

ТОЛЩИНА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ В ОТНОШЕНИИ К ФАКТОРАМ РИСКА ДЛЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

МАНЧЕВА М.¹, ПАЛЕОСКОВСКАЯ-ИОРДАНОВА С.^{1,1,2}, БОСЕВСКИ М.^{1,2}

¹ Сосудистая лаборатория, Университетская клиника кардиологии,

² Медицинский факультет, Университет Святых Кирилла и Мефодия, Скопье, Р.С. Македония

Введение. Толщина интима-медиа сонных артерий представляет собой двойную линейную картину, измеряемую от внутренней поверхности интимы до наружной поверхности меди. Измерение толщины интима-медиа сонных артерий с помощью В-режима ультразвука позволяет обнаружить ранние изменения артериальной стенки. Нашей задачей было измерение толщины интима-медиа сонных артерий при манифестировании атеросклероза и поиск связи с существующими факторами риска.

Материалы и методы. В данном кросс-секционном исследовании приняли участие 657 пациентов с документированной ишемической болезнью сердца, из них 66,1% составляли мужчины (469 человек), 33,9% – женщины (241 человек). Средний возраст больных – 64,72 года (55,6–73,8). Измерение толщины интима-медиа сонных артерий (максимальной и средней) выполнялось с помощью В-режима ультразвука на продольном срезе, на множественных сегментах без бляшек, на уровне общей сонной артерии, ее задней стенки, с обеих сторон. Многофакторный регрессионный анализ позволил оценить независимые факторы для толщины интима-медиа сонных артерий, включая факторы риска, возраст и пол.

Результаты. Среднее значение максимальной толщины интима-медиа сонных артерий составило 0,96 мм (0,52–1,4), среднее значение средней толщины интима-медиа сонных артерий – 0,88 мм (диапазон 0,61–1,15 мм), среднее систолическое артериальное давление – 133,21 мм рт. ст. (диапазон 108,03–158,39). Повышенная толщина интима-медиа сонных артерий выявлена у 75,7% больных (502 человека). Обнаружено, что курение является независимым фактором риска повышения толщины интима-медиа сонных артерий с отношением шансов 4,7 (95% ДИ 0,67–5,32), а сахарного диабета с отношением шансов 1,6 (95% ДИ 0,47–2,16).

Заключение. Сахарный диабет и курение независимо связаны с повышением толщины интима-медиа сонных артерий. Таковы предварительные результаты Национального обследования 657 человек с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: обследование, толщина интима-медиа сонных артерий, В-режим ультразвукового исследования, факторы риска, ишемическая болезнь сердца.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и среди всех заболеваний в целом [1, 2]. Сахарный диабет представляет собой один из наиболее распространенных факторов риска, связанных с ИБС. К другим факторам относятся гиперхолестеролемиа, артериальная гипертензия, ожирение и курение [3].

Для заболевания сонных артерий факторы риска те же, что и для ИБС [4]. Как показал метаанализ 8 исследований, проведенный M.W. Lorenz, et al., толщина интима-медиа (ТИМ) сонных артерий

является значимым предиктором возможных коронарных событий [5].

Цель исследования – измерить ТИМ сонных артерий и установить связь с существующими факторами риска у пациентов с манифестированной ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы провели поперечное исследование, включавшее 657 пациентов. Критерием включения в исследование была ранее подтвержденная коронарной ангиографией ИБС. Исследование проводилось



Рис. Измерение комплекса интима-медиа на уровне ОСА (задняя стенка)

в сосудистой лаборатории Университетской клиники кардиологии (г. Скопье, Р.С. Македония). Данные собирались в течение 24 месяцев, с подписанным информированным согласием пациентов.

ФАКТОРЫ РИСКА

По каждому пациенту собраны следующие данные: возраст, пол и факторы риска, такие как артериальная гипертензия (определяется как систолическое артериальное давление (САД) >140 мм рт. ст. или прием пациентом антигипертензивной терапии), гиперлипидемия (холестерин липопротеидов низкой плотности $\geq 2,8$ ммоль/л и липопротеинов высокой плотности $\leq 1,03$ ммоль/л, триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л), сахарный диабет с лечением пероральными гипогликемическими средствами или инсулинотерапией, курение, включая текущее потребление табака, а также ожирение (определяется как индекс массы тела ≥ 30 кг/м²).

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Исследование общей сонной артерии (ОСА) проводилось с помощью В-режима ультразвука с использованием линейного зонда (7,5–10 МГц), при этом зонд располагался строго перпендикулярно стенке сосуда, с углом между зондом и стенкой сосуда менее 60° в продольной проекции. Вручную измерялись значения максимальной ТИМ не менее чем в трех местах, наибольшее принималось за целевое значение, а средняя ТИМ рассчитывалась как среднее значение всех измеренных ТИМ с обеих сторон (рис.). Проводились исследования задней стенки, которая является предпочтительной для измерения ТИМ, так как отражает истинную биологическую толщину стенки сосуда, тогда как измерения передней стенки не столь точны, поскольку эхогенность адвентициального слоя маскирует область раздела между адвентицией и медией. Если у задней стенки не было четкой границы комплекса интима-медиа, то у передней стенки сонной артерии можно измерить ТИМ. Измерения осуществлялись на нескольких свободных от бляшек сегментах, по крайней мере на 5 мм ниже бифуркации ОСА,

с четким отграничением интимы от медиа на сегменте длиной не менее 10 мм. Оптимальный диаметр стенки измеряли в конце диастолы, когда артерия имеет наименьший диаметр, так как в систолу ТИМ сонных артерий уменьшается. В качестве повышенной ТИМ сонных артерий принято значение 0,9 мм.

Измерения проводились в соответствии с рекомендациями Мангеймского консенсуса по ТИМ сонных артерий и бляшек [6].

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для оценки связи между курением, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, гиперлипидемией, артериальной гипертензией и полом с увеличенной ТИМ сонных артерий использовался многомерный логистический регрессионный анализ SPSS 23 для Windows. Режим корректировался в зависимости от возраста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 657 пациентов 66,1% составляли мужчины (469 человек), 33,9% – женщины (241 человек). Они были в возрасте от 55 до 73 лет, со средним возрастом 64,72 года. Повышенную ТИМ сонных артерий имели 75,7% (502) больных. Среднее значение максимальной ТИМ сонных артерий составило 0,96 мм (0,52–1,4 мм), среднее значение среднего ТИМ сонных артерий – 0,88 мм (0,61–1,15 мм). Среднее САД – 133,21 мм рт. ст. (108,03–158,39 мм рт. ст.). Значения ТИМ сонных артерий представлены в табл. 1. Большинство обследованных пациентов являлись курильщиками и имели артериальную

Таблица 1

Значения ТИМ сонных артерий в исследуемой популяции		
Значение	Среднее значение	Диапазон
Среднее значение максимальной ТИМ	0,96 мм	0,52–1,4 мм
Среднее значение средней ТИМ	0,88 мм	0,61–1,15 мм
Среднее САД	133,21 мм рт. ст.	108,03–158,39 мм рт. ст.

Таблица 2

Факторы риска в исследуемой популяции	
Факторы риска	Количество пациентов (%)
Артериальная гипертензия	183 (27,8)
Гиперлипидемия	151 (22,9)
Курение	204 (31)
Сахарный диабет	223 (33,9)
Ожирение	151 (22,9)

гипертензию. Факторы риска отражены в табл. 2.

Многомерный регрессионный анализ ТИМ сонных артерий и независимых факторов риска показал, что курение и сахарный диабет представляют собой независимые факторы риска, которые влияют на повышение ТИМ сонных артерий. Наиболее значимым относительным риском является курение с отношением шансов (ОШ) 4,7 (95% ДИ 0,67–5,32) и сахарный диабет с ОШ 1,6 (95% ДИ 0,47–2,16).

ОБСУЖДЕНИЕ

ТИМ сонных артерий – маркер атеросклеротического процесса не только в сонных артериях, но и в коронарных артериях, аорте и артериях нижних конечностей. Измерение ТИМ сонных артерий должно проводиться регулярно для определения генерализованного атеросклероза у каждого бессимптомного взрослого пациента с умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE или у больных с артериальной гипертензией с целью выявления бессимптомного повреждения органов [7, 8].

В исследовании, анализирующем связь между артериальным давлением и ТИМ сонных артерий, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), включающем 6606 пациентов, многомерные регрессионные модели ТИМ сонных артерий и факторов риска Фрамингема показали, что все факторы риска, кроме курения, достоверно связаны с повышением ТИМ сонных артерий. Из всех ассоциированных факторов риска САД имело наиболее значимый коэффициент корреляции со средней ТИМ задней стенки ($B=0,161$, $p<0,001$) [9].

В анализе 14 когортных исследований X. Wang, et al., включавшем суммарно 59 025 пациентов, объединение двух, трех или четырех факторов риска позволило сделать вывод, что ТИМ сонных артерий действительно повышалась с увеличением количества факторов риска. Пациенты с одним фактором риска имели более высокое значение ТИМ сонных артерий в отличие от тех, у кого не было факторов риска: средняя разница составила 0,026 мм (95% ДИ 0,022–0,030). У лиц с двумя, тремя или четырьмя факторами риска увеличение ТИМ сонных артерий – 0,052 мм (95% ДИ 0,048–0,056), 0,074 мм (95% ДИ 0,069–0,079) и 0,114 мм (95% ДИ 0,103–0,124) соответственно. В группах, где у пациентов присутствовало повышенное САД, именно оно вносило наибольший вклад в степень развития атеросклероза [10].

В двух исследованиях, в которых M. Bosevski, et al. анализировали связь между сахарным диабетом

и ТИМ сонных артерий, авторы показали, что гипергликемия (измеряемая как уровень глюкозы в крови натощак или HbA_{1c}) является независимым фактором риска повышения ТИМ сонных артерий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [11, 12]. Эти исследования IRAS продемонстрировали, что пациенты с данным заболеванием имеют более высокое значение ТИМ сонных артерий по сравнению с теми, у кого сахарного диабета нет. В популяции прогрессирование ТИМ сонных артерий составляет 0,05–0,07 мм/год, в то время как в популяции у больных сахарным диабетом 2 типа прогрессирование ТИМ сонных артерий происходит вдвое быстрее – 0,1 мм/год [13].

Доказано, что курение является одним из основных факторов риска развития атеросклероза. Новейшее когортное исследование, проведенное H. Kiriya, et al., включавшее 1209 пациентов и представленное на конгрессе ESC в 2019 г., показало, что значение ТИМ сонных артерий не отличалось между курильщиками и некурящими пациентами. Однако скорость увеличения значения ТИМ сонных артерий была выше у курильщиков старше 60 лет [14]. В популяционном когортном исследовании ARIC, включавшем 12 953 пациента, доказана прочная связь между активным курением и увеличением ТИМ сонных артерий. Интересным фактом явилось то, что также пассивное курение связано с увеличением ТИМ [15]. Отметим, что мы не включали пассивное курение в наш опрос.

В поперечном исследовании X. Chi, et al., с включением 1044 пациентов, продемонстрировано, что уровень САД в сочетании с курением, уровнем глюкозы крови натощак и старением – значимые факторы развития атеросклероза сонных артерий у пациентов с эссенциальной гипертензией. Курение было со значительным ОШ 4,072 (95% ДИ 1,466–11,310), что совпадает с результатами нашего исследования [16].

Мы представили предварительные результаты Национального обследования по скринингу заболеваний сонных артерий. Можно сделать вывод, что диабет и курение независимо связаны с повышением ТИМ сонных артерий. Измерение ТИМ сонных артерий должно проводиться регулярно с целью выявления генерализованного атеросклероза и своевременной остановки его прогрессирования при соответствующем лечении (например, антигипертензивными препаратами, антидиабетиками).

Конфликт интересов отсутствует.

CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS IS IN A RELATION TO RISK FACTORS FOR CORONARY ARTERY DISEASE

MANCHEVA M.¹, PALJOSKOVSKA-JORDANOVA S.¹, BOSEVSKI M.^{1,2}

¹ Vascular Laboratory, University Clinic of Cardiology,

² Faculty of Medicine, University "Ss. Cyril and Methodius", Skopje, R.N. Macedonia

Introduction. Carotid intima-media thickness (CIMT) is a double line pattern measured from the lumen-intima to media-adventitia interface. Measuring CIMT with B-mode ultrasound can detect early arterial wall changes. We aimed to measure CIMT in manifested atherosclerotic disease and find a relation to present risk factors.

Material and methods. This cross sectional study included a population of 657 patients, with documented coronary artery disease (CAD), 66,1% were men (469 pts), 33,9% were women (241 pts). The mean age of patients was 64,72 years (55,6–73,8). The measurement of CIMT (maximal and mean) was performed with B-mode ultrasound, on longitudinal view, on multiple plaque-free segments at the level of common carotid artery, on the far wall, on both sides. Multivariate regression analysis was done to estimate independent factors for CIMT, when risk factors, age, and sex included in analysis.

Results. The mean value of maximal CIMT was 0,96 mm (0,52–1,4), mean value of mean CIMT was 0,88 mm (range 0,61–1,15) and mean systolic blood pressure of 133,21 mm Hg (108,03–158,39) was found. Increased CIMT was found in 75,7% of patients (502 pts). Smoking was found as an independent risk factor for increased CIMT with odds ratio (OR) 4,7 (95% CI; 0,67–5,32) and diabetes mellitus with OR 1,6 (95% CI; 0,47–2,16).

Conclusion. Diabetes and smoking are independently related to increased CIMT. These are preliminary results of National survey on 657 pts with coronary artery disease.

Key words: survey, carotid intima-media thickness, B-mode ultrasound, risk factors, coronary artery disease.

INTRODUCTION

Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of cardiovascular mortality and among all other diseases [1, 2]. Diabetes is one of a common risk factors associated with CAD. Other factors include, hypercholesteraemia, arterial hypertension, obesity, and smoking [3].

Carotid artery disease (CARD), shares same risk factors as those with CAD [4]. CIMT is a powerful predictor of future coronary events as the meta-analysis of 8 observational studies performed by Lorenz, et al. [5].

We aimed to measure CIMT and find the relation to present risk factors in patients with manifested coronary artery disease.

MATERIAL AND METHODS

STUDY DESIGN

We performed cross-sectional study that included 657 patients. Inclusion criteria for the study was previously confirmed coronary artery disease (CAD) with coronary angiography. The study was performed at University Clinic of Cardiology, Vascular Lab, Skopje, R.N. Macedonia. The data were collected for a period of 24 months, with signed informed consent by patients.

RISK FACTORS

For each patient were collected the following data:

age, gender and risk factors such as arterial hypertension (defined as systolic blood pressure (SBP) >140 mm Hg or antihypertensive treatment), hyperlipidemia (LDL cholesterol $\geq 2,8$ mmol/L; HDL $\leq 1,03$ mmol/L; tryglicerides $\geq 1,7$ mmol/L), diabetes, treated by oral hypoglycemic agents or insulin therapy, smoking – including current tobacco users and obesity (defined as BMI ≥ 30 kg/m²).

CAROTID ULTRASOUND

The examination of the common carotid artery (CCA) was performed with B-mode ultrasound using a linear probe (7,5–10 MHz), with probe positioned strictly perpendicular to the vessel wall, with angle between the probe and vessel wall smaller than 60°, on longitudinal view. The measurements were performed manually, measuring values of maximal IMT, at least 3 values, the highest was taken as a target value and mean IMT, as a mean value of all measured IMT value, on both sides (Fig.). The measurements were performed at far wall, that is the recommended one for IMT measurements because it represents the true biological thickness of the vessel wall, whereas the measurements at the near wall are not so exact because the echogenicity of the adventitial layer is masking the adventitial-medial boundary. If there was no clear boundary of intima-media complex at the

far wall, the near wall CIMT value was noticed. The measurements were done at multiple plaque free segments, at least 5 mm below the end of CCA, with clear intimal and medial layers demarcated, at length of at least 10 mm straight arterial segment. The optimal diameter of the wall was measured at end-diastole, when the artery has the smallest diameter, because at systole the CIMT is thinning. As an increased CIMT was taken the value of 0,9 mm.

The measurements were done following the recommendations of Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus [6].

STATISTICAL ANALYSIS

Multivariate logistic regression analysis was used with SPSS 23 for Windows, to estimate the relation between smoking, diabetes, hyperlipidemia, arterial hypertension, obesity diabetes and sex with increased CIMT. The mode was age adjusted.

RESULTS

From the total number of 657 patients, 66,1% were men (469 pts), 33,9% were women (241 pts). They were aged between 55–73 years, with mean age of 64,72 years. Increased CIMT had 75,7% (502) of patients. The mean value of maximal CIMT was 0,96 mm (0,52–1,4 mm), the mean value of mean CIMT was 0,88 mm (0,61–1,15 mm). Mean SBP was 133,21 mm Hg (108,03–158,39 mm Hg) (Table 1). Most of the patients in the survey were smokers and have arterial hypertension (Table 2).

Multivariate regression analysis of CIMT and independent risk factors showed that smoking and diabetes are independent risk factors that had influence to increasing CIMT. Smoking has the most significant relative risk, with OR 4,7 (95% CI; 0,67–5,32) and diabetes with OR 1,6 (95% CI; 0,47–2,16).

DISCUSSION

CIMT is a marker of atherosclerotic process not only in carotid arteries, but in coronary arteries, the aorta and lower limb arteries too. The measurement of CIMT should be done routinely for discovering generalized atherosclerosis in every asymptomatic adult at moderate risk for CVD according to SCORE or hypertensive patients for discovering asymptomatic organ damage [7, 8].

In studies analyzing the relation between blood pressure and CIMT, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) with 6606 patients included, multivariate regression models of CIMT and Framingham Risk Factors showed that all risk factors, except smoking were significantly associated with increased CIMT. From

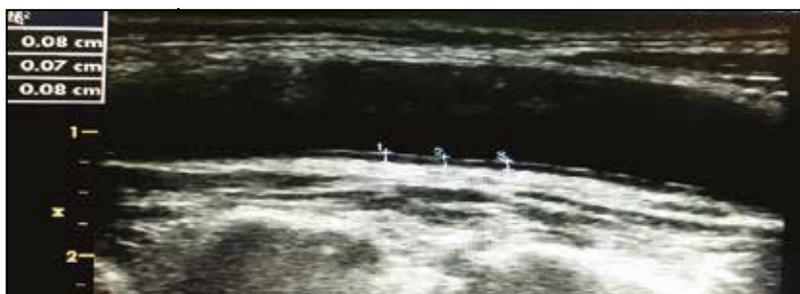


Fig. Measurement of intima-media complex at the level of common carotid artery- far wall

all risk factors associated, systolic blood pressure had the most significant correlation coefficient with mean far wall IMT ($B=0.161$ $p<0.001$) [9].

In the analysis of Wang, et al. of 14 cohorts with 59 025 patients included, where clustering of two, three or four risk factors, concluded that CIMT did increase with the number of risk factors present. Compared to those with no risk factors, those with one risk factor had a higher common CIMT-mean difference 0,026 mm (95% CI; 0,022–0,030). For those with two, three or four risk factors, the increase in common CIMT was 0,052 mm (95% CI; 0,048–0,056), 0,074 mm (95% CI; 0,069–0,079) and 0,114 mm (95% CI; 0,103–0,124), respectively. In the clusters where the elevated systolic blood pressure was present, contributed most to the extent of atherosclerosis [10].

In studies analyzing the association between diabetes mellitus and CIMT, two studies performed from Bosevski, et al. at showed that hyperglycemia (measured as fasting blood glucose or HbA_{1c}) was independent risk factor for increased CIMT in patients with type 2 diabetes mellitus [11, 12]. In IRAS study the data showed that patients with type 2 diabetes mellitus are with higher value of CIMT versus non-diabetics. In general population the progression of CIMT is 0,05–0,07 mm/annually, while in type 2 diabetic patients population

	Mean value	Range
Mean of the Max IMT	0,96 mm	0,52–1,4 mm
Mean of the Mean IMT	0,88 mm	0,61–1,15 mm
Mean SBP	133,21 mm Hg	108,03–158,39 mm Hg

Risk factors	Pts (Percentage)
Arterial Hypertension	183 (27,8)
Hyperlipidemia	151 (22,9)
Smoking	204 (31)
Diabetes	223 (33,9)
Obesity	151 (22,9)

the progression of CIMT is twice as rapidly – 0,1 mm/annually [13].

Smoking has been proved as a major risk factor for atherosclerosis. The newest cohort study performed by Kiriyaama, et al. with 1209 patients, presented at ESC Congress 2019, showed that the value of CIMT didn't differ between smokers and non-smokers, but the rate of increased value of CIMT was higher in smokers over 60 years old [14]. In ARIC population based cohort study, with 12 953 patients included, the strong relationship between active smoking and increased CIMT was proved, but interesting fact was that also passive smoking exposure is related to greater IMT [15]. We did not include a passive smoking in our survey.

In the cross-sectional study Chi, et al., with 1044 patients included, was shown that SBP in a combination with smoking, fasting blood glucose and ageing were significant factors for carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. Smoking was with significant OR: 4,072 (95% CI; 1,466–11,310), similar with the results from our study [16].

We presented a preliminary results from National survey on Screening for Carotid artery disease. We can conclude that diabetes and smoking are independently related to increased CIMT. The measurement of CIMT should be done routinely for discovering generalized atherosclerosis and stopping its progression with appropriate treatment (such as antihypertensive drugs, antidiabetics).

Conflict of interest: none declared.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. **Disease GBD, Injury I, Prevalence C** Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 10053: 1545–1602. doi: 10.1016/S0140–6736(16)31678–6.
2. **Wong ND** Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat. Rev. Cardiol*. 2014; 11: 5: 276–289. doi: 10.1038/nrcardio.2014.26.
3. **Mehta PK, Wei J, Wenger NK** Ischemic heart disease in women: a focus on risk factors. *Trends Cardiovasc. Med*. 2015; 25: 2: 140–151. doi:10.1016/j.tcm.2014.10.005
4. **Bosevski M, Borozanov V, Georgievska–Ismail L** Influence of metabolic risk factors on the presence of carotid artery disease in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diab. Vasc. Dis. Res*. 2007; 4: 1: 49–52. doi:10.3132/dvdr.2007.006.
5. **Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al.** Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; 115: 4: 459–467. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
6. **Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al.** Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc. Dis*. 2012; 34: 4: 290–296. doi: 10.1159/000343145.
7. **Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al.** 2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 56: 25: 50–103. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.001.
8. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.** 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2013; 31: 7: 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
9. **Polak JF, Szklo M, O'Leary DH** Associations of coronary heart disease with common carotid artery near and far wall IMT: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015; 28: 9: 1114–1121. doi:10.1016/j.echo.2015.04.001.
10. **Wang X, Dalmeijer GW, den Ruijter HM, et al.** Clustering of cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness: The USE-IMT study. *PLoS ONE*. 2017; 12: 3: 173393. doi: 10.1371/journal.pone.0173393.
11. **Bosevski M** Carotid artery disease in diabetic patients. *Pril. (Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki)*. 2014; 35: 3: 149–161.
12. **Bosevski M, Stojanovska L** Progression of carotid-artery disease in type 2 diabetic patients: a cohort prospective study. *Vasc. Health Risk Manag*. 2015; 11: 549–553. doi:10.2147/VHRM.S79079.
13. **Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA, et al.** Diabetes and progression of carotid atherosclerosis. The insulin resistance atherosclerosis study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003; 23: 6: 1035–1041. doi:10.1161/01.ATV.0000072273.67342.6D.
14. **Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, et al.** Effect of cigarette smoking on carotid artery atherosclerosis: a community-based cohort study. *Heart Vessels*. 2020; 35: 1: 22–29. doi: 10.1007/s00380–019-01455–5.
15. **Howard G, Burke GL, Szklo M, et al.** Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The atherosclerosis risk in communities study. *Arch. Intern. Med*. 1994; 154: 11: 1277–1282.
16. **Chi X, Li M, Zhan X, et al.** Relationship between carotid artery sclerosis and blood pressure variability in essential hypertension patients. *Comput. Biol. Med*. 2018; 92: 73–77. doi:10.1016/j.compbiomed.2017.03.012.

Адрес для корреспонденции:
Мариян Босевски
E-mail: marijanbosevski@yahoo.com

Correspondence to:
Marijan Bosevski
E-mail: marijanbosevski@yahoo.com