



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
σε συνεργασία με το
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

<<Η συμβολή της πάχυνσης του :έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας και της κοινής μηριαίας αρτηρίας στον καθορισμό του καρδιαγγειακού κίνδυνου>>

υπό

του ΧΡΗΣΤΟΥ Κ. ΝΙΚΟΠΟΥΛΟΥ

ειδικού καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των αγγειακών παθήσεων»

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2016

Πίνακας Περιεχομένων	Σελ.1
Ευχαριστίες.....	Σελ.2
Περίληψη.....	Σελ.3
Abstract.....	Σελ.4
Εισαγωγή.....	Σελ.5
Ιστορική αναδρομή.....	Σελ.6
Πλεονεκτήματα της μέτρησης του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα.....	Σελ.6
Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα, οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου, και οι άλλοι δείκτες της αθηρωματικής νόσου.....	Σελ.6
Πως πρέπει να μετριέται το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα.....	Σελ.6
Μέθοδοι.....	Σελ.8
Αποτελέσματα.....	Σελ.10
Συζήτηση.....	Σελ.17
Συμπερασματα.....	Σελ.20
Πίνακας ακρωνύμων.....	Σελ.21
Βιβλιογραφία.....	Σελ.21

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στα πλαίσια της διεκπεραίωσης της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους συναδέλφους αγγειοχειρουργούς: Καθηγητή κ. Γιαννούκα Αθανάσιο, κ.Αντωνίου Γεώργιο, κ. Ρούσσα Νικόλαο και κ.Σπανό Κωνσταντίνο για τις συμβουλές και την αρωγή τους κατά την εκπόνηση της εργασίας μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα παιδιά μου Κωνσταντίνο και Ηρακλή για την ανοχή που μου έδειξαν τις ώρες του θερινού συγγραφικού μου έργου.

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης: Είναι γνωστό ότι η χρονική πορεία της αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου είναι μεγάλη σε υγιή ασυμπτωματικά άτομα, πριν την πρώτη κλινική εκδήλωση της. Δεδομένης της μερικής ανεπαρκείας των χρησιμοποιούμενων έως σήμερα αλγορίθμων όπως το FRS για σωστή πρόγνωση, η χρησιμοποίηση ενός εναλλακτικού βιοδείκτη όπως το CCA-IMT και το CF-IMT είναι ιδιαίτερα ελκυστική και αποτελεί αναγκαιότητα στην καθημερινή ιατρική πρακτική που εστιάζει στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, στην πρώτη δηλαδή αίτια θανάτου παγκοσμίως. Στην παρούσα μελέτη έγινε μια συστηματική ανασκόπηση των υπαρχόντων έως και σήμερα προοπτικών μελετών.

Μέθοδος και αποτελέσματα: Έγινε μια ηλεκτρονική έρευνα της βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας βάσεις δεδομένων όπως οι MEDLINE ,EMBASE και Cochrane Central Register of Controlled trials. Όλα τα σχετικά άρθρα προτάθηκαν από την μηχανή αναζήτησης Pub Med και χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά όπως :carotid intima media thickness, cardiovascular risk ,cardiovascular mortality, femoral intima media thickness. Σε ότι αφορά στο CIMT χρησιμοποιήθηκαν 20 άρθρα προοπτικών μελετών ενώ για το FIMT 8 άρθρα .Ελήφθησαν υπ'οψιν και τρεις προγενέστερες ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις. Απο το σύνολο των μελετών προκύπτει ότι το CIMT είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδειο, αιφνίδιος καρδιαγγειακός θάνατος)αλλά ο συνυπολογισμός του με τους ήδη χρησιμοποιημένους αλγορίθμους δεν βελτιώνει στατιστικώς σημαντικά την προγνωστική τους ικανότητα για τον ασυμπτωματικό πληθυσμό. Σε ότι αφορά το FIMT μια προοπτική μελέτη απέδειξε συσχέτιση αυτού με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την επαναγγείωση, ενώ από τις υπόλοιπες προέκυψε σαφής συσχέτιση του FIMT με το FRS ,καθώς και συσχέτιση με την έκταση και την βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου.

Συμπεράσματα: Η μέτρηση με B-Mode υπερηχογραφική τεχνική του CIMT είναι αξιόπιστος και αναπαραγώγιμος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας που όμως δεν προσθέτει μεγαλύτερη προγνωστική αξία στους προϋπάρχοντες αλγορίθμους .Για την μέτρηση του FIMT η μια μόνο προοπτική μελέτη κάνει πολύ πρόωμη οποιαδήποτε τοποθέτηση μας για την αξία του ως προγνωστικού δείκτη.Ομως η διαπιστωμένη από μελέτες πρωιμότερη και μεγαλύτερη παρουσία αθηρωμάτων πλακών σε αυτή συγκριτικά με την καρωτίδα είναι πρόκληση για μελλοντική ερευνά με αντικείμενο το FIMT.

Abstract

Summary

Aim of the study: It is known that the time course of atherosclerotic cardiovascular disease is long time in healthy asymptomatic individuals before the first clinical manifestation. Given the partial failure of the applied algorithms to date such as the FRS to right prognosis the use of an alternative biomarker such as CCA-IMT and the CF-IMT is particularly attractive and is a necessary in everyday medical practice that focuses on the prevention of cardiovascular events that is the first cause for death worldwide. The present study was a systematic review of existing prospective studies to date.

Method and results: There was an online survey of the bibliography using databases such as MEDLINE, EMVASE and Cochrane Central Register of Controlled trials. All related articles were proposed by the search engine Pub Med and keywords used as: carotid intima media thickness, cardiovascular risk, cardiovascular mortality, femoral intima media thickness. Concerning CIMT there were used in 20 articles of prospective studies as well as 8 article for FIMT. We have took 3 previous reviews and metanalysis in to account. From all the studies it is interred that CIMT is an independent predictor of cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, sudden cardiovascular death) but the inclusion of the already Used algorithms does not improve significantly and statistically the predictive capability for the symptomatic population. Regarding the FIMT a prospective study showed that correlation with myocardial infarction and revascularization, while the rest provide a clear correlation of FIMT with FRS, and correlation with the extent and severity of coronary artery disease.

Conclusions: The measurement of B-Mode ultrasound technique CIMT is reliable and reproducible predictor biomarker of cardiovascular morbidity and mortality but it does not adds greater predictive value for pre-existing algorithms. For the measurement of FIMT the only one prospective study makes us too premature for its value as a prognostic marker. However the evident from studies, preexisting and larges plaques compared to carotid is a challenge for future studies.

Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος αναγνωρίζεται ως η πρώτη παγκοσμίως αιτία θνητότητας [1, 2]. Η αθηρωμάτωση των αρτηριών ξεκινά σε μικρή ηλικία και έχει προϊούσα πορεία. Οι αθηρωματικές πλάκες δεν προκαλούν συμπτώματα στα αρχικά στάδια της νόσου, όμως η πρώτη κλινική τους εκδήλωση με την ρήξη της πλάκας μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφικά καρδιαγγειακά συμβλήματα [3].

Σε αντίθεση με πρόσφατες προόδους στη θεραπευτική στρατηγική, η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου αναμένεται να αυξάνει εξαιτίας της αύξησης του μέσου όρου επιβίωσης του ανθρώπου [4].

Αν επίσης λάβει κανείς υπ' όψιν του το υψηλό κόστος της νόσου λόγω της χρόνιας φύσης της, τότε η ανάπτυξη ενός πλάνου πρόληψης αποτελεί πλέον κοινωνική αναγκαιότητα στην πολιτική της υγείας.

Αλγόριθμοι όπως το Framingham Risk Score (FHS) και το European Systematic Coronary Risk Evaluation που στηρίζονται στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, χρησιμοποιούνται αρκετά χρόνια, με μέτρια όμως ευαισθησία και ειδικότητα για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβλήματα [5]. Συγκεκριμένα, άτομα εκτεθειμένα σε πολλούς παράγοντες κινδύνου δεν αναπτύσσουν πάντα καρδιαγγειακά συμβαματα ,που όμως έχουν παρατηρηθεί σε άτομα χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου. Δεδομένα από την Framingham Heart study με 26 χρόνια παρακολούθησης ,αποκαλύπτουν πως υπάρχει σημαντική επικάλυψη στους παράγοντες κινδύνου ανάμεσα σε εμφραγματίες και μη εμφραγματίες. Για παράδειγμα τα επίπεδα της χοληστερόλης ήταν ίδια στο 80% εμφραγματιών και μη εμφραγματιών.[48]Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη με 232.000 ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με στεφανιαία νόσο, τα επίπεδα της LDL ήταν <130mg/dl στο 70% των ασθενών, ενώ στους μισούς από αυτούς η HDL ήταν >40 mg/dl.[49]Με βάση τα προβλήματα αυτά είναι λοιπόν εύλογη η αναγκαιότητα για την ανάπτυξη άλλων παραμέτρων εκτίμησης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης ιδίως στα άτομα μέσου καρδιαγγειακού κινδύνου διαφορετικής φιλοσοφίας και ανεξάρτητοι από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου και πιθανή συμπληρωματικότητα με τους αλγορίθμους που στηρίζονται σε αυτούς. Σημαντικές μελέτες έχουν δείξει πως η εκτίμηση της υποκλινικής αθηρωμάτωσης με μετρήσεις παραμέτρων όπως το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών, ο σφυροβραχιόνιος δείκτης και το score ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών, πιθανώς αυξάνουν την προγνωστική μας ικανότητα πέρα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, και τους αλγορίθμους που προαναφέρθηκαν [6, 7, 8, 9]. Οι προαναφερθέντες δείκτες έχουν ανατομικολειτουργικό χαρακτήρα και υπόσταση, και χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως.

Ανάμεσά τους, πολλοί ερευνητές και κλινικοί ιατροί χρησιμοποιούν το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα για την εκτίμηση της υποκλινικής αθηρωμάτωσης και την πρόβλεψη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο όμως το ACC/AHA στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες δίνει ένδειξη Πα στην μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε

ασυμπτωματικά άτομα ενδιάμεσου κινδύνου.[50] Προσφάτως, η εξέταση των αθηρωματικών αλλοιώσεων και το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών μηριαίων αρτηριών φαίνεται ότι συσχετίζεται με την υποκλινική αθηρωμάτωση [51] όπως επίσης με το score ασβεστίου των στεφανιαίων αγγείων (CACs)[52] και ότι είναι ανεξάρτητο προγνωστικό κριτήριο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβατών.[53-56] Για αυτό υπάρχει τελευταία αυξημένο ενδιαφέρον για την υπερηχογραφική εξέταση των μηριαίων αρτηριών αν και δεν έχουν διατυπωθεί ακόμα κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση τους.

Ιστορική αναδρομή

Το 1986, οι Pignoli et al. δημοσίευσαν τα πρώτα in vitro αποτελέσματα μελέτης που ερεύνησε το πάχος του αρτηριακού τοιχώματος με την υπερηχογραφική τεχνική B-Mode πραγματικού χρόνου. Σε αυτή την αρχική μελέτη, η απόσταση μεταξύ δύο παράλληλων ηχογενών γραμμών του αρτηριακού τοιχώματος συσχετίστηκε με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα σε ανατομικά παρασκευάσματα [10]. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η τεχνική B-Mode των υπερήχων αντιπροσωπεύει ένα χρήσιμο εργαλείο για τη μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα στον άνθρωπο in vivo. Επιπροσθέτως, οι Persson et al. απέδειξαν με in vivo μελέτη πως η μέτρηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα με B-Mode υπερηχογραφική τεχνική χαρακτηρίζεται από υψηλή αναπαραγωγιμότητα του αποτελέσματος της μεθόδου [11]. Έκτοτε έως και σήμερα έχουν γίνει πολυάριθμες μελέτες προοπτικές και μεταanalύσεις αυτών προκειμένου να καθοριστεί ο ρόλος και η αξία του συγκεκριμένου δείκτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης με το σκεπτικό της έναρξης ή όχι θεραπευτικών παρεμβάσεων πρώιμα κάτι που έχει μεγάλο ενδιαφέρον και για την πολιτική της πρόληψης μιας χώρας.

Πλεονεκτήματα της μέτρησης του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα

Εκτός της αναπαραγωγιμότητας του αποτελέσματος, η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα έχει και άλλα πλεονεκτήματα σε ό,τι αφορά τη διαχρονική παρακολούθηση της αθηρωμάτωσης. Συγκεκριμένα, εφαρμόζεται χωρίς παρενέργειες για τον εξεταζόμενο και χωρίς έκθεσή του σε ακτινοβολία. Το κόστος της εξέτασης είναι, επίσης, σχετικά χαμηλό. Επιπλέον, η μέθοδος μέτρησης χαρακτηρίζεται από αξιοπιστία του αποτελέσματος λόγω της συμφωνίας της υπερηχογραφικής και της ανατομικής μέτρησης [10].

Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα, οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου, και οι άλλοι δείκτες της αθηρωματικής νόσου

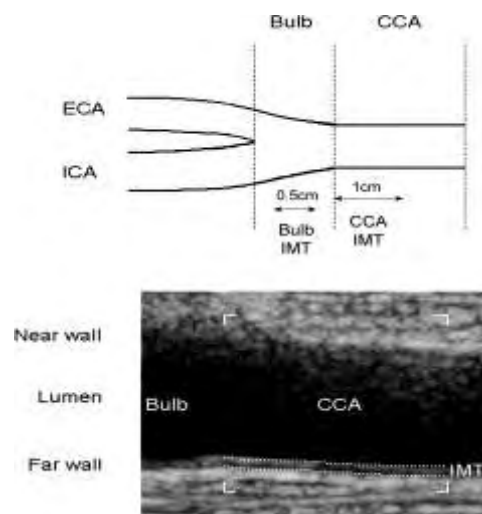
Πολλές έως σήμερα μελέτες έχουν αποδείξει σημαντική συσχέτιση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού

κινδύνου. Κυριότεροι από αυτούς είναι η ηλικία [11], η υπέρταση [12], ο σακχαρώδης διαβήτης [13], η υπερλιπιδαιμία [11], και το κάπνισμα [14]. Νεώτεροι παράγοντες κινδύνου όπως η λιποπρωτεΐνη (α) [15], η ομοκυστεΐνη [16], και η CRP [17], επίσης φαίνεται να σχετίζονται με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα. Αυτή η συσχέτιση αποτελεί και τη βάση για την υπόθεση, ότι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα μπορεί να αποτελέσει πιθανώς έναν εναλλακτικό αντικαταστάτη δείκτη του καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτό εξηγεί και το μεγάλο ενδιαφέρον καθώς και τον μεγάλο αριθμό των σχετικών μελετών. Αξίζει επίσης να αναφερθεί η συσχέτιση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα, όπως αυτό μετρείται υπερηχογραφικά με B-Mode, με την ποσοτικοποίηση της παρουσίας ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία, όπως αυτή μετρείται με την αξονική τομογραφία [18]. Άλλωστε, το ότι η αθηρωματική νόσος είναι μία συστηματική νόσος είναι κάτι που υποστηρίζεται επαρκώς [19], και απαντά στη θεωρητική ένσταση του ότι η κοινή καρωτίδα, όπως και η κοινή μηριαία αρτηρία δεν είναι στεφανιαίο ή εγκεφαλικό αγγείο. Επίσης σε πρόσφατη μελέτη των P. Yearly et al [58] εξετάστηκε η συσχέτιση του CIMT της κοινής καρωτίδας και της κοινής μηριαίας αρτηρίας με όλους τους κλασικούς παράγοντες κίνδυνου και αποδείχτηκε ισχυρότερη συσχέτιση της κοινής μηριαίας αρτηρίας συγκριτικά με την κοινή καρωτίδα.

Πως πρέπει να μετρείται το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα

Το 2008, η ASE δημοσίευσε ένα consensus statement σχετικά με το πρωτόκολλο μέτρησης του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα [20]. Σύμφωνα με αυτό, μετρήσεις πρέπει να γίνονται και στις δύο καρωτίδες, οι εικόνες πρέπει να λαμβάνονται από το απομακρυσμένο τοίχωμα στο τελικό 1 cm της κοινής καρωτίδας σε 3 διαφορετικές γωνίες πρόσπτωσης της δέσμης των υπερήχων και σε στιγμιότυπο σύγχρονο με το R του ΗΚΓ. Τελικά, λαμβάνεται ο μέσος όρος του μέσου όρου των δύο καρωτίδων.

Η ASE συνιστά ετησίως την εφαρμογή του προαναφερθέντος πρωτοκόλλου σε συνδυασμό με τα νεότερα υπολογιστικά προγράμματα ημιαυτόματης μέτρησης, κάτι που υποστηρίζεται και από πρόσφατο consensus statement από την European Stroke Conference [21].



Μέθοδος

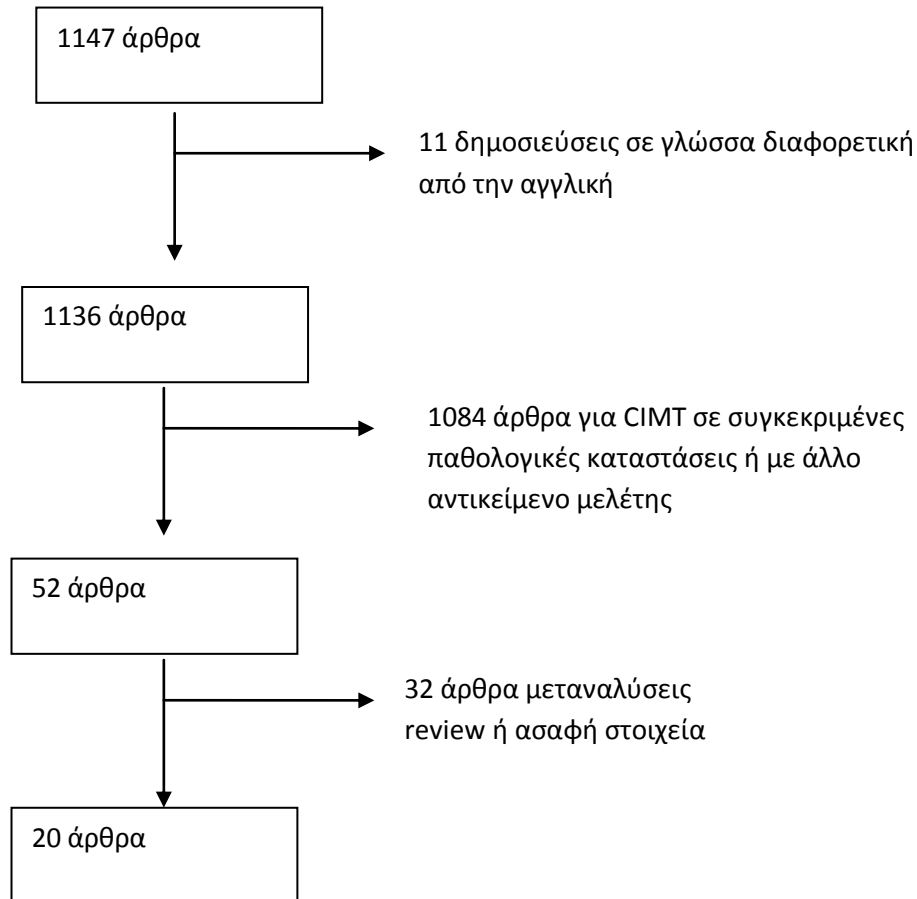
Έγινε μία ηλεκτρονική έρευνα της βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας βάσεις δεδομένων όπως οι MEDLINE (πάροχος PubMed), EMBASE (πάροχος Ovid), και Cochrane Central Register of Controlled Trials (από το 1986 έως το 2016). Όλα τα σχετικά άρθρα προτάθηκαν από τη μηχανή αναζήτησης PubMed, και οι ανασκοπήσεις σε αυτό το πεδίο διερευνήθηκαν περαιτέρω για επιπλέον σχετικά άρθρα. Έγινε μία περαιτέρω έρευνα που συμπεριελάμβανε έναν δικό μας μη αυτόματο έλεγχο των βιβλιογραφικών λιστών των επιλεγμένων άρθρων που ταυτοποιήθηκαν μέσω της ηλεκτρονικής έρευνας. Τα Αγγλικά ήταν η μοναδική γλώσσα των άρθρων που επιλέχθηκαν για να εξεταστούν. Για την ταυτοποίηση σχετικών μελετών, συνδυάστηκαν οι ακόλουθοι όροι αναζήτησης: στο λεξιλόγιο Medical Subject Headings (MeSH), με λέξεις-κλειδιά όπως << (intima media thickness[Title]) AND ((cardiovascular risk[Title/Abstract]) OR (cardiovascular mortality[Title/Abstract]) OR (cardiovascular disease[Title/Abstract]))>>. για την έρευνα που αφορά την κοινή καρωτίδα ενώ χρησιμοποιήθηκαν οι όροι << femoral artery –intima media thickness –cardiovascular mortality>> για την έρευνα που αφορά την κοινή μηριαία αρτηρία. Μία πρωταρχική επιλογή των σχετικών μελετών βασίστηκε στον τίτλο και την εισαγωγή, ενώ μία δευτερογενής επιλογή έγινε σύμφωνα με το πλήρες κείμενο των δημοσιεύσεων.

Οι εισαγωγές και οι τίτλοι από όλα τα άρθρα που ταυτοποιήθηκαν στην αρχική έρευνα ελέγχθηκαν ανεξάρτητα από 2 συγγραφείς (Κ.Σπανός –Χ.Νικόπουλος) και οποιεσδήποτε ασυμφωνίες επιλύθηκαν κατά γενική συναίνεση με συζήτηση με τον κ. Ρούσα Νικόλαο. Οι επιλεγμένες πλήρεις παραθέσεις εξετάστηκαν συνακολούθως για να διαπιστωθεί εάν πληρούν τα κριτήρια επιλογής. Για να αποφευχθεί να συμπεριληφθούν διπλές δημοσιεύσεις των ίδιων δεδομένων, τα δεδομένα εξετάστηκαν για ομοιότητες (π.χ., ίδιες ημερομηνίες αρχής και τέλους), και εάν κρινόταν απαραίτητο, υπήρχε επικοινωνία με τους συγγραφείς για διασαφήσεις.

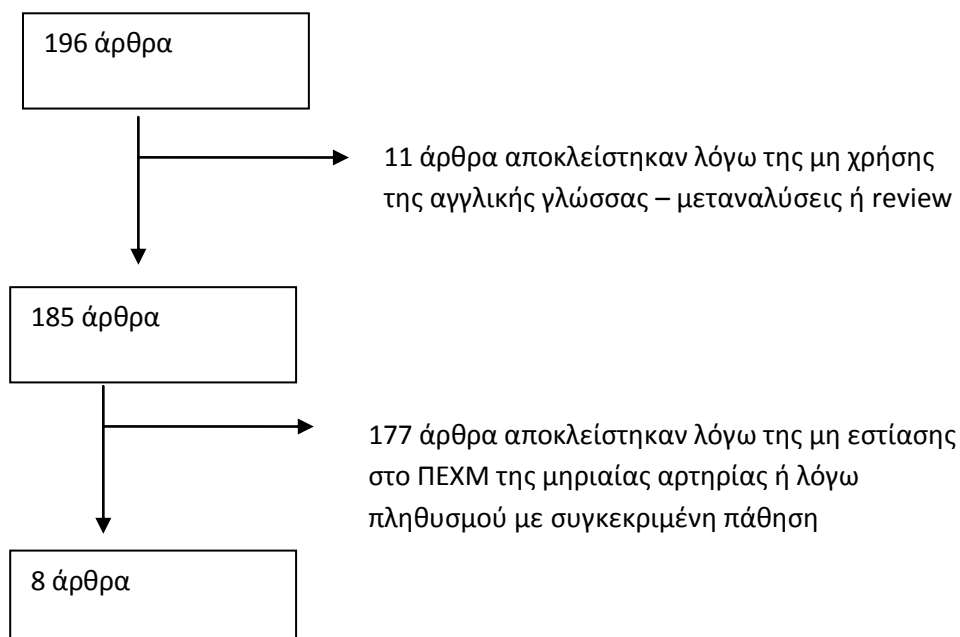
Έγινε ένα αρχείο τυποποιημένης εξαγωγής δεδομένων Microsoft Excel και 2 συγγραφείς ανεξάρτητα εξήγαγαν τα δεδομένα – οποιεσδήποτε ασυμφωνίες καταγράφονταν και επιλύονταν με τη συζήτηση. Τα δεδομένα ανακτήθηκαν μόνο από το κείμενο και τους πίνακες και δεν έγινε καμία προσπάθεια λήψης απολεσθέντων δεδομένων από τους συγγραφείς. Το πρωτόκολλο συστηματικής ανασκόπησης, η διαδικασία επιλογής, και η αναφορά βασίστηκαν στο 2009 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Λόγω της ετερογένειας στα δεδομένα και τις εκβάσεις σε όλες τις μελέτες, δε θεωρήθηκε κατάλληλο να διεξαχθεί μία μετα-ανάλυση των δεδομένων και δεν μπορούσαν να γίνουν αναλύσεις των επίσημων υπο-ομάδων. Οι συμπεριλαμβανόμενοι στις μελέτες ανάλυσης αξιολογήθηκαν για αρκετά σφάλματα κλειδιά, όπως σφάλμα επιλογής, σφάλμα απόδοσης, σφάλμα ανίχνευσης, σφάλμα αποχώρησης, και σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς.

Βιβλιογραφική έρευνα μελετών για το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας



Βιβλιογραφική διερεύνηση μελετών για το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής μηριαίας αρτηρίας



Αποτελέσματα

Εντοπίσαμε από τον βιβλιογραφικό έλεγχο 20 προοπτικές μελέτες με δείγμα που αφορούσε στον γενικό πληθυσμό και το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων. Ο Πίνακας 1 απεικονίζει μια συνολική θεώρηση των μελετών αυτών. Οι παράμετροι που εξετάζονται για κάθε μελέτη είναι: το μέγεθος του δείγματος, η αναλογία ανδρών-γυναικών, η ηλικία, η χρονική διάρκεια της παρακολούθησης, τα τμήματα των καρωτίδων που εξετάστηκαν, η συνεκτίμηση αθηρωματικών πλακών ή όχι, τα τελικά σημεία και το αποτέλεσμα της κάθε μελέτης.

Το πρώτο που μπορεί κανείς να παρατηρήσει είναι η ετερογένεια με την οποία μετρήθηκε το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα. Πιο συγκεκριμένα: σε κάποιες από αυτές οι μετρήσεις ήταν ετερόπλευρες, ενώ στις περισσότερες αμφοτερόπλευρες. Κάποιες από αυτές εστίασαν στην μέτρηση μόνο ενός τμήματος των καρωτίδων [22] ενώ άλλες σε περισσότερα [23, 24, 25]. Επίσης, οι μελέτες διαφέρουν στην απεικόνιση και μέτρηση του οπισθίου τοιχώματος μόνο [26, 27, 28, 29, 22, 30, 31] ή και των δύο τοιχωμάτων [32, 25, 24, 33, 34, 35, 36]. Διαφορετικός επίσης είναι και ο τρόπος υπολογισμού της τιμής του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων στις μελέτες. Άλλες υπολόγιζαν τον μέσο όρο ή την μέγιστη τιμή μιας μέτρησης αμφοτερόπλευρα, άλλες τον μέσο όρο, του μέσου όρου περισσότερων μετρήσεων ή τον μέσο όρο των μεγίστων τιμών. Άλλη διαφοροποίηση μεταξύ των μελετών αφορά τον αριθμό των διαφορετικών λήψεων προκειμένου η απεικόνιση να είναι πληρέστερη δεδομένης της τρισδιάστατης φύσης των αγγείων, καθώς και την φάση του καρδιακού κύκλου στην οποία έγινε η μέτρηση.

Σημαντική επίσης είναι και η ετερογένεια στους πληθυσμούς των μελετών σε ότι αφορά την ηλικία που κυμαίνεται από 16 έως 85 στην Charlottesville study [34] ενώ στην CHS [25] ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα $72,6 \pm 5,5$ έτη. Η μεγαλύτερη ηλικία, 90 έτη, υπήρχε στη μελέτη CHS [27]. Τέλος, σε ότι αφορά τον σχολιασμό της ετερογένειας των μελετών θα πρέπει να επισημάνουμε ότι σε άλλες μελέτες συμπεριελήφθησαν και αθηρωματικές πλάκες – με διαφορετική ποσοτική θεώρηση της πλάκας – και σε άλλες όχι.

Από όλες τις μελέτες του Πίνακα 1 προκύπτει σταθερά ότι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη καρδιακών συμβαμάτων και δικαιολογείται έτσι η άποψη πως είναι ένας αξιόπιστος δείκτης πρόωμης αθηρωμάτωσης με κλινική αξία.

Η Ischemic Heart Disease ήταν η πρώτη μελέτη που απέδειξε συσχέτιση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας και μελλοντικών στεφανιαίων επεισοδίων. Στην μελέτη αυτή για κάθε αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα κατά 0,1 mm υπήρχε αυξημένος κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 11% [32].

Στη συνέχεια και έως και σήμερα πολλές μεγάλες προοπτικές κλινικές μελέτες σε πληθυσμό και διάρκεια παρακολούθησης όπως η ARIC [26], η CHS [25], η CAPS [27], η Rotterdam study [24], η Tromso study [36], η MESA [29], και η Three city study [37] όλες έδειξαν ότι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας μπορεί να

χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στο ίδιο εύρημα οδηγήθηκαν και οι υπόλοιπες μικρότερες μελέτες του Πίνακα 1.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν 6 μελέτες στις οποίες εξετάστηκε η προγνωστική αξία του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα επιπρόσθετα στο FRS. Πιο συγκεκριμένα, στην Rotterdam study φάνηκε ότι η προγνωστική αξία των μετρήσεων του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα ήταν ανεξάρτητη από ένα ευρύ φάσμα των κλασικών παραγόντων κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Στη μελέτη MESA το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας δεν προέβλεψε καλύτερα τον κίνδυνο τόσο για AEE όσο και για EM όταν συνεκτιμήθηκε μαζί με το FRS (AUC 0,78 για CIMT+ Παράγοντες Κινδύνου έναντι AUC 0,77 για παράγοντες κινδύνου μόνο).

Στη μελέτη CHS [38] η προσθήκη του CIMT βελτίωσε την ικανότητα των μοντέλων του Framingham score να διακρίνουν περιπτώσεις AEE και καρδιαγγειακής νόσου (NRI = 0,062, $p=0,075$ και NRI = 0,027, $p<0,001$ αντίστοιχα). Και για τις δύο περιπτώσεις, το NRI εξαρτήθηκε από την προς τα κάτω ταξινόμηση των ατόμων χωρίς συμβάματα.

Στη μελέτη Framingham Offspring το CIMT της κοινής καρωτίδας και το PEMX της έσω καρωτίδας προέβλεψαν τα τελικά σημεία όμως μόνο το CIMT της έσω καρωτίδας βελτίωσε σημαντικά την επαναταξινόμηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (NRI 5,8%) για καρδιαγγειακά συμβάματα για το CIMT της έσω καρωτίδας και NRI 0,4% για το PEMX της κοινής καρωτίδας.

Στη μελέτη ARIC [39] εξετάζοντας την AUC η προσθήκη του CIMT της κοινής καρωτίδας βελτίωσε την AUC σημαντικά στους άντρες όχι όμως και στις γυναίκες.

Βελτίωση της προγνωστικής αξίας του CIMT της κοινής καρωτίδας ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου παρατηρήθηκε και στη μελέτη MDCS.

Στην πιο πρόσφατη IMPROVE study με 3.703 άτομα (μέση ηλικία 64,4 έτη) οι μετρήσεις του PEMX της κοινής καρωτίδας όπως και του πάχους του έσω χιτώνα μόνο (ICCAD) σχετίζονται με NRI από 3-12% επιπλέον του FRS.

Το 2008, οι Pencina et al. [40] αμφισβήτησαν την χρήση μόνο των AUC, ROC ή της C-στατιστικής μεθόδου, αφού η προσθήκη ενός νέου βιοδείκτη στα προϋπάρχοντα μοντέλα πρόγνωσης θα οδηγούσε μόνο σε μικρή αύξηση ή μείωση της προβλεπτικής τους ικανότητας.

Για το λόγο αυτό, στα πλαίσια της πρόγνωσης του κινδύνου, η αναλογία των ασθενών που επαναταξινομούνται σωστά φαίνεται να είναι πιο χρήσιμη. Ο NRI ως δείκτης της σωστής επαναταξινόμησης φαίνεται πιο ελκυστικός. Στον Πίνακα 2 απεικονίζονται 5 μελέτες από τις οποίες οι 4 δίνουν αποτελέσματα για το NRI.

Πίνακας 1

Προοπτικές μελέτες του CIMT ως προγνωστικού δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Έτος δημοσίευσης	Μελέτη (Αριθμός Βιβλιογραφίας)	Μέγεθος Δείγματος-Αριθμός (% Γυναίκες)	Ηλικία Συμμετεχόντων (έτη)	Χρόνος Παρακολούθησης	Υπερηχογραφικοί παράμετροι Καρωτίδων	Αθηρωματική Πλάκα	Τελικά σημεία	CIMT, RR (95% CI)
1991	KIHD (25)	1,257 (0)	42–60 έτη	1 μήνας έως 2.5 έτη	CCA-IMT, μέσος όρος μεγίστου IMT, εγγύς και περιφερικό τοίχωμα, αμφοτερόπλευρα	Δεν περιλαμβάνεται εστιακή αθηρωματική πλάκα	AMI	CCA-IMT αύξηση, 0.1 mm; RR: 2.14 (1.08–4.26)
1997	ARIC (17)	12,841 (57)	45–64 έτη	Μέσος όρος παρακολούθησης, 15.1 έτη	Μέσος όρος σε περιφερικό τοίχωμα IMT σε 6 θέσεις (CCA, βολβός, ICA, αμφοτερόπλευρα)	Περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	MI, CV θάνατος	IMT \geq 1.0 mm: γυναίκες: HR: 5.07 (3.08–8.36); άντρες: 1.85 (1.28–2.69)
2001	APSIS (100)	558 (33)	60 \pm 7 έτη	Διάμεσος, 3.0 έτη	Μέγιστο σε δεξί CCA-IMT, περιφερικό τοίχωμα	Δεν προσδιορίζεται	CV θάνατος, MI, επαναγγείωση	IMT >1.02 mm; RR: 0.78 (0.36–1.70) για CV θάνατο ή MI; RR: 1.07 (0.56–2.04) για επαναγγείωση
2004	Rotterdam Study (15)	6,389 (61.9)	69.3 \pm 9.2 έτη	7–10 έτη	Μέσος όρος μεγίστου CCA-IMT από εγγύς και περιφερικό τοίχωμα, αμφοτερόπλευρα	Δεν προσδιορίζεται	MI	RR: 1.95 (1.19–3.19)

2005	MDCS (28)	5,163 (59)	46–68 έτη	Διάμεσος, 7 έτη	Μέσος όρος σε περιφερικό τοίχωμα δεξί περιφερικό CCA	Περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	MI, CV θάνατος	RR για το υψηλότερο τριτημόριο: 1.50 (0.81–2.59)
2005	LILAC (96)	298 (60)	Μέσος όρος, 79.6 έτη	Μέσος όρος, 1,152 ημέρες	Μέσος όρος CCA αμφοτερόπλευρα, εγγύς και περιφερικό τοίχωμα	Δεν προσδιορίζεται	All-cause mortality/συνολική θνησιμότητα	Για 0.3-mm αύξηση στο αριστερό IMT, RR: 1.65 (1.08–2.5); δεξιό IMT, RR: 3.3 (1.4–7.7)
2006	CAPS (95)	5,056 (51)	19–90 έτη	Μέσος όρος παρακολούθησης, 4.2 έτη	Μέσος όρος σε περιφερικό τοίχωμα IMT αμφοτερόπλευρα στα CCA, καρωτιδικό BIF, ICA βολβό	Δεν προσδιορίζεται	MI, AEE, θάνατος	RR για 1 SD: RR 1.17 (1.08–1.26) για CCA-IMT; RR 1.14 (1.05–1.24), για καρωτιδικό βολβό-IMT; RR 1.09 (1.01–1.18) για ICA-IMT.
2006	Charlotteville study (42)	727 (45)	16–85 έτη	Μέσος όρος, 4.78 έτη	Μέσος όρος σε CCA-IMT, βολβό-IMT, ICA-IMT, εγγύς και περιφερικό τοίχωμα, αμφοτερόπλευρα	Περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	MI, επαναγγείωση, AEE, TIA	OR για το υψηλότερο τεταρτημόριο από τον καρωτιδικό βολβό-IMT: 5.8 (1.3–26.6)
2007	CHS (16)	5,020 (60)	72.6 ± 5.5 έτη	5 ημέρες έως 12 έτη (διάμεσος, 11 έτη)	CCA και ICA-IMT, μέσος όρος μεγίστου IMT, εγγύς και περιφερικό τοίχωμα, αμφοτερόπλευρα	Περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	MI, AEE, CV θάνατος, all-cause mortality/συνολική θνησιμότητα	Υψηλότερο τριτημόριο: RR: 1.84 (1.54–2.20)

2007	The Edinburgh Artery Study (13)	1,007 (51.7)	Μέσος όρος, 69.4 έτη	12 έτη	Μέγιστο σε περιφερικό τοίχωμα CCA-IMT, αμφοτερόπλευρα	Δεν προσδιορίζεται	MI, AEE, στηθάγχη, claudication / χωλότητα	IMT \geq 0.9 mm, OR: 1.59 (1.07–2.37)
2007	OSACA2 (98)	574 (45.2)	65.3 \pm 9.5 έτη	Μέσος όρος, 2.6 έτη	Μέσος όρος σε μέγιστο CCA-IMT, BIF-IMT, ICA-IMT, εγγύς και περιφερικά, αμφοτερόπλευρα	Περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	MI, CABG, αγγειοπλαστική, PAD, AEE	Για 1-SD αύξηση, RR: 1.57 (1.11–2.20)
2007	Tromso Study (54)	6,226 (44)	25–84 έτη	6 έτη	Μέσος όρος σε εγγύς και περιφερικό τοίχωμα δεξιά CCA-IMT, και περιφερικό τοίχωμα του βολβού	Περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	MI	Υψηλότερο τεταρτημύριο όριο IMT, 1.73 (0.98–3.06) σε άντρες και 2.86 (1.07–7.65) σε γυναίκες
2008	CCCC (99)	2,190 (55)	\geq 35 έτη	Διάμεσος, 10.5 έτη	Μέγιστο CCA-IMT, περιφερικό τοίχωμα, αμφοτερόπλευρα	Δεν περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	MI, CV θάνατος, PCI, CABG	RR: 1 SD; 1.38 (1.12–1.70)
2009	Cournot et al. (101)	2,561 (38.2)	51.6 \pm 10.5 έτη	2–10 έτη	CCA-IMT, ICA-IMT αμφοτερόπλευρα	Δεν περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	CV θάνατος, MI, στηθάγχη	IMT $>$ 0.63 mm; HR: 2.26 (1.35–3.79)
2011	Three-City Study (52)	5,895 (62.9)	65–85 έτη	Διάμεσος, 5.4 έτη	Μέσος όρος σε CCA-IMT αμφοτερόπλευρα, εγγύς και περιφερικό τοίχωμα	Δεν περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	MI, στηθάγχη, CV θάνατος, επαναγγείωση	HR για πέμπτο πεμπτημύριο όριο: 0.8 (0.5–1.2)

2011	Framingham Offspring Study (84)	2,965 (55.3)	58 ± 10 έτη	Μέσος όρος, 7.2 έτη	Μέσος όρος σε CCA-IMT, ή μέγιστο CCA-IMT, μέγιστο ICA-IMT, αμφοτερόπλευρα	Δεν περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	MI, στηθάγχη, CV θάνατος, AEE, claudication / χωλότητα, καρδιακή ανεπάρκεια	HR για 1-SD μέσος όρος CCA-IMT: 1.13 (1.02–1.24); HR για 1-SD μέγιστο CCA-IMT: 1.21 (1.13–1.29); HR για 1-SD μέγιστο ICA-IMT: 1.21 (1.13–1.29)
2011	FATE (97)	1,574 (0)	49.4 ± 9.9 έτη	Μέσος όρος, 7.2 έτη	Δεξιά CCA-IMT	Δεν περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	CV θάνατος, επαναγγειώση, MI, στηθάγχη, AEE	HR: 1.45 (1.15–1.83)
2011	PRC-USA	1733 (64)	43-79	5 έτη	CCA-IMT, BIF IMT	Περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	MI, AEE	HR 1,59 (1,04 – 2,45)
2012	IMPROVE (69)	3,703 (52)	Διάμεσος, 64.4 έτη	Διάμεσος, 36.2 μήνες	Μέγιστο και μέσος όρος σε CCA, ICA, BIF, αμφοτερόπλευρα	Περιλαμβάνεται αθηρωματική πλάκα	MI, SCD, στηθάγχη, AEE, TIA, καρδιακή ανεπάρκεια, επαναγγειώση	HR για 1-SD αύξηση: μέσος όρος CCA-IMT: 1.33 (1.18–1.50); μέσος όρος BIF-IMT: 1.28 (1.12–1.47); μέσος όρος ICA-IMT: 1.34 (1.18–1.51)

2012	MESA (30)	6,814 (33.3)	45–84 έτη	Διάμεσος, 7.6 έτη	Μέσος όρος μεγίστου δεξιά CCA- IMT, περιφερικό τοιχώμα	Δεν περιλαμβ άνεται αθηρωμα τική πλάκα	MI, επαναγγείω ση, SCD, CV θάνατος	HR: 1.17 (0.95– 1.45)
------	--------------	-----------------	-----------	----------------------	---	--	---	-----------------------------

AMI = οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου; APSIS = Μελέτη Πρόγνωσης Στηθάγχης στη Στοκχόλμη; BIF = bifurcation/διακλάδωση; CABG = παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας; CCA = κοινή καρωτίδα; CCCC = Μελέτη Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort; CI = διάστημα αξιοπιστίας; CIMT = Πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας; CV = καρδιαγγειακό; ICA = έσω καρωτίδα; FATE = Μελέτη Firefighters and Their Endothelium; IMT = πάχος του έσω-μέσου χιτώνα; CV = καρδιαγγειακό; HR = Αναλογία κινδύνου; MDCS Malmo = Μελέτη Malmo Die and Cancer; MI = έμφραγμα του μυοκαρδίου; NOMAS = Μελέτη Northern Manhattan; OR = Λόγος σχετικών πιθανοτήτων; OSACA2 = Μελέτη Παρακολούθησης Osaka για Καρωτιδική Αθηροσκληρωση; PCI = διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών; PAD = Περιφερική Αρτηριακή Νόσος ; RR = σχετικός κίνδυνος; SCD = αιφνίδιος καρδιακός θάνατος; TIA = παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Πίνακας 2

Σύνοψη των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για το συνολικό AUC στην επιπρόσθετη τιμή της μέτρησης CIMT για την πρόβλεψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στα παραδοσιακά μοντέλα για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Μελέτη	Έτος	Μέγεθος δείγματος	AUC TRF μοντέλο	AUC TRF μοντέλο + CIMT	NRI
MESA	2008	6698	0,772	0,782	Μη αναφερόμενο
ARIC	2010	13.145	0,742	0,750	16,7%
CAPS	2010	4904	0,729	0,732	-2,05%
Rotterdam	2011	3580	0,700	0,706	2,5%
FOSC	2011	2946	0,748	0,751	0,0%

Λεπτομέρειες από αυτές τις μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Ένα συνολικό AUC υπολογίστηκε για τις αναφερόμενες μελέτες ομάδων. Η αύξηση στο AUC μεταξύ του μοντέλου TRF χωρίς CIMT και του μοντέλου TRF με CIMT ελέγχθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο των Hanley και McNeil. AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη, CIMT = πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας, TRF = παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, NRI = δείκτης βελτίωσης της επαναταξινόμησης

Σε ότι αφορά μελέτες που ερεύνησαν τον ρόλο του πάχους του έσω- μέσου χιτώνα της κοινής μηριαίας αρτηρίας στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κίνδυνου μόνο μια προοπτική μελέτη η APSIS [57] με τελικά σημεία συμβαμάτων ανευρέθη ενώ υπάρχουν και άλλες μελέτες που εξετάζουν το FIMT σε σχέση με τους παράγοντες κίνδυνου και το Framingham score. Στην μελέτη APSIS μελετήθηκαν προοπτικά ασθενείς με στεφανιαία νόσο και κλινικό σύνδρομο σταθερής στηθάγχης που έλαβαν θεραπεία με μετοπρολόλη ή βεραπαμίλη ενώ παράλληλα εξεταστήκαν η μεγίστη τιμή του CIMT των κοινών καρωτίδων και των κοινών μηριαίων αρτηριών καθώς και η παρουσία αθηρωματικών πλακών τους, και συσχετίστηκαν με τελικά σημεία όπως καρδιακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου και επαναγγείωση. Η μελέτη περιέλαβε 540 ασθενείς (179 γυναίκες) για τις μετρήσεις στις κοινές καρωτίδες ενώ 536 ήταν οι ασθενείς (182 γυναίκες) για τις μετρήσεις στις κοινές μηριαίες αρτηρίες με μέσο όρο ηλικίας 60+/-7 έτη και διάρκεια παρακολούθησης τα 3 έτη. Στη μελέτη αυτή και σε ότι αφορά στο FIMT φάνηκε συσχέτιση αυτού με τον καρδιαγγειακό θάνατο ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και με την επαναγγείωση. RR (95% CI) για τιμές FIMT 1.00 -1.69mm 2.12[0.85-5.29] για τον καρδιαγγειακό θάνατο και το έμφραγμα και 3.31[1.37-7.98] για τιμές FIMT >1.69mm για τα ίδια τελικά σημεία. Οι αντίστοιχες τιμές για την επαναγγείωση του RR ήταν 1.62[0.80-3.28] και 3.11[1.63-5.93]. Μετά την προσαρμογή για τους παράγοντες κίνδυνου φάνηκε ότι το FIMT μπορεί να προβλέψει μόνο την επαναγγείωση όπως το ίδιο φάνηκε για τις πλάκες όχι όμως και για το CIMT των καρωτίδων. Σε ότι αφορά άλλες μελέτες του FIMT στην μελέτη Bogalusa heart study[59] διαπιστώθηκε γραμμική συσχέτιση του FIMT με τα τεταρτημόρια του Framingham risk score σε συμπτωματικούς νέους ενήλικες. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μελέτη των Giannoukas et al[60] όπου το CIMT της κοινής καρωτίδας και της κοινής μηριαίας αρτηρίας τόσο ξεχωριστά όσο και σε συνδυασμό μεταξύ των βρέθηκε να συσχετίζεται με το FHS risk score υπολογιζόμενο είτε με την ολική χοληστερόλη είτε με την HDL χοληστερόλη. Επιπλέον στην ίδια μελέτη βρέθηκε συσχέτιση των δυο CIMT της κοινής καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας. Σημαντικές είναι επίσης και δυο μελέτες J.P.Lekakis et al[61] και M.Kirhmajer et al [62] στις οποίες φάνηκε καθαρή συσχέτιση του CIMT της κοινής μηριαίας με την έκταση και βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου. Στην πρώτη μελέτη οι συγγραφείς αξιολόγησαν ένα score CIMT από μετρήσεις στη κοινή έσω καρωτίδα στον καρωτιδικό βολβό και στη κοινή μηριαία και για την ομάδα υψηλού κινδύνου που προέκυψε από αυτό, προέβλεψε προοπτικά για 14.5+/-2.4 μήνες την επαναγγείωση.

Συζήτηση

Η εύρεση και η αποδεδειγμένη χρησιμότητα ενός βιοδείκτη για την εκτίμηση της προκλινικής αθηροσκλήρωσης με προγνωστικό χαρακτήρα αποτελεί στόχο της επιστημονικής κοινότητας δύο δεκαετίες τουλάχιστον.

Θεωρητικά, η χρησιμοποίηση για τον σκοπό αυτό του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας λόγω πλεονεκτημάτων που έχουν προαναφερθεί στην εισαγωγή ήταν ιδιαίτερα ελκυστική.

Πρόσφατα όμως, η American Heart Association / American College of Cardiology [41] σε κατευθυντήριες οδηγίες δίνει ένδειξη τάξης Ια τόσο για το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας όσο και για το calcium score.

Επιπρόσθετα, ταυτόχρονα consensus documents από εθνικές επιστημονικές κοινότητες [42] και από την American Society of Echocardiography έχουν συστηματοποιήσει και απλοποιήσει τον υπολογισμό της παραμέτρου. Εξελεγμένα υπερηχογραφικά συστήματα για τον υπολογισμό του CIMT που εμπεριέχουν δεδομένα από μεγάλες κλινικές μελέτες επιτρέπουν τον καθορισμό των φυσιολογικών ορίων για κάθε ασθενή. Αυτή η εξέλιξη καθώς και η καλύτερη B-Mode απεικόνιση έχουν καταστήσει τη μέτρηση του CIMT και των αθηρωματικών πλακών χρήσιμη μέθοδο για την επαναταξινόμηση των ασθενών και του καρδιαγγειακού του κινδύνου τους στην κλινική πράξη.

Όμως πολλοί ειδικοί αναφέρουν την μέθοδο ως αμφιλεγόμενη και ανεπαρκή για τον καθορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, κάτι που αφορά και στο calcium score. Έτσι και οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες δεν συστήνουν την χρησιμοποίηση στην κλινική πράξη της μεθόδου ως ρουτίνα.

Με βάση τα αποτελέσματα του Πίνακα 1 δεν υπάρχει αμφισβήτηση πως το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας είναι σημαντικός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Όμως παρά τα πλεονεκτήματά της σαν μέθοδος, δεν έχει να προσθέσει κάτι στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου πέρα από τα χρησιμοποιούμενα έως τώρα μοντέλα των κλασικών παραγόντων κινδύνου όπως το FRS και το SCORE.

Επίσης όμως ούτε το FRS είναι αξιόπιστο στην πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Δεν είναι έκπληξη ότι αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως η πλειοψηφία των ασθενών με καρδιαγγειακό συμβαμα είχε ταξινομηθεί στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου με το FRS [43].

Επίσης, το NCEP-ATP III που βασίζεται στο FRS συνιστά ως τιμή στόχο για την LDL που εξαρτάται από το FRS [44]. Όμως η μελέτη Akosk et al. έδειξε πως μόνο το 25% των νέων ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είχε ένδειξη για λήψη στατινών βάση των προαναφερθέντων κριτηρίων. Ανάλογες διαπιστώσεις υπάρχουν και για την αρτηριακή πίεση [43]. Φαίνεται λοιπόν πως οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου σχετίζονται στενά με την αθηρωμάτωση με έμμεσο αλλά όχι άμεσο τρόπο και η χρησιμοποίησή τους στα μοντέλα πρόγνωσης όπως το FRS δεν είναι απόλυτα αξιόπιστη.

Η επιπλέον προγνωστική αξία που πιθανώς να υπάρχει του FRS εκφραζόμενη με το δείκτη NRI μελετήθηκε στις μελέτες CHS, CAPS, Rotterdam study, MESA και ARIC.

Στη μελέτη CHS υπήρξε βελτίωση της προγνωστικής ικανότητας του FRS τόσο για ΑΕΕ όσο και για καρδιακά συμβαματα κυρίως με υποβιβασμό της κατηγορίας κινδύνου αυτών χωρίς συμβαματα. Επίσης, η προσθήκη και των πλακών δεν έδειξε ιδιαίτερη βελτίωση, κάτι που έρχεται σε αντίθεση με προγενέστερες μελέτες. Θα πρέπει

να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη μελέτη αφορούσε πληθυσμό σχετικά μεγάλο σε ηλικία (72 ± 5) και ίσως αυτό εξηγεί την μη περαιτέρω βελτίωση για τις αθηρωματικές πλάκες.

Τα ευρήματα της CHS διαφέρουν με αυτά της μελέτης ARIC όπου η προσθήκη του PEMX και των αθηρωματικών πλακών στο FRS βελτίωσε σημαντικά την επαναταξινόμηση του πληθυσμού. Ο πληθυσμός της CHS ήταν περίπου 18 έτη μεγαλύτερος από ότι της ARIC και αυτό έκρινε τη διαφοροποίηση του αποτελέσματος δεδομένου ότι στον πληθυσμό της CHS τα άτομα είχαν ζήσει 18 έτη περισσότερα χωρίς σύμβαμα αν και οι αθηρωματικές πλάκες προϋούσης της ηλικίας είναι περισσότερες.

Διαφορετικά ήταν τα ευρήματα της Framingham study για την κοινή καρωτίδα και το PEMX αυτής συγκριτικά με την έσω καρωτίδα. Το μέγιστο CIMT της έσω καρωτίδας βελτιώνει σημαντικά την επαναταξινόμηση των ατόμων της μελέτης εάν προστεθεί στο FRS ενώ δεν παρατηρήθηκε το ίδιο και για την κοινή καρωτίδα.

Στην MESA study παρατηρήθηκε επιπρόσθετο προγνωστικό όφελος όταν στο FRS προστέθηκε το CIMT της έσω καρωτίδας.

Από τα προαναφερθέντα βλέπουμε πως υπάρχει διαφορά στα αποτελέσματα και άρα και στην κλινική σημασία της προσθήκης του CIMT της κοινής καρωτίδας στο FRS.

Τρεις μετα-αναλύσεις επί του θέματος έχουν γίνει έως σήμερα. Στην πρώτη [44] μετανάλυση που συμπεριέλαβε μεγάλες κλινικές μελέτες με την μέτρηση του CIMT της κοινής καρωτίδας έδειξε ότι για κάθε 0,1 mm αύξησή του αυξάνει ο μελλοντικός κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μια δεύτερη μετανάλυση [45, 46] που εξέτασε το CIMT της κοινής καρωτίδας χωρίς να συμπεριλάβει τον καρωτιδικό βολβό ή την έσω καρωτίδα σε 45.828 ασθενείς από 14 μελέτες έδειξε πως η προσθήκη του CIMT της κοινής καρωτίδας δεν πρόσθετε κάτι περισσότερο στα ήδη χρησιμοποιούμενα μοντέλα. Το NRI με την προσθήκη του CIMT της κοινής καρωτίδας ήταν μόνο 0,8% για το συνολικό πληθυσμό και 3,6% για εκείνους που ανήκαν στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου. Το ίδιο ακριβώς έδειξε και μια τρίτη πρόσφατη μετα-ανάλυση [47].

Η μετανάλυση [46] ήταν και η βάση για την απόσυρση της μέτρησης του CIMT της κοινής καρωτίδας στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες. Και οι τρεις μετα-αναλύσεις επισήμαναν την μεταβλητότητα στη μεθοδολογία και τη μέτρηση του μέσου όρου ή της μέγιστης τιμής μιας ή πολλαπλών μετρήσεων κάτι που κάνει δύσκολη την σύγκριση ή τον συνδυασμό των αποτελεσμάτων. Τα αποτελέσματα αυτών των μετα-αναλύσεων είναι σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης ARIC που δεν βρήκε σημαντική διαφορά στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου όταν το CIMT της κοινής καρωτίδας μόνο προστέθηκε μαζί με τις αθηρωματικές πλάκες στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου έναντι του μέσου όρου όλων των τμημάτων της καρωτίδας όταν προστίθενται στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Αυτή η διαφορά πιθανώς οφείλεται στο ότι στην μελέτη ARIC του CIMT της έσω καρωτίδας ήταν εφικτό να μετρηθεί μόνο στο 43% του υπό ελέγχου πληθυσμού.

Σε ότι αφορά την συμβολή του CIMT της κοινής μηριαίας αρτηρίας στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και δεδομένου της ύπαρξης μόνο μιας προοπτικής μελέτης της APSIS [57] θα ήταν υπερβολή να τοποθετηθούμε ακόμη και άλλωστε δεν έχουν διατυπωθεί ακόμη κατευθυντήριες οδηγίες. Ωστόσο μελέτες που αφορούσαν την ύπαρξη αθηρωματικών πλακών, και συγκεκριμένα η AWHs study [52] και η PESA [63] έδειξαν ότι η παρουσία αθηρωματικών πλακών στην κοινή μηριαία αρτηρία ήταν η πιο συχνή προκλινική εκδήλωση της αθηρωμάτωσης σε μεσήλικες υγιείς που εκτιμήθηκαν με μη επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και πρόσφατη μελέτη των Lucatelli P et al [64] όπου μάλιστα παρατηρήθηκαν σε υγιή γενικό πληθυσμό περισσότερες αθηρωματικές πλάκες κατά 30% στην κοινή μηριαία αρτηρία παρά στην κοινή καρωτίδα. Θα μπορούσαν αυτές οι σαφείς ενδείξεις για την κοινή μηριαία αρτηρία και τις αθηρωματικές πλάκες να επεκταθούν και για το CIMT αυτής; Είναι πράγματι η κοινή μηριαία αρτηρία σαν ανατομική εντόπιση πολύ πρόωμη εστία αθηρωμάτωσης; Επίσης το CIMT αυτής σαν πρωιμότερη των αθηρωματικών πλακών παθολογοανατομική αλλοίωση του αρτηριακού τοιχώματος μπορεί να συμβάλλει στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου; Τέλος είναι σημαντικότερο το CIMT της κοινής μηριαίας αρτηρίας από το CIMT της κοινής καρωτίδας από κλινικής και προγνωστικής άποψης και γιατί παρατηρείται αυτή η διαφορά αν υπάρχει;

Σε ότι αφορά το τελευταίο ερώτημα έχει αποδειχτεί από τον Cheng et al [65] ότι το CIMT των δυο αρτηριών σχετίζεται με την ενδοτικότητα του τοιχώματος των και εδώ υπάρχουν δεδομένα για τον διαφορετικό σε μικροσκοπικό επίπεδο προσανατολισμό των ιών κολλαγόνου στο τοίχωμα των δυο αγγείων [66] πέρα από το ότι οι καρωτίδες είναι περισσότερο ελαστικού τύπου αρτηρίες συγκριτικά με τις μηριαίες. Στα υπόλοιπα ερωτήματα, αποδείξεις για την ώρα δεν υπάρχουν, εκτός των συμπερασμάτων της μελέτης APSIS, και αποτελούν πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα προκειμένου να σχεδιαστούν περισσότερες προοπτικές μελέτες με τελικά σημεία καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα πάντως έχει αποδειχτεί η καθαρή συσχέτιση του CIMT με το Framingham Risk Score χωρίς όμως να έχει αποδειχτεί ακόμη η επιπλέον από αυτό προγνωστική αξία του συνδυασμού τους. Θα πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι στην Bogalusa Heart Study η σημαντική γραμμική συσχέτιση του CIMT με το FRS αφορούσε δείγμα γενικού πληθυσμού νεότερου σε ηλικία από ότι στην αρχική μελέτη Framingham. Τέλος σημαντική είναι και η συσχέτιση του CIMT της κοινής καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας με την έκταση της στεφανιαίας νόσου αν και η παρουσία και μόνο αθηρωματικών πλακών δεν προδικάζει την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Συμπεράσματα: Παρά την ετερογένεια στον τρόπο μέτρησης του στις προοπτικές μελέτες το συμπέρασμα αυτής της ανασκόπησης είναι πως μέτρηση του CIMT είναι μια ακριβής, οικονομική, αναπαραγωγίμη χωρίς ιονίζουσα ακτινοβολία μέθοδος εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασυμπτωματικά άτομα και κυρίως στα άτομα ενδιάμεσου κινδύνου. Όμως όταν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τους γνωστούς αλγορίθμους, όπως το FRS ελάχιστα και χωρίς στατιστική σημαντικότητα βελτιώνει την προγνωστική αξία αυτών και η χρήση του στην κλινική πράξη με τα σημερινά δεδομένα

έχει ένδειξη Πα από τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες (ACC/AHA). Ωστόσο πεδίο μελλοντικών προοπτικών μελετών στην μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των περιφερικών αρτηριών αποτελεί η κοινή μηριαία αρτηρία λόγω της συχνότερης εντόπισης σε αυτή αθηρωματικών πλακών. Λόγω της παθολογοανατομικής τους σχέσης με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα θέτουν το αρχικό ερευνητικό ερώτημα για την πιθανή ιδιαίτερη αξία των κοινών μηριαίων αρτηριών σε συνδυασμό με τα θετικά αποτελέσματα των λίγων έως σήμερα μελετών.

Πίνακας ακρωνύμων

CIMT :carotid intima media thickness,FIMT:femoral intima media thickness,FRS:Framingham risk score,AUC: area under curve,EM:έμφραγμα μυοκαρδίου,AEE:αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο,CACS: coronary artery calcium score,ROC : Receiver Operating Characteristic,ACC:American college of cardiology,AHA:American heart association,APSIS:angina prognosis study in Stockholm,AWHS :aragon workers health study,PESA: Progression of Early Subclinical Atherosclerosis

Βιβλιογραφία

- [1] Perk J, Backer G., Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), Eur Heart j 2012;33:1635-701.
- [2] Anderson RN, Smith BL. leading causes for 2002. Natl Vital Stat Rep. 2005;53:1–89.
- [3] Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. Am J Cardiol. 1992;69:729–732.
- [4] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3:e442.

- [5] Batsis JA, Lopez-Jimenez F. Cardiovascular risk assessment--from individual risk prediction to estimation of global risk and change in risk in the population. *BMC Med.* 2010;8:29.
- [6] Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB., Sr Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011;365:213–221.
- [7] Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MC, Fowkes FG. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 2004;110:3075–3080.
- [8] Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA.* 2010;303:1610–1616.
- [9] Touboul, P.J., Vicaut, E., Labreuche, J. et al, Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Arterielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis.* 2006;.
- [10] Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P., Paoletti, R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74:1399–1406
- [11] Chambless, L.E., Heiss, G., Folsom, A.R. et al, Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483–494
- [12] Lakka, T.A., Salonen, R., Kaplan, G.A., Salonen, J.T. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension.* 1999;34:51–56
- [13] Wagenknecht, L.E., D'Agostino, R. Jr, Savage, P.J., O'Leary, D.H., Saad, M.F., Haffner, S.M. Duration of diabetes and carotid wall thickness: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *AEE.* 1997;28:999–1005
- [14] Diez-Roux, A.V., Nieto, F.J., Comstock, G.W., Howard, G., Szklo, M. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later. *Prev Med.* 1995;24:48–55.
- [15] Baldassarre, D., Tremoli, E., Franceschini, G., Michelagnoli, S., Sirtori, C.R. Plasma lipoprotein(a) is an independent factor associated with carotid wall thickening in severely but not moderately hypercholesterolemic patients. *AEE.* 1996;27:1044–1049
- [16] Durga, J., Verhoef, P., Bots, M.L., Schouten, E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis.* 2004;176:1–19.

- [17] van der Meer, I.M., Bots, M.L., Hofman, A., del Sol, A.I., van der Kuip, D.A., Witteman, J.C. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation*. 2004;109:1089–1094
- [18] Oei, H.H., Vliëgenthart, R., Hak, A.E. et al, The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam coronary calcification study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1745–1751
- [19] Ross, R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.
- [20] Stein, J.H., Korcarz, C.E., Hurst, R.T. et al, Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:93–111 ([quiz 189–190]).
- [21] Touboul, P.-J., Hennerici, M.G., 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, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European AEE conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290–296
- [22] Price J.F., Tzoulaki I., Lee A.J., Fowkes F.G.; Ankle brachial index and intima media thickness predict cardiovascular events similarly and increased prediction when combined. *J Clin Epidemiol*. 2007;60:1067-1075.
- [23] Howard G., Burke G.L., Evans G.W., et al; Relations of intimal-medial thickness among sites within the carotid artery as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Atherosclerosis Risk in Communities*. AEE. 1994;25:1581-1587.
- [24] van der Meer I.M., Bots M.L., Hofman A., del Sol A.I., van der Kuip D.A., Witteman J.C.; Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109:1089-1094.
- [25] Cao J.J., Arnold A.M., Manolio T.A., et al; Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality/συνολική θνησιμότητα: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;116:32-38.
- [26] Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R., et al; Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483-494.

- [27] Lorenz M.W., Schaefer C., Steinmetz H., Sitzer M.; Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J.* 2010;31:2041-2048.
- [28] Rosvall M., Janzon L., Berglund G., Engstrom G., Hedblad B.; Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med.* 2005;257:430-437.
- [29] Yeboah J., McClelland R.L., Polonsky T.S., et al; Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA.* 2012;308:788-795.
- [30] Hollander, M., Hak, A.E., Koudstaal, P.J. et al, Comparison between measures of atherosclerosis and risk of AEE: the Rotterdam Study. *AEE.* 2003;34:2367–2372.
- [31] Lau K.K., Chan Y.H., Yiu K.H., et al; Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham Risk Score for prediction of coronary events in subjects of low-intermediate risk. *Postgrad Med J.* 2008;84:153-157.
- [32] Salonen J.T., Salonen R.; Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:1245-1249.
- [33] O'Leary, D.H., Polak, J.F., Kronmal, R.A., Manolio, T.A., Burke, G.L., Wolfson, S.K. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and AEE in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14–22.
- [34] Ali Y.S., Rembold K.E., Weaver B., et al; Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis.* 2006;187:186-190.
- [35] Chironi G.N., Simon A., Bokov P., Levenson J.; Correction of carotid intima-media thickness for adaptive dependence on tensile stress: implication for cardiovascular risk assessment. *J Clin Ultrasound.* 2009;37:270-275.
- [36] Nambi V., Chambless L., He M., et al; Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J.* 2012;33:183-190.
- [37] Rosvall, M., Janzon, L., Berglund, G., Engström, G., Hedblad, B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med.* 2005;257:430–437.
- [38] What do carotid intima-media thickness and plaque add to the prediction of AEE and cardiovascular disease risk in older adults? The cardiovascular health study. Gardin JM1, Bartz TM2, Polak JF3, O'Leary DH4, Wong ND5.

[39] Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. Nambi V1, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM.

[40] Pencina, M.J., D'Agostino, R.B. Sr., D'Agostino, R.B. Jr., Vasan, R.S. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157–172 ([discussion 207–12]).

[41] Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G., et al; 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2935-2959.

[42] Naghavi M., Falk E., Hecht H.S., et al; From vulnerable plaque to vulnerable patient—part III: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol.* 2006;98:2H-15H.

[43] The role of carotid ultrasound for cardiovascular risk stratification beyond traditional risk factors. Lee CJ1, Park S2.

[44] Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L., Rosvall M., Sitzer M.; Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115:459-467.

[45] Den Ruijter H.M., Peters S.A., Anderson T.J., et al; Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:796-803.

[46] Gaziano J.M., Wilson P.W.; Cardiovascular risk assessment in the 21st century. *JAMA.* 2012;308:816-817.

[47] Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. van den Oord SC1, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, Schinkel AF.

[48]CastelliWP, Lipids,risk facrors,and ischaemic heart disease.*Atherosclerosis* 1996;12499(Suppl):S1-9

[49] Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SC Jr, Dai D, Hernandez A, Fonarow GC.

[Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines.](#)

Am Heart J. 2009 Jan;157(1):111-117.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2008.08.010. Epub 2008 Oct 22.

[50] 2011
ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography.

Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ, Jacobs AK, Smith SC Jr, Anderson JL, Adams CD, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ohman EM, Page RL, Riegel B, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW.

Catheter Cardiovasc Interv. 2013 Jan 1;81(1):E76-123. doi: 10.1002/ccd.22983. Epub 2011 Feb 3. Review. No abstract available.

[51] Bedi R¹, Nagra A², Fukumoto T³, Lynum S³, Sengupta P⁴, Aw J⁵, Mefford I⁶, Panwar SR⁷, Bansal N², Insaan P⁶, Singh S⁶, Panwar R⁸, Vedanthan R⁴, Fuster V⁴, Narula J⁹. Detection of subclinical atherosclerosis in peripheral arterial beds with B-mode ultrasound: a proposal for guiding the decision for medical intervention and an artifact-corrected volumetric scoring index. Heart. 2014 Dec;9(4):367-78. doi: 10.1016/j.ghart.2014.10.007.

[52].Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero LJ, Pocovi M, Hurtado-Roca Y, Ordovas JM, Jarauta E, Guallar E, Ibañez B, Civeira F.] Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study.

J Am Coll Cardiol. 2016 Mar 22;67(11):1263-74. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.056

[53] Davidsson L, Fagerberg B, Bergström G, Schmidt C.

Ultrasound-assessed plaque occurrence in the carotid and femoral arteries are independent predictors of cardiovascular events in middle-aged men during 10 years of follow-up.

Atherosclerosis. 2010 Apr;209(2):469-73. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.016. Epub 2009 Nov 8

[54] [Yerly P, Marquès-Vidal P, Owlya R, Eeckhout E, Kappenberger L, Darioli R, Depairon M]. The atherosclerosis burden score (ABS): a convenient ultrasound-based score of peripheral atherosclerosis for coronary artery disease prediction

J Cardiovasc Transl Res. 2015 Mar;8(2):138-47. doi: 10.1007/s12265-015-9617-5. Epub 2015 Mar 14.

[55] Kirhmajer MV¹, Banfic L, Vojkovic M, Strozzi M, Bulum J, Miovski Z Correlation of femoral intima-media thickness and the severity of coronary artery disease *Angiology.* 2011 Feb;62(2):134-9. doi: 10.1177/0003319710375087. Epub 2010 Aug 11.

[56] Griffin M, Nicolaidis A, Tyllis T, Georgiou N, Martin RM, Bond D, Panayiotou A, Tziakouri C, Doré CJ, Fessas C. Carotid and femoral arterial wall changes and the prevalence of clinical cardiovascular disease.

Vasc Med. 2009 Aug;14(3):227-32. doi: 10.1177/1358863X08101542

[57][Giannoukas AD, Antoniou GA, Saleptsis V, Baros C, Griffin M, Nicolaidis AN. Common femoral artery intima-media thickness as marker for cardiovascular disease in asymptomatic adults. *Vasa.* 2009 May;38(2):147-54. doi: 10.1024/0301-1526.38.2.147

[58] Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnqvist N Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris.

Eur Heart J. 2001 Jan;22(1):62-72.

[59] Paul TK, Chen W, Srinivasan SR, Rice J, Toprak A, He J, Berenson GS. Framingham risk score is associated with femoral artery intima-media thickness in asymptomatic young adults (the Bogalusa heart study).

Atherosclerosis. 2010 Dec;213(2):627-31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.026. Epub 2010 Oct 20.

[60] Giannoukas AD, Antoniou GA, Saleptsis V, Baros C, Griffin M, Nicolaidis AN. Common femoral artery intima-media thickness as marker for cardiovascular disease in asymptomatic adults.

Vasa. 2009 May;38(2):147-54. doi: 10.1024/0301-1526.38.2.147.

[61] Lekakis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, Stamatelopoulos KS, Cimponeriu A, Protogerou AD, Kanakakis J, Stamatelopoulos SF.

Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease: intima-media thickness and CAD.

Int J Cardiovasc Imaging. 2005 Oct;21(5):495-501.

[62] Kirhmajer MV¹, Banfic L, Vojkovic M, Strozzi M, Bulum J, Mioviski Z. Correlation of femoral intima-media thickness and the severity of coronary artery disease

Angiology. 2011 Feb;62(2):134-9. doi: 10.1177/0003319710375087. Epub 2010 Aug 11.

[63] Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Mocoroa A, Mendiguren J, Martínez de Vega V, García L, Molina J, Sánchez-González J, Guzmán G, Alonso-Farto JC, Guallar E, Civeira F, Sillesen H, Pocock S, Ordovás JM, Sanz G, Jiménez-Borreguero LJ, Fuster V.

Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. Circulation. 2015 Jun 16;131

[64] Lucatelli P, Fagnani C, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Stazi MA, Salemi M, Cirelli C, Sacconi B, d'Adamo A, Fanelli F, Catalano C, Pucci G, Schillaci G, Baracchini C, Medda E.

Femoral Artery Ultrasound Examination: A New Role in Predicting Cardiovascular Risk.

Angiology. 2016 May 27. pii: 0003319716651777. [Epub ahead of print]

[65] Cheng KS, Tiwari A, Baker CR, Morris R, Hamilton G, Seifalian AM. Impaired carotid and femoral viscoelastic properties and elevated intima-media thickness in peripheral vascular disease.

Atherosclerosis. 2002 Sep;164(1):113-20.

[66] Beal S¹, Brewster LP. Femoral and carotid intima media thickness--two different measurements in two different arteries
J Surg Res. 2013 Dec;185(2):511-2. doi: 10.1016/j.jss.2012.08.007. Epub 2012 Aug 24.

.

.