

**KORELASI ANTARA *BRACHIAL-ANKLE PULSE WAVE VELOCITY* DAN PROFIL LIPID
PADA KARYAWAN RUMAH SAKIT SANGLAH DENPASAR**

Gede Putu Arsana*, Kambayana*, Anwar Santoso**, Ketut Suastika*

*Bag/SMF Penyakit Dalam, FK Unud/RS Sanglah Denpasar

**Bag/SMF Kardiologi FK Unud/RS Sanglah Denpasar

ABSTRACT

CORRELATIONS BETWEEN BRACHIAL-ANKLE PULSE WAVE VELOCITY AND LIPID PROFILE AMONG
EMPLOYEE OF SANGLAH HOSPITAL

Brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) is an indicator of limb arterial stiffness. Dislipidemia is a major risk factor of atherosclerosis and may worsen baPWV by increasing the blood viscosity. This study aims to study the correlations between baPWV and the lipid profile among employees of Sanglah Hospital. Cross sectional analytic study was performed in Sanglah hospital. Pulse wave velocity was measured using an automatic device (Fukuda VS 1000). Lipid profile were taken as well. Data was expressed in mean \pm SD, analyzed by t-test compare mean and Pearson correlation by using SPSS 13.0. There were 85 patients involved, all subjects were male, age all between 40-56 (mean 47.23 ± 5.16) years old. Cholesterol total, LDL-C, HDL-C, and triglyceride concentrations varied subject, range (means \pm SD) as (205.05 ± 39.40) mg/dL, (144.26 ± 36.85) mg/dL, (45.94 ± 8.98) mg/dL, and (151.94 ± 64.56) mg/dL, respectively. BaPWV on the right limbs were between ($13,31 \pm 2,14$) m/sec, on the left limbs were ($15,05 \pm 2,33$) m/sec. Significant correlations were found between total cholesterol concentration and the left baPWV ($r = 0.222$, $p = 0.41$), while a significant correlation were found on the right side ($r = 0.234$, $p = 0.031$). Brachial-ankle pulse wave velocity is positively correlation with total cholesterol concentration.

Keyword: Brachial-ankle Pulse Wave Velocity (baPWV), profil lipid

PENDAHULUAN

Arterial stiffness atau kekakuan arteri adalah suatu proses aterosklerosis yang terjadi akibat interaksi kompleks, perubahan yang dinamis yang melibatkan komponen yang stabil, struktur dinding pembuluh darah dan komponen seluler. Saat ini diketahui bahwa arteri merupakan suatu yang kompleks dimana arteri juga aktif turut serta pada fungsi kardiovaskuler, termasuk abnormalitas dari tekanan darah. Kekakuan arteri besar mungkin sebagai penyebab dan konsekuensi dari hipertensi. Penurunan *compliance* vaskulatur sentral merubah tekanan arterial dan aliran dinamik dan

berdampak pada performa jantung dan perfusi koroner.^{1,2}

Pulse wave velocity (PWV) merupakan indeks kekakuan arteri dan marker dari aterosklerosis. Kekakuan arteri dapat ditentukan dengan perubahan struktur dan fungsinya. Perubahan struktur meliputi komposisi dinding arteri, respon terhadap kerusakan pembuluh darah dan adaptasinya. Perubahan fungsi juga menentukan PWV.³

Dengan mengukur kekakuan arteri dapat diperkirakan kemampuan arteri untuk mengembang dan berkontraksi melalui pulsasi kardiak dan relaksasi. Dengan kemajuan teknologi, kekakuan arteri dapat diperiksa

secara langsung, visualisasi arteri dengan ketelitian yang tinggi noninvasif, membuka cakrawala baru penelitian tentang kekakuan arteri dan praktis klinis. Meskipun saat ini belum menjadi *gold standard*, beberapa metode pengukuran telah digunakan secara luas pada berbagai macam keadaan. Beberapa tehnik memberikan informasi tentang *arterial stiffness* sistemik, sementara yang lain memberikan informasi tentang *stiffness* lokal.^{2,4-6}

Kekakuan arteri dapat diukur secara tidak langsung dengan mengukur PWV; kekakuan arteri, kecepatan tekanan gelombang yang melewatinya. Metode tidak langsung lainnya adalah mengukur elastisitas arteri dengan aortic-brachial pulse pressure amplification.^{7,8}

Atherosklerosis mempunyai 2 komponen yaitu penebalan atau *thickening* (atherosis) dan kekakuan atau *stiffening* (sklerosis).⁴ Telah dilaporkan dalam beberapa penelitian bahwa frekuensi kalsifikasi pada aorta yang dibuktikan dengan *computed tomography*, dan penebalan tunika media yang diukur dengan ultrasonografi, meningkat sesuai dengan peningkatan *pulse wave velocity* (PWV). Sehingga dewasa ini perhatian terhadap *aortic pulse wave velocity* sebagai salah satu metode non invasif untuk mengetahui atherosklerosis, khususnya kekakuan arteri. Peralatan yang terbaru memungkinkan pengukuran yang serupa pada ekstremitas dengan menggunakan kalkulasi dengan cepat, sehingga dapat diketahui *brachial-ankle pulse wave velocity* (baPWV).⁹

Beberapa faktor risiko mayor untuk manifestasi klinis atherosklerosis adalah tingginya kadar kolesterol total dan LDL, HDL yang rendah, merokok, tekanan darah tinggi, DM dan usia. Hubungan trigliserid dengan atherosklerosis masih diperdebatkan, tetapi bukti-bukti mendukung hubungan ini. Hipertrigliseridemia ternyata sangat berkaitan dengan peningkatan kadar *small dense* LDL dan penurunan kadar HDL. Gangguan vaskuler yang berhubungan dengan dislipidemia biasanya dihubungkan dengan atherosklerosis. Rokitansky (1855) mengajukan hipotesis enkrustasi menganggap deposit fibrin yang diikuti akumulasi lemak merupakan

mekanisme atherogenesis. Virchow (1866) mengajukan hipotesis insudasi lipid, deposisi lipid merupakan mekanisme atherosklerosis. Glomset dan Ross mengajukan konsep *respon to injury* yang mengemukakan bahwa peran utama terjadi atherosklerosis adalah injuri endotel.^{8,9}

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: apakah terdapat hubungan antara kadar komponen profil lipid dengan baPWV pada karyawan Rumah Sakit Sanglah Denpasar?

Brachial-ankle pulse wave velocity (ba-PWV) adalah indikator kekakuan arteri pada ekstremitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara ba-PWV dan profil lipid pada karyawan Rumah Sakit Sanglah Denpasar. Data dari penelitian ini dapat dipakai sebagai data untuk melakukan penelitian-penelitian yang berhubungan dengan faktor risiko terjadinya kekakuan arteri.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang analitik, dengan populasi adalah Karyawan Rumah Sakit Sanglah Denpasar umur lebih atau sama dengan 40 tahun dengan cara simple random sampling, dari bulan Januari 2005 s/d Juni 2005.

Pulse wave velocity diukur dengan menggunakan peralatan otomatis (Fukuda VS 1000) yang menghasilkan baPWV. Pemeriksaan dilakukan dengan posisi tidur supinasi setelah pasien beristirahat sekitar 5 menit. *Cuff* untuk oklusi dan sensor ditempatkan di kedua lengan dan pergelangan kaki. Elektrokardiogram dimonitor dengan elektroda ditempatkan pada kedua pergelangan tangan. Gelombang tekanan nadi arteri brachial dan tibia direkam secara simultan untuk mengukur waktu saat peningkatan awal gelombang ini (disingkat Tba, satuannya dalam detik). Jarak antara orifisium aorta ke sensor brachial (disingkat Dhb) dihitung dengan rumus sebagai berikut: Dhb (cm) =

$0,2195 \times HT - 2,0734$. HT adalah tinggi badan pasien dalam cm. Dengan cara yang sama diukur jarak antara orofisium aorta ke sensor femur ditambah dari femur ke pergelangan kaki (disingkat Dha) dengan rumus: $Dha (cm) = (0,5643 \times HT - 18,381) + (0,2486 \times HT + 30,709)$. Selanjutnya baPWV dihitung dengan rumus sebagai berikut: $baPWV (cm/detik) = (Dha - Dhb) / Tba$.

Dislipidemia adalah peningkatan kadar kolesterol total, LDL, trigleserida dan penurunan HDL. Pada penelitian ini menggunakan kriteria menurut konsensus PERKENI 2004. Hiperkolesterolemia jika kolesterol total >200 mg/dl, kol-LDL >130 mg/dl, kol-HDL <35 mg/dl, trigliserida >200 mg/dl.

Analisa korelasi Pearson digunakan untuk menilai hubungan antara variabel dependent dan independent. Analisa statistik menggunakan nilai $p < 0,05$ sebagai batas kemaknaan dengan memakai perangkat lunak komputer.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini didapatkan 85 kasus, berusia antara 40-56 (rata-rata $47,71 \pm 5,16$) tahun. Kadar kolesterol total, LDL-C, HDL-C, dan trigliserida bervariasi, berturut-turut dinyatakan dalam kisaran (rata-rata \pm SD) sebagai berikut: $(205,05 \pm 39,40)$ mg/dL, $(144,26 \pm 36,85)$ mg/dL, $(45,94 \pm 8,98)$ mg/dL, dan $(151,94 \pm 64,56)$ mg/dL (tabel 1). Ba-PWV pada ekstremitas kanan didapatkan berkisar $(13,31 \pm 2,14)$ m/detik, pada ekstremitas kiri berkisar $(15,05 \pm 2,33)$ m/detik.

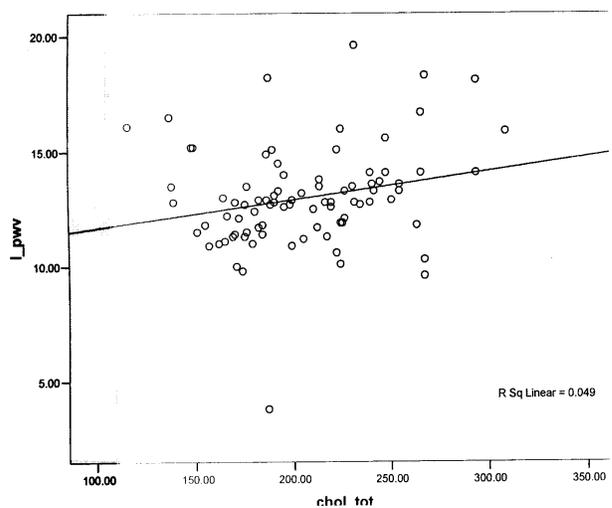
Didapatkan korelasi yang signifikan antara kadar kolesterol total dengan baPWV ekstremitas kiri ($r = 0,222$, $p = 0,041$), dan dengan ekstremitas kanan ($r = 0,234$, $p = 0,031$).

Tabel 1. Profil Lipid pada Karyawan Rumah Sakit Sanglah Denpasar

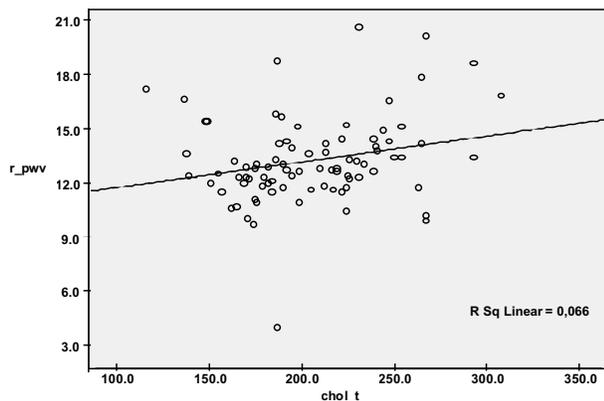
Profil Lipid	Kisaran (Rata-rata \pm SD) mg/dL
Kolesterol total	$(205,05 \pm 39,40)$
LDL-C	$(144,26 \pm 36,85)$
HDL-C	$(45,94 \pm 8,98)$
Trigliserida	$(151,94 \pm 64,56)$

Tabel 2. *Brachial-ankle Pulse Wave Velocity* (baPWV) pada Karyawan Rumah Sakit Sanglah Denpasar

	Kisaran (Rata-rata \pm SD) m/detik
baPWV ekstremitas kanan	$(13,31 \pm 2,14)$
baPWV ekstremitas kiri	$(15,05 \pm 2,33)$



Gambar 1. Diagram skater korelasi kolesterol total dengan ba-PWV kiri



Gambar 2. Diagram skater korelasi kolesterol total dengan baPWV kanan

Tabel 3. Tabel korelasi antara baPWV dengan profil lipid pada karyawan Rumah Sakit Sanglah Denpasar

	Kolesterol Total	LDL-C	HDL-C	Trigliserida
baPWV ekstremitas kanan	r = ,234 p = ,031	r = ,210 p = ,054	r = ,035 p = ,753	r = -,081 p = ,464
baPWV ekstremitas kiri	r = ,222 p = ,041	r = ,196 p = ,073	r = ,035 p = ,753	r = ,049 p = ,658

PEMBAHASAN

Hipotesis *randomise control trial* (RCT) pertama kali dikemukakan oleh Glomset, menjelaskan tentang proteksi kolesterol HDL. Makin tinggi kadar kol-HDL, makin rendah kejadian PJK. Setiap peningkatan 1 mg/dl kolesterol HDL berhubungan dengan 2% penurunan risiko PJK pada laki-laki dan 3% pada wanita. Laporan Framingham membuktikan bahwa kadar HDL yang rendah merupakan suatu faktor prediksi prognosis PJK, setiap penurunan HDL 4 mg%, risiko terjadinya PJK akan meningkat 10%.^{1,9-11}

Aterosklerosis merupakan akibat interaksi

antara dinding vaskular, unsur-unsur dalam darah dan beban aliran darah intravaskular. Interaksi yang kompleks ini meliputi perubahan patologis (*cellular injury*) dan disfungsi dari sel endotel, akumulasi lipoprotein pada permukaan lapis endotel, rekrutmen leukosit (terutama monosit dan limfosit T), peradangan lokal dan proliferasi sel-sel otot polos, modifikasi dan oksidasi lipoprotein dan pembentukan sel-sel busa (*foam cells*) sehingga terbentuk bercak aterosklerosis.^{6,7,12}

Komponen struktural dari kekakuan arteri

Stabilitas, kelenturan dan *compliance* dari dinding vaskular tergantung pada kontribusi relatif dari 2 protein utama yaitu kolagen dan elastin. Kandungan relatif dari molekul pada keadaan normal dipertahankan stabil dengan proses pembentukan dan degradasi yang lambat, tetapi dinamis. Terjadinya ketidakseimbangan terutama dengan stimulasi oleh proses inflamasi mendorong terjadinya produksi berlebihan dari kolagen abnormal dan berkurangnya kuantitas elastin normal yang menimbulkan *vascular stiffness*. Peningkatan tekanan luminal atau hipertensi juga menstimulasi produksi kolagen yang berlebihan.^{5,9}

Kekakuan arterial ditentukan oleh komponen struktural dan fungsional terkait dengan elastisitas intrinsik arteri. Elastisitas arteri ditandai dengan kemampuan arteri untuk dapat meregang dan bila tekanan menghilang maka bentuknya kembali seperti semula. Yang berperan pada kekakuan arteri adalah endothel, jaringan elastik diantara lapisan intima medial dan otot polos. Serabut elastik, elastin dan kolagen terletak didalam lapisan intimal medial. Pada tekanan normal atau rendah serabut elastin menghambat kekakuan, sementara pada tekanan yang tinggi (tekanan darah sistolik lebih dari 200 mmHg yang berperan serabut kolagen. Perbedaan pada ratio elastin terhadap kolagen mempengaruhi kekakuan arteri. Rendahnya ratio elastin terhadap kolagen membuat arteri menjadi

lebih kaku. Hipertropi sel otot polos juga meningkatkan kekakuan arteri.^{5,8,9}

Pulse Wave Velocity sebagai parameter kekakuan arteri

Pulse Wave Velocity mengukur kekakuan arteri secara tidak langsung karena dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk diantaranya ketebalan dinding, radius pembuluh darah, kekentalan darah. Kecepatan penjalaran dari sebuah gelombang tekanan pada arteri terkait dengan kekakuan pada segmen arteri diantara tempat pengukuran. Gelombang tekanan ditangkap oleh sebuah *strain-gauge* atau *transducer* yang ditempatkan pada akhir arteri. Kecepatan diestimasi dengan membagi jarak antara *transducer* (meter) dengan waktu dari gelombang nadi.^{9,13}

Kebanyakan parameter PWV yang digunakan adalah PWV karotis femoral, data dari 2 cabang sirkulasi (aorta karotis dan aorta femoralis). Tidak benar anggapan bahwa bahwa 2 sirkulasi arterial pada semua kondisi memiliki bentuk yang sama, terutama terdapat perbedaan derajat konstiksi dalam sirkulasi yang berbeda. Peningkatan otot polos atau hipertropi vaskular, tekanan darah, kecepatan aliran darah atau kepadatan darah dapat mempercepat PWV.^{9,13}

PWV didapatkan meningkat pada usia tua, hipertensi, dan penderita gagal ginjal. PWV biasanya digunakan untuk mengevaluasi akibat pemakaian obat anti hipertensi dan zat vasoaktif pada pembuluh darah. Sebuah penelitian kohort pada penderita hipertensi menunjukkan hubungan antara PWV karotis femoral dan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler.^{9,13}

PWV memberikan informasi tentang distensibilitas pembuluh darah lokal yang diperiksa dibandingkan *arterial stiffness* sistemik, dan distensibilitas berbanding terbalik dengan derajat *stiffness*.⁹

Dislipidemia sebagai faktor risiko kekakuan arteri

Dislipidemia merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya aterosklerosis. Yang dimaksud dengan dislipidemia disini adalah tingginya kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan rendahnya kadar HDL. Lipid dalam darah terutama terdiri dari kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas. Karena sifat lipid yang tidak larut dalam air maka tanpa berikatan dengan zat lain, lipid tidak dapat diangkut dalam darah. Agar bisa diangkut, dalam darah lipid berikatan dengan protein sebagai lipoprotein.^{1,14}

Lipoprotein terdiri atas apoportein kolesterol, trigliserid dan fosfolipid. Kolesterol LDL mengandung apo B-100, kolesterol-HDL mengandung apo A, Kompleks apoportein dan lipid plasma merupakan kompleks yang larut dalam air yang diikat dengan lipoprotein. Semua lipoprotein mengandung kolesterol yang paling banyak mengandung kolesterol adalah LDL. Pada orang normal sekitar 70% dari kolesterol plasma pada LDL dan 20 % pada HDL. Oleh karena semua lipoprotein mengandung kolesterol maka ada istilah kolesterol VLDL, IDL, LDL dan HDL.^{1,14}

Sebagian besar kolesterol plasma diangkut oleh tiga jenis lipoprotein yaitu VLDL, LDL dan HDL, sedangkan kolesterol total dalam plasma adalah jumlah kolesterol yang terdapat di dalam VLDL, LDL dan HDL. Kolesterol VLDL dan kolesterol LDL sudah bisa diterima oleh berbagai pihak terhadap perannya dalam proses aterogenesis, karena perannya dalam mengangkut kolesterol dari hati ke jaringan perifer, terutama ke dinding pembuluh darah di tunika intima.^{1,14}

Pengetahuan mengenai fungsi kolesterol-HDL sebagai faktor pencegah aterosklerosis baru berkembang dalam tahun-tahun terakhir ini. Sedikitnya ada 4 mekanisme yang berkaitan dengan sifat protektif terhadap terjadinya aterosklerosis dari kolesterol HDL, seperti: *reverse cholesterol transport*, kemampuan untuk mencegah teroksidasinya kolesterol LDL, mencegah adhesi monosit ke endotel dan kemampuan meningkatkan proses fibrinolisis.^{1,14}

Penelitian *Helsinki Heart Study* menggunakan fibrat sebagai pencegahan primer pada pria asimtomatik yang berlangsung selama setahun. Pada akhir penelitian kolesterol HDL meningkat 11% dan triglesirida menurun 35%. Ternyata mereka yang mendapat fibrat mempunyai risiko PJK lebih rendah 35% dibanding dengan merokok yang mendapat plasebo.¹⁴

Penelitian VA-HIT (*Veterans Affairs-HDL-Cholesterol Intervention Trial*) meneliti 2500 pria penyakit jantung koroner (PJK) dengan kadar kolesterol HDL < 40, kolesterol LDL < 140 dan triglesirida < 300 ug/dl, yang diterapi dengan gemfibrozil secara random untuk pencegahan sekunder. Terbukti dengan meningkatkan kolesterol HDL dapat mencegah fatal dan non fatal infark miokard serta menurunkan kematian akibat PJK sekitar 22%. Kedua penelitian dengan fibrat tersebut memperlihatkan peran kenaikan kolesterol HDL baik pada pencegahan primer maupun sekunder.^{1,14} Beberapa peneliti mendapatkan hubungan kolesterol serum sebagai faktor risiko aterosklerosis terhadap PWV, tapi beberapa peneliti tidak mendapatkan hubungan yang bermakna.³

Hubungan Dislipidemi dengan baPWV

Kekakuan arteri yang meningkat merupakan faktor risiko penting dan merupakan faktor risiko independen kematian akibat penyakit kardiovaskuler.⁷ Kekakuan arteri dapat diketahui secara tidak langsung dengan memeriksa PWV. Aterosklerosis yang berat pada aorta mengakibatkan *pulse wave velocity* (PWV) yang meningkat, karena perubahan sklerotik menyebabkan terjadinya *shear stress* pada aliran darah.¹³ Namun pada atherosclerosis pada pembuluh darah tepi pada ekstremitas bawah, beberapa penelitian menunjukkan hasil yang tidak konsisten, sklerosis yang terjadi menurunkan PWV yang dibuktikan dari peningkatan PWV setelah dilakukan angioplasti pada PAD. Hal ini kemungkinan disebabkan karena gelombang nadi menempuh jarak lebih panjang dalam

melalui kolateral-kolateral yang telah terjadi, meski mekanisme ini tidak sepenuhnya dimengerti, dan jarak ini berkurang setelah dilakukan koreksi dengan angioplasti.^{13,15-17}

Pada penelitian ini didapatkan baPWV lebih tinggi dari normal (normal <13 m/dtk), baik pada ekstremitas kanan, maupun ekstremitas kiri. Aterosklerosis yang terjadi menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan menimbulkan *shear stress* yang tinggi.¹³

Kadar lipid yang tinggi, kemungkinan akan meningkatkan viskositas darah. Pada penelitian ini, di mana baPWV makin tinggi didapatkan pada keadaan makin tinggi kadar kolesterol total. Kemungkinan viskositas darah ini banyak melibatkan faktor-faktor komponen darah yang lain seperti trombosit, fibrinogen, dan faktor-faktor lain yang tidak diteliti pada studi ini.^{7,13,16}

Penelitian Asmar R et al.¹⁸ mendapatkan tidak ada hubungan bermakna antara jenis kelamin, berat badan, merokok, gula darah kolesterol dan LDL kol dengan PWV. Sedangkan pada penelitian populasi Cina dan Jerman, gagal mendapatkan hubungan antara PWV dengan total kolesterol. Relf et al, London et al, Asmar et al menemukan hubungan negatif antara HDL kol dengan PWV, tapi hubungan tidak bermakna dengan total kolesterol.

KESIMPULAN DAN SARAN

Brachial-ankle pulse wave velocity berkorelasi positif dengan kadar kolesterol total. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah peran faktor risiko lainnya yang dapat menyebabkan perburukan kekakuan arteri.

DAFTAR RUJUKAN

1. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Brounwald E, Fauci A, Kasper D, Honser S, Longo

- D, Jamason S, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: Mc Grow Hill; 2001.p.1977-82
2. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology and therapy of arterial stiffess. *Am J Hypertens* 2004;13:34-8.
 3. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assesment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:554-66.
 4. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, Inaba M, Okuno Y, Miki T, et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:448-52.
 5. Belch JJF. Metabolic, endocrine and haemodynamic risk factors in the patient with peripheral arterial disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2002;4(suppl 2):S7-13.
 6. Heins K, Dormandy J, Jaeger K, Steffen C, Hiatt W. Transatlantic Conference on Clinical Trial Guidelines in Peripheral Arterial disease. *Circulation* 1999;100:e75-e81.
 7. Mahmud A, Feely J. effect of smoking on arteral siffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003;41:183-7.
 8. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary event in hypertensive patients. *Hypertension* 2002;39:10-15.
 9. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y, et al. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2003;26(2):437-40.
 10. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-9.
 11. William RH. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-21.
 12. Peter L, Paul MR, Attilio M. Inflammation and Atherosklerosis. *American Heart Association* 2002;105:1135-43.
 13. Yokoyama H, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Tanaka S, Koyama H, et al. Pulse wave velocity in lower-limb arteries among diabetic patients with peripheral arterial disease. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:253-8.
 14. Steven EN, Murat T, Paul S, Greg B, Peter G, Robert AV, Bruce B, Anthony ND. Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progrssion of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071-80.
 15. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic vascular disease conference, writing group III: pathophysiology. *Circulation* 2004;109:2617-25.
 16. Newman A, Shemanski L, Manalio T, Cusmhman M, Maurice M, Polak J, Powe N, David S. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. *Arterioscler Tromb Vase Biol* 1999;19:538-45.
 17. Willett W, Hennekens CH, Castelli W, Rosner B, Evans D, Taylor J, Kass EH. Effects of cigarette smoking on fasting triglyceride, total cholesterol, and hdl – cholesterol in women. *Am Heart J* 1983;105:417-20.
 18. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. *Hypertension* 1995;26:485-490.