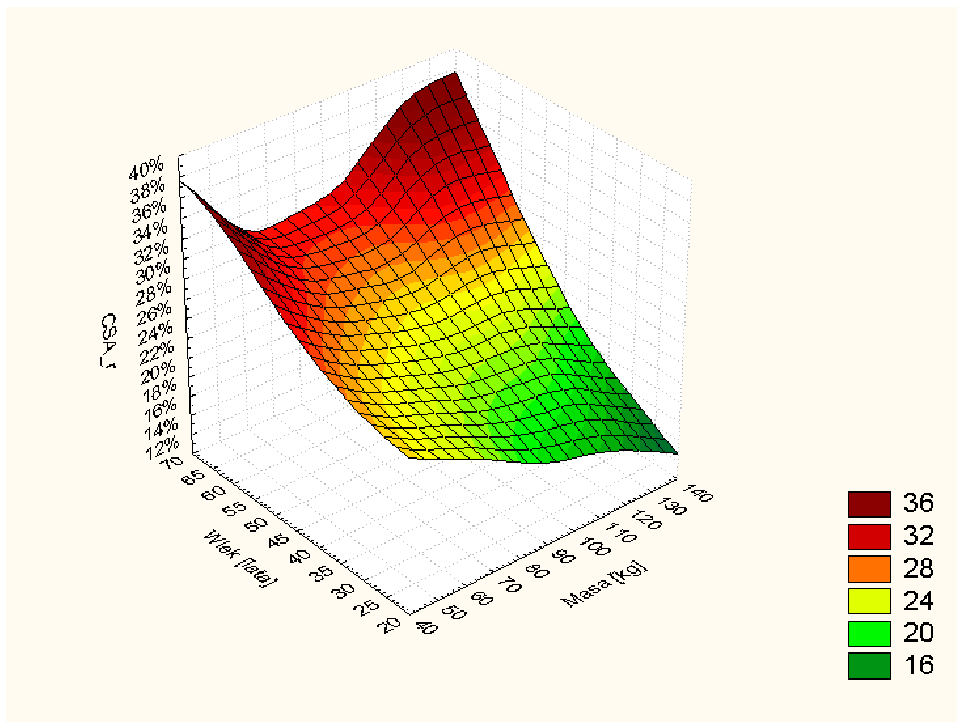
**Tabela XIV Współczynniki zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami opisującymi IMT a zmiennymi antropometrycznymi z uwzględnieniem wieku badanych osób.**

	Beta	p		Beta	P	R wielorakie	p
<b>IMT_av, średnia IMT</b>							
Wiek	0,513	< 0,001	Masa	-0,047	0,624	0,53	< 0,001
Wiek	0,512	< 0,001	Wzrost	-0,037	0,711	0,53	< 0,001
Wiek	0,523	< 0,001	BMI	-0,035	0,707	0,53	< 0,001
Wiek	0,509	< 0,001	BSA	-0,052	0,595	0,47	< 0,001
Wiek	0,526	< 0,001	Pas	-0,005	0,957	0,53	< 0,001
<b>IMT_max, maksymalna IMT</b>							
wiek	0,420	< 0,001	Masa	-0,122	0,222	0,47	< 0,001
wiek	0,437	< 0,001	Wzrost	-0,045	0,665	0,46	< 0,001
wiek	0,441	< 0,001	BMI	-0,119	0,216	0,47	< 0,001
wiek	0,414	< 0,001	BSA	-0,115	0,258	0,47	< 0,001
wiek	0,449	< 0,001	Pas	-0,061	0,522	0,46	< 0,001
<b>IMT_r_av, [średnia względna IMT]</b>							
Wiek	0,509	< 0,001	Masa	-0,183	0,047	0,59	< 0,001
Wiek	0,524	< 0,001	Wzrost	-0,094	0,337	0,57	< 0,001
Wiek	0,543	< 0,001	BMI	-0,166	0,062	0,59	< 0,001
Wiek	0,498	< 0,001	BSA	-0,183	0,053	0,59	< 0,001
Wiek	0,550	< 0,001	Pas	-0,130	0,146	0,58	< 0,001
<b>CSA_r, [względne pole powierzchni przekroju IMT]</b>							
wiek	0,480	< 0,001	Masa	-0,197	0,040	0,58	< 0,001
wiek	0,508	< 0,001	Wzrost	-0,088	0,390	0,55	< 0,001
wiek	0,520	< 0,001	BMI	-0,179	0,051	0,57	< 0,001
wiek	0,470	< 0,001	BSA	-0,192	0,052	0,57	< 0,001
wiek	0,527	< 0,001	Pas	-0,142	0,123	0,56	< 0,001

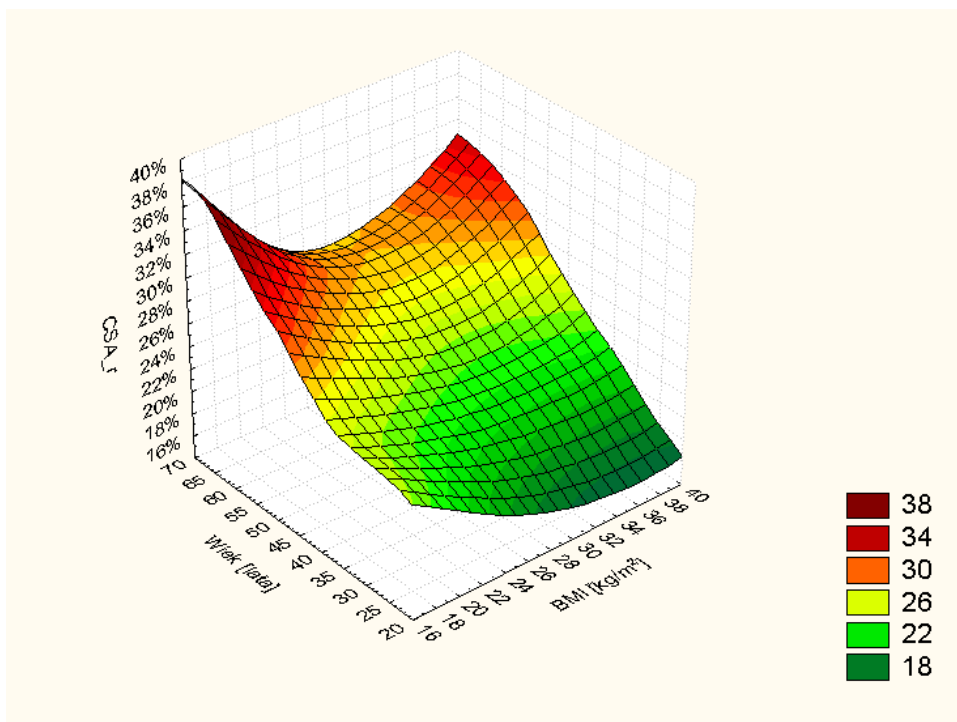
Masa ciała okazała się być jedyną statystycznie istotną determinantą, która w przypadku IMT\_r oraz CSA\_r w sposób zwiększała wartość współczynnika korelacji. Zwraca uwagę wartość współczynników korelacji cząstkowej dla zmiennych BMI oraz BSA które w przedstawionych modelach regresji wielokrotnej uzyskały wartość zbliżoną do założonego poziomu istotności statystycznej ( $p=0,05$ ).

Modeli regresji wielokrotnej CSA\_r (wiek, masa ciała) oraz CSA\_r (wiek, BMI) zilustrowano wykresami przestrzennymi (Rysunek 30 i Rysunek 31).





Rysunek 30 Zależność pomiędzy względnym polem powierzchni IMT (CSA<sub>r</sub>), wiekiem i masą badanych osób.



Rysunek 31 Zależność pomiędzy względnym polem powierzchni IMT (CSA<sub>r</sub>), wiekiem i BMI badanych osób.

#### 6.4. IMT a ciśnienie tętnicze

Zależności pomiędzy wybranymi parametrami opisującymi IMT a wartościami ciśnienia tętniczego analizowano zarówno dla ciśnienia mierzonego konwencjonalnie jak i za pomocą całodobowego monitorowania.

**Tabela XV Zależność pomiędzy wybranymi zmiennymi opisującymi IMT a wartościami ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna mierzonymi metoda konwencjonalną**

	SAP			DAP			PP		
	N	R	p	N	R	p	N	R	p
IMT wartość średnia	90	-0,00	0,984	90	0,20	0,058	90	-0,14	0,183
IMT wartość maksymalna	90	-0,04	0,715	90	0,12	0,260	90	-0,12	0,255
IMT średnia wartość względna	89	-0,06	0,562	89	0,12	0,280	89	-0,17	0,118
Względne pole powierzchni IMT	87	-0,09	0,433	87	0,12	0,287	87	-0,19	0,076

**Tabela XVI Zależność pomiędzy wybranymi zmiennymi opisującymi IMT a wartościami ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna określonymi za pomocą całodobowego monitorowania**

	SAP			DAP			PP		
	N	R	p	N	R	p	N	R	P
<b>24 godzinny pomiar- cała doba</b>									
IMT wartość średnia	86	-0,07	0,531	86	0,09	0,421	86	-0,18	0,096
IMT wartość maksymalna	86	-0,05	0,639	86	0,07	0,500	86	-0,16	0,131
IMT średnia wartość względna	85	-0,05	0,636	85	0,11	0,327	85	-0,16	0,140
Względne pole powierzchni IMT	84	-0,03	0,805	84	0,10	0,343	84	-0,14	0,220
<b>24 godzinny pomiar – okres dnia</b>									
IMT wartość średnia	87	-0,09	0,405	87	0,03	0,754	87	-0,19	0,081
IMT wartość maksymalna	87	-0,10	0,345	87	0,01	0,931	87	-0,18	0,105
IMT średnia wartość względna	86	-0,07	0,524	86	0,04	0,719	86	-0,16	0,150
Względne pole powierzchni IMT	85	-0,06	0,559	85	0,03	0,769	85	-0,14	0,198
<b>24 godzinny pomiar – okres nocy</b>									
IMT wartość średnia	86	0,04	0,694	86	0,18	0,089	86	-0,13	0,223
IMT wartość maksymalna	86	0,05	0,648	86	0,14	0,208	86	-0,10	0,357
IMT średnia wartość względna	85	0,06	0,599	85	0,24	0,029	85	-0,14	0,205
Względne pole powierzchni IMT	84	0,10	0,343	84	0,24	0,029	84	-0,10	0,387

**Tabela XVII Zależność pomiędzy wybranymi zmiennymi opisującymi IMT a częstością akcji serca**

	HR		
	N	r	p
IMT wartość średnia	90	0,13	0,210
IMT wartość maksymalna	90	0,15	0,172
IMT średnia wartość względna	89	0,08	0,430
Względne pole powierzchni IMT	87	0,09	0,403

**Tabela XVIII Zależność pomiędzy wybranymi zmiennymi opisującymi IMT a częstością akcji serca określoną w czasie całodobowego monitorowania**

	HR		
	N	r	p
24 godzinny pomiar- cała doba			
IMT wartość średnia	86	0,08	0,461
IMT wartość maksymalna	86	0,14	0,189
IMT średnia wartość względna	85	0,00	0,997
Względne pole powierzchni IMT	84	-0,03	0,802
24 godzinny pomiar – okres dnia			
IMT wartość średnia	87	0,05	0,637
IMT wartość maksymalna	87	0,10	0,343
IMT średnia wartość względna	86	-0,02	0,819
Względne pole powierzchni IMT	85	-0,06	0,606
24 godzinny pomiar – okres nocy			
IMT wartość średnia	86	0,22	0,044
IMT wartość maksymalna	86	0,24	0,029
IMT średnia wartość względna	85	0,15	0,178
Względne pole powierzchni IMT	84	0,13	0,227

W badanej grupie nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy wybranymi zmiennymi charakteryzującymi IMT a wartościami ciśnienia tętniczego, ciśnienia tętna i częstością akcji serca mierzonymi metodą konwencjonalną. Wykazano natomiast istotne statystycznie korelacje pomiędzy wartością rozkurczowego ciśnienia w okresie nocy a względną wartością średnią IMT oraz względnym polem przekroju IM, jak również podobne korelacje pomiędzy częstością akcji serca w okresie nocy a wartością średnią i maksymalną IMT.

Tabela XIX przedstawia zależności pomiędzy ciśnieniem tętniczym, ciśnieniem tętna oraz częstością akcji serca ocenianymi zarówno konwencjonalnie jak i na podstawie całodobowego monitorowania, a wiekiem badanych osób. Z wyżej wymienionych parametrów jedynie ciśnienie rozkurczowe oceniane w okresie nocnym było istotnie w sposób dodatni skorelowane z wiekiem.

**Tabela XIX Zależności pomiędzy wiekiem badanych osób a wartościami ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna oraz częstością akcji serca określonymi metodą konwencjonalną oraz za pomocą całodobowego monitorowania.**

	N	r	p
<b>Pomiar konwencjonalny</b>			
Wiek vs SAP	90	0,14	0,199
Wiek vs DAP	90	0,19	0,072
Wiek vs PP	90	-0,06	0,595
Wiek vs HR	90	0,01	0,948
<b>24-godzinny pomiar – cała doba</b>			
Wiek vs SAP24	86	0,07	0,535
Wiek vs DAP24	86	0,15	0,165
Wiek vs PP24	86	-0,04	0,697
Wiek vs HR24	86	-0,11	0,314
<b>24-godzinny pomiar – dzień</b>			
Wiek vs SAPd	87	0,05	0,649
Wiek vs DAPd	87	0,06	0,554
Wiek vs PP_d	87	-0,04	0,733
Wiek vs HR_d	87	-0,13	0,243
<b>24-godzinny pomiar – noc</b>			
Wiek vs SAPn	86	0,14	0,188
Wiek vs DAPn	86	0,37	0,001
Wiek vs PP_n	86	-0,17	0,109
Wiek vs HR_n	86	0,04	0,707

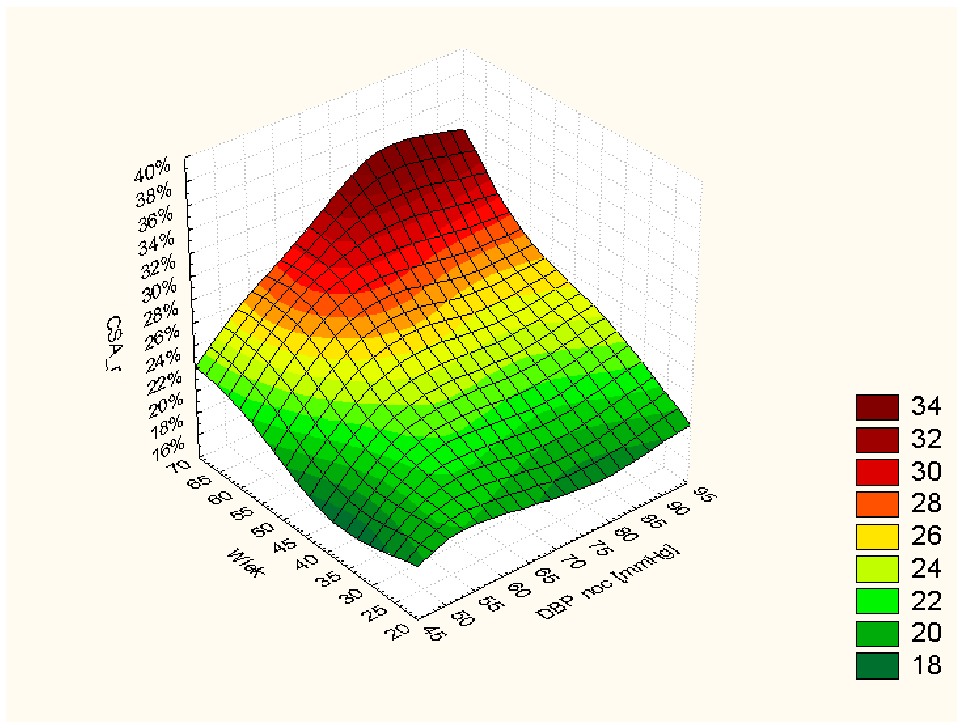
Tabela XX przedstawia wyniki regresji wielokrotnej dla wybranych zmiennych opisujących IMT w przypadku gdy zmiennymi niezależnymi były zmienna wieku oraz zamiennie ciśnienie rozkurczowe i częstość akcji serca oceniane dla okresu nocy. Jedynie częstość akcji serca okazało się być statystycznie istotną determinantą, która w przypadku wartości średniej i maksymalnej IMT w sposób istotny zwiększała wartość współczynnika korelacji.

**Tabela XX Współczynniki zależności pomiędzy wybranymi parametrami opisującymi IMT a ciśnieniem rozkurczowym i tętnem mierzonymi w okresie nocy z uwzględnieniem wieku badanych osób.**

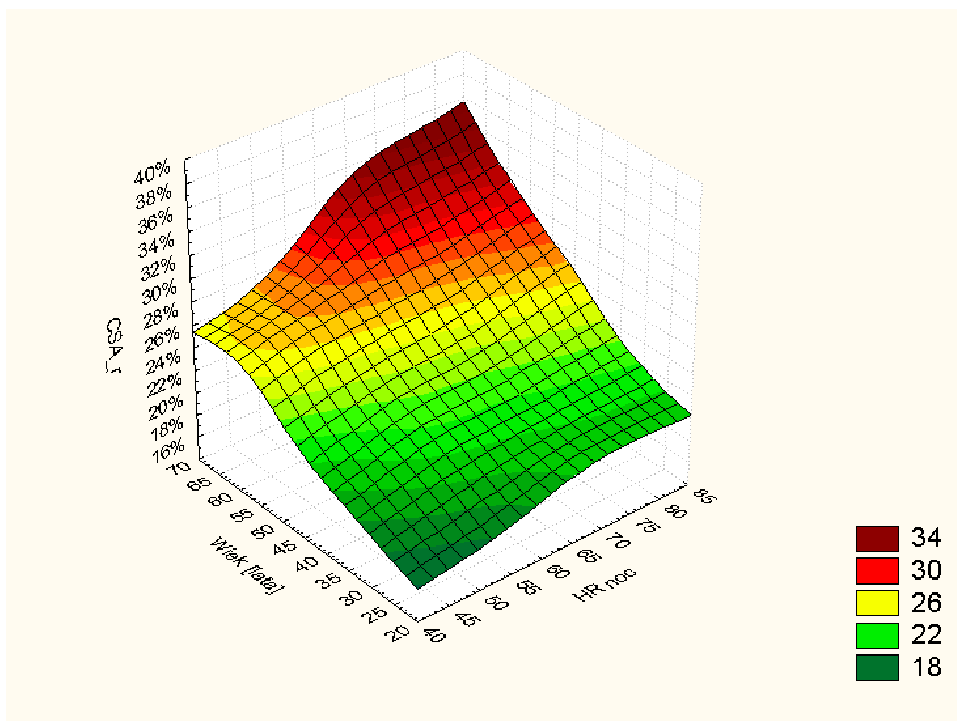
	Beta	P		Beta	p	R wielorakie	p
IMT wartość średnia							
Wiek	0,538	< 0,001	DAP_n	-0,001	0,988	0,54	< 0,001
Wiek	0,529	< 0,001	HR_n	0,182	0,047	0,57	< 0,001
IMT wartość maksymalna							
Wiek	0,474	< 0,001	DAP_n	-0,019	0,856	0,47	< 0,001
Wiek	0,457	< 0,001	HR_n	0,212	0,028	0,51	< 0,001
IMT średnia wartość względna							
Wiek	0,554	< 0,001	DAP_n	0,053	0,582	0,57	< 0,001
Wiek	0,565	< 0,001	HR_n	0,139	0,125	0,59	< 0,001
Względne pole powierzchni IMT							
Wiek	0,532	< 0,001	DAP_n	0,063	0,526	0,56	< 0,001
Wiek	0,549	< 0,001	HR_n	0,154	0,094	0,57	< 0,001

Rysunek 32 przedstawia zależność pomiędzy IMT a wiekiem i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym badanych osób ocenianym w nocy. Analiza wskazuje, że zarówno wiek jak i DAP w okresie nocnym wpływają dodatnio na grubość kompleksu IM.

Rysunek 33 jest ilustracją podobnej jak poprzednio zależności pomiędzy IMT z wiekiem i częstością akcji serca badanych osób ocenianą w okresie nocy.



Rysunek 32 Zależność pomiędzy względnym polem powierzchni IMT a wiekiem i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym mierzonym w okresie nocy



Rysunek 33 Zależność pomiędzy względnym polem powierzchni IMT a wiekiem i tętnem mierzonym w okresie nocy

## 6.5. IMT a parametry biochemiczne

### 6.5.1. Analiza zależności pomiędzy IMT a parametrami lipidowymi

Analizując zależności pomiędzy parametrami lipidowymi a IMT stwierdzono istotność statystyczną jedynie dla relacji pomiędzy poziomem cholesterolu frakcji HDL a wartością maksymalną IMT.

**Tabela XXI** Zależności pomiędzy wybranymi parametrami opisującymi IMT a parametrami lipidowymi

	N	r	p
Chol_C			
IMT_av (IMT wartość średnia)	90	0,12	0,245
IMT_max (IMT – wartość maksymalna)	90	0,04	0,714
IMT_r_av (IMT – średnia wartość względna)	89	0,16	0,131
CSA_r (względne pole powierzchni IMT)	87	0,15	0,161
LDL			
IMT_av (IMT wartość średnia)	90	0,06	0,551
IMT_max (IMT – wartość maksymalna)	90	-0,01	0,939
IMT_r_av (IMT – średnia wartość względna)	89	0,14	0,191
CSA_r (względne pole powierzchni IMT)	87	0,13	0,227
HDL			
IMT_av (IMT wartość średnia)	90	-0,18	0,082
IMT_max (IMT – wartość maksymalna)	90	-0,24	0,023
IMT_r_av (IMT – średnia wartość względna)	89	-0,12	0,245
CSA_r (względne pole powierzchni IMT)	87	-0,14	0,194
TG			
IMT_av (IMT wartość średnia)	90	0,04	0,719
IMT_max (IMT – wartość maksymalna)	90	0,03	0,760
IMT_r_av (IMT – średnia wartość względna)	89	-0,06	0,590
CSA_r(względne pole powierzchni IMT)	87	-0,05	0,623

**Tabela XXII** Zależność pomiędzy wiekiem a parametrami lipidowymi

Zależność	N	r	p
Wiek vs cholesterol całkowity	90	0,23	0,031
Wiek vs cholesterol LDL	90	0,14	0,187
Wiek vs cholesterol HDL	90	0,20	0,054
Wiek vs Trójglicerydy	90	-0,07	0,487

Analiza korelacji pomiędzy parametrami lipidowymi a wiekiem badanych osób wykazała statystycznie istotne dodatnie zależności pomiędzy wiekiem a poziomem cholesterolu całkowitego i poziomem frakcji HDL.

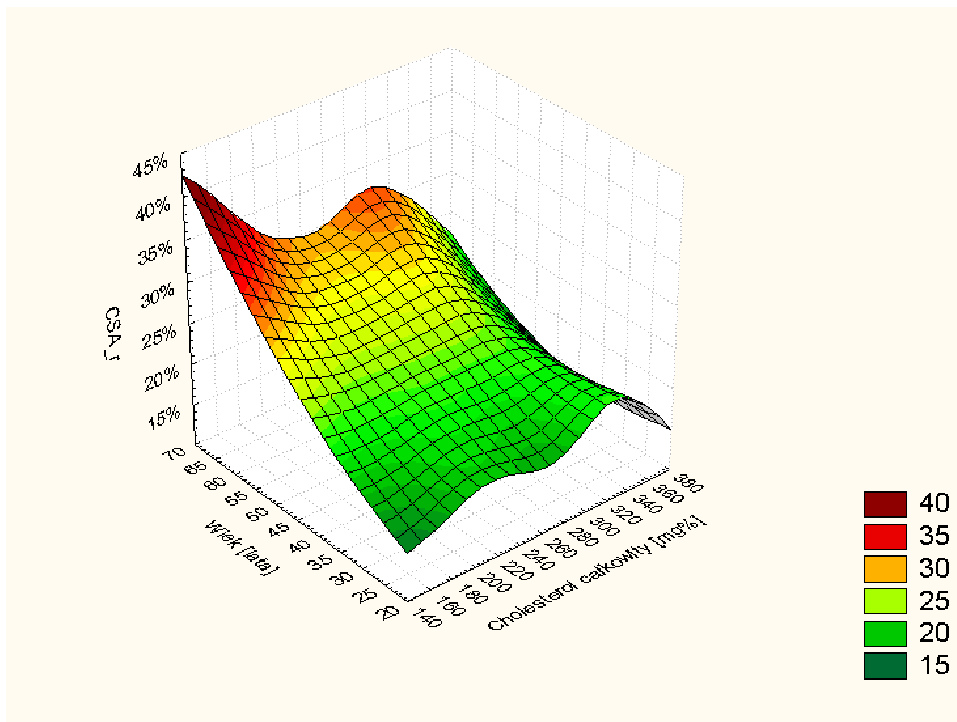
**Tabela XXIII Współczynniki zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami opisującymi IMT a wybranymi parametrami lipidowymi z uwzględnieniem wieku badanych osób.**

	Beta	p		Beta	p	R wielorakie	p
<b>IMT_av</b>							
Wiek	0,545	< 0,001	Chol_C	-0,089	0,338	0,534	< 0,001
Wiek	0,583	< 0,001	HDL	-0,249	0,007	0,580	< 0,001
<b>IMT_max</b>							
Wiek	0,478	< 0,001	Chol_C	-0,110	0,257	0,467	< 0,001
Wiek	0,516	< 0,001	HDL	-0,271	0,005	0,526	< 0,001
<b>IMT_r_av</b>							
Wiek	0,573	< 0,001	Chol_C	-0,054	0,555	0,565	< 0,001
Wiek	0,610	< 0,001	HDL	-0,210	0,020	0,598	< 0,001
<b>CSA_r</b>							
Wiek	0,554	< 0,001	Chol_C	-0,041	0,663	0,549	< 0,001
Wiek	0,591	< 0,001	HDL	-0,204	0,028	0,582	< 0,001

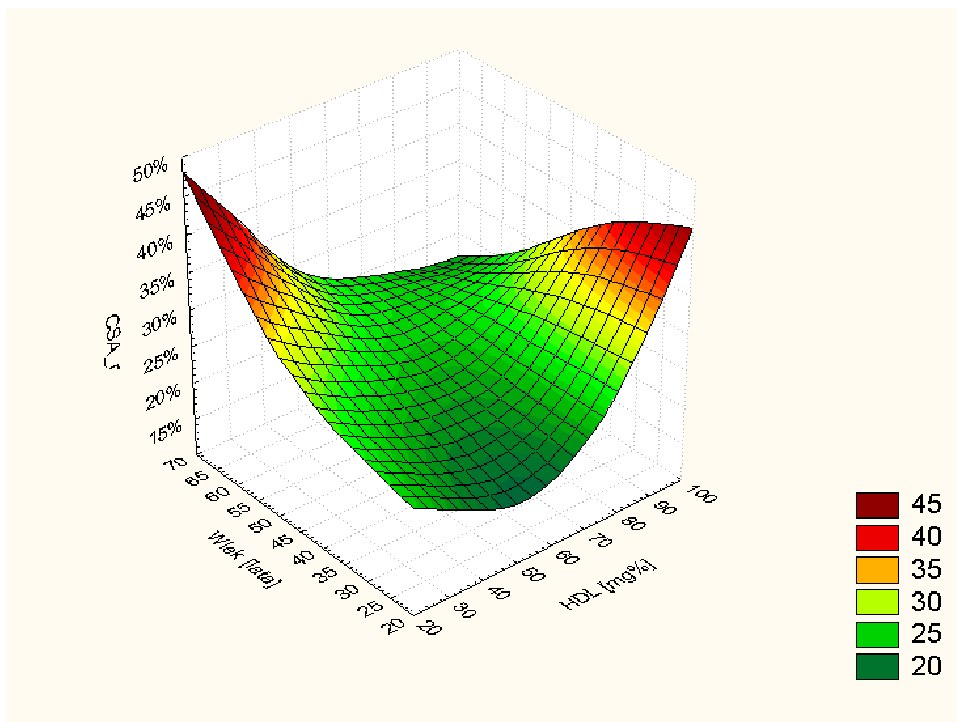
Tabela powyżej przedstawia wyniki regresji wielokrotnej dla wybranych zmiennych opisujących IMT. Użyte modele regresji w każdym przypadku zawierały zmienną wieku oraz jedną z pozostałych analizowanych zmiennych (wybrane parametry lipidowe). Poziom cholesterolu frakcji HDL okazał się być jedyną statystycznie istotną determinantą, która w przypadku wszystkich parametrów charakteryzujących IMT w sposób istotny zwiększała wartość współczynnika korelacji.

Na rysunkach poniżej przedstawiono IMT w funkcji wieku i zamiennie cholesterolu całkowitego i frakcji HDL u badanych osób.





Rysunek 34 Zależność pomiędzy względnym polem powierzchni IM a wiekiem i poziomem cholesterolu całkowitego



Rysunek 35 Zależność pomiędzy względnym polem powierzchni IM a wiekiem i poziomem cholesterolu frakcji HDL

### 6.5.2. Analiza zależności pomiędzy IMT a stężeniem glukozy na czczo

W badanej grupie nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy glikemią na czczo a grubością kompleksu IMT, wykazano natomiast istotny statystycznie związek pomiędzy wiekiem a glikemią.

**Tabela XXIV** Zależność pomiędzy stężeniem glukozy na czczo a wybranymi parametrami opisującymi IMT oraz pomiędzy glikemią a wiekiem.

	N	r	p
Glikemia vs:			
IMT_av	90	0,05	0,672
IMT_max	90	0,01	0,935
IMT_r_av	89	0,04	0,707
CSA_r	87	-0,00	0,978
Glikemia vs Wiek	90	0,34	0,001

Tabela poniżej przedstawia wyniki regresji wielokrotnej dla wybranych zmiennych opisujących IMT. Użyte modele regresji ujmujące jako zmienne zależne wiek oraz glikemię na czczo wskazują, że zarówno glikemia jak i wiek są istotnymi determinantami dla względnej grubości IM oraz względnej powierzchni przekroju IMT.

**Tabela XXV** Współczynniki zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami opisującymi IMT a poziomem glukozy na czczo z uwzględnieniem wieku badanych osób.

	Beta	p		Beta	p	R wielorakie	p
ImT_av							
Wiek	0,575	< 0,001	glikemia	-0,153	0,109	0,547	< 0,001
IMT_max							
Wiek	0,509	< 0,001	glikemia	-0,172	0,085	0,483	< 0,001
IMT_r_av							
Wiek	0,620	< 0,001	glikemia	-0,186	0,045	0,589	< 0,001
CSA_r							
Wiek	0,600	< 0,001	glikemia	-0,202	0,031	0,581	< 0,001

## 6.6. IMT a struktura lewej komory serca

Analiza zależności pomiędzy zmiennymi charakteryzującymi strukturę lewej komory a wybranymi parametrami opisującymi IMT w badanej grupie nie wykazała istotnych statystycznie korelacji.

**Tabela XXVI Zależność pomiędzy wybranymi parametrami IMT i struktury lewej komory**

	IMT_av			IMT_max			IMT_r_av			CSA_r		
	N	R	p	N	r	p	N	r	p	N	r	p
PWD	90	0,139	0,190	90	0,065	0,543	89	0,065	0,545	87	0,021	0,846
IVSD	90	-0,004	0,967	90	-0,022	0,836	89	-0,075	0,483	87	-0,108	0,320
LVDD	90	-0,053	0,620	90	-0,032	0,763	89	-0,136	0,203	87	-0,122	0,262
LVDS	90	-0,001	0,995	90	0,049	0,649	89	-0,099	0,354	87	-0,119	0,272
LVM	90	-0,003	0,977	90	-0,021	0,842	89	-0,096	0,369	87	-0,122	0,260
LVM/BSA g/m <sup>2</sup>	90	0,064	0,551	90	0,052	0,624	89	-0,003	0,979	87	-0,025	0,816

W badanej grupie jedynie wymiar skurczowy i rozkurczowy lewej komory w sposób istotny korelował z wiekiem.

**Tabela XXVII Współczynniki korelacji pomiędzy wiekiem badanych osób a zmiennymi opisującymi strukturę lewej komory.**

	N	r	p
Wiek vs PWD	90	0,122	0,252
Wiek vs IVSD	90	0,153	0,149
Wiek vs LVDD	90	-0,247	0,019
Wiek vs LVDS	90	-0,265	0,012
Wiek vs LVM	90	-0,107	0,318
Wiek vs LVM/BSA g/m <sup>2</sup>	90	0,022	0,839

## 6.7. IMT a funkcja skurczowa lewej komory serca

W badanej grupie nie stwierdzono istnienia istotnej statystycznie korelacji pomiędzy funkcją skurczową lewej komory a IMT. Nie zaobserwowano także związku pomiędzy wiekiem a parametrami opisującymi funkcję skurczową.

**Tabela XXVIII Zależności pomiędzy funkcją skurczową lewej komory serca a wybranymi zmiennymi opisującymi IMT**

	IMT_av			IMT_max			IMT_r_av			CSA_r		
	N	r	P	N	r	p	N	r	p	N	r	p
SV ml	90	-0,070	0,509	90	-0,079	0,457	89	-0,131	0,221	87	-0,102	0,348
EF %	90	-0,059	0,578	90	-0,114	0,283	89	-0,008	0,944	87	0,027	0,802
FS %	90	-0,062	0,559	90	-0,117	0,272	89	-0,011	0,919	87	0,025	0,815
CO l/min	90	-0,059	0,581	90	-0,077	0,469	89	-0,133	0,215	87	-0,109	0,317
CI l/min/m2	90	0,030	0,779	90	0,025	0,812	89	-0,007	0,946	87	0,022	0,841

**Tabela XXIX Zależność pomiędzy wiekiem a funkcją skurczową lewej komory**

	N	r	p
Wiek vs SV ml	90	-0,198	0,062
Wiek vs EF %	90	0,080	0,456
Wiek vs FS %	90	0,070	0,511
Wiek vs CO l/min	90	-0,170	0,109
Wiek vs CI l/min/m2	90	-0,074	0,489

## 6.8. IMT a funkcja rozkurczowa lewej komory serca

Stwierdzono że istnieje istotna statystycznie zależność pomiędzy IMT<sub>av</sub> a prędkością fali A, ilorazem E/A oraz czasem deceleracji fali E. Podobne korelacje w przypadku IM<sub>max</sub> występują w stosunku do prędkości fali A oraz czasu deceleracji fali E, natomiast średnia względna IMT ( IMT<sub>r\_av</sub>) w sposób istotny koreluje jedynie z prędkością fali A oraz ilorazem E/A. Nie znaleziono istotnego związku pomiędzy parametrami funkcji rozkurczowej a względnym polem powierzchni przekroju IMT ( CSA<sub>r</sub>).

**Tabela XXX Zależność pomiędzy funkcją rozkurczową lewej komory serca a wybranymi parametrami charakteryzującymi IMT**

	IMT <sub>av</sub>			IMT <sub>max</sub>			IMT <sub>r_av</sub>			CSA <sub>r</sub>		
	N	R	p	N	r	p	N	r	p	N	r	p
E	90	-0,100	0,351	90	-0,067	0,529	89	-0,145	0,175	87	-0,112	0,302
A	90	0,240	0,023	90	0,220	0,038	89	0,182	0,088	87	0,167	0,123
E/A	90	-0,244	0,021	90	-0,192	0,069	89	-0,228	0,032	87	-0,197	0,067
DecT E	90	0,231	0,028	90	0,251	0,017	89	0,157	0,143	87	0,171	0,113

Stwierdzono, że w badanej grupie istnieje istotna statystycznie zależność pomiędzy wiekiem a wybranymi parametrami opisującymi funkcję rozkurczową: prędkością fali E i A oraz stosunkiem E/A.

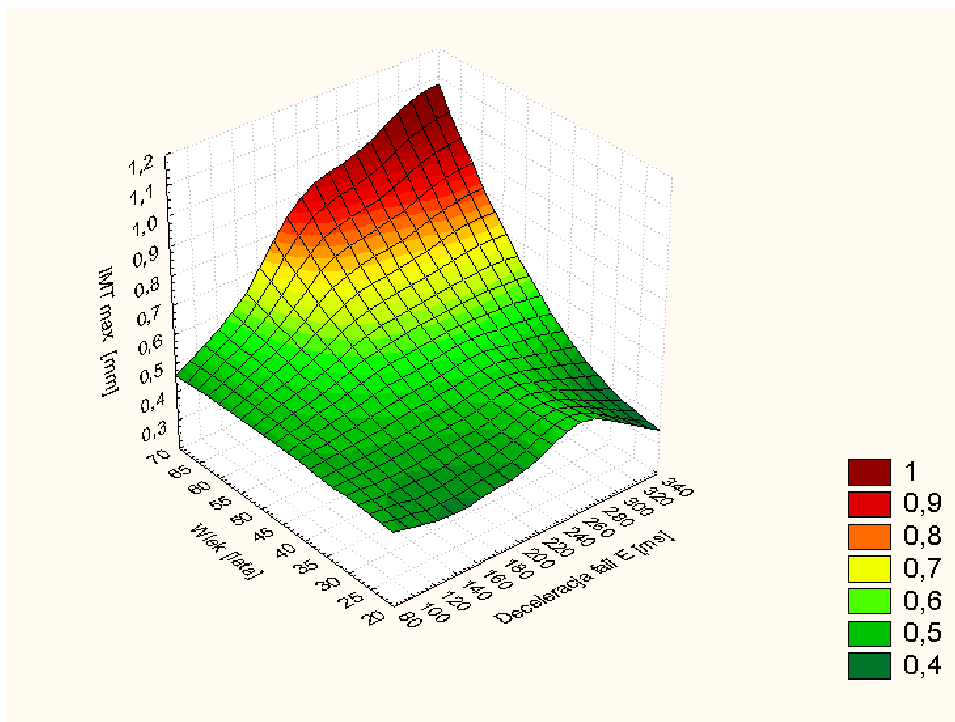
**Tabela XXXI Zależność pomiędzy parametrami funkcji rozkurczowej lewej komory a wiekiem**

	N	r	p
Wiek vs E	90	-0,270	0,010
Wiek vs A	90	0,332	0,001
Wiek vs E/A	90	-0,461	0,000
Wiek vs DecT E	90	0,080	0,453

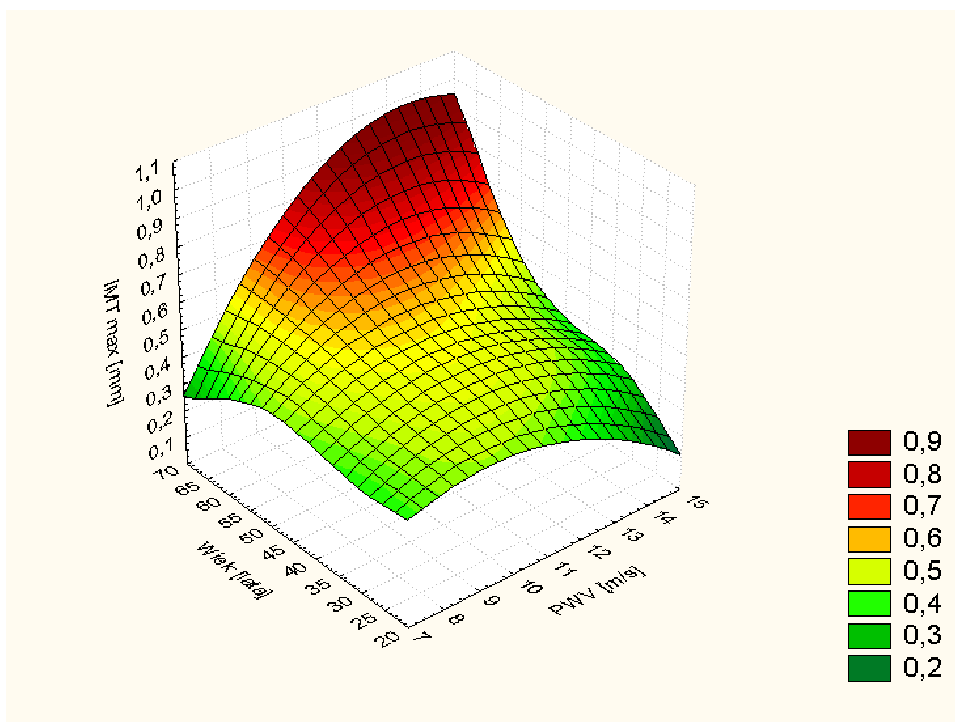
Tabela XXXII przedstawia wyniki regresji wielokrotnej dla wybranych zmiennych opisujących IMT. Użyte modele regresji w każdym przypadku zawierały zmienną wieku oraz jedną z pozostałych analizowanych zmiennych charakteryzujących funkcję rozkurczową lewej komory. Czas deceleracji fali E okazał się być jedyną statystycznie istotną determinantą, która w przypadku IMT<sub>max</sub> w sposób zwiększała wartość współczynnika korelacji. Rysunek 36 przedstawia zależność pomiędzy IMT a wiekiem badanych osób oraz stwierdzonym czasem deceleracji fali E.

**Tabela XXXII Współczynniki zależności pomiędzy wybranymi parametrami opisującymi IMT a zmiennymi charakteryzującymi funkcję rozkurczową lewej komory z uwzględnieniem wieku badanych osób**

	Beta	p		Beta	p	R wielorakie	p
<b>IMT<sub>av</sub></b>							
Wiek	0,535	< 0,001	E	0,030	0,747	0,528	< 0,001
Wiek	0,507	< 0,001	A	0,071	0,458	0,531	< 0,001
Wiek	0,505	< 0,001	E/A	-0,045	0,666	0,528	< 0,001
Wiek	0,520	< 0,001	DecT E	0,149	0,101	0,547	< 0,001
<b>IMT<sub>max</sub></b>							
Wiek	0,465	< 0,001	E	0,036	0,716	0,456	< 0,001
Wiek	0,431	< 0,001	A	0,083	0,404	0,462	< 0,001
Wiek	0,432	< 0,001	E/A	-0,047	0,669	0,457	< 0,001
Wiek	0,446	< 0,001	DecT E	0,198	0,037	0,496	< 0,001
<b>IMT<sub>r_av</sub></b>							
Wiek	0,554	< 0,001	E	-0,028	0,762	0,563	< 0,001
Wiek	0,557	< 0,001	A	0,016	0,867	0,562	< 0,001
Wiek	0,537	< 0,001	E/A	-0,051	0,867	0,617	< 0,001
Wiek	0,558	< 0,001	DecT E	0,101	0,259	0,571	< 0,001
<b>CSA<sub>r</sub></b>							
Wiek	0,543	< 0,001	E	-0,015	0,873	0,547	< 0,001
Wiek	0,539	< 0,001	A	0,031	0,741	0,549	< 0,001
Wiek	0,522	< 0,001	E/A	-0,054	0,600	0,549	< 0,001
Wiek	0,540	< 0,001	DecT E	0,104	0,258	0,557	< 0,001



Rysunek 36 Zależność pomiędzy maksymalną IMT a wiekiem i czasem deceleracji fali E



Rysunek 37 Zależność pomiędzy maksymalną IMT a wiekiem i prędkością fali tętna.

## 6.9. IMT a PWV

Tabela XXXIII przedstawia zależność pomiędzy prędkością fali tętna a wybranymi parametrami charakteryzującymi IMT. Wszystkie zaprezentowane zmienne w sposób istotny korelują z prędkością fali tętna. Natomiast PWV jest statystycznie istotnie związana z wiekiem badanych osób.

Wyniki regresji wielokrotnej uwzględniającej PWV oraz wiek badanych jako zmienne niezależne dla wybranych zmiennych zależnych opisujących IMT ilustruje kolejna tabela (Tabela XXXIV). Przeprowadzona analiza po uwzględnieniu wieku badanych osób nie wykazała istotnej zależności pomiędzy prędkością fali tętna a parametrami opisującymi IMT

**Tabela XXXIII Zależność pomiędzy wybranymi parametrami IMT a prędkością fali tętna, oraz pomiędzy PWV a wiekiem**

	N	r	p
<b>PWV</b>			
vs IMT_av	90	0,324	0,002
vs IMT_max	90	0,223	0,035
vs IMT_r_av	89	0,331	0,002
vs CSA_r	87	0,301	0,005
<b>PWV vs Wiek</b>	90	0,462	<0,001

**Tabela XXXIV Współczynniki zależności pomiędzy poszczególnymi parametrami opisującymi IMT a prędkością fali tętna z uwzględnieniem wieku badanych osób**

		Beta	p			Beta	p	R wielorakie	p
ImT_av	wiek	0,486	< 0,001	PWV	0,086	0,406	0,532	< 0,001	
IMT_max	wiek	0,436	< 0,001	PWV	0,039	0,361	0,456	< 0,001	
IMT_r-av	wiek	0,502	< 0,001	PWV	0,100	0,987	0,554	< 0,001	
CSA_r	wiek	0,516	< 0,001	PWV	0,096	0,341	0,569	< 0,001	

Rysunek 37 obrazuje jak w badanej grupie układają się odpowiednie przedziały grubości IM w odniesieniu do wieku i prędkości fali tętna. Wielkość IMT wzrasta u osób starszych oraz charakteryzujących się większą prędkością fali tętna.



## 6.10. Ocena zależności IMT od badanych zmiennych

Przedstawione uprzednio zależności zmiennych przedstawiających grubość lub pole przekroju kompleksu IM od zmiennych opisujących antropometrię, poziomy lipidów, glikemię, ciśnienie krwi i częstość akcji serca, skurczową i rozkurczową funkcję lewej komory serca oraz właściwości elastyczne naczyń były podstawą do przeprowadzenia analizy regresji wielokrotnej z użyciem modelu wielu wymienionych zmiennych.

### 6.10.1. Analiza metodą regresji wielokrotnej

Analizę regresji wielokrotnej przeprowadzono dla wielu modeli zawierających zmienne niezależne których potencjalnie istotny wkład do objaśnienia zmiennej niezależnej wskazywały analizy przedstawione uprzednio. Zestawienie wielkości współczynników regresji wielokrotnej oraz poziomu istotności dla zmiennych niezależnych ujętych w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela XXXV Wartość współczynników równania regresji dla poszczególnych zmiennych**

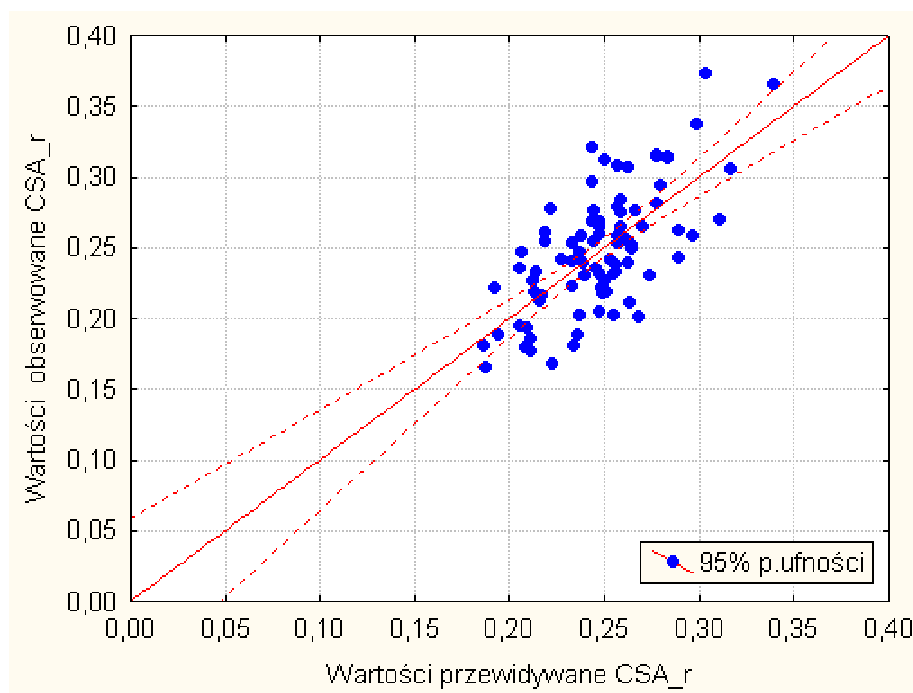
	CSA_r	CSA	IMT_r_av	IMT_r_max.	IMT_av	IMT_max
R wielorakie	0,685	0,608	0,689	0,642	0,666	0,634
Błąd standardowy estymacji	0,033	2,177	0,020	0,026	0,082	0,118
Istotność statystyczna dla zmiennych niezależnych obecnych w modelu						
Wiek	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
HDL	0,002	0,006	0,002	0,001	0,001	0,001
HR_n	0,025	0,003	0,035	0,041	0,004	0,003
Glikemia	0,021	0,107	0,051	0,069	0,082	0,072
BMI	0,045	0,057	0,072	0,080	0,934	0,304
PWV	0,324	0,086	0,200	0,297	0,168	0,449
E/A	0,597	0,295	0,554	0,739	0,329	0,444

Analogiczne porównania dla pozostałych zmiennych przedstawiających grubość kompleksu zarówno dla poszczególnych projekcji jak i uśrednionych dla danej tętnicy wskazują na niższe wartości współczynnika regresji wielokrotnej oraz większy błąd standardowy estymacji.

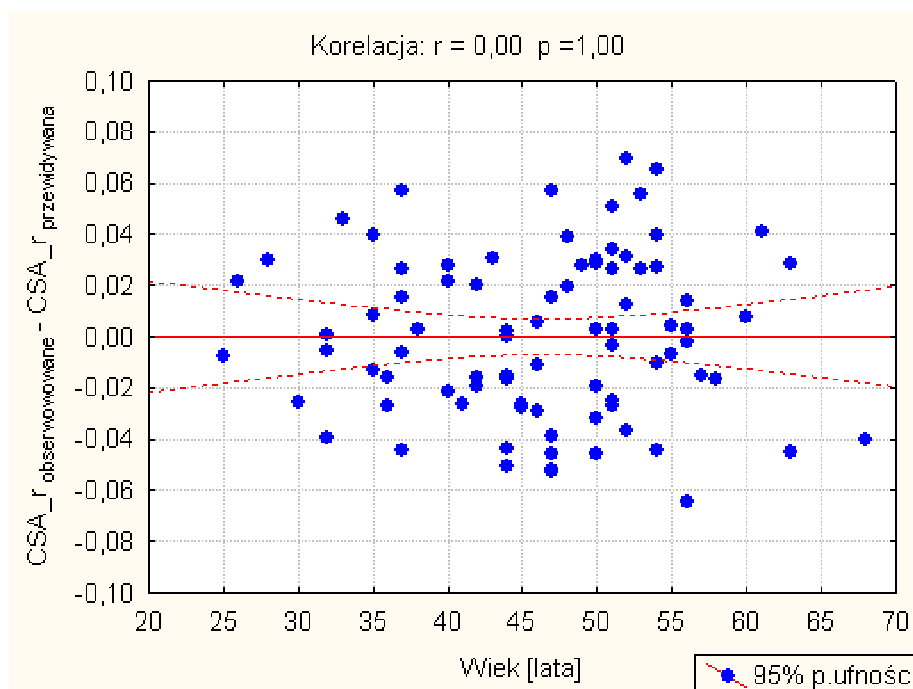
**Tabela XXXVI Wartość współczynników równania regresji dla poszczególnych zmiennych**

	IMT_LP	IMT_LB	IMT_L	IMT_PP	IMT_PB	IMT_P
R wielorakie	0,594	0,603	0,633	0,526	0,541	0,590
Błąd standardowy estymacji	0,098	0,121	0,099	0,090	0,137	0,094

Na podstawie wielkości współczynnika regresji wielokrotnej, wielkości standardowego błędu estymacji oraz ilości zmiennych pozostających w modelu do dalszych rozważań wybrano model w którym zmienną niezależną było względne pole przekroju poprzecznego kompleksu IM. Wybrany model regresji wielokrotnej cechował się wysokim (47%) współczynnikiem determinacji a rozkład reszt miał charakter normalny i nie wykazywał zależności od wieku badanych osób.



Rysunek 38 Przedstawienie wartości CSA\_r przewidywanych równaniem regresji względem wartości obserwowanych.



Rysunek 39 Zależność odchyleń CSA\_r od wartości przewidywanych modelem w funkcji wieku badanych osób

Użyteczność określonego wcześniej modelu regresji wielokrotnej dla względnego pola przekroju poprzecznego kompleksu IM sprawdzono stosując go w podgrupach badanych osób. Podgrupy te powstały po wykluczeniu osób, u których spełnione były kryteria zespołu metabolicznego według definicji NCEP ATP III lub IDF. Znaczenie przyjętej definicji zespołu metabolicznego dla wielkości stopnia determinacji oraz standardowego błędu estymacji przedstawia tabela.

**Tabela XXXVII Zastosowanie modelu regresji wielokrotnej dla CSA<sub>r</sub> w podgrupach osób nie spełniających kryteriów zespołu metabolicznego**

<b>Osoby nie spełniające kryteriów zespołu metabolicznego wg NCEP ATP III</b>						
R= 0,702 R <sup>2</sup> = 0,492 F(7,61)=8,444 p<0,001 Błąd std. estymacji: 0,034						
	Beta	Błąd st.	B	Błąd st.	t(61)	poziom p
Wyraz wolny			0,162998	0,093	1,755	0,084
HDL	-0,284	0,101	-0,000974	0,000	-2,804	0,007
Glikemia	-0,137	0,097	-0,000688	0,000	-1,415	0,162
Wiek	0,588	0,117	0,002815	0,001	5,039	0,000
BMI	-0,181	0,100	-0,002510	0,001	-1,810	0,075
HR <sub>n</sub>	0,230	0,106	0,001258	0,001	2,180	0,033
PWV	0,148	0,109	0,004974	0,004	1,363	0,178
E/A	0,040	0,117	0,006242	0,018	0,345	0,731

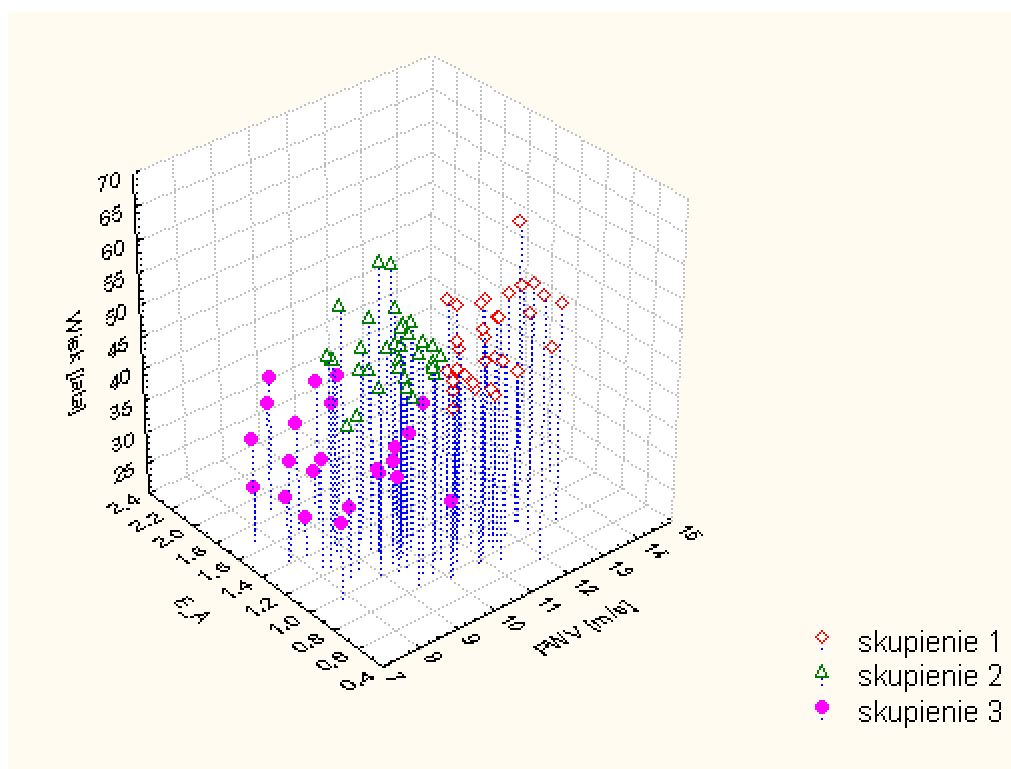
  

<b>Osoby nie spełniające kryteriów zespołu metabolicznego wg IDF</b>						
R= 0,711 R <sup>2</sup> = 0,506 F(7,42)=6,134 p<0,001 Błąd std. estymacji: 0,034						
	Beta	Błąd st.	B	Błąd st.	t(42)	poziom p
W. wolny			0,207965	0,111	1,88	0,067
HDL	-0,275	0,120	-0,000892	0,000	-2,30	0,027
Glikemia	-0,121	0,122	-0,000641	0,001	-0,99	0,328
Wiek	0,652	0,137	0,002893	0,001	4,76	0,000
BMI	-0,211	0,123	-0,002679	0,002	-1,72	0,093
HR <sub>n</sub>	0,158	0,133	0,000857	0,001	1,19	0,241
PWV	0,089	0,123	0,002882	0,004	0,72	0,477
E/A	0,022	0,137	0,003187	0,019	0,16	0,870

Po wyłączeniu z analizowanej grupy 16 osób spełniających kryteria zespołu metabolicznego wg NCEP ATP III przyjęty model regresji wielokrotnej dla względnego pola przekroju poprzecznego kompleksu IM przestał uwzględniać glikemię oraz BMI. Analiza regresji wielokrotnej przeprowadzona po wyłączeniu osób (N=36), które spełniają bardziej restrykcyjne kryteria IDF wykazała, że w wyjściowym modelu istotnie statystycznie znaczenie przestały mieć zmienne: glikemia, BMI oraz HR<sub>n</sub>. Wartym zauważenia jest fakt, zbliżonych wartości współczynników regresji wielokrotnej oraz standardowego błędu estymacji dla całej grupy oraz wyróżnionych podgrup.

### 6.10.2. Analiza metodą skupień

Analizowane uprzednio modele regresji wielokrotnej dla zmiennych opisujących kompleks IM nie zawierały zmiennych dotyczących właściwości elastycznych naczyń (PWV) i funkcji rozkurczowej lewej komory serca. Przyczyny tego faktu można upatrywać w zależności tych zmiennych od wieku badanych osób. Podjęto zatem próbę klasyfikacji obserwowanych danych w oparciu o analizę skupień. W pracy wykorzystano algorytm grupowania metodą k-średnich, przy założeniu  $k=3$ . Jako zmienne do klasyfikacji danych wybrano wiek badanych osób, prędkość rozchodzenia się fali tętna oraz iloraz E/A odzwierciedlający funkcję rozkurczową lewej komory serca. W procesie klasyfikacji zastosowano ponadto skalowanie zmiennych, polegające na przekształceniu ich zakresu na przedział wartości 0 – 100%.



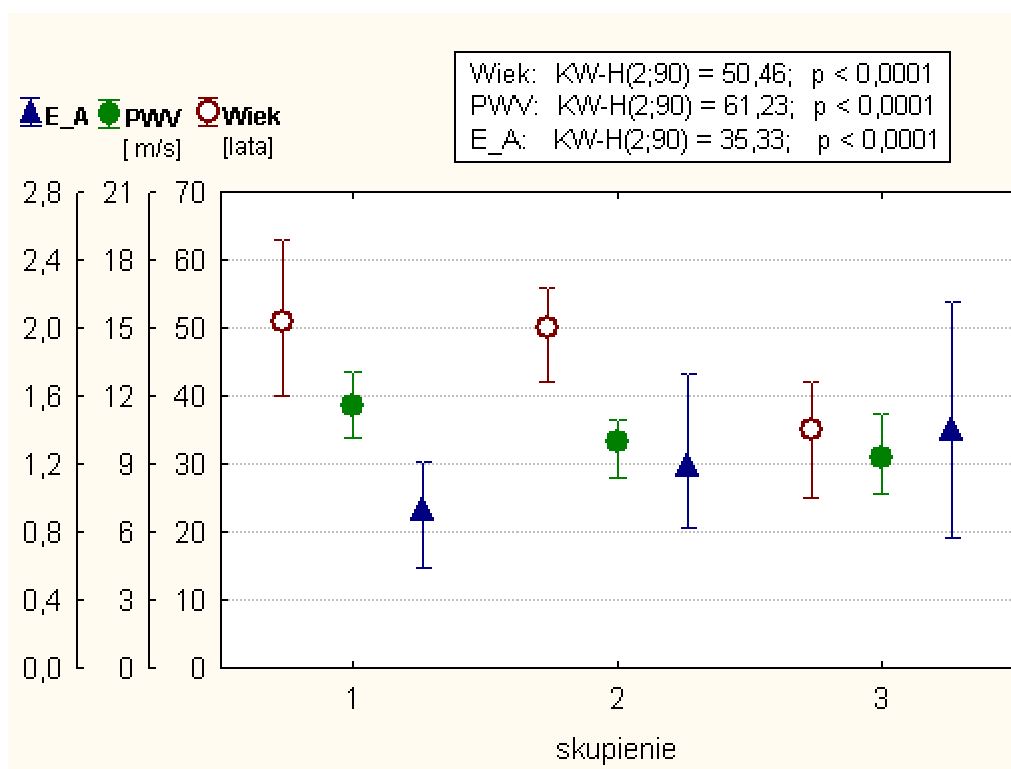
Rysunek 40 Zależność pomiędzy E/ A, PWV a wiekiem badanych osób w poszczególnych podgrupach.

Liczebności podgrup uzyskanych drogą analizy skupień przy wybranych zmiennych klasyfikacyjnych wyniosły 33, 34 oraz 23 odpowiednio dla skupienia 1, 2 i 3. Istotne statystycznie różnice w wartościach zmiennych klasyfikacyjnych w poszczególnych podgrupach są efektem realizacji użytego algorytmu. Zastosowanie analizy wariancji Kruskala-Wallisa pozwoliło na stwierdzenie, że wiek badanych osób, które zostały przypisane do skupienia 3, był istotnie mniejszy od wieku osób ujętych w pozostałych skupieniach. Nie stwierdzono istotnej różnicy wieku pomiędzy skupieniem 1 i 2. Porównanie wartości grupowych prędkości fali tętna i proporcji E/A wykazało, że skupienie 1 charakteryzowało się odpowiednio największą i najmniejszą wartością grupową w zakresie tych zmiennych w odniesieniu do pozostałych skupień. (tabela i rysunek)

**Tabela XXXVIII Rozkład wieku, PWV i ilorazu E do A w poszczególnych skupieniach.**

Zmienna	Cała grupa (N=90)		Skupienie 1 (n=33)		Skupienie 2 (n=34)		Skupienie 3 (n=23)		
	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%	Mediana	25%	75%
Wiek [lata]	47	40 – 52	51	46 - 54	50	47 - 52	35 <sup>***</sup>	32 - 37	
PWV [m/s]	10,3	9,5 - 11,2	11,5	11,1 - 11,9	10,0 <sup>**</sup>	9,4 - 10,4	9,3 <sup>**</sup>	8,2 - 9,6	
E/A	1,11	0,93 - 1,33	0,93	0,84 - 1,08	1,19 <sup>**</sup>	1,02 - 1,33	1,40 <sup>**</sup>	1,11 - 1,69	

<sup>\*\*</sup>- p<0.001 vs. skupienie 1, <sup>##</sup> - p<0.001 vs skupienie 2



**Rysunek 41 Wykres przedstawiający wartości średnie zmiennych klasyfikacyjnych w poszczególnych podgrupach.**

Analiza wartości grupowych zmiennych antropometrycznych wykazała istotną różnicę wartości BSA pomiędzy skupieniami 2 i 3. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (test Kruskala-Wallisa) w zakresie innych zmiennych.

**Tabela XXXIX Rozkład zmiennych antropometrycznych w poszczególnych skupieniach**

Zmienna	Cała grupa (N=90)		Skupienie 1 (n=33)		Skupienie 2 (n=34)		Skupienie 3 (n=23)	
	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%
Masa	88	78 – 95	87	76 - 95	86	78 - 90	93	84 - 100
Wzrost	1,76	1,72 - 1,81	1,76	1,73 - 1,78	1,75	1,70 - 1,80	1,81	1,74 - 1,86
BMI	27,5	25,4 - 29,9	27,5	25,1 - 29,4	27,6	25,4 - 29,8	27,6	26,4 - 31,4
BSA	2,05	1,92 - 2,13	2,02	1,92 - 2,12	2,01	1,92 - 2,10	2,09 <sup>#</sup>	2,01 - 2,26
Pas	95	88 – 100	96	91 - 103	95	88 - 98	95	88 - 107

LEGENDA: <sup>#</sup> p<0.05 vs. skupienie 2

Porównanie poziomu cholesterolu całkowitego i frakcji HDL cholesterolu pozwoliło na wykazanie, że poziomy te były istotnie niższe w skupieniu 3 w porównaniu do skupienia 1. Podobną, istotną statystycznie różnicę stwierdzono w przypadku porównania wartości grupowych glikemii. Skupienia nie różniły się w sposób istotny pod względem poziomu cholesterolu LDL oraz trójglicerydów.

**Tabela XL Rozkład parametrów biochemicznych w skupieniach**

Zmienna	Cała grupa		Skupienie 1		Skupienie 2		Skupienie 3	
	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%
Chol_C	232	214 – 257	246	226 - 273	229	216 - 256	214*	197 - 249
LDL	148	129 – 168	150	129 - 168	147	137 - 166	146	121 - 174
HDL	50	42 – 56	54	44 - 58	51	43 - 60	45*	41 - 50
TG	160	118 – 224	161	134 - 261	135	103 - 219	161	119 - 189
Glikemia	97	88 – 104	99	93 - 103	99	88 - 105	87*	84 - 100

LEGENDA: \*- p<0.05 vs skupienie 1

Porównując wartości ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca stwierdzono, że ciśnienie rozkurczowe oceniane metodą konwencjonalną było istotnie niższe w skupieniu 3 w porównaniu do skupienia 1. Porównanie wartości ciśnienia ocenianego metodą automatycznej rejestracji wykazało istotne różnice jedynie w odniesieniu do nocnego rozkurczowego ciśnienia krwi, które w grupie 3 było istotnie niższe niż w pozostałych dwóch skupieniach.

**Tabela XLI Ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca mierzone metodą konwencjonalną i za pomocą całodobowego monitorowania w poszczególnych skupieniach.**

Zmienna	Cała grupa		Skupienie 1		Skupienie 2		Skupienie 3	
	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%
SAP	131	124 - 135	132	127 - 136	132	122 - 137	126	121 - 132
DAP	81	78 - 86	83	80 - 87	83	79 - 85	79*	73 - 82
HR	75	68 - 81	75	70 - 78	76	68 - 84	74	65 - 80
SAP_24	125,8	120,8 - 130,6	125,7	122,1 - 129,9	125,6	121,4 - 131,9	125,9	117,7 - 130,6
DAP_24	79,6	75,3 - 83,2	80,6	78,5 - 85,2	80,2	75,0 - 85,6	77,3	74,9 - 80,7
HR_24	77,3	70,0 - 82,6	76,9	70,4 - 82,6	77,3	69,4 - 81,7	77,6	69,8 - 83,3
SAP_d	132,0	125,5 - 138,0	134,4	126,8 - 138,2	131,9	124,6 - 140,0	131,2	126,5 - 137,3
DAP_d	85,2	80,2 - 90,8	87,9	82,9 - 91,3	85,2	79,4 - 92,0	81,1	79,8 - 85,9
HR_d	82,5	72,5 - 89,3	83,9	72,5 - 89,3	81,6	72,4 - 88,6	82,5	72,8 - 89,3
SAP_n	110,5	105,2 - 116,3	110,8	107,4 - 115,5	110,8	105,1 - 117,1	108,1	104,6 - 115,6
DAP_n	66,9	62,4 - 71,8	67,3	65,6 - 73,8	69,2	63,5 - 74,3	62,8*#	59,4 - 66,8
HR_n	64,8	59,0 - 70,0	65,6	60,6 - 73,4	65,5	55,1 - 69,9	64,8	57,8 - 68,3

LEGENDA: \*- p<0.05 vs skupienie 1, # p<0.05 vs. skupienie 2

Analiza wartości grupowych zmiennych opisujących strukturę i funkcję lewej komory nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami z wyjątkiem wartości prędkości fali E i A, które można interpretować jako następstwo przyjęcia zmiennej E/A jako podstawy wyróżniania skupień..

**Tabela XLII Rozkład zmiennych opisujących strukturę i funkcję lewej komory w poszczególnych skupieniach.**

Zmienna	Cała grupa		Skupienie 1		Skupienie 2		Skupienie 3	
	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%
E	0,62	0,52 - 0,69	0,51	0,46 - 0,58	0,65**	0,62 - 0,71	0,69**	0,59 - 0,76
A	0,53	0,48 - 0,61	0,54	0,49 - 0,64	0,53	0,50 - 0,64	0,48*#	0,43 - 0,58
DecT E	196	163 - 228	209	163 - 235	193	157 - 228	183	157 - 215
PWD	1,0	1,0 - 1,1	1,0	1,0 - 1,1	1,0	1,0 - 1,1	1,0	0,9 - 1,0
IVSD	1,1	1,0 - 1,1	1,1	1,0 - 1,1	1,1	1,1 - 1,1	1,1	1,0 - 1,1
LVDD	4,8	4,5 - 5,1	4,7	4,5 - 5,2	4,8	4,4 - 5,0	4,9	4,8 - 5,1
LVM	213,0	191,2 - 244,1	213,0	191,1 - 248,4	213,1	191,2 - 244,6	213,0	198,0 - 236,6
LVMI	105,5	93,2 - 116,6	105,6	93,2 - 119,1	109,2	95,5 - 115,0	103,7	87,9 - 115,4
SV ml	72,5	62,3 - 88,2	71,9	61,4 - 90,4	71,0	60,7 - 80,5	77,3	70,3 - 88,8
EF %	0,68	0,64 - 0,73	0,69	0,66 - 0,73	0,68	0,63 - 0,74	0,67	0,64 - 0,72
FS %	0,38	0,35 - 0,42	0,38	0,36 - 0,42	0,38	0,34 - 0,43	0,38	0,35 - 0,41
CO l/min	4,9	4,3 - 5,9	5,1	4,0 - 6,0	4,9	4,5 - 5,4	4,8	4,3 - 6,3
CI l/min/m <sup>2</sup>	2,5	2,1 - 2,9	2,5	2,1 - 3,1	2,4	2,2 - 2,7	2,4	2,0 - 2,9

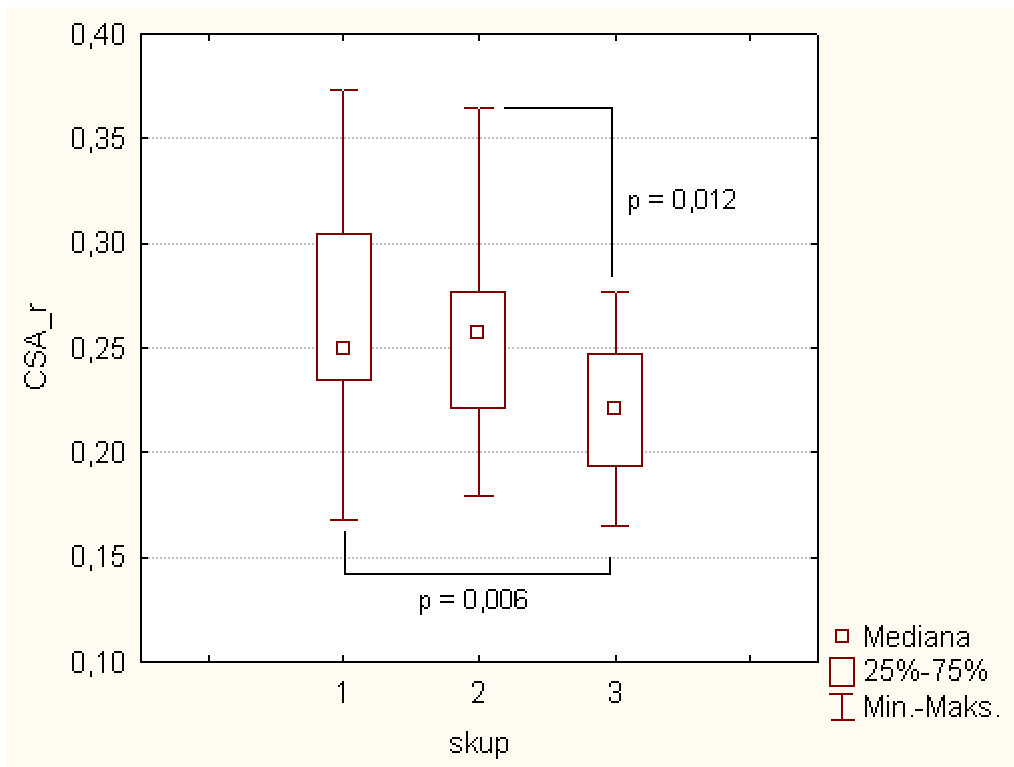
LEGENDA: \* - p<0.05 vs skupienie 1, \*\* - p<0.001 vs. skupienie 1, # p<0.05 vs. skupienie 2## - p<0.001 vs skupienie 2

Porównanie wartości zmiennych opisujących kompleks IM wykazało istotne różnice pomiędzy wyróżnionymi skupieniami. Bezwzględne i względne wartości zarówno grubości jak i pola przekroju poprzecznego kompleksu IM istotnie najmniejsze były dla skupienia 3 w porównaniu do skupienia 1. W przypadku zmiennych CSA<sub>r</sub>, IMT<sub>av</sub>, IMT<sub>r</sub> wykazano ponadto, że wartości określone dla skupienia 3 są istotnie niższe w odniesieniu do skupienia 2.

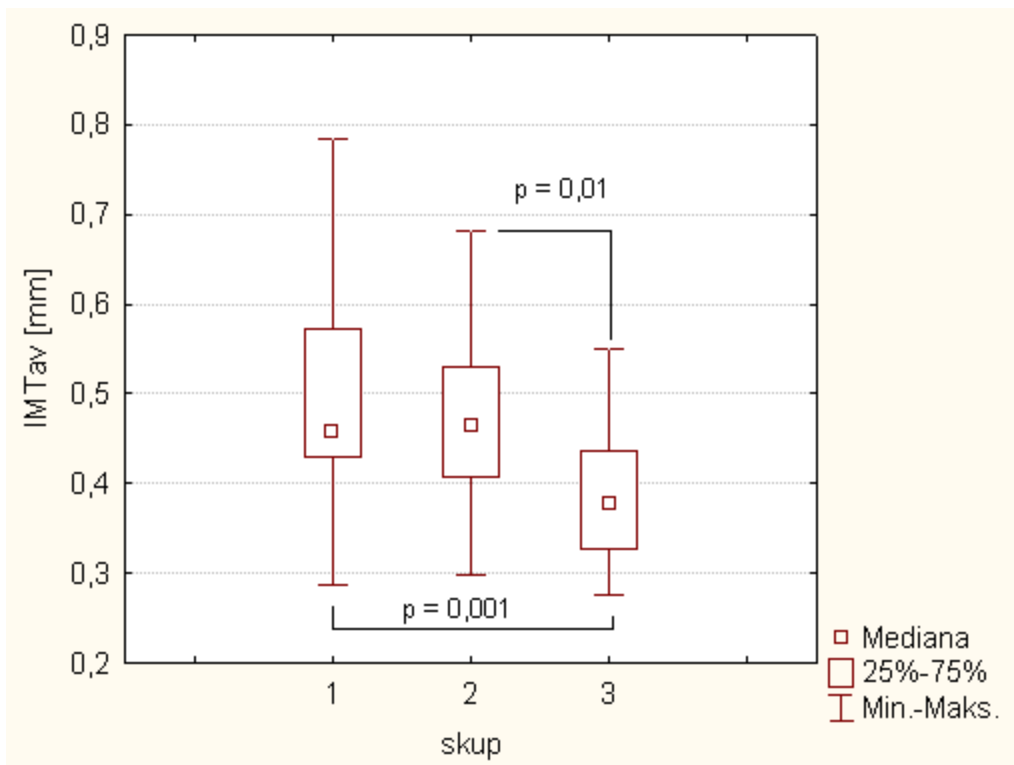
**Tabela XLIII Rozkład zmiennych charakteryzujących IMT w poszczególnych skupieniach**

Zmienna	Cała grupa		Skupienie 1		Skupienie 2		Skupienie 3	
	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%	Mediana	25% - 75%
CSA <sub>av</sub>	8,88	7,49 - 11,13	9,71	8,03 - 12,06	8,83	8,10 - 10,67	7,46*	7,16 - 8,89
CSA <sub>r</sub>	0,247	0,219 - 0,274	0,249	0,235 - 0,305	0,257	0,221 - 0,277	0,221*#	0,193 - 0,247
IMT <sub>av</sub>	0,445	0,380 - 0,523	0,458	0,430 - 0,573	0,464	0,407 - 0,530	0,378**#	0,327 - 0,436
IMT <sub>max</sub>	0,540	0,460 - 0,630	0,560	0,480 - 0,690	0,560	0,500 - 0,630	0,460*	0,410 - 0,617
IMTr <sub>av</sub>	0,132	0,116 - 0,145	0,134	0,126 - 0,158	0,138	0,117 - 0,152	0,118**#	0,097 - 0,133
IMTr <sub>max</sub>	0,153	0,136 - 0,178	0,160	0,140 - 0,184	0,158	0,143 - 0,180	0,135*	0,123 - 0,167

LEGENDA: \* - p<0.05 vs skupienie 1, \*\* - p<0.001 vs. skupienie 1, # p<0.05 vs. skupienie 2,



Rysunek 42 Porównanie wartości względnego pola przekroju IM w 3 skupieniach



Rysunek 43 Porównanie wartości średniej IMT w poszczególnych skupieniach



## 7. Dyskusja

Choroby układu krążenia stanowią główną przyczynę zgonów w krajach rozwiniętych. W ciągu ostatnich kilkunastu lat dokonał się ogromny postęp w ich diagnostyce i leczeniu. Istotnie wzrosło również znaczenie właściwej profilaktyki pierwotnej jako podstawowej metody obniżenia zapadalności i śmiertelności w następstwie powikłań chorób serca i naczyń. Współczesne nieinwazyjne metody diagnostyczne, dzięki możliwości określania wielu wykładników zaburzeń morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego, pozwalają na wczesne wykrywanie dysfunkcji układu krążenia. Stale poszukuje się jednakże dalszych wskaźników pozwalających jeszcze skuteczniej przewidywać wystąpienie chorób układu sercowo-naczyniowego.

Wielokrotnie potwierdzono, że grubość kompleksu śródbłonek-błona środkowa jest cennym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego [23,30,38,74]. IMT pozwala lepiej i bardziej precyzyjnie klasyfikować ryzyko sercowo-naczyniowe. Europejskie Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Kardiologiczne zalecają pomiar IMT u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym określając wielkość przekraczającą 0.9 mm jako wyraz uszkodzenia narządowego [3]. Znaczenie IMT wynika z przyjmowanej obecnie teorii, że pogrubienie błony wewnętrznej tętnicy szyjnej może być uważane za wczesne stadium miażdżycy. Ponieważ obraz ultrasonograficzny nie pozwala na odróżnienie błony środkowej od wewnętrznej, wzrost grubości kompleksu IM może być wynikiem przerostu zarówno śródbłonka [75] jak i błony mięśniowej [28,58,76]. Niektórzy badacze są jednak zdania, że pogrubienie kompleksu IM jest wynikiem zmian adaptacyjnych ściany tętnicy [24,77]. Simon i wsp. [78] w swojej pracy przeglądowej wskazuje na fakt, że pomiar IMT w dystalnej części tętnicy szyjnej wspólnej w miejscu wolnym od blaszek miażdżycowych powinien być traktowany jako odzwierciedlenie wczesnych zmian w ścianie tętnicy a nie jako surogat miażdżycy.

W latach 90-tych przeprowadzono szereg projektów badawczych, których celem było ustalenie związku pomiędzy tradycyjnymi czynnikami ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego a grubością kompleksu intima-media (IMT). Ustalono, że istnieje związek pomiędzy IMT a takimi czynnikami jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia lipidowe [5,6,8,32,33,79]. Stwierdzono również większą wartość IMT u osób starszych, mężczyzn, palaczy tytoniu i pacjentów z nadwagą (zwłaszcza typu brzuszego) [17,34,80,81]. Ogromne znaczenie dla określenia wartości prognostycznej kompleksu śródbłonek-błona środkowa miały duże badania prospektywne (Cardiovascular Health Study, Arteriosclerosis Risk In Communities, Rotterdam Study, Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study). Badania te potwierdziły rolę IMT jako cennego wskaźnika ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Publikowane prace różnią się jednakże aspektami metodologicznymi pomiaru IMT. Niektórzy autorzy do analizy wybierali jedynie obrazy z najlepszą widocznością granic [74], inni z największą grubością kompleksu IM [5]. Większość autorów używa jednej projekcji, część stosuje dwie projekcje a jedynie

wyjątkowo w pracy [82] mierzono IMT z obrazów uzyskanych przy wielu kątach nachylenia głowicy ultrasonograficznej względem tętnicy szyjnej wspólnej. Badacze Edinburgh Artery Study [16] określili IMT jako wartość maksymalną z pomiarów dokonanych 2 cm poniżej rozwidlenia, natomiast w badaniu ARIC użyto średniej z zapisów uzyskanych obustronnie w CCA, opuszce i ICA [22]. W badaniu Tromso [29] uśredniano pomiary wielu obrazów różnych odcinków prawej tętnicy szyjnej wspólnej, podczas gdy w badaniu Rotterdam [31] posługiwano się średnią z 6 pomiarów wykonanych w obu tętnicach szyjnych wspólnych, a w badaniu AXA [17] uśredniano wykonane obustronnie wielokrotne pomiary (100 pomiarów dla każdej tętnicy).

Do opisu IMT z danego obrazu używane są zarówno wartość średnia z wszystkich wykonanych pomiarów jak też ich wartość maksymalna. W przypadku gdy analizowane są obrazy wielu odcinków tętnic autorzy używają pojęcia średniej maksymalnej.

Wyniki badań Rotterdam i CHS wykazały, że średnia maksymalna grubość IM lepiej koreluje z częstością incydentów sercowo-naczyniowych niż średnia grubość CCA. Istnieje jednak wiele argumentów za wyborem wartości średniej IMT w CCA. Jednym z nich jest kwestia prostoty i szybkości rejestracji obrazu. Tętnica szyjna wspólna jest zdecydowanie najłatwiejsza do uwidocznienia i przebiega równolegle pod skórą. Stwarza to szansę zarejestrowania obrazów we wszystkich wybranych projekcjach [26] odmiennie niż w przypadku uwidocznienia tętnicy szyjnej wewnętrznej czy opuszki. Wykazano także większą powtarzalność pomiarów średniej w CCA niż średniej maksymalnej w obrębie drzewa tętnicy szyjnej. Zaznaczyć należy jednak, że prace z ostatnich lat przedstawiają znaczne zwiększenie powtarzalności wyników [30,83].

Istotne jest również zagadnienie wyboru ściany naczynia do oceny grubości kompleksu IM. Istniejące dane przemawiają za tym, że ściana bliższa jest co najmniej tak samo dobrym predyktorem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych jak ściana dalsza. Wykazano ponadto, że powtarzalność pomiarów dokonywanych na ścianie bliższej i dalszej jest zbliżona. Pomimo tych przesłanek wielu autorów sugeruje by ograniczyć badanie do ściany dalszej. W uzasadnieniu takiego stanowiska podkreśla się, że ultrasonograficzne pomiary kompleksu IM ściany dalszej są zgodne z wynikami badań histopatologicznych i odzwierciedlają jej prawdziwą grubość [4,84-87]. Natomiast pomiary dokonane na ścianie bliższej obarczone są błędem zależnym od ustawienia wzmocnienia obrazu ultrasonograficznego [88,89]. Zauważyć można, że wybór takiego sposobu pomiaru IMT jest zgodny z przyjętą w ultrasonografii zasadą „leading edge”.

Próbie ujednoczenia zasad pomiaru IMT podjęto w opublikowanym w 2004 roku *Mannheim Intima-Media Thickness Consensus* [90]. W dokumencie tym podkreślono istotność dokonywania pomiaru w miejscu wolnym od blaszek miażdżycowych przy możliwie dobrej jakości obrazu kompleksu intima-media. Choć consensus dopuszcza wykonywanie pomiaru zarówno w zakresie tętnicy szyjnej wspólnej jak i opuszki, i w początkowym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej to wskazuje, że wiarygodna ocena IMT u niemal każdego pacjenta jest możliwa jedynie w obrębie CCA. Jeśli natomiast badanie uwzględnia różne miejsca pomiaru powinny być one oceniane oddzielnie. Podkreślono również zasadność wykonywania pomiaru w obrębie ściany dalszej względem głowicy wskazując, że wartości pomiarów uzyskiwane w ścianie bliższej są mniej wiarygodne oraz zależne od wzmocnienia obrazu ultrasonograficznego.

Wśród metod pomiaru grubości kompleksu IM można wyróżnić: bezpośredni odczyt na ekranie monitora aparatu ultrasonograficznego, metodę półautomatyczną wymagającą ręcznego obrysowania ściany przez obserwatora oraz metodę automatycznej detekcji kompleksu IM przy pomocy programu analizującego skalę szarości.

Metoda bezpośrednia jest już praktycznie elementem badania ultrasonograficznego naczyń domózgowych i zgodnie z zaleceniami PTU grubość IMT przekraczająca normę (1 mm) powinna być uwzględniona w opisie badania [41]. Jakkolwiek jest ona niezwykle prosta, nie może ona służyć do precyzyjnej oceny IMT mieszczącej się w zakresie normy, jak również nie nadaje się do monitorowania skuteczności terapii, gdyż błąd pomiaru przekracza możliwą do zaobserwowania zmianę grubości IMT w typowym okresie obserwacji. Precyzja wyznaczenia IMT może zostać zwiększona poprzez dokonanie wielokrotnych pomiarów. W takim przypadku badanie staje się niezwykle żmudne i czasochłonne. Stąd obecnie najbardziej popularną i najczęściej stosowaną jest metoda obrysowywania kompleksu śródbłonek-błona środkowa przez obserwatora, po czym automatycznie określana jest wartość średnia IMT. Metodą tą posługiwano się m.in. w badaniach PHYLLIS, ELSA, MIDAS, VHAS, ACAPS, LIPID, SECURE [6,9,26,81,91-93].

W metodzie tej zmienność pomiarów zależna jest zarówno od badacza decydującego o wyborze optymalnej prezentacji kompleksu IM jak i błędów popełnianego przy obrysowywaniu nagranych wcześniej obrazów. Konsensus z Mannheim podkreśla, że choć pomiary wykonywane po obrysowaniu przez obserwatorów są niezwykle czasochłonne oraz powinny podlegać dodatkowej kontroli, to ich wartość nie jest mniejsza niż pomiarów dokonanych przy pomocy systemów w pełni automatycznych umożliwiających 150 pomiarów na przestrzeni 1 cm w bardzo krótkim czasie.

Choć wiele badań wskazuje, że różnice pomiędzy ultrasonografistami mają większy wpływ na pomiar IMT niż pomiędzy osobami odczytującymi [29,47,83] to automatyczna detekcja i pomiar cechuje się mniejszą zmiennością otrzymanych wyników i większą powtarzalnością [94-96]. Podkreśla się ponadto, że na zwiększenie powtarzalności wyników uzyskiwanych przez różnych obserwatorów ma wpływ pomiar IMT w obu tętnicach szyjnych [94]. W chwili rozpoczęcia realizacji rozprawy nie istniały jednolite protokoły badania i pomiaru IMT. Koniecznym było zatem sformułowanie własnego protokołu dotyczącego uzyskiwania ultrasonograficznych obrazów tętnic, archiwizacji oraz wykonywania pomiarów IMT. Kierowano się zarówno metodologią przedstawianą w piśmiennictwie jak i własnym doświadczeniem w tym zakresie. W protokole założono zatem uzyskiwanie obrazów obu tętnic szyjnych wspólnych z uwagi na zdecydowanie łatwiejsze ich obrazowanie oraz większą szansę uzyskania dobrych obrazów we wszystkich założonych projekcjach. Założenie to było odmienne od poglądu przedstawianego m.in. przez autorów badania Tromso [29] wskazujących na korzyści wynikające z ograniczenia się jedynie do prawej tętnicy szyjnej. W lokalizacji właściwego fragmentu do dalszej analizy uwzględniono odległość od rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej. Wybierano fragment zlokalizowany proksymalnie 1 do 3 cm w stosunku do opuszki. Starano się uzyskać obraz zadowalającej jakości w miejscu wolnym od blaszek miażdżycowych na długości co najmniej 1 cm. W analizie grubości kompleksu intima-media ograniczono się do obrazu ściany dalszej. Ponadto wychodząc z założenia, że zmiany ściany tętnicy z reguły są asymetryczne, starano się uzyskać

obraz ściany dalszej w projekcji zarówno przedniej jak i tylnobocznej (w uproszczeniu nazywanej boczna). Wizualizacja kompleksu intima-media w tak wybranych płaszczyznach pozwoliła na poszerzenie analizy. W przyjętych przez mnie założeniach taki wybór postępowania miał korzystnie wpłynąć na precyzję wyznaczania IMT jako wskaźnika rozwoju miażdżycy. W 2004 roku pojawił się wspomniany wcześniej Consensus z Mannheim, którego zalecenia potwierdziły słusność wybranego protokołu.

### ***Ocena metody pomiaru IMT***

W prezentowanej pracy przeprowadzono ocenę grubości kompleksu intima-media przy pomocy autorskiego programu do automatycznej detekcji i pomiaru IMT. Użyteczność tego oprogramowania oceniono poprzez ocenę powtarzalności i odtwarzalności uzyskiwanych pomiarów. Badanie testowe przeprowadzono na losowo wybranych 589 obrazach. Rola obserwatora w obsłudze tego programu ogranicza się do wskazania obszaru obrazu tętnicy, który ma być poddany analizie. Średni czas analizy pojedynczego obrazu wynosił około 20 sekund. Łatwość obsługi programu oraz czas uzyskiwania wyniku została oceniona pozytywnie przez 3 niezależnych obserwatorów. Porównywanie powtarzalności wyników uzyskanych w różnych pracach jest często utrudnione ze względu na stosowanie odmiennej prezentacji danych. Wielu autorów jako miarę precyzji i powtarzalności metody podaje błąd pomiarów definiowany jako iloraz wartości średniej różnicy wyników i wartości średniej uzyskanej przez dwóch obserwatorów. Susan Kanters i wsp. (37) w pracy stanowiącej przegląd piśmiennictwa na temat pomiaru IMT podaje wartości błędów w zakresie od 5.9% do 13.7%. Według pracy [94], w której porównano metodę automatycznego pomiaru IMT oraz manualnego „tracingu” IMT, wielkość błędów procentowych wynosiła odpowiednio 5.3% oraz 8.6%. W niniejszej pracy błąd procentowy pomiaru IMT określono na podstawie wyników uzyskanych przez dwóch niezależnych obserwatorów oceniających 589 obrazów. W przypadku obrazów o technicznie dobrej jakości (n=490) błąd ten wynosił 2%, podczas gdy dla obrazów których jakość była niezadowolająca technicznie (n=89) błąd procentowy sięgał 8%.

Przyjmuje się jednak, że podstawową prezentacją oceny powtarzalności wyników powinna się być metoda podana przez Blanda i Altmana [97]. Wobec powyższego w pracy przedstawiono taką analizę wykonanych pomiarów zarówno dla wszystkich (N=589) obrazów oraz w grupach uwzględniających ich jakość techniczną. Wartość średnia różnicy pomiarów IMT ocenianych przez dwóch niezależnych obserwatorów (inter-observer variability) wynosiła  $0,01 \pm 0,08$  mm. Wśród obrazów dobrej jakości wartość ta wynosiła  $0,01 \pm 0,06$  mm, a 95% różnic pomiarów mieściło się w zakresie od  $-0,12$  do  $0,12$  mm. Dla obrazów technicznie gorszych wartość średnia różnic pomiarów IMT wynosiła  $0,04 \pm 0,12$  mm a przedział wartości grupujący 95% różnic określono jako  $(-0,15; 0,30)$ . W wyróżnionych podgrupach, podobnie jak i dla wszystkich obrazów nie stwierdzano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy średnią a różnicą wartości określanych przez obserwatorów ( $r=0,00$ ;  $p<0,001$ ). Praca przeglądowa Kanters i wsp [83] podaje zakres średniej wartości różnic grubości IMT od  $0,01 \pm 0,04$  mm do

0.65±0.69 mm. Odnosząc to do uzyskanych w pracy wyników można uznać przyjętą w rozprawie metodę pomiarową za wysoce powtarzalną.

Ponadto przeprowadzono badanie powtarzalności ocen kompleksu IM dokonanych przez jednego obserwatora w pewnym odstępie czasu (intra-observer variability) dla losowo wybranej grupy 100 obrazów o różnej jakości technicznej. W badanej grupie nie stwierdzono różnicy pomiarów większej niż 0.14 mm. Wartość średnia różnicy powtarzanych pomiarów wynosiła  $0,003 \pm 0,044$  mm. Odsetek różnic pomiarowych dwóch mieszczących się w granicach do 0.1 mm wynosił 96%: Podobnie jak w przypadku dwóch obserwatorów nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wielkością różnicy a wartością średnią grubości kompleksu IMT.

Przedstawione wyniki analizy powtarzalności pomiarów, zarówno w odniesieniu do zmienności pomiędzy obserwatorami jak i w przypadku wyników uzyskanych przez tego samego obserwatora, pozwalają uznać zastosowane oprogramowanie za wartościowe narzędzie w ocenie IMT.

### ***Wybór zmiennych opisujących IMT***

Jak już zostało to omówione uprzednio, w niniejszej pracy wybierano fragment tętnicy szyjnej wspólnej, kierując się największą dostępnością tego naczynia jak i opisywaną w piśmiennictwie możliwością uzyskania najniższego odsetka brakujących danych [26]. W analizie uwzględniono zarówno średnią jak i maksymalną grubość IM a także wartości względne w odniesieniu do średnicy badanego naczynia. W piśmiennictwie nie ma jedności co do przewagi któregoś z wyżej wymienionych parametrów. Z reguły stosowana jest zarówno średnia jak i maksymalna IMT. Tylko w niewielu pracach pojawia się nowy interesujący parametr jakim jest względna grubość IM [98,99]. Wielkość ta powstaje po odniesieniu IMT do średnicy badanego naczynia.

Istnieją prace, w których autorzy stosowali zależny od średnicy naczynia parametr CSA-IMT definiowany jako pole powierzchni przekroju grubości kompleksu IM [21,100]. W tych doniesieniach przyjęto założenie, że pole przekroju tętnicy jest kołem. Wobec powyższego CSA-IMT zdefiniowano jako pole pierścienia otaczającego światło naczynia i obliczano jako różnicę powierzchni odpowiednich kół. Ponieważ w niniejszej pracy średnice naczynia określone w przyjętych projekcjach były różne, CSA-IMT opisano jako różnicę pól odpowiednich elips. W przedstawianej pracy wykazano, że wszystkie badane parametry opisujące IMT były wzajemnie skorelowane. Wielkość współczynnika korelacji Spearmana dla tych zależności mieściła się w zakresie 0.38-0.58.

Badanie według przyjętego protokołu przeprowadzono dla każdej strony i projekcji. Stwierdzono, że wartości grubości IMT różnią się istotnie w zależności od projekcji i strony badanej. Istotnie większa okazała się zarówno względna jak i bezwzględna wartość IMT po stronie lewej, przy czym średnica naczynia była tu mniejsza. Obserwacja ta jest zgodna ze spostrzeżeniami Onbasa i wsp. [101] oraz Rodrigueza i wsp., którzy próbowali ponadto wiązać ją z większą częstością nielakunarnych udarów mózgu po stronie lewej [102]. W piśmiennictwie spotyka się pogląd, że większa grubość IM po stronie lewej wynika z odmiennych warunków anatomicznych oraz związanego z tym większego obciążenia ciśnieniowego.

### ***Zależność pomiędzy IMT a zmiennymi antropometrycznymi***

Analiza danych wykazała istotną statystycznie dodatnią korelację wszystkich zmiennych opisujących IMT z wiekiem badanych osób. Zależność ta była wielokrotnie wykazywana w piśmiennictwie. Warto wyróżnić tu doniesienia niemieckich [103] i szwajcarskich [19] badaczy oparte o badania osób zdrowych i bez tradycyjnych czynników ryzyka. W cytowanych pracach wiek okazał się być jedyną istotną determinantą IMT. Analizując zależność pomiędzy wiekiem a zmiennymi opisującymi IMT, które zostały utworzone w oparciu o wypadkową (tj wartość średnia lub maksymalna) wszystkich pomiarów przeprowadzonych u danej osoby, spostrzeżono że współczynniki korelacji były większe niż w przypadku IMT określonych dla wybranych projekcji. W związku z tym w dalszej analizie ograniczyłam się do tak konstruowanych zmiennych.

Analiza pozostałych zmiennych antropometrycznych wykazała istotność statystyczną korelacji z IMT jedynie w przypadku masy ciała. Istotność statystyczna współczynników korelacji IMT i BMI oraz BSA była zbliżona do założonego poziomu wnioskowania ( $p=0,05$ ). W piśmiennictwie znaleźć można prace wykazujące istotne statystycznie zależności pomiędzy IMT a BMI [104-106]. W przedstawionej w pracy grupie subiektywnie zdrowych osób wzrost masy, BSA czy też BMI wiązał się z niższą wartością IMT. Powyższa zależność stanowi najpewniej element charakterystyki badanej grupy. Do badania kwalifikowano jedynie osoby subiektywnie zdrowe co pozwala przypuszczać, że w naszej grupie ochotnicy z nadwagą czy otyłością stanowią szczególną grupę ze stosunkowo niewielkim uszkodzeniem organów docelowych.

W badanej grupie jedynie 17% respondentów miała BMI poniżej  $25 \text{ kg/m}^2$  natomiast 22% było otyłych. Badanie NATPOL III PLUS przeprowadzone na grupie 3052 dorosłych Polaków w wieku 18-94 lat, oceniło że rozpowszechnienie nadwagi i otyłości w Polsce wynosi 53%, w tym u mężczyzn 58%. Otyłość stwierdzono u 19% badanych. Natomiast badanie SOPKARD przeprowadzone wśród zdrowych 40 i 50-cioletków ujawniło nadwagę lub otyłość odpowiednio u 61% i 65% badanych. Średnia wieku w badanej przez nas grupie wynosiła 46 lat. Badana grupa osób charakteryzowała się więc większym niż w populacji odsetkiem osób z nadwagą przy zbliżonym odsetku osób otyłych. Współczynnik masy ciała w badanych grupach był porównywalny (odpowiednio  $27.7 \pm 3.6$  i  $26.3 \pm 4.3 \text{ kg/m}^2$  w badaniu NATPOL). Spostrzeżenia te pozwalają zatem przyjąć, że grupa osób badanych według przyjętego protokołu stanowi dobrą reprezentację populacji zdrowych mężczyzn.

### ***Zależność pomiędzy IMT a ciśnieniem tętniczym i częstością akcji serca.***

W badaniach przeprowadzonych na grupach osób z nadciśnieniem tętniczym autorzy podają, że wyższe ciśnienie skurczowe, jak i ciśnienie tętna związane jest z większymi wartościami IMT [416] [8,10-12]. Jednym z pierwszych doniesień na ten temat jest praca opublikowana przez J.Gariepy i wsp. [11] w 1993 roku, w której porównano IMT w grupie zdrowych mężczyzn ( $N=25$ ) względem nie leczonych pacjentów z nadciśnieniem ( $N=25$ ). Stwierdzono istotnie większą IMT u osób z

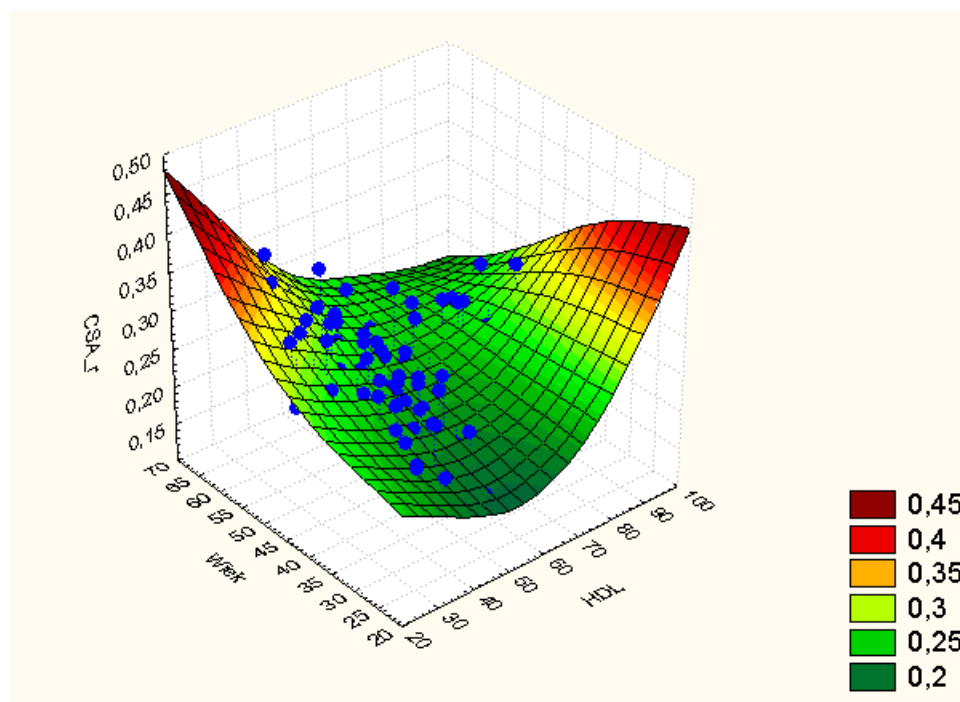
nadciśnieniem, przy czym zależność od wieku zaobserwowano jedynie dla osób normotensyjnych. Interesująca jest też praca z 1996 roku w której ocenę IMT wykonano u 1031 osób (511 mężczyzn i 520 kobiet) z czego grupa z nadciśnieniem liczyła 513 a kontrola 518 ochotników. Oprócz badania IMT wykonano też ocenę częstości występowania blaszek miażdżycowych. Obie analizowane wielkości okazały się być wyższe u mężczyzn z nadciśnieniem. U badanych kobiet podobne porównanie nie ujawniło istotnych statystycznie różnic. W początkowym etapie badania ELSA [10] wykonano ocenę IMT w grupie 2259 chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzając istotną statystycznie zależność pomiędzy IMT a skurczowym ciśnieniem krwi, ciśnieniem tętna oraz czasem trwania choroby. W analizie regresji wielokrotnej autorzy wykazali, że wiek chorych, skurczowe ciśnienie i ciśnienie tętna są najsilniejszymi determinantami IMT w grupie osób z nadciśnieniem. Istnieją tylko pojedyncze doniesienia dotyczące związku IMT z wysokością ciśnienia tętniczego u osób normotensyjnych. [107,108] W badanej przez mnie grupie u 85 z 90 osób stwierdziłam wartości ciśnienia tętniczego krwi poniżej 140/90 mmHg. Według zaleceń ECS/ESH z 2003 roku [3] zmierzone ciśnienie tętnicze u tych osób można było w 38 przypadkach określić jako optymalne lub prawidłowe a w 47 przypadkach jako wysokie prawidłowe. Jedynie 5 osób w trakcie badania miało wartości ciśnienia tętniczego przekraczające wartość progową dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego tj.  $\geq 140/90$  mmHg. Jednakże, powtórzone u tych osób pomiary ciśnienia tętniczego nie potwierdziły rozpoznania nadciśnienia tętniczego. Osoby te zatem nie zostały wykluczone z badanej grupy.

W badanej grupie subiektywnie zdrowych mężczyzn nie stwierdzono istotnego statystycznie związku pomiędzy konwencjonalnie mierzonym ciśnieniem krwi a wielkością IMT. Wykazana została natomiast istotna zależność pomiędzy IMT a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym i częstością akcji serca mierzoną w okresie nocy. Po uwzględnieniu wieku, jedynie częstość akcji serca w okresie nocy w sposób istotny zwiększała wartość współczynnika korelacji w przypadku badania zależności tych zmiennych z  $IMT_{max}$  lub  $IMT_{\text{średnie}}$ . Zależność ta stanowić może wartościową przesłankę do oceny wpływu układu współczulnego na wielkość IMT i jak dotąd w piśmiennictwie spotkać można tylko pojedyncze doniesienia na ten temat. [109]

### ***Zależność pomiędzy IMT a poziomem lipidów***

Związek pomiędzy zaburzeniami gospodarki lipidowej a grubością kompleksu intima-media został wielokrotnie potwierdzony [6,34]. Jak zostało to przedstawione w charakterystyce badanej grupy, zaburzenia lipidowe występowały u prawie wszystkich osób. W badanej przez mnie grupie istotną statystycznie korelację pomiędzy IMT a parametrami lipidowymi stwierdziłam jedynie dla cholesterolu frakcji HDL. Podobne zależności można znaleźć m.in. w wynikach badania Rotterdam [104,110,111]. W wynikach niniejszej rozprawy wspomniana zależność była istotna również po uwzględnieniu wieku badanych osób. Podobne wyniki przedstawili Pannacciulli i wsp. [104]. Powierzchniowy wykres przestrzenny wartości IMT jako funkcji HDL-cholesterolu i wieku badanych osób przedstawiony na rycinie 32 uzyskany został poprzez dopasowanie odwrotnie wykładnicze.

Interpretacja tej ilustracji wskazuje, że u osób powyżej 40 roku życia niski poziom HDL-cholesterolu wiązał się z wysokimi wartościami IMT. Interpretacja wykresu w przypadku osób młodszych niż 40 lat powinna być ostrożna jako że część powierzchni (zwłaszcza dla odciętej HDL > 70 mg%) jest jedynie aproksymacją danych (rysunek poniżej).



Zwraca jednak uwagę, że - niezależnie od wieku badanych osób - najniższe wartości IMT zlokalizowane są w przedziale frakcji HDL od 40 do 70 mg%, co może być potwierdzeniem ochronnego znaczenia HDL dla układu sercowo-naczyniowego. Nasuwa się także przypuszczenie, że wpływ czynnika ryzyka jakim jest niski poziom cholesterolu frakcji HDL na uszkodzenie organu docelowego - w tym wypadku ściany tętnicy szyjnej - staje się zauważalny dopiero od pewnego wieku badanych osób. Zagadnienie to nie jest jednakże tematem niniejszej pracy i wymaga dalszych badań.

### **IMT a glikemia**

Zmiany w IMT zależne od zaburzeń gospodarki węglowodanowej opisywało wielu autorów. [32,33,37,38] Badanie japońskich badaczy [37] porównywało IMT u pacjentów z cukrzycą typu 2 (N=271) z dobranymi pod względem wieku ochotnikami (N=285). Wykazano istotnie statystycznie większą IMT w grupie osób chorych. Ponadto wykazano związek pomiędzy IMT a czasem trwania cukrzycy. Szeroko zakrojone badanie IRAS [*Insulin Resistance Artery Study*] [32,33] potwierdziło nie tylko większe IMT u osób z cukrzycą ale także z upośledzoną tolerancją glukozy. Wyniki tego badania wskazują także na poziom wyrównania cukrzycy jako kolejny czynnik wpływający na grubość IM [33]. Wykazano tu także 2-krotnie większą progresję IMT u pacjentów z cukrzycą t.2 względem grupy



kontrolnej. Niewiele jest doniesień przedstawiających zależność pomiędzy poziomem glikemii a IMT u osób zdrowych [104]. Podjęłam zatem próbę oceny tej zależności w badanej grupie osób.

Kierując się kryteriami ADA [112] u żadnego z badanych nie stwierdzono cukrzycy a tylko u 3 spośród badanych osób wykazano upośledzoną glikemię na czczo. W 2005 roku ukazały się zalecenia International Diabetes Federation [113], które obniżyły próg diagnostyki zaburzeń węglowodanowych do 100 mg%. Odniesienie tych zaleceń do badanej grupy w znaczny sposób zwiększyło ilość osób z możliwym rozpoznaniem upośledzonej glikemii na czczo. Kryteria IDF wskazują bowiem, że prawidłową gospodarkę węglowodanową można by było rozpoznać u 57, a upośledzoną glikemię na czczo u pozostałych 33 osób.

Analiza korelacji glikemii na czczo z IMT nie wykazała istotnej statystycznie zależności pomiędzy zmiennymi. Jednakże w modelu regresji wielokrotnej w którym badano zależność IMT od wieku oraz glikemii na czczo stwierdzono że obie zmienne zależne pozostają w modelu w sposób istotny statystycznie. Podkreślić należy jednak, że uwzględnienie poziomu glikemii na czczo tylko w nieznaczny sposób zwiększyło stopień objaśnianej wariancji IMT.

Znaczenie glikemii na czczo, potwierdziło się również w dalszych analizach wieloczynnikowych a zwłaszcza w analizach podgrup powstałych po uwzględnieniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

### ***Zależność pomiędzy IMT a morfologią i funkcją lewej komory serca***

Zależności pomiędzy IMT a parametrami opisującymi morfologię i/lub funkcję lewej komory serca były przedmiotem wielu publikacji [8,53,54,56,107,114,114]. Prace te dotyczyły głównie chorych z nadciśnieniem tętniczym, choć Linhart i wsp. [114] badali osoby subiektywnie zdrowe z obecnością czynników ryzyka sercowo-naczyniowego włączając w to osoby z nadciśnieniem tętniczym (30% badanych). Kimura i wsp. [107] zaobserwowali nie tylko przerost i większe wartości IMT w grupach z wyższym ciśnieniem ale także pogorszenie funkcji rozkurczowej. Parrinello i wsp. [54] zauważyli natomiast, że większa wartość IMT wiązała się z częstszym występowaniem przerostu lewej komory i dysfunkcji rozkurczowej. Grupę badanych osób (N=142) z nadciśnieniem tętniczym podzielono tu kierując się kryterium IMT przyjmując za wartość graniczną 1mm. Cuspidi i wsp [56] porównali IMT, masę lewej komory oraz parametry funkcji rozkurczowej zarówno u pacjentów z nadciśnieniem, sportowców jaki i osób zdrowych wyciągając wniosek, że zarówno nadciśnienie jak i trening fizyczny wiąże się z większą wartością IMT i masy lewej komory. Dysfunkcję rozkurczową zaobserwowali jedynie u osób z przerostem masy lewej komory i nadciśnieniem. Pojedyncze tylko doniesienia badają powiązanie funkcji rozkurczowej lewej komory z IMT u osób zdrowych [53].

W badanej grupie osób normotensyjnych nie stwierdziłam związku pomiędzy IMT a zmiennymi przyjętymi do opisu struktury lewej komory. Nie stwierdziłam zależności pomiędzy IMT a średnicą jamy lewej komory, grubością przegrody międzykomorowej i ściany tylnej a także masą i indeksem masy lewej komory. Warto zwrócić uwagę na to, że u 11 spośród 90 badanych spełnione były kryteria przerostu lewej komory przyjęte wg definicji ESC/ESH 2003, tj. indeks masy lewej komory  $>125 \text{ g/m}^2$ . W podgrupie osób z przerostem lewej komory u 2 osób stwierdzono wskaźnik przekraczający

155 g/m<sup>2</sup>. Osoby te miały nadwagę. Nie stwierdziłam również związku IMT z parametrami funkcji skurczowej lewej komory takimi jak EF, SV czy też FS. W badanej grupie nie obserwowano upośledzenia funkcji skurczowej, jako że EF u każdej z badanych osób przekraczała 55%.

W oparciu o wytyczne ECS [115] jedynie u 2 badanych stwierdzić można było dysfunkcję rozkurczową lewej komory serca. Zmienne opisujące funkcję rozkurczową lewej komory w sposób istotny korelowały z IMT charakteryzowanym względną i bezwzględną wartością średnią lub wartością maksymalną. Zmienna E/A w sposób istotnie ujemny korelowała z względną i bezwzględną wartością średnią IMT, podczas gdy zmienna przedstawiająca czas deceleracji fali E (DecT E) istotnie statystycznie korelowała dodatnio z bezwzględną wartością średnią oraz maksymalną IMT. DecT E – w odróżnieniu od pozostałych zmiennych charakteryzujących funkcję rozkurczową – nie wykazywał istotnej statystycznie korelacji z wiekiem badanych osób. Analizę zależności pomiędzy każdą ze zmiennych IMT a wybranymi zmiennymi opisującymi funkcję rozkurczową badałam również przy pomocy regresji wielokrotnej. Jedynie dla zależności pomiędzy IMT<sub>max</sub> a wiekiem badanych oraz DecT E obie zmienne niezależne w sposób istotny pozostawały w modelu regresji wielokrotnej. Wynik ten wskazuje na istotne i niezależne od wieku znaczenie funkcji rozkurczowej lewej komory serca charakteryzowanej przez DecT E dla wielkości IMT.

### ***Zależność pomiędzy IMT a prędkością fali tętna***

Prędkość fali tętna (PWV) od wielu lat wykorzystywana jest w badaniach klinicznych jako wykładnik sztywności badanych naczyń. W badanej przeze mnie grupie zmienna ta charakteryzowała się rozkładem normalnym. W analizie korelacji wykazałam, że każdy parametr opisujący IMT w sposób dodatni koreluje z PWV. Podobną zależność stwierdziłam badając zależność PWV od wieku. Badając współzależność IMT od prędkości fali tętna i wieku badanych osób, wykazałam, że niezależnie od wyboru zmiennej opisującej IMT, jedynie wiek badanych pozostaje jako istotny składnik modelu regresji wielokrotnej.

W 2004 roku Andrew i Wilson [47] dokonali porównania metod oceny funkcji (PWV, FMD, ABI) i struktury naczyń (IMT) w grupach niskiego i wysokiego ryzyka naczyniowego. Cytowani autorzy stwierdzili, że grubość IMT nie koreluje z takimi wskaźnikami układu naczyniowego jak: FMD, ciśnienie tętna, ABI czy też PWV. Mimo stosunkowo niewielkiej liczebności badanej grupy (n=20) autorzy sformułowali spostrzeżenie, że związki pomiędzy badanymi wskaźnikami są różne w grupie wysokiego (starszy wiek, cukrzyca t. 2) i niskiego ryzyka (młode zdrowe osoby).

Podobnie, jak w niniejszej pracy, istotną statystycznie korelację pomiędzy IMT a PWV wykazali natomiast w 2003 roku japońscy badacze, którzy przeprowadzili badania na grupie obejmujących 110 osób z czynnikami ryzyka oraz 33 z chorobami naczyń [50]. Badacze ci wskazali, że łączna interpretacja tych wskaźników może mieć większe znaczenie kliniczne niż wnioskowanie oparte na każdym z parametrów oddzielnie.

## ***Analizy wieloczynnikowe***

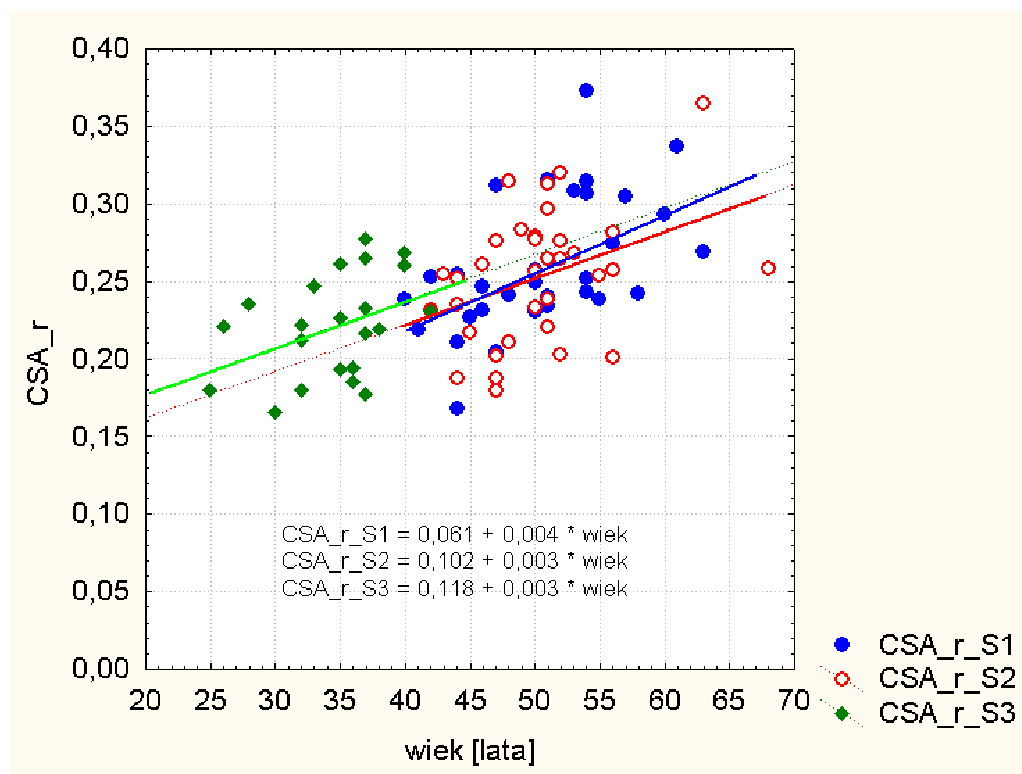
Przedstawione w pracy wyniki analiz cząstkowych były podstawą do oceny wpływu wielu czynników na IMT przy pomocy analizy regresji wielokrotnej. Podobne podejście do tego zagadnienia przedstawiają autorzy wielu prac [10,111,116] wykazując, że wiek, cukrzyca, jej czas trwania, ciśnienie tętna, skurczowe ciśnienie tętnicze, poziom zarówno cholesterolu całkowitego jak i frakcji LDL i czy HDL oraz trójglicerydów są czynnikami determinującymi grubość IM. Są to jednak badania wykonane wśród osób ze stwierdzoną cukrzycą i/lub nadciśnieniem. Wyniki pojedynczych prac dotyczących osób zdrowych [106,108] wskazują na istotny wpływ jedynie wieku i BMI.

W niniejszej pracy w konstrukcji modeli regresyjnych uwzględniane były zmienne: wiek, zmienna opisująca budowę ciała, glikemię, zmienna charakteryzująca lipidogram, częstość akcji serca w okresie nocy, prędkość fali tętna oraz jedna ze zmiennych ilustrujących funkcję rozkurczową lewej komory serca. Dokonując optymalizacji modelu pod kątem odsetka objaśnianej wariancji zmiennej zależnej ustaliłam, że optymalny model zawiera takie zmienne jak: wiek, HDL-cholesterol, BMI, glikemia oraz częstość akcji serca oceniana w okresie nocy.

W badanej grupie wszystkich chorych zaobserwowałam wysokie wartości współczynnika korelacji wielokrotnej wynoszące 0.685 i 0.689 i odpowiednio dla względnego pola powierzchni przekroju i względnej wartości średniej i IMT. Wybrany model regresji wielokrotnej cechował się wysokim współczynnikiem determinacji a rozkład reszt miał charakter normalny i nie wykazywał zależności od wieku badanych osób. Wartościowym spostrzeżeniem wydaje się być fakt, że analiza regresji przeprowadzona dla względnego pola przekroju poprzecznego IMT wykazała że wszystkie wymienione zmienne niezależne wnoszą istotny statystycznie wkład w wielkość objaśnianej wariancji. Kolejnego, pośredniego potwierdzenia zasadności wyboru zmiennych niezależnych dostarczyły analizy przeprowadzone w analizie podgrup. Po wyłączeniu z analizowanej grupy 16 osób spełniających kryteria zespołu metabolicznego wg NCEP ATP III przyjęty model regresji wielokrotnej dla względnego pola przekroju poprzecznego kompleksu IM przestał uwzględniać jedynie glikemię. Z kolei, analiza regresji wielokrotnej przeprowadzona po wyłączeniu osób (n=36), które spełniają bardziej restrykcyjne kryteria IDF wykazała, że w przyjętym modelu istotne statystycznie znaczenie przestały mieć zmienne glikemia, BMI oraz częstość akcji serca w okresie nocy. Warty uwagi jest fakt, zbliżonych wartości współczynników regresji wielokrotnej oraz zbliżonej wartości standardowego błędu estymacji odniesionego do wartości średniej odpowiedniej zmiennej zarówno dla całej grupy oraz wyróżnionych podgrup.

Analizowane uprzednio modele regresji wielokrotnej dla zmiennych opisujących kompleks IM wykazały brak istotnego wkładu zmiennych dotyczących właściwości elastycznych naczyń i funkcji rozkurczowej lewej komory serca w objaśnianie badanej zmiennej zależnej. Wyjaśnienia tego faktu szukać należy najpewniej w silnej zależności tych zmiennych od wieku badanych osób, który istotnie korelował z odpowiednią zmienną zależną. Analiza metodą regresji wielokrotnej nie pozwoliła zatem na określenie powiązania wielkości IMT z prędkością rozchodzenia się fali tętna, wskaźnikiem funkcji rozkurczowej lewej komory serca oraz wiekiem badanych. Wobec powyższego postanowiłam zbadać

istnienie założonej wyżej zależności w oparciu o analizę skupień. Metoda ta pozwala na wyodrębnienie określonej ilości podgrup, które charakteryzują się najbardziej zbliżonymi odległościami w przestrzeni wielowymiarowej. Ilość wymiarów tej przestrzeni określona jest liczbą analizowanych zmiennych. Przeprowadzona analiza przyniosła interesujące spostrzeżenia.



Dwie z wydzielonych podgrup charakteryzowały się zbliżonym zakresem i wartością średnią wieku, podczas gdy trzecia grupa obejmowała istotnie młodsze osoby. Wartość PWV określona dla grupy pierwszej (S1) była istotnie większa od odpowiedniej wartości dla grupy drugiej (S2). Podobnie, grupa S1 odróżniała się od S2 mniejszymi wartościami E:A. Oznacza to, że analiza skupień pozwoliła na wydzielenie grupy osób, którzy w porównaniu do swoich równoletków charakteryzowali się większymi zmianami w obrębie dużych naczyń oraz gorszą – aczkolwiek pozostającą w zakresie normy – funkcją rozkurczową lewej komory serca.

Dodatkowej interpretacji dostarcza porównanie współczynników kierunkowych linii regresji uzyskanych w analizie korelacji pomiędzy CSA\_r a wiekiem w obrębie każdej z podgrup. Porównanie wartości grupowych prędkości fali tętna i proporcji E/A w podgrupach o podobnym profilu wieku badanych osób (grupa S1 i S2) wykazało, że bardziej stroma zależność CSA\_r od wieku badanych łączy się odpowiednio z większą i mniejszą wartością grupową PWV i E/A. Porównanie wartości współczynników regresji wykazało, że nie różniły się one w sposób istotny statystycznie. Różnice w przebiegu linii regresji można zatem jedynie traktować spekulatywnie. Spostrzeżenia te zachęcają do dalszej eksploracji zależności pomiędzy funkcją naczyń i lewej komory serca a strukturalnymi zmianami ściany tętnicy. Spodziewać się można, że w przypadku objęcia badaniami osób po 40 r.ż. z silniej wyrażonymi tradycyjnymi czynnikami ryzyka, dynamika zmian wskaźników grubości kompleksu intima-media może okazać się istotnie większa.

## 8. Wnioski

- Zastosowana w pracy automatyczna metoda pomiaru IMT charakteryzuje się dobrą powtarzalnością.
- Względne pole przekroju poprzecznego (CSA<sub>r</sub>) wykazuje najlepszą przydatność do opisu zależności kompleksu IM z tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.
- Wielkość kompleksu IMT w grupie zdrowych osób jest determinowana przez: wiek, poziom cholesterolu HDL, poziom glikemii na czczo, wskaźnik masy ciała oraz częstość akcji serca ocenianą w okresie nocy.
- W badanej grupie zdrowych osób wykazano w sposób istotny statystycznie, że większe wartości IMT wiązały się z gorszą funkcją rozkurczową LK oraz mniejszą podatnością naczyń tętniczych
- Istotne statystycznie różnice wykładników funkcji rozkurczowej LK oraz podatności naczyń tętniczych w jednolitych pod względem wieku i tradycyjnych czynników ryzyka podgrupach zdrowych mężczyzn nie znajdują odzwierciedlenia w grubości IM.

## 9. Streszczenie

Badania układu krążenia prowadzone u osób bez objawów klinicznych, pozwalające na wykrycie i ocenę wczesnych zmian mają ogromne znaczenie dla profilaktyki pierwotnej. Ustawicznie prowadzone są poszukiwania nowych wskaźników mogących ułatwić wyodrębnienie chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego.

Obecnie stosowane nieinwazyjne metody badania układu krążenia umożliwiają wiarygodną ocenę zmian naczyniowych (grubość kompleksu IMT i PWV) oraz struktury i funkcji lewej komory serca (badanie echokardiograficzne). Badanie te przeprowadzone w grupie osób zdrowych mogą w przyszłości przyczynić się do bardziej skutecznej identyfikacji osób z grupy zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Głównym celem niniejszej rozprawy jest analiza zależności pomiędzy IMT a strukturą i funkcją lewej komory oraz sztywnością naczyń tętniczych w powiązaniu z tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie zdrowych mężczyzn. Dodatkowym celem pracy jest zbadanie powtarzalności i przydatności autorskiego oprogramowania do oceny IMT.

Badaniami objęto 90 subiektywnie zdrowych mężczyzn. Średni wiek badanych wynosił 46,3 roku (zakres wieku: od 25 do 68 lat). U każdego ochotnika przeprowadzono zgodnie z przyjętym protokołem: ultrasonograficzne badanie tętnic szyjnych z oceną kompleksu intima-media, badanie echokardiograficzne serca, całodobowy 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego, ocenę podatności naczyń tętniczych i badania biochemiczne.

Nowatorskim elementem pracy jest zastosowanie automatycznej detekcji kompleksu intima-media z wykorzystaniem specjalnie napisanego oprogramowania. W pracy zamieszczono wyniki analiz wskazujące, że zastosowana metoda pomiaru IMT charakteryzuje się dobrą powtarzalnością. Przeprowadzone badania pozwoliły na wykazanie, że większe wartości IMT wiązały się z gorszą funkcją rozkurczową LK oraz mniejszą podatnością naczyń tętniczych. Jednakże, różnice w zakresie wykładników funkcji rozkurczowej oraz podatności naczyń tętniczych stwierdzone w jednolitych pod względem wieku grupach osób badanych nie znalazły odzwierciedlenia w grubości IM.

Ponadto stwierdzono, że IMT w grupie zdrowych osób jest determinowana przez: wiek, poziom cholesterolu HDL, poziom glikemii na czczo, wskaźnik masy ciała oraz częstość akcji serca ocenianą w okresie nocy a najlepszą przydatność do opisu zależności kompleksu IM z tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego wykazuje względne pole przekroju poprzecznego (CSA-r).

## 10. Piśmiennictwo

- 1 GUS. Rocznik 2001. 2005.
- 2 Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med.* 119, 1187-1197. 2005.
- 3 Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. [http://www.eshonline.org/education/esh2003/home\\_guidelines.htm](http://www.eshonline.org/education/esh2003/home_guidelines.htm) . 2003.
- 4 Pignoli P, Tremoli E, Poli A. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;1399-1406.
- 5 Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: A population-based ultrasonography study in Eastern Finnish men. *Journal of Internal Medicine* 1991;225-231.
- 6 MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J i wsp. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: Results of the lipid atherosclerosis substudy. *Circulation* 1998;1784-1790.
- 7 Cuspidi C, Cuspidi C, Mancina G, Zanchetti A, Ambrosioni E, Pessina A i wsp. Left ventricular and carotid structure in untreated, uncomplicated essential hypertension: Results from the Assessment Prognostic Risk Observational Survey (APROS). *Journal of Human Hypertension* 2004;891-896.
- 8 Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, Pelizzoli S, Pontiggia G, Zanchetti A i wsp. Left ventricular concentric remodelling and carotid structural changes in essential hypertension. *Journal of Hypertension* 1996;1441-1446.
- 9 Zanchetti A, Agabiti RE, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *Journal of Hypertension* 1998;1667-1676.
- 10 Zanchetti A, Mancina G, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Dal Palu C i wsp. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: Baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Journal of Hypertension* 1998;949-961.

- 11 Gariépy J, Massonneau M, Levenson J, Heudes D, Simon A. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. *Hypertension* 1993; 22(1):111-118.
- 12 Painvansalo M, Suramo I, Rantala A, Kauma H, Lilja M, Savolainen M i wsp. Prevalence of carotid atherosclerosis in middle-aged hypertensive and control subjects. A cross-sectional systematic study with duplex ultrasound. *Journal of Hypertension* 1996; 14(12):1433-1439.
- 13 Ogawa K-I, Ueda K, Sasaki H, Yamasaki H, Okamoto K, Wakasaki H i wsp. History of obesity as a risk factor for both carotid atherosclerosis and microangiopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004.
- 14 Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Bond MG, Mensah GA, Urbina EM i wsp. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *International Journal of Obesity* 2004;159-166.
- 15 De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E, Ciardullo AV, Galasso R i wsp. Association of Obesity and Central Fat Distribution With Carotid Artery Wall Thickening in Middle-Aged Women. *Stroke* 2002; 33(12):2923-2928.
- 16 Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship Between Carotid Intima-Media Thickness and Symptomatic and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease: The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 28(2):348-353.
- 17 Gariépy J, Salomon J, Denarie N, Laskri F, Megnien JL, Levenson J 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(4):584-590.
- 18 Ando F, Takekuma K, Niino N, Shimokata H. Ultrasonic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT)--influence of local plaque on the relationship between IMT and age. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association* 2000.
- 19 Depairon M, Tutta P, van Melle G, Hayoz D, Kappenberger L, Darioli R. [Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93(6) , p. 721-6.
- 20 Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (Suppl 3):1156-1165.
- 21 Denarie N, Gariépy J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Levenson J i wsp. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis* 2000;297-302.



- 22 Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW 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(3):386-391.
- 23 Chambless LE, Couper D, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Szklo M i wsp. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003;880-890.
- 24 Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P i wsp. Arterial enlargement in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort: In vivo quantification of carotid arterial enlargement. *Stroke* 1994;1354-1359.
- 25 Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P i wsp. Risk Factors and Segment-Specific Carotid Arterial Enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *Stroke* 1996; 27(1):69-75.
- 26 Furberg CD, Adams HP, Jr., Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T i wsp. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; 90(4):1679-1687.
- 27 Howard G, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, O'Leary DH. Does the Association of Risk Factors and Atherosclerosis Change With Age? : An Analysis of the Combined ARIC and CHS Cohorts. *Stroke* 1997; 28(9):1693-1701.
- 28 Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Borhani NO, Rautaharju PM, O'Leary DH i wsp. Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly: Initial findings from the cardiovascular health study. *Journal of the American Medical Association* 1992;1287-1291.
- 29 Stensland-Bugge E, Bonna KH, Joakimsen O. Reproducibility of Ultrasonographically Determined Intima-Media Thickness Is Dependent on Arterial Wall Thickness : The Tromso Study. *Stroke* 1997; 28(10):1972-1980.
- 30 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction : The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96(5):1432-1437.
- 31 Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: The Rotterdam study. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1994;1885-1891.
- 32 Wagenknecht LE, D'Agostino R, Jr., Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of Diabetes and Carotid Wall Thickness : The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997; 28(5):999-1005.

- 33 Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA, Karter AJ, O'Leary DH, Haffner SM. Diabetes and Progression of Carotid Atherosclerosis: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(6):1035-1041.
- 34 Hodis HN, Markus RA, Mack WJ, Azen SP. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997;1000-1004.
- 35 Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT. Pattern of Alcohol Drinking and Progression of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(12):3001-3006.
- 36 Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo M. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later. *Preventive Medicine* 1995;48-55.
- 37 Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M, Shoji T, Kanda H, Maekawa K i wsp. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes: Vessel wall properties in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;1851-1857.
- 38 Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y i wsp. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: Predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000;1310-1315.
- 39 Kaźmierski R, Kozubski W, Watała C. [Intima-media complex thickness of common carotid artery as a risk factor for stroke]. *Neurol Neurochir Pol* 2000; 34(2) , p. 243-53.
- 40 Aminbakhsh A, Mancini GBJ. Carotid intima-media thickness measurements: What defines an abnormality? A systematic review. *Clinical and Investigative Medicine* 1999;149-157.
- 41 Jakubowski W. Standardy badań USG Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego. 2005.
- 42 Glasser SP, Arnett DK, Mc Veigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ i wsp. Vascular compliance and vascular disease. A risk factor or a marker? *American Journal of Hypertension* 10, 1175. 1997.
- 43 Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac A. Assessment of arterial compliance by automatic PWV measurements. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 26, 485-490. 1995.
- 44 Cohn JN, Finkelstein SM, Mc Veigh GE. Non-invasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 26, 503. 1995.
- 45 Mc Donald D.A. Regional pulse wave velocity in the arterial tree. *J.Appl.Physiol.* 24, 73. 1967.

- 46 Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ, Luddington LA, Lewis MJ, Henderson A.H. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation* 92, 3212-3219. 1995.
- 47 Wilson AM, O'Neal D, Nelson CL, Prior DL, Best JD, Jenkins AJ i wsp. Comparison of arterial assessments in low and high vascular disease risk groups. *American Journal of Hypertension* 2004; 17(4):285-291.
- 48 Drechsler D, Kornacewicz-Jach Z. Assessment of carotid arteries and pulse wave velocity in patients with three-vessel coronary artery disease. *Kardiologia Polska* 2002; 57(9):193-197.
- 49 Liang YL, Teede H, Kotsopoulos D, Shiel L, McGrath BP, Cameron JD i wsp. Non-invasive measurements of arterial structure and function: Repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clinical Science* 1998; 95(6):669-679.
- 50 Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilatation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 173, 13-18. 2005.
- 51 Shen WF, Tribouilloy C, Rey JL, Baudhuin JJ, Boey S, Dufosse H i wsp. Prognostic significance of Doppler-derived left ventricle diastolic filling variables in dilated cardiomyopathy. *American Heart Journal* 124, 1524-1533. 1992.
- 52 Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JS, De Maria A.N. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J.Am.Coll.Cardiol.* 24, 132-139. 1992.
- 53 Galetta F, Franzoni F, Femia FR, Santoro G, Bartolomucci F, Carpi A. Left ventricular diastolic function and carotid artery wall in elderly athletes and sedentary controls. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2004;437-442.
- 54 Parrinello G, Colomba D, Bologna P, Licata A, Pinto A, Paterna S i wsp. Early carotid atherosclerosis and cardiac diastolic abnormalities in hypertensive subjects. *Journal of Human Hypertension* 2004;201-205.
- 55 Cuspidi C, Lonati L, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Michev I i wsp. Prevalence of left ventricular hypertrophy and carotid thickening in a large selected hypertensive population: Impact of different echocardiographic and ultrasonographic diagnostic criteria. *Blood Pressure* 2001;142-149.
- 56 Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, Leonetti G, Zanchetti A. Similarities and differences in structural and functional changes of left ventricle and carotid arteries in young borderline hypertensives and in athletes. *Journal of Hypertension* 1996;759-764.

- 57 Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T i wsp. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2004;17-23.
- 58 Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F, Pasqualini L, Verdecchia P, Mannarino E. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 2000;324-331.
- 59 Agewall S, Henareh L, Jogestrand T, Agewall S. Intima-media complex of both the brachial artery and the common carotid artery are associated with left ventricular hypertrophy in patients with previous myocardial infarction. *Journal of Hypertension* 2005; 23(1):119-125.
- 60 Raso FM, Van Popele NM, Schalekamp MADH, Van der Cammen TJM. Intima-media thickness of the common carotid arteries is related to coronary atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in older adults. *Angiology* 2002; 53(5):569-574.
- 61 Mallion JM, Baguet JP, Siche JP, Tremel F, De Gaudemaris R. Left ventricular hypertrophy and arterial hypertrophy. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1997; 432:123-133.
- 62 Rydlewska-Sadowska W. Echokardiografia kliniczna. Anatomia echokardiograficzna serca i pni tętnicznych. 23-52. 1991. Instytut Kardiologii Warszawa.
- 63 Devereux RB, de Simone G, Koren MJ. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension. *American Journal of Hypertension* 4, 603-607.
- 64 Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-mode Standardisation of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: result of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58, 1072-1083. 1978.
- 65 Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 12, 426-440. 1988.
- 66 Bessen M GJ. Evaluation of left ventricular diastolic function. *Cardiology Clinical* , 315-322. 1990.
- 67 Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC. Intra- and interobserver reproducibility of Doppler-assessed indexes of left ventricular diastolic function in a population-based study (the Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology* 70, 1341-1346. 1992.
- 68 Pasiński T, Miśkiewicz ZC, Pearson AC. Factors influencing transmitral flow velocity in normal and hypertensive subjects. *American Heart Journal* 122, 1101-1106. 1991.

- 69 Spirito P, Maron BJ, Bonow RO. Non-invasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiography and radionuclide angiographic techniques. *J.Am.Coll.Cardiol.* 7, 518-526. 1986.
- 70 Takatsui H, Mikami T, Urasawa K et all. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography. *J.Am.Coll.Cardiol.* 27, 365-371. 2005.
- 71 Asmar R, Benetos A, London G, Hugue Ch, Weiss Y, Topouchian J i wsp. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Pressure* 4, 48. 1995.
- 72 Cleeman JI. 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). *Journal of the American Medical Association* 2001; 285(19):2486-2497.
- 73 Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P, Konarski R, Manikowski A, Wokiewicz E i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiologia Polska* 61, IV1-IV26. 2004.
- 74 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. 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* 340:14-22.
- 75 Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine* 256, 567-573. 1994.
- 76 Cuspidi C, Boselli L, Bragato R, Lonati L, Sampieri L, Boccione M i wsp. Echocardiographic and ultrasonographic evaluation of cardiac and vascular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Cardiology* 1992;305-311.
- 77 Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, Bots ML. Increased common carotid intima-media thickness: Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke* 1997;2442-2447.
- 78 Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: A new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *Journal of Hypertension* 2002; 20(2):159-169.
- 79 Zanchetti A. Intermediate endpoints for atherosclerosis in hypertension. *Blood pressure Supplement* 1997;97-102.

- 80 Zanchetti A, Mancia G, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Dal Palu C i wsp. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: Baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Journal of Hypertension* 1998;949-961.
- 81 Borhani NO, Borhani PA, Kappagoda T, Borhani NO, Mercuri M, Bond MG i wsp. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS): A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1996;785-791.
- 82 Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA i wsp. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993;1297-1304.
- 83 Kanters SDJM, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements : A Review. *Stroke* 1997; 28(3):665-671.
- 84 Wendelhag I, Gustavsson T, Suurkula M, Berglund G, Wikstrand J. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: Fundamental principles and description of a computerized analysing system. *Clinical Physiology* 1991;565-577.
- 85 Gamble G, Beaumont B, Smith H, Zorn J, Sanders G, Merrilees M i wsp. B-mode ultrasound images of the carotid artery wall: Correlation of ultrasound with histological measurements. *Atherosclerosis* 1993;163-173.
- 86 Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis: Direct and indirect validation. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1994;261-264.
- 87 Montauban Van Swijndregt AD, De Groot E, Ackerstaff RGA, De Lange EE. An in vivo evaluation of the reproducibility of intima-media thickness measurements of the carotid artery segments using B-mode ultrasound. *Ultrasound in Medicine and Biology* 1999;323-330.
- 88 Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: Verification of intima-media thickness. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993;482-486.
- 89 Linhart A, Garipey J, Massonneau M, Dauzat M. Carotid intima-media thickness: The ultimate surrogate end-point of cardiovascular involvement in atherosclerosis. *Applied Radiology* 2000;25-39.
- 90 Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M i wsp. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovascular Diseases* 2004;346-349.

- 91 Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S i wsp. Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis : The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103(7):919-925.
- 92 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C i wsp. Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial. *Circulation* 2002; 106(19):2422-2427.
- 93 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME i wsp. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;1503-1510.
- 94 Schmidt C, Wendelhag I. How can the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness be reduced? Studies of interobserver variability in carotid and femoral arteries. *Clinical Physiology* 1999;45-55.
- 95 Wendelhag I, Wikstrand J, Liang Q, Gustavsson T. A new automated computerized analyzing system simplifies readings and reduces the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness. *Stroke* 1997; 28(11):2195-2200.
- 96 Baldassarre D, Tremoli E, Amato M, Veglia F, Bondioli A, Sirtori CR. Reproducibility validation study comparing analog and digital imaging technologies for the measurement of intima-media thickness. *Stroke* 2000; 31(5):1104-1110.
- 97 Kwater A, Grodzicki T. Carotid wall thickness - Methodological aspects of assessment in hypertensive patients [Ocena grubości ściany tętnicy szyjnej u chorych z nadciśnieniem tętniczym - Aspekty metodologiczne]. *Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 9(1):55-60.
- 98 Sasaki R, Yamano S, Yamamoto Y, Minami S, Yamamoto J, Nakashima T i wsp. Vascular remodeling of the carotid artery in patients with untreated essential hypertension increases with age. *Hypertension Research* 2002; 25(3):373-379.
- 99 Scuteri A, Chen CH, Yin FCP, Chih-Tai T, Spurgeon HA, Lakatta EG. Functional correlates of central arterial geometric phenotypes. *Hypertension* 2001; 38(6):1471-1475.
- 100 Denarie N, Simon A, Chironi G, Gariépy J, Kumlin L, Massonneau M i wsp. Difference in carotid artery wall structure between Swedish and French men at low and high coronary risk. *Stroke* 2001; 32(8):1775-1779.
- 101 Onbas O, Kantarci M, Okur A, Bayraktutan U, Edis A, Ceviz N. Carotid intima-media thickness: Is it correlated with stroke side? *Acta Neurologica Scandinavica* 2005; 111(3):169-171.

- 102 Rodriguez H, Kroon AA, De Leeuw PW, Mess WH, Lodder J, Van Boxtel MPJ i wsp. Is there a side predilection for cerebrovascular disease? *Hypertension* 2003; 42(1):56-60.
- 103 Temelkova-Kurktschiev T, Fischer S, Koehler C, Mennicken G, Henkel E, Hanefeld M. Intima-media thickness in healthy subjects without risk factors for atherosclerosis [Intima-media-dicke bei gesunden ohne risikofaktoren für arteriosklerose][abstract]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2001; 126(8):193-197.
- 104 Pannacciulli N, De Pergola G, Giorgino F, Giorgino R, Ciccone M, Rizzon P. Effect of family history of type 2 diabetes on the intima-media thickness of the common carotid artery in normal-weight, overweight, and obese glucose-tolerant young adults. *Diabetes Care* 2003; 26(4):1230-1234.
- 105 Bots ML, Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, Grobbee DE. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: The atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163(15):1787-1792.
- 106 Ciccone M, Maiorano A, Minenna A, Rizzon P, De Pergola G, Giorgino R. Microcirculatory damage of common carotid artery wall in obese and non obese subjects. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 1999; 21(3-4):365-374.
- 107 Kimura Y, Kuwata S, Kinouchi T, Tomiyama H, Nishikawa E, Watanabe G i wsp. Characteristics of cardiovascular morphology and function in the high-normal subset of hypertension defined by JNC-VI recommendations. *Hypertension Research - Clinical and Experimental* 1999; 22(4):291-295.
- 108 Labrova R, Maderova E, Vysocanova P, Semrad B, Honzikova N, Fiser B i wsp. The relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity, variability in blood pressure and heart rate, and ejection fraction in normotensives and hypertensives[abstract]. *Scripta Medica Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae* 2005; 78(2):121-132.
- 109 Kruszewski P, Kunicka K, świątek H, świerblewska E, Bieniaszewski L, Neubauer-Geryk J i wsp. The positive relationship between heart rate and intima-media thickness in normotensive males with mild hypercholesterolaemia . *Journal of Hypertension* 23, suplement 2, 351-351. 2005.
- 110 Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, Pols HAP, De Jong PTVM. Common carotid intima-media thickness and cardiovascular risk; the Rotterdam study [abstract]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1996; 140(10):550-555.



- 111 El Barghouti N, Nicolaidis A, Geroulakos G, Dhanjil S, Elkeles R, Diamond J. The ultrasonic evaluation of the carotid intima-media thickness and its relation to risk factors of atherosclerosis in normal and diabetic population. *International Angiology* 1997; 16(1):50-54.
- 112 Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25(1):213-229.
- 113 Stanowisko PTD. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2005. *Diabetologia praktyczna* 5,suplement D, 1. 2004.
- 114 Linhart A, Garipey J, Giral P, Levenson J, Simon A. Carotid artery and left ventricular structural relationship in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1996; 127(1):103-112.
- 115 European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *European Heart Journal* 19, 990. 1998.
- 116 Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, Nishizawa H, Nao K, Hougaku H i wsp. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients: Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 1992;1290-1294.