

Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий как ранний маркер атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением

О.Д. Беляева, В. Мандал, Н.И. Ананьева, О.А. Беркович, Е.И. Баранова, Е.В. Шляхто

Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Резюме

В работе оценивалась выраженность атеросклероза при проведении дуплексного сканирования общих сонных артерий у больных с абдоминальным ожирением в возрасте от 30 до 55 лет. Атеросклеротические бляшки в общей сонной и/или внутренней сонной артериях пациентов были обнаружены у 35%. Выявлена связь между толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА), уровнем артериального давления, окружностью талии и метаболическими показателями.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, атеросклероз, толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии.

Intima-media thickness of the common carotid artery as an early marker of atherosclerosis in patients with abdominal obesity

O.D. Belyaeva, V. Mandal, N.I. Ananyeva, O.A. Berkovich, E. I. Baranova, E.V. Shlyakhto

Resume

Severity of atherosclerosis of common carotid arteries in patients with abdominal obesity (aged from 30 to 55 years old) was evaluated by ultrasound duplex scan. Atherosclerotic plaques of common and/or internal carotid arteries were revealed in 35% of patients. Correlations were observed between intima-media thickness of the common carotid artery, blood pressure levels, waist circumference and metabolic parameters.

Key words: abdominal obesity, atherosclerosis, intima-media thickness of the common carotid artery.

Статья поступила в редакцию: 15.01.08. и принята к печати: 22.02.08.

Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования показали, что изменение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) является ранним маркером системного атеросклероза [1–3]. Установлено, что у пациентов с утолщением КИМ ОСА риск формирования атеросклеротических бляшек в течение 4-х лет возрастает в несколько раз [4].

Результаты крупных проспективных исследований позволяют рассматривать изменение толщины КИМ ОСА как независимый фактор риска инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти, как у больных с клиническими признаками атеросклероза [5–7], так и у здоровых людей [8], в том числе и с низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9, 10].

Выявлена тесная связь утолщения КИМ ОСА с другими факторами риска ССЗ. Так доказано, что толщина КИМ ОСА увеличивается с возрастом [11]. Этот показатель возрастает у курящих пациентов [12], у больных, имеющих нарушения липидного обмена [12–14], у больных гипертонической болезнью (ГБ) [14, 15]. Толщина КИМ ОСА достоверно больше у больных с сахарным диабетом и метаболическим синдромом [16].

В связи с этим в данной работе для оценки выраженности атеросклероза проведено дуплексное сканирова-

ние общей сонной артерии у больных с абдоминальным ожирением в возрасте от 30 до 55 лет.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 100 больных абдоминальным ожирением, из них 20 мужчин с окружностью талии более или равной 94 см (среднее значение $107,9 \pm 2,1$ см) и 80 женщин с окружностью талии равной или более 80 см (среднее значение $98,3 \pm 1,2$ см), в соответствии с критериями IDF 2005 года [17].

Средний возраст пациентов составил $46,0 \pm 0,7$ лет. Средний возраст мужчин и женщин, включенных в исследование, достоверно не различался ($45,1 \pm 1,7$ лет и $46,2 \pm 0,8$ лет, соответственно; $p > 0,05$). Не было выявлено достоверных различий средних значений индекса массы тела (ИМТ) у мужчин и женщин с абдоминальным ожирением $31,8 \pm 0,8$ кг/м² и $32,1 \pm 0,5$ кг/м², соответственно; $p = 0,96$).

Отягощенную наследственность по ССЗ имели 86% пациентов. Курили 25% обследованных больных. Сахарный диабет был выявлен при обследовании у 5% пациентов.

Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий было проведено на ультразвуковом сканере ALOKA SSD — 3500 (Россия), оснащенном функцией цветового и энергетического картирования кровотока и

Таблица 2

ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

	n	КИМ правой ОСА	КИМ левой ОСА	p
больные абдоминальным ожирением	100	1,08±0,05	1,01±0,05	0,54
мужчины	20	0,98±0,10	1,01±0,12	0,35
женщины	80	1,10±0,06	1,01±0,05	0,65
p		0,36	0,65	

электронным линейным датчиком UST–5524 с частотой 7,5 МГц и длиной рабочей поверхности 42 мм.

Исследование выполнялось по стандартной методике в В-режиме со спектральным анализом кровотока и цветовым доплеровским картированием.

Были обследованы ОСА, внутренняя сонная артерия в экстракраниальных сегментах (ВСА) и наружная сонная артерия (НСА). В режиме «online» оценивался ход сонных артерий, состояние просвета, количественные и качественные показатели кровотока по данным доплерографии; наличие, количество, локализация и структурные характеристики атеросклеротических бляшек в ОСА, ее бифуркации, ВСА, НСА на участках, доступных визуализации.

Измерения выполнялись в режиме «offline» на изображениях исследуемых артерий. В продольном сечении измерялся комплекс интима-медиа на уровне бифуркации ОСА. КИМ оценивался на задней, удаленной от датчика стенке сосуда, и рассчитывался как расстояние между двумя линиями интерфейса: от границы раздела между внутренней выстилкой сосуда (интимой) и просветом сосуда до границы между медией и адвентицией артерии [18, 19].

При наличии бляшки в зоне измерений анализ толщины интимы-медии выполнялся на участке, ближайшем к целевому сегменту и свободном от бляшки. Скрининг на наличие бляшек выполнялся в экстракраниальных сегментах сонных артерий (ОСА, ее бифуркация, ВСА, НСА). За бляшку при ультразвуковом исследовании принимали локальное утолщение стенки артерии, превышающее на 50% и более толщину прилегающего неизмененного интимо-медиального комплекса, выступающее в просвет сосуда и отличающееся по структуре от неизмененной стенки артерии и/или утолщение КИМ более 1,3 мм [20–22].

У всех пациентов с использованием иммуноферментного анализа определялись показатели липидного спектра крови.

С-реактивный белок (СРБ) определяли количественным ультрачувствительным методом.

Уровень инсулина сыворотки крови определяли иммуноферментным методом (наборы фирмы DRG США).

При статистической обработке использовали программу SPSS 12.0RU for Windows.

Результаты

Толщина КИМ правой и левой общих сонных артерий была определена у 100 пациентов с абдоминальным ожирением. Среднее значение толщины КИМ правой и левой ОСА составило 1,08±0,05 мм и 1,01±0,05 мм. Достоверных различий между толщиной КИМ правой и левой ОСА у мужчин и женщин выявлено не было (табл.1). Так же не было выявлено достоверных различий толщины КИМ ОСА в группах мужчин и женщин (табл.1).

У 35% пациентов (29 женщин и 6 мужчин) при дуплексном сканировании ОСА были обнаружены атеросклеротические бляшки в общей сонной и/или внутренней сонной артериях.

Толщина КИМ правой и левой ОСА в группе пациентов с наличием бляшек в ОСА и/или ВСА, была достоверно выше, по сравнению с этим показателем у пациентов без атеросклеротических бляшек (1,4±0,23 мм и 0,83±0,05 мм, соответственно; p=0,0001; 1,53±0,3 мм и 0,77±0,02 мм, соответственно; p=0,0001).

Средние значения этих показателей липидного спектра сыворотки крови у мужчин и женщин достоверно не различались и представлены в таблице 2.

В группе больных, имеющих бляшки в ОСА и/или ВСА, уровни ОХС, ХСЛПВП и ТГ были достоверно выше, чем значения этих показателей у больных без атеросклеротических бляшек (p₁=0,02; p₂=0,03 и p₃=0,01; соответственно).

Средние значения инсулина сыворотки крови у больных с абдоминальным ожирением составили 15,23±1,51 мГМЕ/мл. Была выявлена достоверная корреляционная связь между толщиной КИМ ОСА и уровнями инсулина сыворотки (r=0,24; p=0,03).

По ИМТ все больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли больные с нормальным значением ИМТ (4 человека) и избыточной массой тела (36 человек). Во вторую группу вошли 60 человек с ИМТ равной или более 30 кг/м².

Толщина КИМ в этих группах достоверно не различалась (1,01±0,9 мм и 1,11±0,06 мм, соответственно; p=0,06).

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

	n	ОХС	ХСЛПВП	ХСЛПНП	ТГ
Общая группа	100	6,24±0,18	1,41±0,05	4,20±0,16	1,92±0,22
Мужчины	20	6,26±0,26	1,24±0,09	4,26±0,31	2,77±1,04
Женщины	80	6,23±0,22	1,45±0,05	4,19±0,19	1,70±0,10

Примечания: ОХС — общий холестерин; ХСЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХСЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды.

Достоверных корреляционных связей между толщиной КИМ и ИМТ выявлено не было. Вместе с тем, при проведении корреляционного анализа были выявлены достоверные положительные связи между толщиной КИМ ОСА и окружностью талии ($r=0,22$, $p=0,03$).

У больных с ИМТ равной или более 30 кг/м^2 уровни триглицеридов были достоверно выше, чем у больных с нормальной и избыточной массой тела ($2,12 \pm 0,34$ ммоль/л и $1,54 \pm 0,13$ ммоль/л, соответственно; $p=0,04$).

У 60% больных, вошедших в исследование, была выявлена артериальная гипертензия (АГ) (13 мужчин и 46 женщин). Толщина КИМ у больных абдоминальным ожирением и АГ была больше, чем у больных с нормальным уровнем АД ($1,20 \pm 0,07$ мм и $0,90 \pm 0,06$ мм, соответственно; $p=0,001$). Была выявлена достоверная корреляционная связь между толщиной КИМ и уровнем систолического АД ($r=0,24$, $p=0,02$).

У больных абдоминальным ожирением с АГ уровни инсулина были значительно выше, чем у пациентов с нормальными цифрами АД ($17,8 \pm 1,8$ мМЕ/мл и $11,0 \pm 2,5$ мМЕ/мл, соответственно; $p=0,0001$).

Были выявлены достоверные положительные связи между уровнями инсулина, систолического и диастолического артериального давления ($r=0,2$; $p=0,04$ и $r=0,2$; $p=0,04$; соответственно).

Уровни глюкозы крови в этих группах больных достоверно не различались ($p=0,33$).

Уровни ОХС и ТГ сыворотки крови были достоверно выше у больных с абдоминальным ожирением и АГ, чем у больных с нормальными цифрами АД ($6,61 \pm 0,24$ ммоль/л и $5,65 \pm 0,24$ ммоль/л, соответственно; $p=0,01$; $2,24 \pm 0,35$ ммоль/л и $1,39 \pm 0,09$ ммоль/л, соответственно; $p=0,002$).

Уровень СРБ в группе больных с абдоминальным ожирением составил $8,38 \pm 1,02$ ммоль/л. При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная положительная связь между уровнем СРБ и ТГ ($r=0,5$; $p=0,0001$), достоверная отрицательная связь между уровнями СРБ и ХСЛПВП ($r=-0,4$; $p=0,0001$). Так же была выявлена достоверная положительная связь между толщиной КИМ ОСА и уровнем СРБ ($r=0,32$; $p=0,001$).

У больных с абдоминальным ожирением и АГ содержание СРБ достоверно не отличалось от этого показателя в группе больных с абдоминальным ожирением и нормальными цифрами АД ($9,77 \pm 1,56$ ммоль/л и $6,33 \pm 0,90$ ммоль/л, соответственно; $p=0,3$). Вместе с тем, при проведении корреляционного анализа обнаружена достоверная связь между концентрацией СРБ и уровнем систолического и диастолического АД ($r=0,2$; $p<0,05$; $r=0,2$; $p=0,02$, соответственно).

Обсуждение

В данной работе изучена толщина комплекса интимы-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) у 100 человек с абдоминальным ожирением в возрасте от 30 до 55 лет, не имеющих клинических признаков атеросклероза, для выявления ранних признаков атеросклеротического поражения артерий.

Ультразвуковой метод определения толщины КИМ с помощью дуплексного сканирования сонных артерий является неинвазивным и позволяет выявлять доклини-

ческие признаки атеросклероза. По мнению некоторых авторов, этот метод на ранних этапах формирования атеросклеротического поражения сосудов является более чувствительным, чем ангиография [23].

В проведенном нами исследовании у 66% больных абдоминальным ожирением было выявлено увеличение толщины КИМ ОСА, а у 35% пациентов обнаружены атеросклеротические бляшки. Таким образом, более чем у половины больных, вошедших в исследование и не имеющих клинических признаков атеросклероза, при дуплексном сканировании сонных артерий были выявлены признаки атеросклеротического поражения.

Известно, что увеличение толщины КИМ ОСА ассоциируется с риском развития ИБС и инсульта [7, 19]. Следовательно, больных с абдоминальным ожирением и увеличением толщины КИМ ОСА можно отнести к группе повышенного риска развития ССЗ.

В исследовании AIR (Atherosclerosis and Insulin Resistance study) было установлено, что толщина КИМ у больных с метаболическим синдромом (МС) больше, чем у пациентов без МС, даже имеющих несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [24].

R. Kawamoto и соавторы (2008) [25] установили, что по мере увеличения индекса массы тела усиливается связь между этим показателем и толщиной КИМ ОСА. Наиболее сильная связь была выявлена у больных с ИМТ более 23 кг/м^2 .

В проведенном нами исследовании не было установлено достоверных различий толщины КИМ у пациентов с избыточной массой тела и у больных ожирением (ИМТ 30 кг/м^2 и более). Вместе с тем, корреляционный анализ выявил достоверную связь между окружностью талии и толщиной КИМ ОСА. Подобные результаты были получены и в работах других исследователей [26, 27].

Результаты исследования подтверждают тот факт, что у больных абдоминальным ожирением окружность талии является более значимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, чем ИМТ [28].

Существует много факторов, способствующих развитию раннего атеросклероза, и соответственно, увеличению толщины КИМ ОСА у больных абдоминальным ожирением. К таким факторам относятся: гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена, повышение активности ренин-ангиотензиновой системы и синтез жировой тканию различных адипоцитов.

Одной из наиболее значимых причин увеличения толщины КИМ ОСА у больных абдоминальным ожирением является гиперинсулинемия. Наличие достоверной положительной корреляционной связи между толщиной КИМ ОСА и уровнем инсулина сыворотки крови в нашем исследовании подтверждает этот факт. Известно, что гиперинсулинемия способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, усиливает Na^+/H^+ противотранспорт, что ведет к повышенному поступлению Na^+ в клетки и, соответственно, к увеличению концентрации свободного кальция в цитоплазме клеток. Это, в свою очередь, сопровождается повышением базального тонуса и резким повышением чувствительности клеток к прессорным воздействиям. Эти изменения с одной стороны, приводят к увеличению толщины КИМ, а с другой, — способствуют повышению АД [29, 30].

Вместе с тем, по мнению некоторых исследователей, изолированная гиперинсулинемия не увеличивает риск развития ИБС, но этот риск возрастает при сочетании гиперинсулинемии и гипертриглицеридемии [31–33]. В проведенном нами исследовании выявлена положительная достоверная связь между толщиной КИМ ОСА и уровнем триглицеридов ($r=0,4$; $p=0,0001$), между уровнем триглицеридов и концентрацией инсулина в крови ($r=0,54$ $p=0,0001$). Более того, у больных, имеющих атеросклеротические бляшки в ОСА, уровень ТГ был достоверно выше, чем у пациентов без атеросклеротических бляшек в ОСА. Эти данные подтверждают тесную связь гиперинсулинемии и гипертриглицеридемии с ранним развитием атеросклероза.

Повышение уровня триглицеридов у больных абдоминальным ожирением обусловлено изменением активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, вследствие чего замедляется распад липопротеинов, богатых триглицеридами, развивается гипертриглицеридемия. Это приводит к обогащению триглицеридами ЛПВП и ЛПНП; происходит увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛПНП и снижение уровня ХЛ ЛВП в плазме крови. Помимо этого, избыточное поступление свободных жирных кислот в печень, характерное для больных абдоминальным ожирением, способствует усилению синтеза триглицеридов и секреции ЛПОНП и аполипопротеина В [34].

В исследовании Quebec Cardiovascular Study установлено, что сочетание абдоминального ожирения и гипертриглицеридемии подразумевает наличие у больного так называемой «атерогенной метаболической триады», предполагающей сочетание гиперинсулинемии, повышенного уровня аполипопротеинов В и мелких плотных ЛПНП [35]. Поэтому для выявления пациентов высокого риска развития ССЗ эти исследователи предлагают определять уровень триглицеридов у больных с абдоминальным ожирением.

В связи с тем что с возрастом увеличивается вероятность атеросклеротического поражения сосудов, в настоящей работе были проанализированы взаимосвязи между изучаемыми показателями ремоделирования сосудистой стенки и возрастом. Действительно, была установлена достоверная положительная корреляционная связь между толщиной КИМ общей сонной артерии и возрастом ($r=0,5$; $p<0,0001$).

Некоторые авторы, в частности Т. J. Smilde и соавторы (1998) [36], К. Wallenfeldt и соавторы (2001) [37], выявили утолщение КИМ общей сонной артерии у курящих пациентов. Однако в данной работе достоверных различий толщины КИМ ОСА у курящих и некурящих пациентов выявлено не было ($p>0,05$).

В проведенном нами исследовании была выявлена тесная корреляционная связь между уровнем инсулина в сыворотке крови и артериальным давлением (как систолическим, так и диастолическим). Известно, что в условиях хронической гиперинсулинемии, свойственной абдоминальному ожирению, блокируются трансмембранные ионообменные механизмы, повышая тем самым содержание внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} и уменьшая содержание K^+ , что приводит к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям. Известно, что гиперинсулинемия повы-

шает реабсорбцию Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, способствуя задержке жидкости и развитию гиперволемии, а также повышению содержания Na^+ и Ca^{2+} в стенках сосудов. Кроме того, инсулин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к сужению артериол и увеличению сосудистого сопротивления, а также стимулирует активность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем.

Установлено, что при наличии инсулинорезистентности подавление инсулином глюкозо-стимулируемой экспрессии гена ангиотензиногена в клетках проксимальных канальцев почек не происходит, экспрессия гена растормаживается и секреция ангиотензиногена усиливается. По-видимому, именно этот механизм лежит в основе увеличения продукции ангиотензина II в клубочковых и канальцевых клетках почечной ткани под влиянием гипергликемии [38].

Известно, что инсулин является прямым вазодилатирующим агентом, но инсулининдуцируемая вазодилатация является полностью NO-зависимой [39]. При ожирении развивается дисфункция эндотелия [40], а одним из основных биохимических маркеров дисфункции эндотелия является дефицит оксида азота — (либо недостаточная его продукция, либо его инактивация). Значимый вклад в развитие дисфункции эндотелия, в свою очередь, вносят и нарушения липидного обмена, характерные для больных абдоминальным ожирением. У 50% обследованных нами больных были выявлены высокие уровни С-реактивного белка, что также отражает наличие дисфункции эндотелия.

Для больных абдоминальным ожирением характерно увеличение уровня лептина — адипокина, который синтезируется жировой тканью. Доказано, что гиперлептинемия может быть одним из факторов, объясняющих повышение АД у больных абдоминальным ожирением [41]. Все эти эффекты в совокупности способствуют повышению артериального давления у больных абдоминальным ожирением.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных абдоминальным ожирением в сочетании с ГБ толщина КИМ была значительно больше, чем у больных с нормальным уровнем АД. Связь артериальной гипертензии с увеличением толщины КИМ подтверждается еще и наличием достоверной положительной корреляционной связи между толщиной КИМ общей сонной артерии и уровнем систолического и диастолического АД. Вопрос о том, чем объясняется более значимое изменение сосудистой стенки у больных с сопутствующей ГБ остается до конца не решенным.

Bonithon-Kopp и соавторы (1994) [42] установили взаимосвязь между толщиной КИМ общей сонной артерии и уровнем ангиотензин-превращающего фермента. Известно, что у больных абдоминальным ожирением активность ренин-ангиотензиновой системы повышена [43]. Ангиотензин II влияет на миграцию, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов. Этот феномен опосредуется путем экспрессии таких протоонкогенов, как *c-myc* и *c-fos* и таких ростовых факторов, как тромбоцитарный фактор роста [44–46]. Установлено, что ангиотензин II увеличивает образование анионов супероксида, который инактивирует оксид азота [46,

47]. Эти процессы способствуют развитию дисфункции эндотелия и увеличивают образование ЛПНП. А это, в конечном счете, инициирует развитие или прогрессирование атеросклероза.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что для больных абдоминальным ожирением характерно раннее развитие атеросклероза сонных артерий. Следовательно, пациентам с абдоминальным ожирением старше 30 лет рекомендовано выполнение дуплексного сканирования общих сонных артерий для выявления ранних признаков атеросклероза.

Литература

- Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 1991;134(3):250–256.
- Bots ML, Breslau PJ, Bril E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension*. 1992;19(6 Pt 2):717–720.
- Sharrett A. R., Sorlie P. D., Chambless L. E., Folsom A. R., Hutchinson R. G., Heiss G., Szklo M. Relative Importance of Various Risk Factors for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis versus Coronary Heart Disease Incidence. The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149:843–852.
- Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, Magne C. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1622–1629.
- Touboul P., Elbaz A., Koller C., Lucas C., Adrai V., Chedru F., Amarenco P. GENICI investigators. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction. *Circulation*. 2000;102:313–318.
- Touboul PJ, Hernández-Hernández R, Küçükoglu S, Woo KS, Vicaute E, Labreuche J, Migom C, Silva H, Vinuela R; PARC-AALA Investigators. Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007; 23(5):557–567.
- van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109(9):1089–1094.
- Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, Kuller LH, Cushman M. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;116(1):32–38.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128(4):262–269.
- Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Ferrari P, Geroulakos G, Barsotti A, Griffin M, Dhanjil S, Sabetai M, Bucci M, Martines G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis*. 2001;156(2):379–87.
- Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*. 2001;32(4):830–5.
- Salonen R, Salonen J.T. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis*. 1990;81(1):33–40.
- Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):489–496.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149–1158.
- Salonen R, Salonen JT. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med*. 1991;23(1):23–27.
- Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, Polak JF, Meigs JB, Keyes MJ, O'Donnell CJ, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes*. 2007;56(6):1718–1726.
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
- Pignoli P., Tremoli E., Poli A. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986. V74. P.1399–1406.
- Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hofman A., Grobber D.E. Common carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432–1437.
- Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palci C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid J, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Ravinetto R. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens*. 1998; 16(7):949–961.
- Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов. Ультразвуковая диагностика патологии магистральных артерий головы. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике М.: Видар, 1997.
- Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., Amarenco P., Bornstein N., Csiba L., Desvarieux M., Ebrahim S., Fatar M., Hernandez Hernandez R., Jaff M., Kownator S., Prati P., Rundek T., Sitzer M., Schminke U., Tardif J.-C., Taylor A., Vicaute E., Woo K.S., Zannad F., Zureik M. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis* 2007;23:7580
- Bots ML, Grobber D.E. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drug Ther*. 2002;16:341–351.
- Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(9):2140–2147.
- Kawamoto R, Ohtsuka N, Ninomiya D, Nakamura S. Association of obesity and visceral fat distribution with intima-media thickness of carotid arteries in middle-aged and older persons. *Intern Med*. 2008;47:143–149.
- Czernichow S, Bertrais S, Oppert JM, Galan P, Blacher J, Ducimetiere P, Hercberg S, Zureik M 2005 Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU.VI.MAX study). *Int J Obes (Lond)* 29:826–832.

27. Reed D, Dwyer KM, Dwyer JH 2003 Abdominal obesity and carotid artery wall thickness. The Los Angeles Atherosclerosis Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:1546–1551.
28. Schneider HJ, Glaesmer H, Klotzsch J, Böhler S, Lehnert H, Zeiher AM, Mdrz W, Pittrow D, Stalla GK, Wittchen HU; DETECT Study Group. Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:589–594.
29. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Санкт-Петербург. Издательство СПбГМУ. 1999. На стр.12., 102.
30. Мельник М.В., Рыбкина Т.Е., Чубаров М.В., Шилов А.М. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X. *PMЖ* 2003Том 11, №21, стр. 1145–1149.
31. Fontbonne A, Eschwige E, Cambien F, Richard JL, Ducimetière P, Thibault N, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*. 1989;32:300–304.
32. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwige E. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia*. 1991;34:356–361.
33. Fontbonne A. Why can high insulin levels indicate a risk for coronary heart disease? *Diabetologia*. 1994;37:953–955.
34. Мамедов М.Н. Метаболический синдром: от разногласий к компромиссу. 2006 from <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/special/heartdisease/article/474>.
35. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Després JP. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102:179–184.
36. Smilde T.J., van den Berkmortel F.W.P.J., Boers G.H.J., Wollersheim H., de Boo T., van Langen H., Stalenhoef A.F.H. Carotid and femoral artery wall thickness and stiffness in patients at risk for cardiovascular disease, with special emphasis on hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1958–1963.
37. Wallenfeldt K, Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. Carotid and femoral atherosclerosis, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in relation to smokeless tobacco use or smoking in 58-year-old men. *J Intern Med*. 2001;250:492–501.
38. Wu XH, Chen X, Zhang SL, Pang L, To C, Wang TT, Hohman TC, Filep JG, Chan JS. Molecular mechanism(s) of insulin action on the expression of the angiotensinogen gene in kidney proximal tubular cells. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2000;1:166–174.
39. Kaski JC, Russo G. Cardiac syndrome X: an overview. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 2000;35(2):75–6, 79–82, 85–8 passim.
40. Głowińska-Olszewska B., Tołwińska J., Urban M.J. Relationship between endothelial dysfunction, carotid artery intima media thickness and circulating markers of vascular inflammation in obese hypertensive children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:1125–1136.
41. Peelman F, Waelput W, Iserentant H, Lavens D, Eyckerman S, Zabeau L, Tavernier J. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Prog Lipid Res*. 2004;43:283–301.
42. Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Taquet A, Touboul PJ, Malmejac A, Guize L. Risk factors for early carotid atherosclerosis in middle-aged French women. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 966–972.
43. Engeli S, Boschmann M, Frings P, Beck L, Janke J, Titzel J, Luft FC, Heer M, Jordan J. Influence of salt intake on renin-angiotensin and natriuretic peptide system genes in human adipose tissue. *Hypertension*. 2006;48(6):1103–8.
44. Naftilan A.P., Pratt R.E., Dzau V.J. Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J.Clin Invest*. 1989; 83: 1419–1424.
45. Naftilan A.P., Pratt R.E., Eldridge C.S., Lin H.D., Dzau V.J. Angiotensin II induces c-fos expression in smooth muscle via transcriptional control. *Hypertension*. 1989; 13:706–711.
46. Dusting G.J., Macdonald P.S. Endogenous nitric oxide in cardiovascular disease and transplantation. *Ann.Med*. 1995; 27: 395–406.
47. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D., Alexander R.W. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ. Res*. 1994; 74: 1141–1148.