

Morfologia blaszek miażdżycowych u chorych na cukrzycę typu 2

Atherosclerotic plaque morphology in diabetes type 2 patients

Abstract

Background. The aim of the study was to determine the influence of type 2 diabetes on atherosclerotic plaque morphology in patients with coronary heart disease.

Material and methods. The study was performed on 30 men and 8 women aged from 35 to 77 years (mean age 60 years). Patients were divided into two groups: type 2 diabetes patient (group A, n = 8) and patients without diabetes (group B, n = 30). Plaque morphology was evaluated by means of intracoronary ultrasound. For all the patients, demographic data and data concerning selected risk factors of atherosclerotic disease: hypercholesterolemia, hypertension and smoking had been collected. Morphology and size of plaques were analyzed in cross-sections of coronary arteries. 40 atherosclerotic plaques in patients in group A and 119 plaques in patients in group B were analyzed. Plaques were classified as: soft, mixed and hard, with or without calcification, concentric and eccentric. The cross-sections

were divided into 3 groups according to the percentage of the vessel area occupied by plaque: < 50% (I group), 50–75% (II group) and ≥ 75% (III group).

Results. Hard plaques were observed more frequently in diabetes type 2 patients (17%) than in other patients (7%), also in every section of lumen reduction. Comparing plaque distribution, only in III group (the most severity of lumen reduction) eccentric plaques occurred more often in type 2 diabetes patients. No statistical differences were obtained for the occurrence of calcification in patients with type 2 diabetes compared to other patients.

Conclusions. Type 2 diabetes seems to be an independent factor which influences the occurrence of fibrous (hard) atherosclerotic plaques. Hard plaques were observed significantly more often in patients with type 2 diabetes.

key words: intracoronary ultrasound, atherosclerotic plaque, type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease

Wstęp

Hypercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu oraz cukrzyca typu 2 są najbardziej znanymi i zbadanymi czynnikami ryzyka, które ulegają modyfikacji i których wpływ na rozwój miażdżycy oraz jej powikłań dobrze udokumentowano [1–5]. W ramach badania *Framingham* podczas 16-letniej obserwacji stwierdzono, że

u chorych na cukrzycę incydenty wieńcowe występowały 2-krotnie częściej niż u osób bez cukrzycy [4]. Niektóre czynniki ryzyka często występują łącznie, w tym między innymi cukrzyca typu 2 i nadciśnienie tętnicze, zwiększając w ten sposób ryzyko wystąpienia miażdżycy i jej powikłań [4, 6]. Wskaźnik śmiertelności z powodu chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze jest 2,5–7,2-krotnie wyższy niż w ogólnej populacji [7].

Kliniczne zastosowanie ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS, *intravascular ultrasound*) stworzyło unikalną możliwość przyżyciowej oceny struktury i wielkości zmian miażdżycowych oraz korelacji uzyskanych za pomocą tej metody danych z występowaniem czynników ryzyka. Dotychczas ukazało się zaledwie kilka prac dotyczących tego tematu [8–11]. Ze względu na ograniczoną wiedzę

Adres do korespondencji: dr med. Maria Bogdan
Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel. +48 (0 prefiks 52) 585 40 23, faks +48 (0 prefiks 52) 585 40 25
e-mail: kikkardiol@amb.bydgoszcz.pl



Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna 2003, 3, 3, 227–233
Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1643–3165

na ten temat autorzy niniejszego artykułu podjęli próbę oceny zależności pomiędzy występowaniem cukrzycy typu 2 a strukturą blaszek miażdżycowych.

Cel pracy

Celem pracy jest ultrasonograficzna ocena zależności morfologii blaszek miażdżycowych od występowania cukrzycy typu 2 u pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca.

Materiał i metody

Przedmiotem badań były zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych u pacjentów z objawową chorobą niedokrwinną serca. W badanej grupie chorych było 30 mężczyzn i 8 kobiet w wieku 35–77 lat, średnio 60 ± 11 lat. Morfologię zmian miażdżycowych oceniano na podstawie obrazów odtworzonych z zapisów IVUS.

U wszystkich osób, u których wykonano ultrasonograficzne badanie tętnic wieńcowych, zebrano dane demograficzne oraz dotyczące obecności wybranych czynników ryzyka miażdżycy: cukrzycy typu 2, hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego oraz palenia tytoniu. Dodatni wywiad w kierunku obecności wcześniej zdiagnozowanej cukrzycy typu 2 stanowił podstawę rozpoznania tego czynnika ryzyka. Hipercholesterolemię stwierdzano wtedy, gdy stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy wynosiło powyżej 200 mg% (5,2 mmol/l). Nadciśnienie tętnicze stwierdzano na podstawie wywiadu, jeżeli wielokrotne pomiary ciśnienia tętniczego krwi wynosiły więcej niż 140/90 mm Hg oraz w przypadkach przewlekłego stosowania leków hipotensyjnych z powodu rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego.

Do grupy palących zaliczano osoby aktualnie palące tytoń oraz osoby, które wcześniej paliły, a obecnie nie palą przez okres nie dłuższy niż 5 lat.

Obrazy ultrasonograficzne uzyskiwano i analizowano przy użyciu systemu do ultrasonografii wewnątrznaczyniowej — Oracle In-Vision (Endosonics, USA). Zastosowano cewniki Visions Five-64 F/X™ (Endosonics, USA).

Morfologię i wielkość blaszek miażdżycowych analizowano w przekrojach poprzecznych tętnic wieńcowych. Badania przekrojów każdej tętnicy wieńcowej wykonywano w obrębie poszczególnych segmentów tętnicy. Za segment uważano odcinek tętnicy pomiędzy odejściem dwóch najbliższych sobie gałęzi lub pomiędzy odejściem tętnicy wieńcowej od aorty a odejściem pierwszej gałęzi bocznej. W każdym segmencie badano co najmniej 3 przekroje poprzeczne. Ultrasonograficzną analizę przekrojów tętnic oraz zmian miażdżycowych w nich zlokalizowanych wykonano zgodnie z zaleceni-

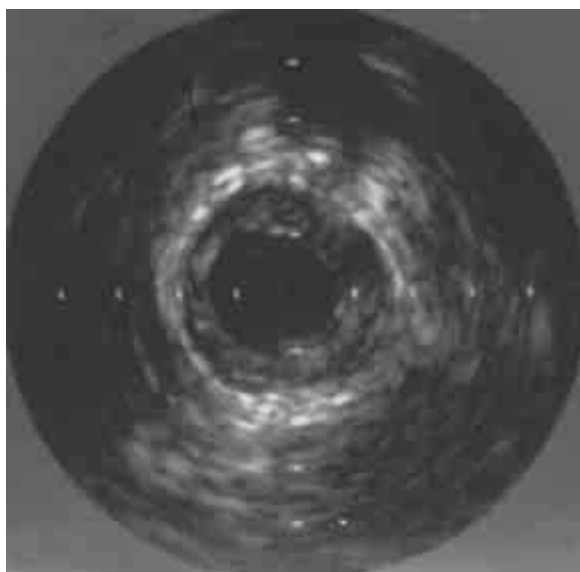
mi *Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology* [12].

Podstawą ultrasonograficznej oceny struktury blaszek miażdżycowych były różnice dotyczące echogeniczności ich składników, które porównywano z echogenicznością przydanki [9, 11–15]. Badane blaszki klasyfikowano według ich struktury następująco:

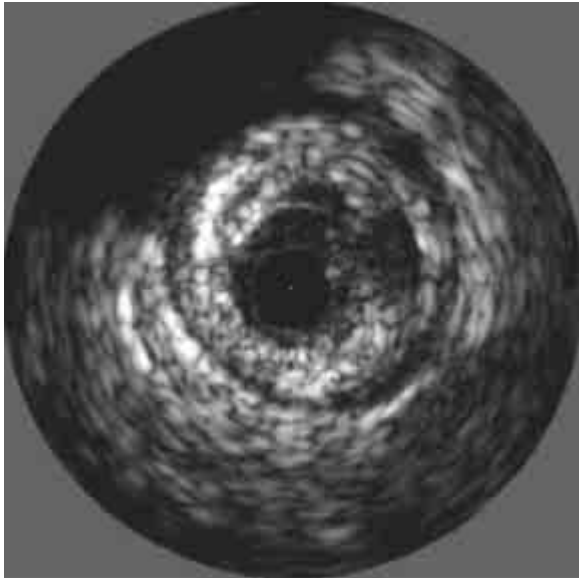
- blaszki miażdżycowe „miękkie”, o niskiej echogeniczności — w ponad 80% jednorodne, zawierające składniki o echogeniczności niższej niż echogeniczność przydanki; histologicznie — zmiany bogatokomórkowe, bogatolipidowe (ryc. 1);
- blaszki „twarde”, o wysokiej echogeniczności — w ponad 80% jednorodne, zawierające składniki o echogeniczności wyższej niż echogeniczność przydanki, histologicznie — zbudowane głównie z gęstej tkanki łącznej, bogatej w kolagen (ryc. 2);
- blaszki „mieszane” — niejednorodne, zawierające składniki o niskiej i wysokiej echogeniczności, bez przewagi jednych nad drugimi ponad 80%.

Oceniono także występowanie zwapnień w blaszkach miażdżycowych. Ogniska zwapnień w IVUS są widoczne jako jasne pola o wysokiej echogeniczności, z charakterystycznym cieniem akustycznym występującym za zwapnieniem. W zależności od obecności zwapnień blaszki podzielono na dwie grupy: blaszki ze zwapnieniami i blaszki bez zwapnień (ryc. 3).

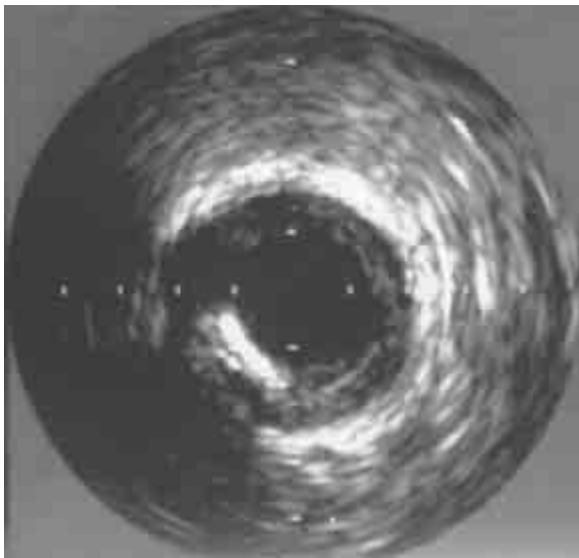
Rozkład przestrzenny zmian miażdżycowych oceniano na podstawie wskaźnika ekscentryczności (EI, *eccentricity index*). Wskaźnik ten obliczano jako stosunek



Rycina 1. Miękką, koncentryczną blaszką miażdżycową
Figure 1. Soft concentric atherosclerotic plaque



Rycina 2. Twarda, koncentryczna blaszka miażdżycowa
Figure 2. Hard concentric atherosclerotic plaque



Rycina 3. Mieszana blaszka miażdżycowa ze zwapnieniem
Figure 3. Mixed calcified atherosclerotic plaque

grubości blaszki w miejscu, gdzie była ona najcieńsza, do jej grubości w przeciwległej ścianie tętnicy. Blaszkę klasyfikowano jako ekscentryczną w przypadku $EI < 0,5$. Jeżeli $EI \geq 0,5$ blaszkę uznawano za koncentryczną (ryc. 2).

Po wykonaniu analizy ilościowej i jakościowej przekroje poprzeczne podzielono na trzy grupy w zależności od stopnia zwężenia ich światła:

- I grupa: $PA\% < 50\%$,
- II grupa: $PA\% 50\text{--}75\%$,
- III grupa: $PA\% \geq 75\%$,

gdzie $PA\%$ to pole powierzchni przekroju poprzecznego blaszki miażdżycowej, wyrażone w procentach pola powierzchni przekroju poprzecznego całej tętnicy, na podstawie którego oceniano ultrasonograficznie stopień zwężenia tętnicy.

Analizę porównawczą wykonywano najpierw w całej badanej grupie, a następnie w podgrupach I, II i III.

Wyniki analizy morfologii: struktury blaszki, rozkładu przestrzennego i obecności zwapnień, przedstawiono jako częstość (%) występowania każdego rodzaju blaszki. W celu porównywania danych zebranych w skali nominalnej według schematu zmiennych niepowiązanych: morfologia blaszek miażdżycowych, częstość występowania cukrzycy, używano testu χ^2 (z poprawką Yatesa lub bez niej) lub dokładnego testu Fishera. Wybór testu uzależniano od liczebności porównywanych grup [16]. Za znamiennej poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Aby wyodrębnić niezależny wpływ cukrzycy na morfologię blaszek miażdżycowych, zastosowano model wieloczynnikowej regresji logistycznej. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu statystycznego STATA (wersja 6.0; 1999 r.) oraz programu MEDISTAT (komputerowy system statystyczny dla potrzeb medycznych, wersja 2.0; 1991 r.).

Wyniki

Spośród 38 badanych chorych u 8 (21%) występowała cukrzyca typu 2 (grupa A), a u 30 (79%) osób nie rozpoznano tego schorzenia (grupa B).

Dane demograficzne oraz częstość występowania czynników ryzyka w obu badanych grupach chorych przedstawiono w tabeli 1.

U chorych na cukrzycę typu 2 (grupa A) znamiennej częściej stwierdzano nadciśnienie tętnicze; byli oni starsi średnio o około 8 lat.

Dokonano ultrasonograficznej analizy 40 blaszek miażdżycowych chorych na cukrzycę typu 2 (grupa A) oraz 119 blaszek miażdżycowych osób bez cukrzycy (grupa B).

Jak przedstawiono w tabeli 2, twarde blaszki miażdżycowe były obecne częściej u chorych na cukrzycę typu 2 (grupa A) niż u pozostałych pacjentów (grupa B) — odpowiednio 17% i 7% (różnica nieznamienna statystycznie). Ponadto udział blaszek twardych u chorych na cukrzycę typu 2 był większy w każdym przedziale zwężeń w porównaniu z resztą pacjentów, różnice jednak nie były znamienne statystycznie.

Przy użyciu modelu wielokrotnej regresji logistycznej wykazano niezależny wpływ cukrzycy typu 2 na zwiększenie prawdopodobieństwa występowania blaszek twardych (iloraz szans: 6,74; 95-procentowy przedział ufności: 1,35–33,69; $p = 0,02$). Stwierdzono też, że

Tabela 1. Czynniki ryzyka oraz dane demograficzne chorych na cukrzycę typu 2 (grupa A) oraz pacjentów bez cukrzycy (grupa B)
Table 1. Risk factors and demographic data of diabetes type 2 patients (group A) and patients without diabetes (group B)

Czynniki ryzyka	Chorzy na cukrzycę typu 2 (grupa A) n = 8	Chorzy bez cukrzycy typu 2 (grupa B) n = 30	p
Wiek średni ± SD	66 ± 9 lat	58 ± 10 lat	0,05
Płeć			
Mężczyźni	6 (75%)	24 (80%)	0,3
Kobiety	2 (25%)	6 (20%)	
Nadciśnienie tętnicze			
Tak	5 (63%)	9 (30%)	0,0001
Nie	3 (37%)	21 (70%)	
Hipercholesterolemia			
Tak	6 (75%)	19 (63%)	0,06
Nie	2 (25%)	11 (37%)	
Palenie tytoniu			
Tak	5 (63%)	17 (57%)	0,3
Nie	3 (37%)	13 (43%)	

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela 2. Częstość występowania poszczególnych typów blaszek miażdżycowych u chorych na cukrzycę typu 2 (grupa A) i pacjentów bez cukrzycy (grupa B)**Table 2.** Prevalence particular types of atherosclerotic plaques in diabetes type 2 patients (group A) and patients without diabetes (group B)

Badana grupa	Liczba blaszek	Blaszki miękkie	Blaszki mieszane	Blaszki twarde
Grupa A	40	18 (45%)	15 (38%)	7 (17%)
Grupa B	119	54 (45%)	57 (48%)	8 (7%)

prawdopodobieństwo występowania blaszek twardych u chorych na cukrzycę typu 2 zwiększało się wraz ze wzrostem stopnia zwężenia światła tętnicy i było największe w przekrojach ze stopniem zwężenia $\geq 75\%$. W poszczególnych grupach odnotowano następujące dane, zależne od stopnia zwężenia światła tętnicy: III i II grupa w porównaniu z I grupą — iloraz szans: 7,34; 95-procentowy przedział ufności: 1,28–41,96; $p = 0,025$; III grupa w porównaniu z II grupą — iloraz szans: 8,08; 95-procentowy przedział ufności: 1,11–58,70; $p = 0,039$.

Tabela 3. Rozkład przestrzenny blaszek miażdżycowych u chorych na cukrzycę typu 2 (grupa A) i pacjentów bez cukrzycy (grupa B)**Table 3.** The spatial distribution of atherosclerotic plaques in diabetes type 2 patients (group A) and patients without diabetes (group B)

Badana grupa	Liczba blaszek	Blaszki ekscentryczne	Blaszki koncentryczne
Grupa A	40	28 (70%)	12 (30%)
Grupa B	119	75 (63%)	44 (37%)

W analizie ogólnej rozkład przestrzenny blaszek miażdżycowych u chorych na cukrzycę typu 2 nie różnił się istotnie od takiego rozkładu u chorych bez cukrzycy ($p = 0,42$) (tab. 3).

Dokonując analizy przekrojowej, stwierdzono, że u chorych na cukrzycę typu 2 (grupa A) częściej występowały blaszki ekscentryczne w porównaniu z pozostałymi osobami (grupa B), ale dotyczyło to jedynie pacjentów ze zwężeniem światła naczynia $\geq 75\%$. Blaszki ekscentryczne zaobserwowano w 10 spośród 28 badanych zmian miażdżycowych, co stanowiło 77% u chorych grupy A, oraz w 14 spośród 75 badanych zmian miażdżycowych, co stanowiło 44% u chorych grupy B ($p = 0,04$) (tab. 3).

Model wielokrotnej regresji wieloczynnikowej również wykazał zwiększone prawdopodobieństwo występowania blaszek ekscentrycznych w przekrojach III grupy u chorych na cukrzycę (iloraz szans: 21,94; 95-procentowy przedział ufności: 1,60–300,3; $p = 0,021$).

Porównanie częstości zwapnień blaszek miażdżycowych w każdej z grup przekrojów o określonym stopniu zwężenia również nie wykazywało istotnych różnic między pacjentami z grup A i B. Przy użyciu modelu wielokrotnej regresji logistycznej także nie stwierdzono wpływu

Tabela 4. Częstość występowania zwapnień w blaszkach miażdżycowych chorych na cukrzycę typu 2 (grupa A) i pacjentów bez cukrzycy (grupa B)**Table 4.** Prevalence calcification of atherosclerotic plaques in diabetes type 2 patients (group A) and patients without diabetes (group B)

Badana grupa	Liczba blaszek	Blaszki ze zwapnieniami	Blaszki bez zwapnień
Grupa A	40	19 (48%)	21 (52%)
Grupa B	119	53 (45%)	66 (55%)

wu cukrzycy na wzrost prawdopodobieństwa występowania zwapnień w blaszkach miażdżycowych (tab. 4).

Dyskusja

U chorych na cukrzycę częściej i wcześniej dochodzi do powstawania zmian miażdżycowych w dużych i średnich tętnicach [2, 17]. Uważa się, że związane z cukrzycą zwiększone ryzyko miażdżycy jest spowodowane niekorzystnym wpływem zaburzeń gospodarki węglowodanowej na wiele metabolicznych, reologicznych i hemostatycznych parametrów [17]. Hiperinsulinemia, towarzysząca cukrzycy typu 2, jest niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka miażdżycy [18].

W niniejszej pracy wykazano istotny wpływ cukrzycy typu 2 na strukturę blaszek miażdżycowych. W analizowanych przekrojach tętnic wieńcowych chorych na cukrzycę istotnie częściej stwierdzono blaszki twarde, o wysokiej echogeniczności (w porównaniu z przekrojami tętnic wieńcowych pacjentów bez cukrzycy). Odsetek blaszek twardych u chorych na cukrzycę typu 2 (grupa A) był wyższy w każdej grupie przekrojów o określonym stopniu zwężenia światła. W I grupie przekrojów (zwężenie światła < 50%) wynosił on 8% w grupie A w porównaniu z 3% w I grupie przekrojów, ale u pacjentów bez cukrzycy (grupa B). W II grupie przekrojów (zwężenie światła 50–75%) odsetek blaszek twardych wynosił odpowiednio: 13% dla grupy A i 2% dla grupy B. W III grupie (zwężenie światła ≥ 75%) odsetki te wynosiły odpowiednio: 31% dla grupy A i 19% dla grupy B. Niezależny wpływ cukrzycy typu 2 na zwiększone prawdopodobieństwo występowania blaszek twardych wykazano również, stosując model wieloczynnikowej regresji logistycznej.

Wyniki badań przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu są rozbieżne z wynikami ultrasonograficznej analizy struktury blaszek miażdżycowych przedstawionymi w pracach innych badaczy. Rasheed i wsp. [19] nie stwierdzili istotnego wpływu cukrzycy na strukturę blaszek miażdżycowych. Natomiast Gyongyosi i wsp. [20] wykazali, że cukrzyca była niezależnym czynnikiem, wpływającym na wielkość blaszek miażdżycowych — u chorych na cukrzycę były one znamienne większe, natomiast nie różniły się strukturą od blaszek u osób bez tego schorzenia.

Blaszki twarde, o wysokiej echogeniczności to blaszki zbudowane głównie z tkanki łącznej bogatej w kolagen [21–25]. Większy udział tych blaszek u chorych na cukrzycę w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, co wykazano w tej pracy, może sugerować, że cukrzyca jest schorzeniem sprzyjającym włóknieniu zmian miażdżycowych. Hiperinsulinemia towarzysząca zaburzeniom gospodarki węglowodanowej może częściowo tłumaczyć większe włóknienie blaszek miażdżycowych.

Jak wiadomo, hiperinsulinemia jest czynnikiem stymulującym proliferację komórek mięśni gładkich oraz pobudzającym migrację tych komórek z warstwy środkowej do warstwy wewnętrznej [18]. Komórki mięśni gładkich natomiast syntetyzują kolagen, elastynę i proteoglikany, przyczyniając się w ten sposób do procesów włóknienia i powstania zmian z większym udziałem tkanki łącznej [26, 27].

Najprawdopodobniej dodatkowym czynnikiem wywierającym wpływ na strukturę blaszek miażdżycowych u chorych na cukrzycę typu 2 może być nadciśnienie tętnicze, występujące częściej w tej grupie osób. Podobnie jak w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, większy udział blaszek zbudowanych z tkanki łącznej może sugerować, że u chorych na cukrzycę typu 2 także część zmian miażdżycowych powstaje według odmiennego mechanizmu aterogenezy. Pogrubienie warstwy wewnętrznej kosztem komórek mięśni gładkich poprzedza akumulację lipidów w ścianie tętnic. Miejsca pogrubień zaś mogą stwarzać podłoże dla przyszłych blaszek miażdżycowych [26, 28].

Grupa chorych na cukrzycę typu 2 w badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszego artykułu była starsza niż chorzy bez cukrzycy. Rasheed i wsp. [19], analizując ultrasonograficznie strukturę blaszek miażdżycowych w grupach chorych do 60 rż. oraz ≥ 60 rż., a także w zależności od dekady życia, wykazali, że z wiekiem wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia blaszek twardych (zwłókniałych). Z badań histopatologicznych Dollara i wsp. oraz Gertza i wsp. także wynika, że z wiekiem wzrasta udział blaszek zbudowanych z tkanki łącznej bogatej w kolagen [29, 30]. Dlatego wiek pacjentów można uważać za kolejny czynnik, wpływający na częstsze występowanie blaszek twardych w badanej przez autorów niniejszej pracy grupie chorych na cukrzycę.

Wnioski

Cukrzyca typu 2 wydaje się niezależnym czynnikiem, wpływającym na częstość występowania zwłókniałych (twardych) blaszek miażdżycowych. U chorych na cukrzycę typu 2 blaszki twarde występowały znamienne częściej.

Streszczenie

Wstęp. Celem pracy była ocena zależności morfologii blaszek miażdżycowych od występowania cukrzycy typu 2 u pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca.

Materiał i metody. U 30 mężczyzn i 8 kobiet, w wieku 35–77 lat, średnio 60 lat, oceniano morfologię zmian miażdżycowych na podstawie obrazów ultrasonografii wewnątrz-

wieńcowej. Pacjentów podzielono na 2 grupy: z cukrzycą (grupa A, n = 8) i bez cukrzycy (grupa B, n = 30). U wszystkich chorych zebrano dane demograficzne oraz dotyczące obecności wybranych czynników ryzyka miażdżycy: hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu. Morfologię i wielkość blaszek miażdżycowych analizowano w przekrojach poprzecznych tętnic wieńcowych. Przedmiotem analizy było 40 blaszek miażdżycowych u chorych na cukrzycę typu 2 oraz 119 blaszek u pozostałych pacjentów. Blaszkę klasyfikowano jako: miękkie, twarde i mieszane, ze zwapnieniami i bez zwapnień; koncentryczne i ekscentryczne. Przekroje poprzeczne podzielono na 3 grupy w zależności od stopnia zwężenia ich światła: < 50% (I grupa), 50–75% (II grupa) i \geq 75% (III grupa).

Wyniki. U chorych na cukrzycę typu 2 istotnie częściej stwierdzano blaszki twarde (17%) niż u pozostałych osób (7%), udział blaszek twardych u chorych na cukrzycę był większy w każdym przedziale zwężeń. Porównując rozkład przestrzenny blaszek miażdżycowych, tylko w grupie III (\geq 75%) u chorych na cukrzycę częściej występowały blaszki ekscentryczne. Nie wykazano istotnych różnic dotyczących częstości występowania zwapnień w blaszkach miażdżycowych w grupie chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z innymi pacjentami.

Wnioski. Cukrzyca typu 2 wydaje się niezależnym czynnikiem, wpływającym na częstość występowania zwiłkniałych (twardych) blaszek miażdżycowych. U chorych na cukrzycę typu 2 blaszki twarde występowały znamienne częściej.

słowa kluczowe: ultrasonografia wewnątrzwieńcowa, blaszka miażdżycowa, cukrzyca typu 2, choroba wieńcowa

Piśmiennictwo

- Hung J., Lam J., Lascote L., Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increase platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92: 2432–2436.
- Kannel W. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham study. *Am. Heart J.* 1985; 110: 1100 (streszczenie).
- Njolstad I., Arnesen E., Lund-Larsen P. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-years follow-up of Finmark study. *Circulation* 1996; 93: 450–456.
- Swan H. Badanie potomstwa społeczności Framingham: komentarz. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1136–1140 (edycja polska).
- Virmani R., Burke A., Farb A. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *Hotline editorials. Eur. Heart J.* 1998; 19: 678–680.
- Weber M., Smith D., Neutel J., Graettinger W. Cardiovascular and metabolic characteristics of hypertension. *The American Journal of Medicine* 1991; 91: (supl. 1A).
- Braunwald E. Atlas of Heart disease. Hypertension: mechanisms and therapy. T. 1. Current Medicine, Philadelphia 1995.
- Burke A., Farb A., Liang Y., Smialek J., Virmani R. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 1996; 94: 3138–3145.
- Burke A., Farb A., Malkom G., Liang Y., Smialek J., Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1276–1282.
- Chobanian A., Lichtenstein A., Nilakhe V., Haudenschild C., Drago R., Nickerson C. Influence of hypertension on aortic atherosclerosis in the Watanabe rabbit. *Hypertension* 1989; 14: 203–209.
- Coy K., Maurer G., Siegel R. Intravascular ultrasound imaging: a current perspective. *J. Am. Coll. Cardiology* 1991; 18: 1811–1823.
- Di Mario C., Gorge G., Peters R. i wsp., on behalf of the Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echokardiography of the European Society of Cardiology Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 207–229.
- Dangas G., Mintz G., Mehran R. i wsp. Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularisation after nonstent coronary intervention. *Circulation* 1999; 99: 3149–3154.
- De Lezo J., Romero M., Medina A. i wsp. Intracoronary ultrasound assessment of directional coronary atherectomy: immediate and follow-up findings. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 298–307.
- Erbel R., Ge J., Gorge G. i wsp. Intravascularultrasound classification of atherosclerotic lesions according to American Heart Association recommendation. *Coronary Artery Disease* 1999; 10: 489–499.
- Moczko J., Bręborowicz G., Tadeusiewi R. Statystyka w badaniach medycznych. Springer PWN, Warszawa 1998.
- Silva J., Escobar A., Collins T., Ramee S., White C. Unstable angina. A comparison of angioscopic findings between diabetic and nondiabetic patients. *Circulation* 1995; 92: 1731–1736.
- Tatoń J. Miażdżycza. Zapobieganie w praktyce lekarskiej. PZWL, Warszawa 1996.
- Rasheed Q., Nair R., Sheehan H., Hogson J. Correlation of intracoronary ultrasound plaque characteristics in atherosclerotic coronary artery disease patients with clinical variables. *Am. J. Cardiology* 1994; 73: 753–758.
- Gyongyosi M., Yang P., Hassan A. i wsp. Coronary risk factors influence plaque morphology in patients with unstable angina. *Coronary Artery Disease* 1999; 10: 211–219.
- Baptista J., Di Mario C., Escaned J. i wsp. Intracoronary two-dimensional ultrasound imaging in the assessment of plaque morphologic features and the planning of coronary interventions. *Am. Heart J.* 1995; 129: 177–189.
- Gussenchown E., Esses E., Lancee C. i wsp. Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: an in vivo study. *J. Am. Coll. Cardiology* 1989; 14: 947–952.
- Hodgson J., Reddy K., Suneja R., Nair R., Lesnfsky E., Sheehan H. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrom and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiology* 1993; 21: 35–44.
- Rasheed Q., Dhwale P., Anderson J., Hodgson J. Intracoronary ultrasound-defined plaque composition: computer-aided plaque characterization and correlation with histologic samples obtained during directional coronary atherectomy. *Am. Heart J.* 1995; 129: 631–637.
- Tobis J., Mallery J., Mahon D. i wsp. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. *Circulation* 1991; 83: 913–926.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis — an update. *New England Journal of Medicine* 1986; 20: 488–497.
- Stary H., Chandler B., Dinsmore R. i wsp. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on vascular lesions of the Council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355–1374.

28. Newby A., Southgate K., Davies M. Extracellular matrix degrading metalloproteinases in the pathogenesis of arteriosclerosis. *Basic Research in Cardiology* 1994; (supl. 1): 59–70.
29. Dollar A., Kragel A., Fericola D., Waclawiw M., Roberts W. Composition of atherosclerotic plaques in coronary arteries in women < 40 years of age with fatal coronary artery disease and implications for plaque reversibility. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 1223–1227.
30. Gertz D., Malekzadeh S., Dollar A., Kragel A., Roberts W. Composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in patients \geq 90 years of age. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 1228–1233.