

## МАТЕМАТИЧКИ МОДЕЛ У ПРЕДИКЦИЈИ УТИЦАЈА ХИПЕРЛИПИДЕМИЈЕ НА ДЕБЉИНУ КОМПЛЕКСА ИНТИМОМЕДИЈЕ ЗИДА КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА КАО ПОКАЗАТЕЉА АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Марија НЕДЕЉКОВИЋ<sup>1</sup>, Бранко ПЕТРОВИЋ<sup>2</sup>, Драган ЂУРИЋ<sup>3</sup>

1. Здравствени центар, Ужице; 2. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд; 3. Институт за физиологију Медицинског факултета Универзитета, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Задебљања комплекса интимомедије зида артерија широко су прихваћени параметри у студијама које се односе на процес атеросклерозе. Задебљан комплекс интимомедије *a. carotis communis* представља добар индикатор процеса атеросклерозе удаљених подручја крвних судова и ширег кардиоваскуларног ризика. Хиперхолестеролемија, као познати промотер атерогенезе, утиче на задебљање комплекса интимомедије. Утврђене су високо статистички значајне повезаности ( $p < 0,001$ ) између нивоа холестерола у серуму и дебљине комплекса интимомедије. Добијена је високо статистички значајна линеарна и кубна повезаност нивоа холестерола и дебљине комплекса интимомедије. Што се тиче везе триглицерида и комплекса интимомедије, она се испољава као статистички високо значајна ( $R = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ), али је коефицијент корелације мањи него код холестерола ( $R = 0,56$ ). Ако се узме у обзир истовремени утицај повишених нивоа холестерола и триглицерида на комплекс интимомедије зида каротидних артерија, добија се статистички високо значајна једначина: комплекс интимомедије =  $0,005 \times$  конц. триглицерида +  $0,008 \times$  конц. холестерола +  $0,28$ . Овај математички модел може бити значајан у предикцији ефеката примарне и секундарне превенције атеросклерозе.

**Кључне речи:** атеросклероза, предикција, дебљина интимомедије зида каротидне артерије. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

### УВОД

Већина клиничких студија је показала да дебљина комплекса интимомедије зида екстракранијалних сегмената каротидних артерија представља мерљив показатељ атеросклерозе [1], тако да се посматра као посебан фактор ризика који може бити укључен у процену општег кардиоваскуларног ризика. Познато је да се дебљина комплекса интимомедије увећава старењем и/или као последица дејства фактора ризика, као што су хиперлипидемија, артеријска хипертензија, пушење дувана, дијабетес мелитус и хередитет.

Хиперхолестеролемија је фактор ризика за атеросклерозу, посебно њену најранију манифестацију – коронарну болест [2, 3]. Ризик од смрти у синдрому атеросклерозе повећава се уколико су укупни нивои холестерола виши од нормалних. Убрзани развој атеросклерозе углавном је у корелацији с повишеним нивоом *LDL*, који представља честице липида које у највећој мери доприносе, захваљујући својим малим густим честицама, развоју атеросклерозе („*small dense*” *LDL*) [4]. Утврђена је корелација између скорга *LDL*, који се одређује идентификацијом супфракција, и атеросклерозне болести каротидних артерија [5].

Резултати бројних испитивања указују да су и липопротеини интермедијарне густине (*IDL*) и хиломикронски остаци (ремнанти) од значаја у атерогенези [6]. Ризик од атеросклерозе приписиван фракцији *LDL* делимично је везан за липопротеине *IDL* [7].

Независним фактором ризика за атерогенезу сматра се повишен ниво липопротеина, честице *Lp(a)*, јер оне лако оксидишу, пенетрирају кроз ендотел у

интиму и фиксирају се за протеогликане [6]<sup>0</sup>. Честице *Lp(a)* су изразито атерогене, као липопротеин и као хемостатски фактор, и повезане су с коронарним обољењем срца независно од укупног нивоа *LDL*, холестерола, триглицерида и *HDL*.

Још од Фрамингемске студије, честице *HDL* су означене као антиатерогени липидни фактор, што се испољава спречавањем агрегације *LDL*, повећањем синтезе *PGI* и смањивањем агрегације тромбоцита и еритроцита. Утврђена је значајна корелација између снижења супфракције *HDL-3* и болести атеросклерозе каротидних артерија [9]. Код особа с ниским нивоима *HDL* и коронарном болешћу, без повишеног укупног холестерола или холестерола *LDL*, нађена је висока преваленција атеросклерозе каротидних артерија, откривене ултразвуком [10].

Триглицериди се јављају као пратећи фактор ризика атеросклерозе, уз друге велике, независне факторе ризика. Осим значајне партиципације триглицерида у атерогенези, ови липиди су од значајног утицаја у поремећајима коагулације крви, при чему нормализација нивоа триглицерида у плазми доводи до пада концентрације VII, VIII и X фактора коагулације [11]. Атерогени ефекат хипертриглицеридемије последица је удружености с повећаном концентрацијом *LDL* – честица *B* мале густине, што је један од есенцијалних разлога јасне везе између триглицерида и васкуларне болести. Хипертриглицеридемија је у негативној корелацији с *HDL* – другом фракцијом холестерола, што значи да је удружена са реверзним путем холестерола, који је протективног ефекта [11].

## ЦИЉ РАДА

У складу с наведеним чињеницама, циљ рада био је да потврди и квантификује утицај хиперхолестеролемије и хипертриглицеридемије на дебљину комплекса интимомедије зида каротидне артерије код болесника с хиперлипидемијом, који су били изложени и другим факторима ризика за атеросклерозу.

## МЕТОД РАДА

Испитивану групу сачињавало је 120 болесника хоспитализованих на Одељењу коронарне и васкуларне хирургије Института „Дедиње” у Београду, као и болесници Клинике за неурологију Клиничко-болничког центра „Драгиша Мишовић”, који су били подвргнути прегледу ултразвуком у Кабинету за доплерску сонографију артерија врата. Истраживањем су обухваћене особе оба пола (53 жене и 67 мушкараца), различите старосне доби (од почетка четврте до краја осме деценије), просечне старости  $59,08 \pm 10,80$  година. Код свих испитаника концентрација холестерола била је већа од  $6,5 \text{ mmol/L}$  и/или триглицерида већа од  $2,3 \text{ mmol/L}$ . Из историја болести добијени су резултати испитиваних биохемијских параметара, пулса, систолног, дијастолног и пулсног притиска, као и терапија коју су испитаници користили.

Болесници су подвргнути прегледу ултразвуком каротидних артерија коришћењем колор-доплерског уређаја (Hewlett Packard Sonos 2500), с дуплекс-сондом фреквенције  $7,5 \text{ MHz}$ . Приликом прегледа болесници су лежали на леђима, с главом окренутом у страну, супротно од стране испитивања. Сталан дијастолни проток крви кроз заједничку каротидну артерију регистрован је у тачки непосредно испод бифуркације, нешто испод горњег рубца тироидне хрскавице, ниже на врату. Најпре је спроведено дводимензионо скенирање доступног дела заједничке каротидне артерије, каротидне рачве, као и *a. carotis interna* и *externa*.

Мерење комплекса интимомедије зида вршено је на крају дијастоле, у сегментима обе *a. carotis communis*, у којима у дужини од  $2,5 \text{ cm}$  није било плакова. У сегменту дужине  $5 \text{ mm}$  обележене су границе слојева зида артерије између којих се врши мерење. Дебљина зида артерије и његових слојева мери се на уздужном пресеку *a. carotis communis*. Сва мерења су понављана у два циклуса рада срца, при чему је за коначан резултат узимана просечна дебљина комплекса интимомедије зида леве и десне *a. carotis communis*. Описан метод евалуације комплекса интимомедије ултразвуком предложили су Роман [12], Пињоли (Pignoli) [13] и Петровић [14].

## Статистичка анализа

Ради анализе повезаности дебљине комплекса интимомедије и хиперлипидемије рађена је анализа варијансе (једнофакторска ANOVA), као и вишеструка примена те-теста с мерилима Бониферонија, а затим вишеструка регресиона анализа (поступак „multiple range LSD”). За оне резултате чија расподела статистички значајно одступа од нормалне (утврђено Колмогоров-Смирновљевим тестом) спроведена је анализа најпре с тзв. „сировим скоровима”, а затим и с подацима добијеним нормализацијом по Блуму. Резултати су означени као статистички значајни када је  $p < 0,05$ , а као статистички високо значајни када је  $p < 0,001$ .

## РЕЗУЛТАТИ

У зависности од типа хиперлипидемије, испитаници су класификовани у три групе: прва група – хипертриглицеридемија  $> 2,3 \text{ mmol/L}$ ; друга група – хиперхолестеролемија  $> 6,5 \text{ mmol/L}$ ; трећа група – оба по-

ремећаја истовремено. Табела 1 приказује резултате Пирсонове линеарне анализе (коэффициенти корелације). На дебљину комплекса интимомедије статистички значајно утичу: 1) број истовремених фактора ризика ( $p < 0,01$ ); 2) хиперлипидемија ( $p < 0,01$ ); 3) артеријска хипертензија ( $p < 0,05$ ).

ТАБЕЛА 1. Корелациони коефицијенти дебљине комплекса интимомедије с факторима ризика.

|                                | Артеријска хипертензија (HTA) | Хиперлипидемија (HLD) | Број фактора |
|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------|--------------|
| Дебљина комплекса интимомедије | 0,21*                         | 0,25**                | 0,27**       |

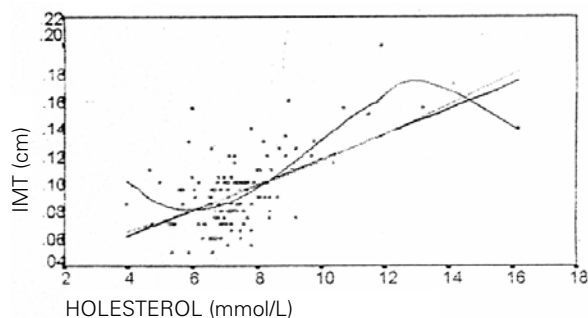
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Ради анализе повезаности хиперлипидемије с дебљином комплекса интимомедије рађена је анализа варијансе с дебљином комплекса интимомедије, као зависно променљивом, и у групама хиперлипидемије, као независно променљивом. У исту сврху рађена је и вишеструка примена те-теста с мерилима Бониферонија, чиме је доказано да је група болесника с повишеним нивоима триглицерида и холестерола статистички значајно веће дебљине комплекса интимомедије ( $p < 0,01$ ).

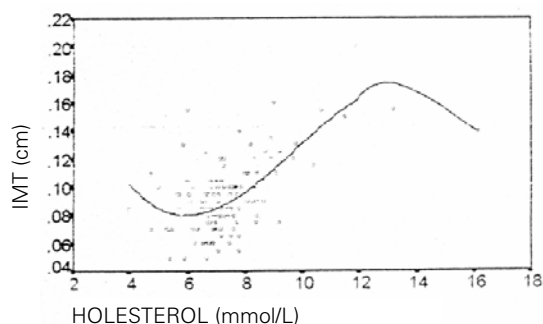
Вишеструком регресионом анализом показане су позитивне статистички високо значајне повезаности величине комплекса интимомедије с (а) нивоима холестерола ( $R = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ), (б) нивоима триглицерида ( $R = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ) и (в) старосном доби ( $R = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ).

Ради квантификације удела појединих варијабли у објашњењу варијансе дебљине комплекса интимомедије, као зависне варијабле, употребљен је метод вишеструке регресионе анализе „step wise”. Добијени резултати показују да ниво холестерола и триглицерида могу објаснити 36 посто варијансе дебљине комплекса интимомедије, ако се искључи утицај пола и старости, док се 51 посто варирања дебљине комплекса интимомедије може објаснити старошћу, полом, нивоом холестерола и триглицерида. Да би се утврдио вид претходно показане повезаности између нивоа холестерола и триглицерида и дебљине комплекса интимомедије, спроведена је анализа варијансе. Ако се рачуна с тзв. „сировим скоровима” (тј. измереним нивоима холестерола и триглицерида који нису нормализовани), добија се високо статистички значајна линеарна и кубна веза, што се приказује у графиконима 1 и 2 и једначинама: дебљина комплекса интимомедије =  $0,009 \times \text{конц. холестерола} + 0,024$ ; дебљина комплекса интимомедије =  $0,0004 - \text{конц. холестерола}^3 + 0,00121 \times \text{конц. холестерола}^2 - 0,1013 - \text{конц. холестерола} + 0,3393$ .

Математичким моделом првог извода функције израчунате су две превојне тачке на криви кубне зависности. Наиме, прва тачка на оси *икс*, иза које настаје стрм пораст дебљине комплекса интимомедије с увећањем концентрације холестерола, јесте она која одговара концентрацији холестерола од  $6 \text{ mmol/L}$ . Та тенденција постоји до концентрације холестерола од  $13,7 \text{ mmol/L}$ , после чега настаје благ пад који се



ГРАФИКОН 1. Криве линеарне и кубне зависности дебљине комплекса интимомедије од концентрације холестерола.



ГРАФИКОН 2. Крива кубне зависности дебљине комплекса интимомедије од концентрације холестерола.

не може сматрати релевантним, јер је код малог броја особа у испитиваној групи концентрација холестерола већа од  $10 \text{ mmol/L}$ , а само код једног испитаника већа од  $13,7 \text{ mmol/L}$ .

Пошто је Колмогоров-Смирновљев тест показао да концентрације холестерола, триглицерида и дебљина комплекса интимомедије статистички значајно одступају од нормалне расподеле, спроведен је процес нормализовања података о дебљини комплекса интимомедије, концентрацији холестерола и триглицерида по Блуму. За овако добијене резултате доказано је да су статистички значајне линеарне и квадратне везе између нормализованог нивоа холестерола и дебљине комплекса интимомедије ( $p < 0,001$ ), која је представљена следећим једначинама: дебљина комплекса интимомедије =  $0,475 \times \text{конц. холестерола} - 0,008$ ; дебљина комплекса интимомедије =  $0,246 \times \text{конц. холестерола}^2 + 0,442 \times \text{конц. холестерола} - 0,234$ .

Да би се испитала зависност дебљине комплекса интимомедије истовремено од концентрација холестерола и триглицерида, спроведена је анализа варијансе, помоћу које је добијена статистички високо значајна линеарна једначина: дебљина комплекса интимомедије =  $0,005 \times \text{конц. триглицерида} + 0,008 \times \text{конц. холестерола} + 0,28$ .

#### ДИСКУСИЈА

Резултати студије коју су 1998. године објавили Ајрејс (Irace) и сарадници [15] показују да је преваленција каротидне болести највиша међу особама с типовима хиперлипидемије *IIb* (58 посто) и *IIIa* (38 по-

сто), док је у групи с типом *IV* слична као у контролној групи испитаника с нормалном липидемијом (25 посто). Ови резултати говоре да хиперхолестеролемија и мешовити тип хиперлипидемије корелишу с атеросклерозом детектибилном ултразвуком, док хипертриглицеридемија учествује у атерогенези на начин који се разликује од стварања типичних плакова.

Показано је да је повећана дебљина комплекса интимомедије у каротидним артеријама статистички значајно повезана само с нивоом липида у серуму [16].

Група аутора из Варшаве [17] објавила је студију с циљем да процени коегзистенцију фактора ризика за коронарну болест код болесника с хиперлипидемијом: обухваћено је 1002 испитаника (601 жена и 401 мушкарац). Хиперхолестеролемија као преовлађујући поремећај била је код 66 посто испитаника, хипертриглицеридемија само код 2,2 посто, док је комбинован поремећај био код 31,8 посто особа. Артеријску хипертензију, као фактор ризика, имало је 37,5 посто, а 17 посто су дугогодишњи пушачи дувана. Низак ниво *HDL* (мање од  $35 \text{ mg/dL}$ ) чешће је виђен код мушкараца (24,7 посто), него код жена (7 посто). Код испитаника који су преживели инфаркт миокарда запажене су статистички значајно виши нивои *Lp(a)* и нижи *HDL*. Сумарно, код 83 посто болесника с хиперлипидемијом постоји више фактора ризика за коронарну болест.

Нашим истраживањем обухваћено је 67 мушкараца и 53 жене у испитиваној групи. Код 67,5 посто припадника испитиване групе дијагностикована је артеријска хипертензија, а дијабетес мелитус код 8,3 посто; било је 45 посто активних пушача цигарета, док је код свих испитаника доказана хиперлипидемија (20,17 посто) и хипертриглицеридемија, код 63,86 посто хиперхолестеролемија, а код преосталих 15,97 посто комбиновани поремећаји.

Подаци о факторима ризика и дебљини комплекса интимомедије у каротидним артеријама код старијих особа потврђују обрнуту корелацију с холестеролом *HDL* у више студија [18–20], док је директна повезаност с концентрацијом триглицерида у серуму мање значајна [21].

Код старијих болесника, без раније историје кардиоваскуларних обољења, дебљина комплекса интимомедије показује директну повезаност с повишеним ризиком од акутног инфаркта миокарда и можданог удара.

Задебљања интимомедије каротидних артерија била су повезана с цереброваскуларном болешћу у студијама из Финске [22] и Холандије [20]. Казмјерски и сарадници [24] налазе да постоји статистички високо значајна веза ( $p < 0,0001$ ) између задебљане интимомедије и појаве можданог удара.

Наше истраживање је демонстрирало начелну сагласност с резултатима ових студија, при чему је зависност дебљине комплекса интимомедије од концентрације триглицерида и холестерола у серуму значајнија ( $p < 0,001$ ) и очигледнија, тако да се може представити у виду статистички значајних једначина линеарне, квадратне или кубне зависности. Добијени резултати указују да концентрације триглицерида ве-

# MATHEMATICS MODEL IN THE PREDICTION OF HYPERLIPIDEMIA'S INFLUENCE ON THE THICKNESS OF INTIMA-MEDIA COMPLEX OF A. CAROTIS COMMUNIS AS THE INDEX OF ATHEROSCLEROSIS

M. NEDELJKOVITSH<sup>1</sup>, B. PETROVITSH<sup>2</sup>, D. DJURITSH<sup>3</sup>

1. Health Centre, Uzhice; 2. Department of Cardiovascular Diseases, Dedinje Medical Centre, Belgrade; 3. Institute of Physiology, University Medical School, Belgrade;

The growth of intima media complex is widely accepted parameter in studies that are in relation to the process of atherosclerosis. Increased value of intima-media thickness (IMT) a. carotis communis is the incontestable index of atherosclerosis process in regard to distinct vascular spheres and wider cardiovascular risk. Hypercholesterolemia as the well-known promoter of atherogenesis influence on the increase of IMT. It is established that there is a highly valuable connection ( $p < 0.001$ ) between the levels of cholesterol and the thickness of IMT. It is also observed a highly significant linear and cubic correlation between the cholesterol and IMT. Concerning the relationship between triglyceride and IMT, it stands out as the highly relevant ( $R = 0.42$ ;  $p < 0.001$ ) but the coefficient of correlation is fewer than cholesterol ( $R = 0.56$ ). Increased value of cholesterol and triglycerides exerts influence on IMT of a. carotis communis simultaneously which leads to highly consequential equation:  $IMT = 0.005 \times TG - 0.008 \times Chol + 0.28$ .

This mathematics model can be noteworthy if one anticipates effects of primary and secondary prevention.

## INTRODUCTION

Large number of clinical studies showed that intima-media thickness (IMT) extracranial segments a. carotis communis presents a measurable index presence of atherosclerosis. Some authors consider it to be particular factor of risk, which, can be included in estimate of general cardiovascular risk. It is well-known that the IMT values becomes higher with the growing old or because of the effect of risk factors, such as hyperlipidemia. Hypercholesterolemia is a factor of risk for atherosclerosis. specially for its earliest manifestation – coronary disease. Risk from death in syndrome of atherosclerosis becomes higher if total levels of cholesterol are larger than usual.

Acceleration of atherosclerosis is mainly correlated with increased LDL. It represents lipid's particle which contributes to the development of atherosclerosis to a great extent, with the help of its little thick particles ("small dense" LDL). Correlation is established between the score of LDL, which is defined by identification of subtractions, and carotid atherosclerosis disease.

## EXAMINES AND METHOD

Tested group contained 120 patients (53 women and 67 men) who were exposed to the effects or one or more cited risks. Presence or hyperlipidemiav/as common for all examinees, 67.5% of them have hypertensio arterialis, 45% are active smokers, 18.33% have diabetes mellitus type II and 16.6% have positive family history about cardiovascular diseases. Control group was made up of 66 healthy examinees (29 women and 37 men) who weren't exposed to the factors of risk. IMT was measured in end - diastole on back wall of a. carotis communis; for its presents was used high reso-

lutive color-doppler ultrasonic system with duplex probe and frequency of 7.5 MHz.

## THE AIM

The aim of the work was to confirm and quantify the influence of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia on IMT of a. carotis communis, noticed at the patients with hyperlipidemia, who were exposed to more factors of risk.

## RESULTS

The patients who were exposed to simultaneous effects of more risk factors have significantly bigger IMT ( $R = 0.27$ ;  $p < 0.01$ ). It was found that there was considerable correlation with hyperlipidemia ( $R = 0.25$ ;  $p < 0.001$ ). Multiple range LSD procedure showed the existence of positive connection between the value of IMT with:

- 1) the value of cholesterol ( $R = 0.56$ ;  $p < 0.001$ );
- 2) the value of triglyceride ( $R = 0.42$ ;  $p < 0.001$ );
- 3) the age ( $R = 0.34$ ;  $p < 0.001$ ).

The method of multiple range procedure „step wise“ was used in order to measure the influence of some variables on the explanation of IMT as dependent variable. Obtained results showed that cholesterol and triglycerides can explain 36% of IMT variable. If the influence of the sex and age was excluded, 51% of IMT could be explained with the age, sex, cholesterol and triglycerides.

Using the ANOVA statistic method, one can notice statistically important linear and cubic relation. It can be presented by the equations :  $IMT = 0.009 \times Chol + 0.024$ ;  $IMT = -0.004 \times Chol^3 + 0.00121 \times Chol^2 - 0.1013 \times Chol + 0.3903$ .

The subordination of IMT from Chol and TG at the same time can be illustrated by the equation:  $IMT = 0.005 \times TG + 0.08 \times Chol + 0.28$ .

## CONCLUSION

This is statistically important connection between IMT and hyperlipidemia. The importance of hypercholesterolemia is the highest at the persons younger than 55. Hypercholesterolemia is considered to be the only reversible risk factor for them. Therefore, dietetic and medical treatment are of basic importance in the primary and secondary prevention of atherosclerosis. For that reason we are of the opinion that our mathematics model can be noteworthy if estimate the effects of primary and secondary prevention.

**Key words:** A. carotis communis, thickness of intima-media, mathematics model, prediction of atherosclerosis. (SRP ARH CELOK LEK).

DRAGAN ĐURIĆ

Institut za fiziologiju

11 000 Beograd, Višegradska 26/II

ће од 13,7 mmol/L и холестерола веће од 6 mmol/L доводе до повећања дебљине комплекса интимомедије које је блиско линеарном.

### ЗАКЉУЧАК

Хиперлипидемија је фактор ризика који је од великог значаја за процес атерогенезе. Патогенетски значај хиперхолестеролемије највећи је код особа млађих од 55 година, па се код њих хиперхолестеролемија сматра реверзибилним фактором ризика. Зато су дијететски и медикаментни третмани [25, 26] од кључног значаја у примарној и секундарној превенцији процеса атеросклерозе [27]. Из ових разлога мишљења смо да наш математички модел може бити значајан у процени ефеката примарне и секундарне превенције.

### ЛИТЕРАТУРА

- Baldassare D, Franceschini G, Peruzzotti G, Bonisconi B, Sirtori CR. Clinical evaluation of probucol in hypercholesterolemia: individual hypoprotein responses and inhibitory effect on carotid atherosclerosis progression. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30(6):784-9.
- Fanner JA, Gotto AM. Dyslipidemia and other risk factors for coronary heart disease. In: Braunwald (Ed). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Saunders, Philadelphia 1997;1126-60.
- Mennotti A, Blackburn H, Kromhout D, Nissinen A, Franza F, Giampaoli S et al. Changes in population cholesterol level and coronary heart disease death in seven countries. *Eur Heart J* 1997;18:566-71.
- Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis? *Sci Am* 1984;251:58-67.
- Landray MJ, Sagar G, Muskin J, Murray S, Holder RL, Lip GY. Association of atherogenic low-density lipoprotein subfraction with carotid atherosclerosis. *QJM* 1998;91(5):345-51.
- Zamaklar M. Poremećaji metabolizma lipida i ateroskleroza. *Med Istraživ* 2000;34(2):101.
- Hodis HN, Mack WT, Dunn M, Liu C, Selzer RH, Krauss RM. Intermediate-density lipoproteins and progression of carotid arterial wall intima-media thickness. *Circulation* 1997;95(8):2022-6.
- Rosenson RS. Beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Arch Int Med* 1996;156:1278-84.
- Ettinger WH Jr, Verdery RB, Wahl PW, Fried LP. High-density lipoprotein cholesterol subfractions in older people. *J Gerontol* 1994;49(3):116-22.
- Wilt TJ, Rubins HB, Robins SJ, Riley WA, Cillins D, Elam M et al. Carotid atherosclerosis in men with low levels of HDL cholesterol. *Stroke* 1997;28(10):1919-25.
- Manojlović D. Metabolički uzroci koronarne bolesti. *Kardiologija* 2000;17(4):1930-4.
- Roman M, Schwartz J, Devereux R. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:83-90.
- Pignoli P, Tremoli E, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74(6):1399-406.
- Petrović B. Bolesti arterija vrata. *Akadska Misao*, Beograd 2000;1(3):17-114.
- Irace C, Pujia A, Motti C, Massimo F, Gnasso A. Carotid atherosclerosis in subjects with hyperlipidemia phenotypes. *Int Angiol* 1998;17(1):15-21.
- Lemne C, Jogestrand T, de Faire U. Carotid intima-media thickness in familial hypercholesterolemia and plaque in borderline hypertension. *Stroke* 1995;26:34-9.
- Klosiewicz-Latoszek L, Pachocka L, Gorska K, Grzybowski B, Ostasz B, Paluszkievicz J et al. Risk factors for coronary heart disease in 1002 patients with hyperlipidemia. *Pol Arch Med* 1997;97(5):442-9.
- Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima media-thickness: a population-based ultrasonography study in Eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991;229:225-31.
- Bonithon-Kopp C, Scarabin P, Taquet A, Touboul P, Malmjeac A, Guize L. Risk factors for early carotid atherosclerosis in middle-aged French women. *Arterioscler Thromb* 1991;11:966-72.
- Sutton-Tyrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke* 1998;29:1116-21.
- Schreiner PL, Heiss G, Tyroler HA, Morrisett JD, Davis CE, Smith R. Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:471-8.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(Suppl II):56-65.
- Bets ML, Hoes AW, Kondstall PI, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media complex thickness of common carotid artery as a risk factor for stroke. *Neurol Neurochir Pol* 2000;34(2):243-53.
- Kazmierski R, Kozubski W, Watala C. Intima-media complex thickness of common carotid artery as a risk for stroke. *Neurol Neurochir Pol* 2000;34(2):243-53.
- Đurić D, Popović Z, Petrović J, Bojić M. Age related progressive brachial artery endothelial dysfunction precedes the changed carotid and left ventricular geometry in healthy humans. *Angiology* 1999;50(7):555-61.
- Đurić D. Značaj endotela u kardiovaskularnoj terapiji. In *Pharm* 1996;5:5.
- Đurić D, Tasić N, Popović Z, Vuković M, Bojić M. Odlike funkcije endotela u arterijskoj hipertenziji. *Srp Arh Celok Lek* 1996;5(6):139-42.

### НАПОМЕНА

*Рад је гео мaтисћaрској рaдa др Мaрије Нeдeљкoвић пoд мeн-шoрствoм прoф. др Дрaгaнa Ђурићa, a у oквирy пpoјeктa „Функциjа eндoтeлa у исxемији и рeйepфузији” Министaр-ствa зa нaуку и тeхнoлoгију Рeпублицe Србије.*