

КАЛЬЦИНОЗ БРЮШНОЙ АОРТЫ КАК ФАКТОР РИСКА КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

В.А. Зелинский, М.В. Мельников, А.Е. Барсуков, В.В. Андреев

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Минздрава России, Санкт-Петербург

Контакты: Владимир Александрович Зелинский zelinskiyvladimir@gmail.com

Цель исследования — оценка структурно-функционального состояния миокарда, а также определение особенностей атеросклероза артерий брахиоцефального бассейна у пациентов с кальцинозом брюшной аорты.

Материалы и методы. В настоящее исследование включено 167 пациентов, страдающих периферическим атеросклерозом. Основную группу составили 85 пациентов с кальцификацией стенки брюшной аорты (средний возраст — $66,6 \pm 12$ лет; 95,3 % — мужчины), группу контроля — 82 пациента без признаков кальциноза брюшной аорты. Депозиты кальция верифицировались посредством компьютерной томографической ангиографии. Всем пациентам выполнено ультразвуковое исследование сердца и сосудов брахиоцефальной зоны.

Результаты. Распространенность и выраженность ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни статистически значимо преобладали у пациентов основной группы (91,7 и 65,8 % против 67 и 37,3 % соответственно, $p < 0,01$). Выявлены статистически значимые различия в ряде показателей эхокардиограммы, характеризующих структурные и функциональные изменения деятельности сердца. У пациентов основной группы определялись: большая толщина задней стенки левого желудочка ($p < 0,01$), увеличение объема левого предсердия ($p < 0,01$) и массы миокарда левого желудочка ($p < 0,05$), снижение фракции выброса ($p < 0,05$) и более высокая распространенность диастолической дисфункции ($p < 0,05$). В основной группе пациентов средняя величина комплекса интима-медиа общей сонной артерии значительно превышала таковую у лиц контрольной группы ($1,38 \pm 0,07$ против $1,14 \pm 0,06$ мм соответственно, $p < 0,001$).

Заключение. По-видимому, развивающиеся вследствие увеличения периферического сопротивления гипертрофия и дилатация левых отделов сердца у пациентов с кальцинозом брюшной аорты являются причиной высокого риска развития кардиоцеребральных осложнений.

Ключевые слова: кальциноз брюшной аорты, гипертрофия миокарда, периферический атеросклероз, кардиоцеребральные осложнения

AN ABDOMINAL AORTIC CALCIFICATION AS A RISK FACTOR FOR CARDIO-CEREBRAL EVENTS IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

V.A. Zelinskiy, M.V. Melnikov, A.Ye. Barsukov, V.V. Andreev

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

Background. The patients with abdominal aortic calcification have a high risk of cardiocerebral events, but the pathways of them have not been reported so far. The goal of our study was to assess the structure and function of myocardium and to determine the morphological features of carotid artery atherosclerosis in patients with abdominal aortic calcification.

Materials and methods. A total of 167 executive patients with peripheral arterial disease were enrolled in study. The study group included 85 patients with abdominal aortic calcification (men — 95.3 %; age median was — 66.6 ± 12). Control group included 82 patients without objective signs of abdominal aortic calcification. Abdominal aortic calcification was detected by CT imaging. All patients have undergone echocardiography and duplex scanning of carotid arteries.

Results. Prevalence and severity of ischemic heart disease and cerebrovascular disease were statistically significant higher in patients with abdominal aortic calcification (91.7, 65.8 % vs. 67, 37.3 % ($p < 0.01$)). We have found statistically significant differences between groups in heart structure and function. A high left ventricular wall thickness ($p < 0.01$), left atrium dilation ($p < 0.01$) and enhanced of left ventricular mass ($p < 0.05$), ejection fraction reduction ($p < 0.05$) and more common diastolic dysfunction ($p < 0.05$) were determined in patients with abdominal aortic calcification. An intima-media thickness of the common carotid artery was significantly higher in study group patients (1.38 ± 0.07 mm vs. 1.14 ± 0.06 mm ($p < 0.001$)).

Conclusion. Our findings suggested that abdominal aortic calcification is main reason of hypertrophy and dilation in the left heart due to enhanced peripheral resistance. Hypertrophy and dilation in the left heart is provided a high risk of cardiovascular events in patients with abdominal aortic calcification.

Key words: abdominal aortic calcification, myocardial hypertrophy, peripheral arterial disease, cardiocerebral events

Введение

Атеросклеротические поражения абдоминальной аорты и периферических артерий — довольно распространенная патология сердечно-сосудистой системы [1]. Эпидемиологические многоцентровые исследования, проведенные в конце XX и начале XXI веков, показывают, что в общей популяции экономически развитых стран распространенность периферического атеросклероза (ПА) достаточно высока и составляет от 3 до 10 %, а среди лиц старше 70 лет достигает 15–20 % [2]. ПА является общепризнанным маркером генерализации атеросклеротического процесса, что отражается в 2–4-кратном увеличении частоты коронарного и церебрального атеросклероза у пациентов с ПА по сравнению с обычной популяцией. Кроме того, при ПА высок риск развития кардиоцеребральных осложнений, часто с летальным исходом [3, 4].

Однако еще более ярким предиктором генерализованного атеросклероза является кальциноз брюшной аорты (КБА), что подтверждается в многочисленных исследованиях последних 50 лет [5–10]. Следует отметить, что не только наличие КБА, но и его выраженность определяют риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. К примеру, P.W. Wilson et al. доказали, что относительный риск развития кардиальных и церебральных осложнений, в том числе и смертельных, у пациентов со значительной степенью кальцификации стенки аорты выше, чем с низкой [9]. Однако, несмотря на большое число работ, посвященных КБА, до сих пор остаются не до конца изученными патогенетические механизмы, объясняющие высокий риск возникновения кардиоцеребральных осложнений у пациентов с КБА.

Цель исследования — оценка структурно-функциональных изменений миокарда и особенностей поражений артерий брахиоцефального бассейна у пациентов с ПА, сочетающимся с КБА, а также определение возможных патогенетических механизмов развития кардиоцеребральных осложнений у данной группы больных.

Материалы и методы

В настоящее исследование включены 167 пациентов с ПА, проходивших лечение в отделении сосудистой хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова с января 2009 г. по май 2011 г.

У 85 пациентов (основная группа) был верифицирован КБА. Группу контроля составили 82 пациента без признаков КБА. По методическим соображениям в исследование не включались пациенты с сахарным диабетом и/или явлениями хронической почечной недостаточности. Демографические и клинические показатели обследованных нами больных, распространенность сопутствующей патологии, основные поведенческие и соматические факторы риска атеросклероза отражены в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ПА

Показатель	При наличии КБА (n = 85)	Без КБА (n = 82)	p
Средний возраст, годы	66,6 ± 12	64,9 ± 10	0,784
Пол:			
– мужчины, n (%)	81 (95,3)	80 (97,6)	0,678
– женщины, n (%)	4 (4,8)	2 (2,5)	0,453
Длительность заболевания, мес	186 ± 42	164 ± 28	0,564
Стадия артериальной недостаточности нижних конечностей (по Фонтейну–Покровскому):			
– IIб (перемежающаяся хромота), n (%)	58 (68,3)	61 (74,4)	0,744
– III (боли в покое), n (%)	14 (16,5)	10 (12,2)	0,568
– IV (трофические изменения), n (%)	13 (15,3)	11 (13,5)	0,677
Курение, n (%)	76 (89,5)	67 (81,7)	0,524
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	78 (91,7)	55 (67)	< 0,01
Цереброваскулярная болезнь, n (%)	56 (65,8)	28 (37,3)	< 0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	68 (80)	74 (90,3)	0,478
Уровень общего холестерина ≥ 200 мг/дл, n (%)	26 (30,5)	23 (28,0)	0,585
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	62 (72,9)	54 (65,8)	0,544

Всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию (аппарат Sonos 2000, Philips), в ходе которой определяли массу миокарда (ММ) левого желудочка (ЛЖ) [11], выявляли гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ), рассчитывали конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ, объемы левого и правого предсердий (ОЛП и ОПП), объем правого желудочка, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [12], а также диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ. ДД ЛЖ верифицировали по скорости распространения волны раннего диастолического наполнения полости ЛЖ (V_p): если V_p у лиц моложе 50 лет была менее 55 см/с, а у лиц старше 50 лет — менее 45 см/с [13].

Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов каротидных артерий выполняли на аппаратах Vivid-3 и Vivid-7 (General Electric, США). Использовали критерии так называемого европейского способа, принятого в ходе рандомизированного исследования ECST. Степень стеноза оценивали по отношению диаметра внутренней сонной артерии (ВСА) в зоне максимального сужения к референтному диаметру артерии [14].

Наличие и протяженность кальцификации стенки брюшной аорты (от диафрагмы до бифуркации) определяли по данным мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии.

Все обследованные пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Расчет выборки выполняли на основании минимального клинического различия в 30 %, величина которого определена в предыдущих исследованиях.

Мощность исследования составила 80 % при максимальном уровне статистической ошибки I типа, равном 0,05. Все данные обработаны статистически с применением методов параметрической (двусторонний t-критерий Стьюдента) и непараметрической статистики (χ -квадрат, U-критерий Манна–Уитни). Количественные переменные представлены как среднее арифметическое или мода со стандартным отклонением, категориальные – абсолютными значениями и долями. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили при помощи пакета компьютерных программ SPSS 15.0 (SPSS, Inc., США).

Результаты

Обе группы пациентов статистически не различались по полу, возрасту, длительности заболевания, стадии ишемии конечности и другим показателям, характеризующим общесоматическое состояние. Обращала на себя внимание большая частота встречаемости ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни у пациентов с КБА (табл. 1), причем у них в анамнезе чаще, чем у лиц без КБА, встречались такие состояния, как острый инфаркт миокарда (65,8 и 37,8 % соответственно, $p < 0,01$) и ишемический инсульт (40 и 19,5 % соответственно, $p < 0,01$).

При анализе структурных характеристик миокарда у пациентов основной и контрольной групп получены статистически значимые различия в толщине задней стенки ЛЖ и средней величине ОЛП ($14,17 \pm 1,33$ мм и $44,2 \pm 4,07$ мл у больных с КБА против $9,91 \pm 1,81$ мм и $36,1 \pm 4,47$ мл у пациентов без КБА соответственно ($p < 0,01$)). Кроме того, ММ ЛЖ у пациентов основной группы была значимо больше по сравнению с контрольной группой ($238,7 \pm 10,5$ и $212,4 \pm 7,6$ г соответственно, $p < 0,05$) (табл. 2).

Анализ функциональных параметров миокарда позволил выявить более низкую среднюю величину ФВ ЛЖ в группе пациентов с КБА по сравнению с контрольной группой ($51,4 \pm 3,7$ и $59,7 \pm 3,4$ % соответственно, $p < 0,05$), а также высокую частоту ДД ЛЖ у лиц с КБА (82 против 72 % в контрольной группе) (табл. 2). Кроме того, стоит отметить значительное снижение скорости потока крови в аорте у пациентов с КБА по сравнению с больными без КБА ($116,5 \pm 8,57$ и $142,2 \pm 34,5$ м/с соответственно, $p < 0,001$), которое может свидетельствовать о снижении эластичности аортальной стенки или ее грубых стенотических изменениях.

При анализе состояния экстракраниальных отделов каротидных артерий не выявлено значимых морфологических различий между двумя группами по исследованным показателям, за исключением средней величины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) (табл. 3). Так, средняя величина КИМ ОСА у пациентов с КБА значимо превышала

Таблица 2. Структурно-функциональные характеристики миокарда у больных ПА

Показатели эхокардиографии	При наличии КБА (n = 85)	Без КБА (n = 82)
ММ ЛЖ, г	$238,7 \pm 10,5^*$	$212,4 \pm 7,6$
ОЛП, мл	$44,2 \pm 4,07^*$	$36,1 \pm 4,47$
КСО ЛЖ, мл	$32,4 \pm 5,32$	$29,9 \pm 6,91$
КДО ЛЖ, мл	$50,8 \pm 3,56$	$49,63 \pm 5,55$
ФВ ЛЖ, %	$51,4 \pm 3,7^*$	$59,7 \pm 3,4$
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	$14,17 \pm 1,33^*$	$9,91 \pm 1,81$
ОПЖ, мл	$24,14 \pm 1,57$	$23,36 \pm 1,36$
ОПП, мл	$41,43 \pm 4,31$	$36,7 \pm 1,2$
$V_{\max}$, м/с	$116,5 \pm 8,57^*$	$142,2 \pm 34,5$
ДД ЛЖ, n (%)	72 (82)*	59 (72)

Примечание. * – статистически значимые различия между группами; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; ОПЖ – объем правого желудочка; $V_{\max}$ – максимальная скорость потока крови в начальном отделе аорты.

Таблица 3. Состояние сонных и позвоночных артерий у больных ПА

Показатель	При наличии КБА (n = 85)	Без КБА (n = 82)	p
Унилатеральный стеноз ВСА, n (%)	31 (36,4)	28 (34,1)	0,876
Билатеральный стеноз ВСА, n (%)	12 (14,1)	8 (9,7)	0,678
Нестабильная бляшка ВСА, n (%)	27 (31,7)	22 (26,8)	0,256
Патологическая извитость ВСА, n (%)	7 (8,2)	11 (13,4)	0,456
Унилатеральный стеноз позвоночной артерии, n (%)	19 (22,3)	17 (20,7)	0,556
Билатеральный стеноз позвоночной артерии, n (%)	8 (9,4)	12 (14,6)	0,554
КИМ ОСА, мм	$1,38 \pm 0,07^*$	$1,14 \pm 0,06$	< 0,001

* – статистически значимые различия между группами.

такую у лиц контрольной группы ($1,38 \pm 0,07$ и $1,14 \pm 0,06$ мм соответственно), что, по-видимому, отражает распространенность и тяжесть атеросклеротического процесса в организме.

Обсуждение

Эластичность аорты является важным вспомогательным фактором движения крови за счет существенного уменьшения нагрузки на сердечную деятельность и расхода энергии, необходимой для продвижения крови. Это достигается, во-первых, тем, что сердце не преодолевает инерционность столба жидкости и силу трения, поскольку очередная порция крови, выбрасываемая ЛЖ во время систолы, размещается в начальном отделе аорты за счет ее поперечного растяжения. Во-вторых, при этом значительная часть энергии сокращения сердца не «теряется», а переходит в потенциальную энергию эластической тяги аорты. После выброса каждой порции крови эластическая тяга сжимает аорту и продвигает кровь дальше от сердца во время диастолы и наполнения камер сердца очередной порцией крови [15]. При отложении кальциевых депозитов в стенке аорты последняя превращается в стенотически измененную ригидную трубку. По-видимому, это резко увеличивает периферическое сопротивление. Снижение эластичности аорты и увеличение периферического сопротивления обуславливают увеличение постнагрузки на миокард. Это, в свою очередь, ведет к развитию ГЛЖ. Общеизвестно, что ГЛЖ является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [16, 17]. При этом основными определяющими факторами высокой кардиальной смертности являются более частое развитие аритмий, уменьшение резерва коронарных артерий, увеличение коронарного кровотока в покое в связи с возрастанием потребности увеличенной мышечной массы в кислороде и резкое изменение кровотока при назначении вазодилататоров, повышающее риск развития инфаркта миокарда [18, 19]. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии у пациентов с КБА выраженной ГЛЖ, которая сопровождается увеличением ММ ЛЖ. По мере развития КБА и снижения эластичности аорты прогрессивно увеличивается и постнагрузка на ЛЖ. Это со временем приводит к его дисфункции и компенсаторной гипертрофии левого предсердия. Так, в нашем исследовании мы получили большие значения ОЛП.

Кроме того, как ГЛЖ, так и увеличение ОЛП являются независимыми предикторами развития острого нарушения мозгового кровообращения [16, 20–22]. Механизм, ответственный за повышение риска инсульта и смерти у лиц с увеличенным размером левых отделов сердца, на сегодняшний день не совсем понятен. Расширение камер сердца, по-видимому, способствует замедлению потока крови, его турбулентности, что, в свою очередь, предрасполагает к образованию тромботических сгустков и возможности последующей эмболизации. Причем, по мнению

E.J. Benjamin et al., ММ ЛЖ частично опосредует повышенный риск инсульта и смерти при расширении левого предсердия [21].

По результатам обследования экстракраниальных отделов сонных артерий не выявлено статистически значимых различий в частоте гемодинамически значимых стенозов ВСА и количестве нестабильных бляшек. Несколько неожиданно нами была получена статистически достоверно большая средняя величина КИМ ОСА у пациентов с КБА по сравнению с больными без КБА. Средняя величина КИМ ОСА отражает распространенность атеросклероза [23, 24] и, по мнению некоторых авторов, является прогностическим маркером церебральных осложнений [25]. Опираясь на полученные нами данные о состоянии экстракраниальных отделов артерий брахиоцефального бассейна, можно предположить, что величина КИМ ОСА у пациентов с КБА в большей степени отражает распространенность и тяжесть атеросклеротического процесса, нежели является маркером высокого риска церебральных катастроф. Это подтверждается большей частотой ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни в группе пациентов с КБА.

Несмотря на статистическую значимость полученных нами результатов, наше исследование, как и все наблюдательные, обладает рядом недостатков и ограничений. Во-первых, это возможная погрешность в выборке контрольной группы. Хотя набор пациентов в контрольную группу проводился случайным образом, она не может со 100 % вероятностью характеризовать пациентов с ПА без КБА, что в значительной степени может оказывать влияние на результаты исследования. Во-вторых, это возможная погрешность в диагностике. К примеру, отдельные кальциевые депозиты в стенке аорты могли быть не выявлены при помощи компьютерной томографии. Кроме того, метод дуплексного сканирования сосудов субъективен и не обладает абсолютной чувствительностью и специфичностью.

Заключение

КБА является маркером, отражающим распространенность и тяжесть течения генерализованного атеросклеротического процесса, что само по себе несет высокую угрозу развития кардиocereбральных осложнений. Один из механизмов развития кардиальных осложнений у больных с КБА связан со снижением эластичности аорты. Ригидная аорта создает высокое периферическое сопротивление, увеличивая постнагрузку на миокард. Развивающаяся компенсаторная гипертрофия левых отделов сердца обуславливает высокий риск развития инфаркта миокарда, что подтверждено и другими исследователями [16, 17].

1. Клиническая ангиология: руководство. Под ред. А.В. Покровского. В 2 т. М.: Медицина, 2004.
2. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al.; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl. S:S5–67.
3. Heald C.L., Fowkes F.G., Murray G.D. et al. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189(1):61–9.
4. Wild S.H., Byrne C.D., Smith F.B. et al. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabet Care* 2006;29(3):637–42.
5. Eggen D.A., Strong J.P., McGill H.C. Jr. Calcification in the abdominal aorta: relationship to race, sex, and coronary atherosclerosis. *Arch Pathol* 1964;78:575–83.
6. Iribarren C., Sidney S., Sternfeld B., Browner W.S. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000;283(21):2810–5.
7. Witterman J.C., Kannel W.B., Wolf P.A. et al. Aortic calcified plaques and cardiovascular disease (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990;66(15):1060–4.
8. Danielsen R., Sigvaldason H., Thorgerirsson G., Sigfusson N. Predominance of aortic calcification as an atherosclerotic manifestation in women: The Reykjavik study. *J Clin Epidemiol* 1996;49(3):383–7.
9. Wilson P.W., Kauppila L.I., O'Donnell C.J. et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001;103(11):1529–34.
10. Rodondi N., Taylor B.C., Bauer D.C. et al. Association between aortic calcification and total and cardiovascular mortality in older women. *J Intern Med* 2007;261(3):238–44.
11. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440–63.
12. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. М.: Практика, 2005.
13. Schwammenthal E., Popescu B.A., Popescu A.C. et al. Association of left ventricular filling parameters assessed by pulsed wave Doppler and color M-mode Doppler echocardiography with left ventricular pathology, pulmonary congestion, and left ventricular end-diastolic pressure. *Am J Cardiol* 2004;94(4):488–91.
14. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99 %) or with mild (0–29 %) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991;337(8752):1235–43.
15. Magaña-Serrano J.A., Almahmeed W., Gomez E. et al.; I PREFER Investigators. Prevalence of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER Study (Identification of Patients With Heart Failure and PREServed Systolic Function: An Epidemiological Regional Study). *Am J Cardiol* 2011;108(9):1289–96.
16. Yan R.T., Bluemke D., Gomes A. et al. Regional left ventricular myocardial dysfunction as a predictor of incident cardiovascular events MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(17):1735–44.
17. Wachtell K., Palmieri V., Gerds E. et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in patients with left ventricular hypertrophy and systemic hypertension (the LIFE Study). *Am J Cardiol* 2010;106(7):999–1005.
18. Sheridan D.J. Left Ventricular Hypertrophy. London: Churchill Livingstone, 1998.
19. Reinier K., Dervan C., Singh T. et al. Increased left ventricular mass and decreased left ventricular systolic function have independent pathways to ventricular arrhythmogenesis in coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2011;8(8):1177–82.
20. Jaramillo A., Ramirez A., Galleguillos L. et al. Ischemic stroke as the first manifestation of severe ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(3):28–30.
21. Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Belanger A.J. et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;92(4):835–41.
22. Bauml M.A., Underwood D.A. Left ventricular hypertrophy: an overlooked cardiovascular risk factor. *Cleve Clin J Med* 2010;77(6):381–7.
23. Grosset D.G., Georgiadis D., Abdullah I. et al. Doppler emboli signals vary according to stroke subtype. *Stroke* 1994;25(2):382–4.
24. Fuentes B., Garces M.C., Diez Tejedor E. et al. Endothelial dysfunction markers in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(Suppl 3):31.
25. Folsom A.R., Eckfeldt J.H., Weitzman S. et al. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Stroke* 1994;25(1):66–73.