



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*"Συσχέτιση του *intima-media thickness* στην καρωτίδα, την
μηνιαία αρτηρία και της καρδιαγγειακής νόσου "*

υπό

ΙΩΑΝΝΗ ΚΩΝ. ΚΑΓΓΕΛΙΔΗ

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

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, 2018

Επιβλέπων:

Δημήτριος Καρδούλας M.Sc, Ph.D

Διδάκτωρ Ιατρικού Τμήματος

Παν. Κρήτης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Δημήτριος Καρδούλας M.Sc, Ph.D, Διδάκτωρ Ιατρικού Τμήματος, Παν. Κρήτης

2. Λιάσης Νικόλαος, Ακτινολόγος-Αγγειολόγος, Σμήναρχος (Υ.Ι) ε.α. Διευθυντής της
Ευρωιατρικής Ψυχικού

3. Σπανός Κωνσταντίνος, Αγγειοχειρουργός, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Ρούσας Νικόλαος, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Β' Π.Γ.Ν. Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**“Femoral and Carotid Artery Intima-Media Thickness
Association with Cardiovascular Disease”**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Δημήτριο Καρδούλα, Διδάκτορα Ιατρικού Τμήματος Παν. Κρήτης, για την ανεκτίμητη βοήθεια και υπομονή που έδειξε κατά τη διάρκεια συγγραφής της διπλωματικής εργασίας.

Ευχαριστώ θερμά ακόμη, τόσο τα δύο άλλα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής όσο και τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Αθανάσιο Γιαννούκα για την οργάνωση του Διακρατικού Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο ``ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ``.

Η εργασία αυτή αφιερώνεται στην οικογένεια μου, τη σύζυγο μου Κατερίνα και τα παιδιά μου.

Ιωάννης Κων. Καγγελίδης

Περίληψη

Εισαγωγή Η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα στην καρωτίδα και τη μηριαία αρτηρία είναι μια απεικονιστική τεχνική που προσφέρει πληροφορίες για την πρόιμη ανίχνευση της αθηροσκλήρωσης και την εκτίμηση του μελλοντικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μεθοδολογία Βιβλιογραφική αναφορά μελετών οι οποίες αναζητήθηκαν στο PubMed.

Αποτελέσματα Τόσο το cIMT όσο και το fIMT είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα όπως έδειξαν πολλές μελέτες. Προσφέρουν μικρή βελτίωση της διαστρωμάτωσης καρδιαγγειακού κινδύνου όταν προστεθούν στα παραδοσιακά μοντέλα πρόβλεψης όπως το Framingham Risk Score.

Συζήτηση Παραμένει να αποδειχθεί το κατά πόσο η βελτίωση της διαστρωμάτωσης του κινδύνου που προσφέρει ο υπολογισμός του IMT έχει μετρήσιμα κλινικά αποτελέσματα καθώς και καλή σχέση οφέλους/κόστους.

Λέξεις- Κλειδιά:

Πάχος έσω-μέσου τοιχώματος

Αθηροσκλήρωση

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Μοντέλα πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου

Καρωτίδα αρτηρία

Μηριαία αρτηρία

Abstract

Introduction The intima-media thickness measurement of carotid or femoral arteries is an imaging technique that provides information for the early detection of atherosclerosis and predicts the risk of future cardiovascular events for individuals.

Methods Analysis and examination of related studies found through PubMed's database.

Results Carotid and femoral IMT independently predict future cardiovascular events in various studies. The addition of IMT shows improvement in cardiovascular risk stratification when added to traditional risk scores as Framingham Risk Score.

Discussion Whether the improvement in risk stratification due to cIMT translates into measurable health benefits for individuals or populations or into reductions in the cost of care has not been established.

Key words:

Carotid ultrasound

Intima-media thickness

Atherosclerosis

Cardiovascular risk

Risk prediction models

Carotid artery

Femoral artery

Πίνακας Περιεχομένων

<u>Κεφάλαιο 1</u> Εισαγωγή.....	9
<u>Κεφάλαιο 2</u> Καρδιαγγειακή νόσος.....	10
<u>2.1</u> Αθηροσκλήρωση.....	11
<u>2.2</u> Επιδημιολογία.....	17
<u>2.3</u> Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.....	20
<u>2.4</u> Μοντέλα αξιολόγησης καρδιαγγειακού κινδύνου.....	22
<u>Κεφάλαιο 3</u>	26
<u>3.1</u> Ανατομία – Το αρτηριακό τοίχωμα.....	26
<u>3.2</u> Πάχος έσω-μέσου χιτώνα αρτηριακού τοιχώματος.....	28
<u>3.3</u> Παράγοντες που επηρεάζουν το IMT.....	30
<u>3.4</u> Τεχνική μέτρησης.....	32
<u>3.5</u> Φυσιολογικό εύρος τιμών πάχους έσω-μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας αρτηρίας.....	33
<u>3.6</u> Εφαρμογές IMT.....	34
<u>Κεφάλαιο 4</u> Μεθοδολογία.....	36
<u>Κεφάλαιο 5</u> Αποτελέσματα.....	37
<u>5.1</u> Πάχος έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων αρτηριών (Carotid Intima-Media Thickness - cIMT).....	37
<u>5.2</u> Πάχος έσω-μέσου χιτώνα των κοινών μηριαίων αρτηριών (Femoral Intima-Media Thickness- fIMT).....	43
<u>5.3</u> fMT ή cIMT.....	44
<u>5.4</u> Συζήτηση.....	48
<u>Κεφάλαιο 6</u> Συμπεράσματα.....	50
<u>Βιβλιογραφία</u>	51

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι για την ανάπτυξη μη επεμβατικών τεχνικών απεικόνισης της αθηροσκλήρωσης, οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο ως δείκτες καρδιαγγειακής υγείας όσο και να συμβάλουν στην πρόληψη της αντίστοιχης νόσου.

Μελέτες σε εφήβους και νέους ενήλικες αποκάλυψαν ότι η αθηροσκλήρωση είναι παρούσα νωρίς στη ζωή και προηγείται της εμφάνισης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Επομένως, η ανίχνευση της αθηροσκλήρωσης με μη επεμβατικές τεχνικές δίνει πληροφορίες για το επίπεδο της καρδιαγγειακής υγείας του ατόμου, προσφέρει δυνατότητα πρόβλεψης του κινδύνου για μελλοντικά συμβάματα και επιπρόσθετα μπορεί να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα φαρμάκων.

Μια από τις πιο ευρεία χρησιμοποιούμενες τεχνικές απεικόνισης της αθηροσκλήρωσης είναι η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα στην καρωτίδα αλλά και τη μηριαία αρτηρία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Καρδιαγγειακή νόσος

Η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος είναι συχνή στον γενικό πληθυσμό προσβάλλοντας την πλειοψηφία των ενηλίκων μετά την ηλικία των 60 ετών. Συμπεριλαμβάνει την:

Α)Στεφανιαία νόσο εκδηλούμενη ως έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη ή καρδιακή ανεπάρκεια.

Β)Αγγειακή εγκεφαλική νόσο εκδηλούμενη ως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο.

Γ)Περιφερική αρτηριακή νόσο εκδηλούμενη ως διαλείπουσα χωλότητα ή κρίσιμη ισχαιμία άκρου.

Δ)Αθηροσκλήρωση της αορτής και θωρακικό ή κοιλιακό αορτικό ανεύρυσμα

Στην πραγματικότητα, η αθηρωμάτωση και οι κλινικές της συνέπειες έχουν εξελιχθεί σε πραγματική μάστιγα στις δυτικές ιδίως κοινωνίες. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις ευθύνονται για το μεγαλύτερο μέρος των θανάτων και της νοσηρότητας στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, ενώ και στις αναπτυσσόμενες το ποσοστό τους βαίνει διαρκώς αυξανόμενο.

Η αθηρωμάτωση είναι νόσος των αρτηριών μέσου και μεγάλου μεγέθους και ακολουθεί προοδευτική πορεία, που αρχίζει από πολύ μικρή ηλικία¹.

2.1 ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

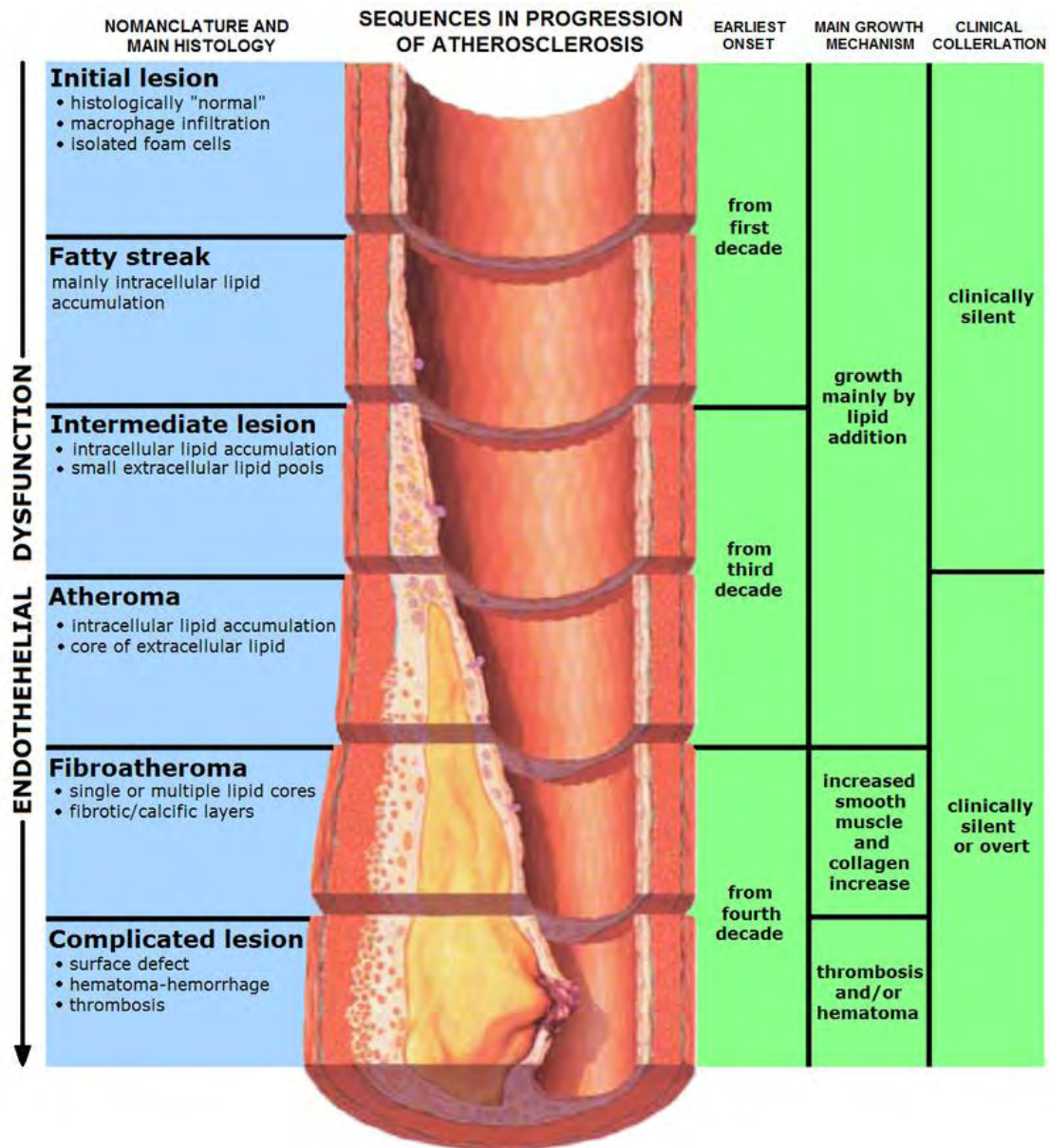
Πρόκειται για φλεγμονώδη διαδικασία, που αρχίζει από πολύ μικρή ηλικία, αφορά τα αγγεία μεσαίου και μεγάλου μεγέθους και επηρεάζεται από πολλούς ανεξάρτητους παράγοντες (κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, διατροφή, αλκοόλ, παχυσαρκία, υπέρταση, διαβήτης, επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες, φύλο, ηλικία, γενετικούς αλλά και ψυχολογικούς παράγοντες). Το εντυπωσιακό αλλά σταθερά επιβεβαιωμένο εύρημα είναι ότι αλλοιώσεις του αρτηριακού τοιχώματος, όπως γραμμώσεις ή κηλίδες, βρίσκονται στην αορτή ακόμη και βρεφών ή νεογνών.

Η αθηρωμάτωση είναι μία νόσος των μεγάλων και μέσου μεγέθους αρτηριών, που χαρακτηρίζεται από σταδιακό σχηματισμό πλακών πλούσιων σε λιπώδεις ουσίες στο αρτηριακό τοίχωμα.

Αυτό οδηγεί σε στένωση του αγγειακού αυλού και ελάττωση της αιματικής ροής στους ιστούς. Οι αθηρωματικές πλάκες μπορούν επίσης να γίνουν ασταθείς και να ραγούν. Τότε διεγείρεται τοπικά η πήξη του αίματος και σχηματίζεται θρόμβος, με συνέπεια την εκδήλωση ενός οξέος συμβάντος

Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης είναι προοδευτική και περιλαμβάνει μια σειρά από στάδια, τα οποία με χρονική σειρά είναι τα εξής:

- α. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αρτηριών
- β. Φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος
- γ. Συσσώρευση κατά τόπους λιπιδίων (ιδιαίτερα LDL χοληστερόλης) και φλεγμονωδών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα.
- δ. Συσσώρευση υλικών από κατεστραμμένα κύτταρα υπενδοθηλιακά



Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι το εναρκτήριο βήμα της αθηρογόνου διεργασίας. Το ενδοθήλιο αποτελείται από μία στιβάδα κυττάρων που καλύπτουν εσωτερικά τον αυλό του αγγείου και λέγονται ενδοθηλιακά κύτταρα².

Factors that cause and interventions that improve endothelial dysfunction

Factors associated with endothelial dysfunction	Interventions that improve endothelial function
Increased age	L-arginine
Male sex	Antioxidants
Family history of CHD	Smoking cessation
Smoking	Cholesterol lowering
Increased serum cholesterol	ACE inhibitors
Low serum HDL-cholesterol	Exercise
Hypertension	Mediterranean Diet
Increased serum homocysteine	
Diabetes mellitus	
Obesity	
High-fat meal	

Η βλάβη του ενδοθηλίου προκαλεί διαταραχή στην ισορροπία των παραγόμενων από το ενδοθήλιο ουσιών. Έτσι ελαττώνεται η παραγωγή του οξειδίου του αζώτου (nitric oxide -NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το NO είναι ουσία με σημαντική αγγειοδιασταλτική και αντιθρομβωτική δράση. Αντίθετα αυξάνεται η παραγωγή από τα ενδοθηλιακά κύτταρα αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως η ενδοθηλίνη-1 (endothelin-1) και η αγγιοτενσίνη- II (angiotensin II). Επίσης, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, όταν δυσλειτουργούν, εμφανίζουν στη μεμβράνη τους αύξηση των μορίων προσκόλλησης (adhesion molecules- μόρια που διευκολύνουν την προσκόλληση λευκοκυττάρων). Επιπλέον, εκκρίνουν ουσίες που προάγουν τη μετανάστευση κυττάρων και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου δημιουργεί και περιβάλλον που προδιαθέτει για θρόμβωση καθώς η ελαττωμένη έκκριση

NO ευνοεί την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, παράγονται τοπικά μικρότερα επίπεδα αντιθρομβωτικών και θρομβολυτικών ουσιών, όπως ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, t-PA). Παράλληλα αυξάνονται τα επίπεδα ουσιών που ευνοούν τη θρόμβωση, όπως ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor -PAI).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαμορφώνει τοπικές συνθήκες που ευνοούν την έναρξη και την περαιτέρω πρόοδο της αθηροσκληρωτικής διεργασίας. Μεγάλα μονοκύτταρα λευκοκύτταρα που βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος προσκολλώνται σε ενδοθηλιακά κύτταρα, σε περιοχές όπου υπάρχει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και μεταναστεύουν κάτω από το ενδοθήλιο, στην υπενδοθηλιακή στιβάδα. Εκεί μετατρέπονται σε μακροφάγα κύτταρα, τα οποία οξειδώνουν πλήρως και προσλαμβάνουν σωματίδια LDL χοληστερόλης. Έτσι σταδιακά μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells), που περιέχουν χοληστερόλη και σχηματίζουν τις πρώιμες αθηρωματικές βλάβες.

Οι πρώιμες αθηρωματικές βλάβες, όταν γίνουν μακροσκοπικά ορατές, ως κιτρινωπές λωρίδες ή ταινίες στην εσωτερική επιφάνεια των αρτηριών, λέγονται λιπώδεις γραμμώσεις (fatty streaks). Αυτές οι βλάβες στη συνέχεια μπορούν να εξελιχθούν σε μεγαλύτερες, ινώδεις αθηρωματικές πλάκες, καθώς γίνεται περαιτέρω συσσώρευση λιπιδίων σε μακροφάγα και αφρώδη κύτταρα. Λεία μυϊκά κύτταρα από τον μέσο χιτώνα μεταναστεύουν στην υπενδοθηλιακή στιβάδα και μετατρέπονται σε μακροφάγα, που προστίθενται στα μακροφάγα που προέρχονται από τα μεγάλα μονοπύρρηνα ακολουθώντας την δράση τους. Αυτές οι διεργασίες οδηγούν στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας που έχει μία ινώδη κάψα, η οποία περικλείει έναν κεντρικό πυρήνα που αποτελείται από αφρώδη κύτταρα γεμάτα χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης, εξωκυττάρια λιπίδια, υπολείμματα νεκρωτικών κυττάρων και φλεγμονώδη κύτταρα.

Fatty streak



Cross-section of a human coronary artery demonstrates the early atherosclerotic changes of a fatty streak with thickening of the intima (short arrow) and a soft lipid core (long arrow).

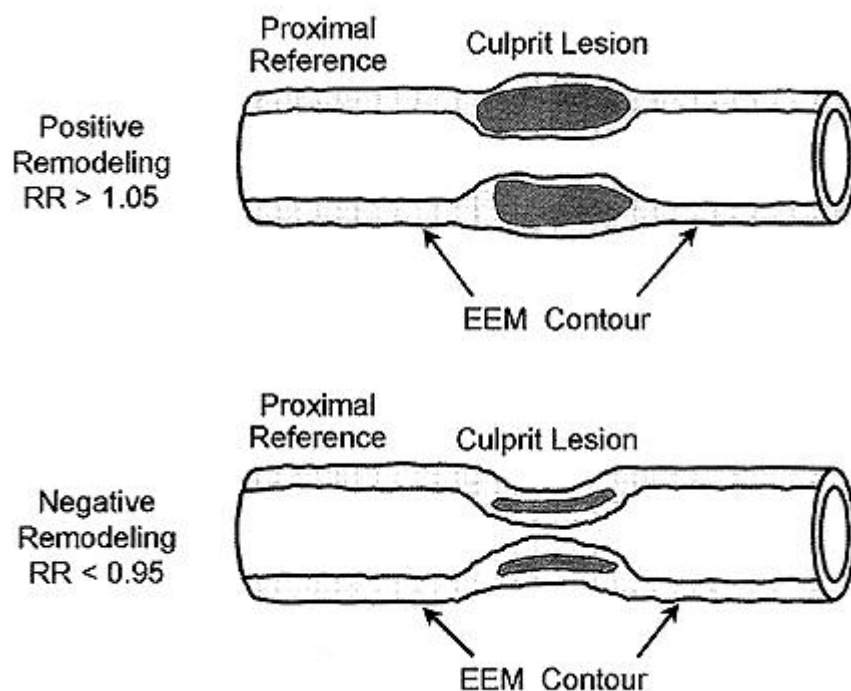
Courtesy of Charles E Rackley, MD

Η ανάπτυξη και μεγέθυνση της πλάκας ευνοείται από την τοπική παραγωγή ουσιών από ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, που προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (και έτσι οδηγούν σε αύξηση των κυττάρων που συμμετέχουν στη διαμόρφωση της αθηρωματικής πλάκας). Τέτοιες ουσίες είναι ο προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας (platelet-derived growth factor-PDGF), ο μεταμορφωτικός και αυξητικός παράγοντας-β (transforming growth factor-beta, TGF-B), και ο παρόμοιος με την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας (insulin-like growth factor, IGF).

Η προοδευτική μεγέθυνση της αθηρωματικής πλάκας αρχικά προκαλεί αναδιαμόρφωση προς τα έξω (outward remodelling) του αγγειακού τοιχώματος, δηλαδή επέκταση προς τα έξω του αγγειακού τοιχώματος, με διάταση του αγγείου.

Αυτό περιορίζει σε κάποιο βαθμό την ελάττωση του εμβαδού διατομής της αρτηρίας, που προκαλείται από την αθηρωματική πλάκα. Ωστόσο, η περαιτέρω ανάπτυξη και επέκταση της αθηρωματικής πλάκας, θα οδηγήσει τελικά σε σοβαρή στένωση της αρτηρίας. Η εξέλιξη της αθηρωματικής βλάβης έχει περιγραφεί από πεντηκονταετίας περίπου και περιλαμβάνει τη σταδιακή μετεξέλιξη της αρχικής γραμμοειδούς εναπόθεσης χοληστερόλης και λιπιδίων σε αθήρωμα και τελικά στις κλινικά εμφανείς επιπλοκές του³.

Positive and negative arterial remodeling extremes of the remodeling response



Longitudinal sections through vessel segments show positively and negatively remodeled lesions. The lumen diameter is maintained with positive remodeling, while there is significant luminal narrowing with negative remodeling.

EEM: external elastic membrane; RR: remodeling ratio (EEM area lesion/EEM area proximal reference).

Reprinted with permission from Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DC, et al. J Am Coll Cardiol 2001; 38:297. Copyright © 2001 American College of Cardiology.

2.2 Επιδημιολογία

Ο δια βίου καρδιαγγειακός κίνδυνος πλησιάζει το 50 τοις εκατό για άτομα 30 ετών χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο⁴, ενώ η στεφανιαία νόσος ευθύνεται για το περίπου το 1/3 έως 1/2 όλων των περιπτώσεων καρδιαγγειακής νόσου⁵.

Ο δια βίου καρδιαγγειακός κίνδυνος απεικονίστηκε σε μία μελέτη με 7733 συμμετέχοντες, ηλικίας από 40 έως 94 ετών που αρχικά ήταν ελεύθεροι καρδιαγγειακής νόσου (Framingham Heart Study)⁶. Ο δια βίου κίνδυνος για άτομα ηλικίας 40 ετών ήταν 49% στους άνδρες και 32% στις γυναίκες. Ακόμη και αυτοί που ήταν ελεύθεροι καρδιαγγειακής νόσου στην ηλικία των 70 ετών είχαν σημαντικό δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου (35% και 24% σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα)⁷.

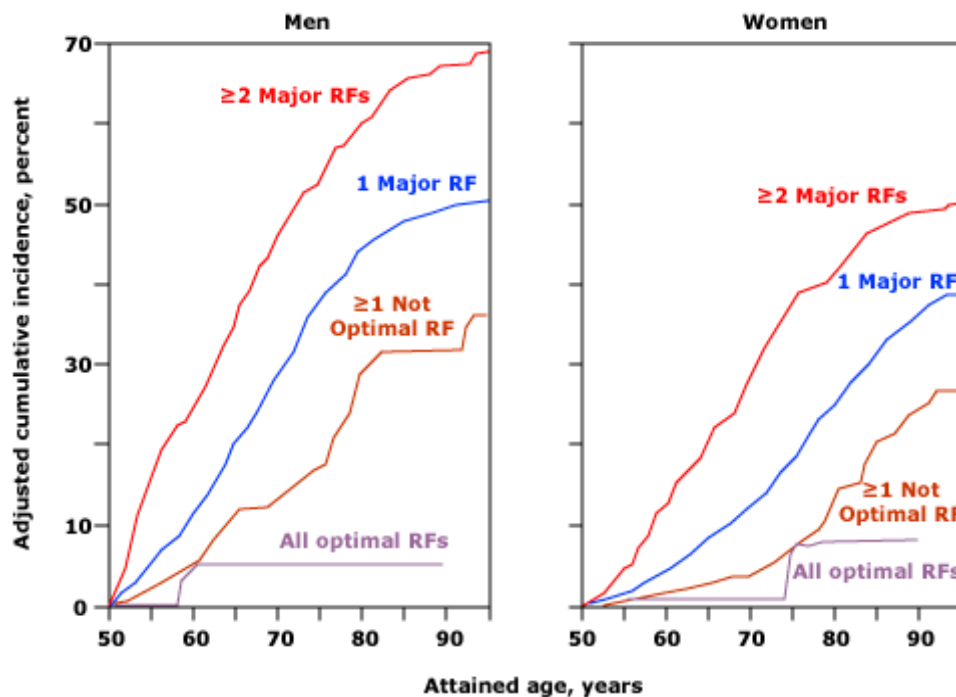
Παρόμοια ευρήματα σημειώθηκαν σε μία μετανάλυση 18 μελετών που συμμετείχαν πάνω από 250.000 άνδρες και γυναίκες⁸.

Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει κυρίαρχη και η αντιμετώπιση της έχει υψηλό χρηματικό κόστος⁹⁻¹³.

Παράλληλα με την βελτίωση στην θνητότητα που συσχετίζεται με το αρχικό καρδιαγγειακό συμβάν, αυξήθηκε ο αριθμός των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο. Μεταξύ του 1990 και 2010, εκτιμάται πως ο συνολικός αριθμός των νοσούντων αυξήθηκε κατά 29%. Επιπρόσθετα, δεδομένα από το 2010 έδειξαν σημαντική γεωγραφική διαφοροποίηση στην καρδιαγγειακή θνητότητα με τον μεγαλύτερο απόλυτο αριθμό να εμφανίζεται στην Νότια Ασία, ενώ τα μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας να εμφανίζονται στην Ανατολική Ευρώπη και την Κεντρική Ασία.

Σε μία μελέτη 156.424 ατόμων από 17 χώρες, ο κίνδυνος νόσου (INTERHEART risk score) εκτιμώντας παράγοντες κινδύνου ήταν μεγαλύτερος στις χώρες με υψηλό εισόδημα και χαμηλότερος σε αυτές με χαμηλό εισόδημα¹⁴. Ωστόσο, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και η θνητότητα φαίνεται πως σχετίζονται αντίστροφα με το παραπάνω σκορ, με σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας στις χώρες υψηλού εισοδήματος. Το παραπάνω εύρημα πιθανώς οφείλεται στην δυνατότητα τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου στις χώρες με υψηλό εισόδημα.

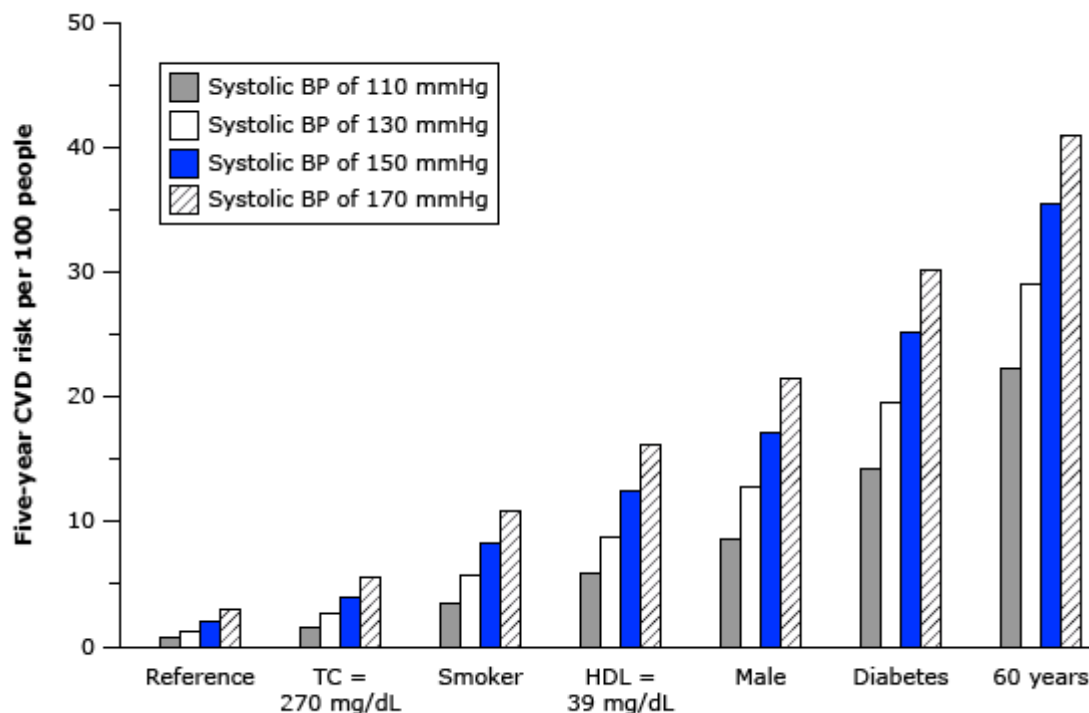
Lifetime risk of cardiovascular disease



Cumulative lifetime incidence of cardiovascular disease, adjusted for the competing risk of death, according to the aggregate risk factor (RF) burden in men and women in the Framingham Heart Study at age 50 who did not have clinical cardiovascular disease. The lifetime risk ranged from 5 percent in men and 8 percent in women with all optimal risk factors to 69 percent in men and 50 percent in women with ≥ 2 major risk factors. Intermediate values were obtained in patients with intermediate risk factor burdens. The definitions of optimal, not optimal, and major risk factors are presented in the text.

Data from Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Circulation 2006; 113:791.

Additive effects of risk factors on cardiovascular disease at five years



Cumulative absolute risk of CVD at five years according to systolic blood pressure and specified levels of other risk factors. The reference category is a non-diabetic, non-smoking 50-year-old woman with a serum TC of 154 mg/dL (4.0 mmol/L) and HDL cholesterol of 62 mg/dL (1.6 mmol/L). The CVD risks are given for systolic blood pressure levels of 110, 130, 150, and 170 mmHg. In the other categories, the additional risk factors are added consecutively. As an example, the diabetes category is a 50-year-old diabetic man who is a smoker and has a TC of 270 mg/dL (7 mmol/L) and HDL cholesterol of 39 mg/dL (1 mmol/L).

BP: blood pressure; CVD: cardiovascular disease; HDL: high-density lipoprotein; TC: total cholesterol.

Adapted from: Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, et al. Lancet 2005; 365:434.

2.3 Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Πολλοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορούσαν να τροποποιηθούν λαμβάνοντας συγκεκριμένα προληπτικά μέτρα. Στην μελέτη INTERHEART, που έλαβε χώρα παγκοσμίως με ασθενείς από 52 χώρες, αναγνωρίστηκαν εννέα κύριοι και δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο της εμφάνισης του πρώτου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αυτοί είναι οι εξής: κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, διαβήτης, κοιλιακή παχυσαρκία, ψυχολογικοί παράγοντες, μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, κατανάλωση αλκοόλ, μειωμένη σωματική δραστηριότητα¹⁵.

Πολλά άτομα στον γενικό πληθυσμό έχουν ένα ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και πάνω από το 90% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων λαμβάνουν χώρα σε άτομα με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου¹⁵⁻¹⁷. Οι πέντε κύριοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου (υπερχοληστεραΐμία, διαβήτης, υπέρταση, παχυσαρκία και κάπνισμα) εκτιμάται πως ευθύνονται για πάνω από την μισή καρδιαγγειακή θνητότητα¹⁸.

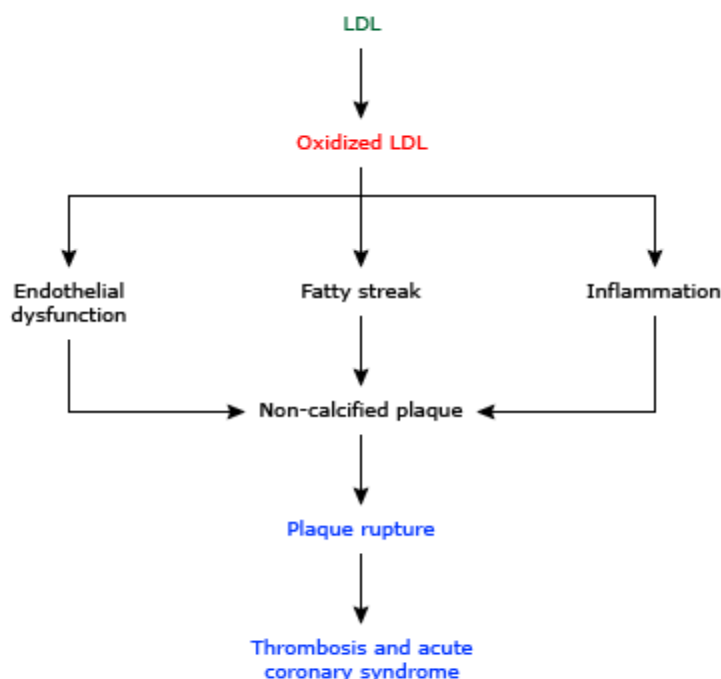
Από την άλλη πλευρά, η απουσία σημαντικού παράγοντα κινδύνου σχετίζεται με πολύ χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η συχνότητα και η προγνωστική αξία των πέντε σημαντικών παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή πίεση, LDL, HDL, ανοχή στην γλυκόζη και κάπνισμα) αξιολογήθηκε σε άτομα λευκής φυλής, 35 έως 74 ετών, χωρίς στεφανιαία νόσο στην μελέτη Framingham Heart Study και στην μελέτη Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III):

- Πάνω από 90% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων έλαβε χώρα σε άτομα με τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου και περίπου 8% συνέβησαν σε άτομα με οριακούς παράγοντες κινδύνου. Ελάχιστα συμβάντα υπήρχαν στον υπόλοιπο πληθυσμό.

- Στη μελέτη NHANES III περίπου 60% των ανδρών και 50% των γυναικών είχαν ένα με δύο παράγοντες κινδύνου και 26% των ανδρών και 41% των γυναικών τουλάχιστον έναν οριακό παράγοντα κινδύνου. Η πλήρης απουσία κάποιου παράγοντα κινδύνου ήταν σπάνια (0-0.4%) εκτός από τις γυναίκες μεταξύ 35 έως 44 ετών (8.9%) ή 45 έως 54 (3.7%).

Role of LDL in atherosclerosis



Schematic representation of the effects of LDL and oxidized LDL in the pathogenesis of atherosclerosis. Other coronary risk factors, low HDL levels, smoking, hypertension, diabetes mellitus, and estrogen deficiency also enhance the oxidation of LDL

Η αύξηση του κινδύνου όταν είναι παρόντες πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου έχει παρατηρηθεί σε πολλαπλές μελέτες τόσο σε Δυτικούς όσο και σε Ασιατικούς πληθυσμούς^{16,19,20,21}. Παραδείγματα:

- Σε μια μελέτη κοόρτης με 20.000 άνδρες και γυναίκες στο Chicago με παρακολούθηση 22 ετών, όταν δύο ή τρεις σημαντικοί παράγοντες κινδύνου ήταν παρόντες, αμφότεροι άνδρες και γυναίκες είχαν μία αξιοσημείωτη αύξηση του σχετικού κινδύνου στεφανιαίας νόσου (5.5% και 5.7% αντίστοιχα), καρδιαγγειακής νόσου (4.1% και 4.5% αντίστοιχα) και θνητότητας από κάθε αιτία (3.2% και 2.3%)²⁰.

- Σε μια μελέτη κοόρτης με 280.000 άτομα από Ασία, Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία, ασθενείς στις υψηλότερες κατηγορίες ολικής χοληστερόλης ($\geq 240\text{mg/dl}$) και ΣΑΠ ($\geq 160\text{mmHg}$) είχαν 7 φορές αύξηση στη στεφανιαία νόσο και 8 φορές αύξηση στα ΑΕΕ συγκρινόμενοι με τους ασθενείς στην μικρότερη κατηγορία ολικής χοληστερόλης ($\leq 183\text{mg/dl}$) και ΣΑΠ ($\leq 130\text{mmHg}$)²¹.

Η αθηροσκλήρωση είναι υπεύθυνη για σχεδόν όλες τις περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου. Αυτή η ύπουλη διαδικασία αρχίζει με τις λιπώδεις γραμμώσεις που πρωτοεμφανίζονται στην εφηβική ηλικία, οι οποίες εξελίσσονται σε πλάκες στην πρώιμη ενήλικη ζωή και καταλήγουν σε θρομβωτική απόφραξη στην μετέπειτα ζωή.

Μια ποικιλία από παράγοντες που συχνά δρουν συνεργικά, συσχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο ύπαρξης αθηροσκληρωτικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία και σε άλλες αγγειακές κοίτες. Η εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου είναι χρήσιμη στους ενήλικες για να καθοδηγήσει τη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας, της υπέρτασης και του διαβήτη.

2.4 Μοντέλα αξιολόγησης καρδιαγγειακού κινδύνου

Τα μοντέλα αξιολόγησης καρδιαγγειακού κινδύνου εκτιμούν την πιθανότητα ένα άτομο να αναπτύξει καρδιαγγειακή νόσο μέσα σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Έτσι, πληροφορούν ποιο άτομο είναι πιθανό να ωφεληθεί περισσότερο από εφαρμογή προληπτικών μέσων και σε ποιο άτομο θα πρέπει να χορηγηθεί πρώιμα φαρμακευτική αγωγή.

•Framingham Risk Score (FRS)

Το FRS είναι ένας από τους αλγόριθμους αξιολόγησης κινδύνου που εξετάζει τις πιθανότητες ενός ατόμου να αναπτύξει καρδιαγγειακή νόσο εντός μιας δεκαετίας. Η δημιουργία του βασίστηκε στη μελέτη Framingham Heart Study και δημοσιεύτηκε το 1998^{22,23}.

•Framingham general CVD risk score (2008)

Το FRS δεν περιλαμβάνει όλες τις δυνητικές εκδηλώσεις και συνέπειες της αθηροσκλήρωσης όπως ΑΕΕ, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, διαλείπουσα χωλότητα και καρδιακή ανεπάρκεια. Όλα αυτά περιλαμβάνονται στο Framingham general CVD risk score, με αξιόπιστη προγνωστική ικανότητα²⁴

Framingham Risk Score for Women

Age: 20–34 years: Minus 7 points. 35–39 years: Minus 3 points. 40–44 years: 0 points. 45–49 years: 3 points. 50–54 years: 6 points. 55–59 years: 8 points. 60–64 years: 10 points. 65–69 years: 12 points. 70–74 years: 14 points. 75–79 years: 16 points.

Total cholesterol, mg/dL: Age 20–39 years: Under 160: 0 points. 160–199: 4 points. 200–239: 8 points. 240–279: 11 points. 280 or higher: 13 points. • Age 40–49 years: Under 160: 0 points. 160–199: 3 points. 200–239: 6 points. 240–279: 8 points. 280 or higher: 10 points. • Age 50–59 years: Under 160: 0 points. 160–199: 2 points. 200–239: 4 points. 240–279: 5 points. 280 or higher: 7 points. • Age 60–69 years: Under 160: 0 points. 160–199: 1 point. 200–239: 2 points. 240–279: 3 points. 280 or higher: 4 points. • Age 70–79 years: Under 160: 0 points. 160–199: 1 point. 200–239: 1 point. 240–279: 2 points. 280 or higher: 2 points.

If cigarette smoker: Age 20–39 years: 9 points. • Age 40–49 years: 7 points. • Age 50–59 years: 4 points. • Age 60–69 years: 2 points. • Age 70–79 years: 1 point.

All non-smokers: 0 points.

HDL cholesterol, mg/dL: 60 or higher: Minus 1 point. 50–59: 0 points. 40–49: 1 point. Under 40: 2 points.

Systolic blood pressure, mm Hg: Untreated: Under 120: 0 points. 120–129: 1 point. 130–139: 2 points. 140–159: 3 points. 160 or higher: 4 points. • Treated: Under 120: 0 points. 120–129: 3 points. 130–139: 4 points. 140–159: 5 points. 160 or higher: 6 points.

10-year risk in %: Points total: Under 9 points: <1%. 9–12 points: 1%. 13–14 points: 2%. 15 points: 3%. 16 points: 4%. 17 points: 5%. 18 points: 6%. 19 points: 8%. 20 points: 11%. 21=14%, 22=17%, 23=22%, 24=27%, >25= Over 30%

Framingham Risk Score for Men

Age: 20–34 years: Minus 9 points. 35–39 years: Minus 4 points. 40–44 years: 0 points. 45–49 years: 3 points. 50–54 years: 6 points. 55–59 years: 8 points. 60–64 years: 10 points. 65–69 years: 11 points. 70–74 years: 12 points. 75–79 years: 13 points.

Total cholesterol, mg/dL: Age 20–39 years: Under 160: 0 points. 160–199: 4 points. 200–239: 7 points. 240–279: 9 points. 280 or higher: 11 points. • Age 40–49 years: Under 160: 0 points. 160–199: 3 points. 200–239: 5 points. 240–279: 6 points. 280 or higher: 8 points. • Age 50–59 years: Under 160: 0 points. 160–199: 2 points. 200–239: 3 points. 240–279: 4 points. 280 or higher: 5 points. • Age 60–69 years: Under 160: 0 points. 160–199: 1 point. 200–239: 1 point. 240–279: 2 points. 280 or higher: 3 points. • Age 70–79 years: Under 160: 0 points. 160–199: 0 points. 200–239: 0 points. 240–279: 1 point. 280 or higher: 1 point.

If cigarette smoker: Age 20–39 years: 8 points. • Age 40–49 years: 5 points. • Age 50–59 years: 3 points. • Age 60–69 years: 1 point. • Age 70–79 years: 1 point.

All non-smokers: 0 points.

HDL cholesterol, mg/dL: 60 or higher: Minus 1 point. 50–59: 0 points. 40–49: 1 point. Under 40: 2 points.

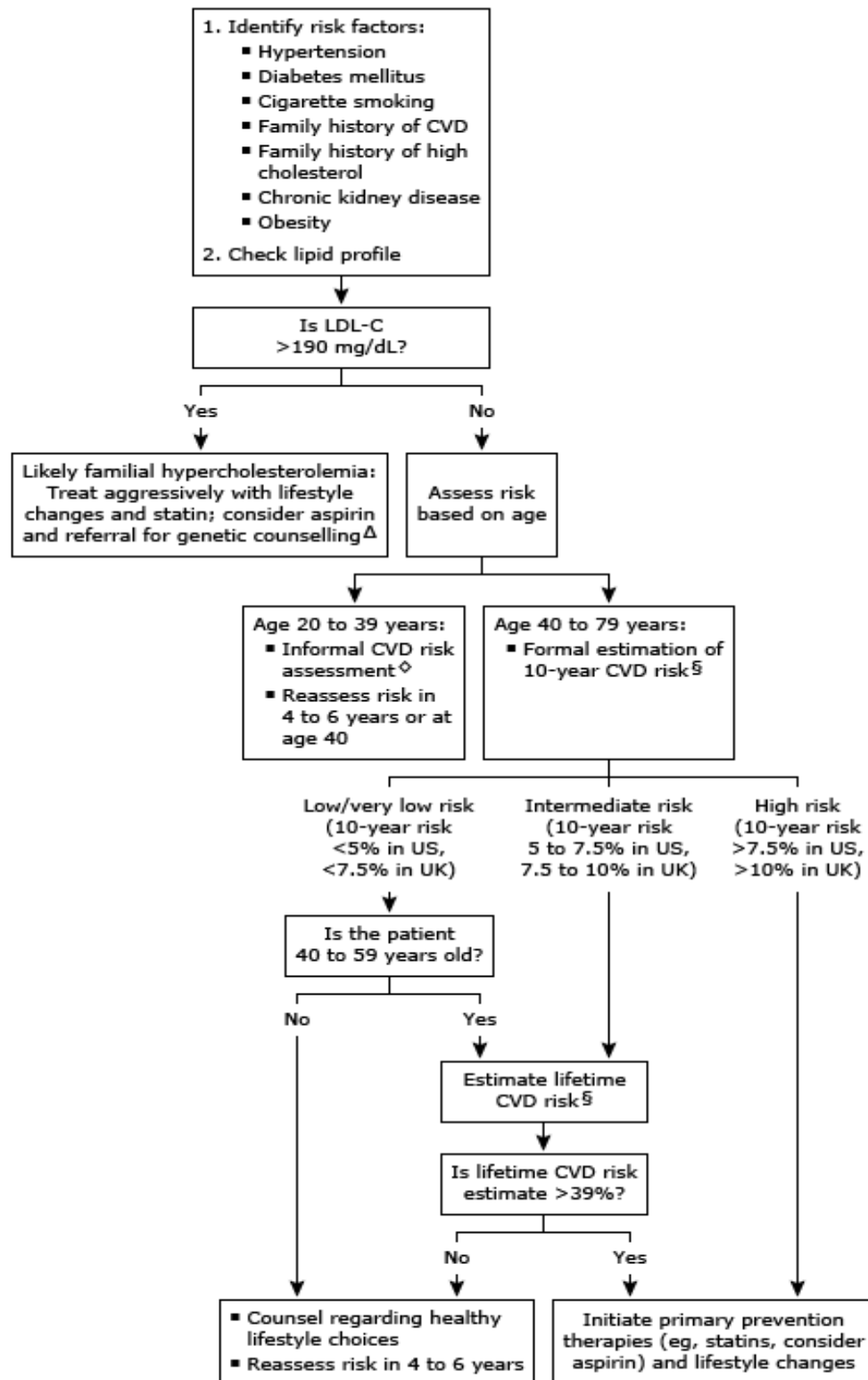
Systolic blood pressure, mm Hg: Untreated: Under 120: 0 points. 120–129: 0 points. 130–139: 1 point. 140–159: 1 point. 160 or higher: 2 points. • Treated: Under 120: 0 points. 120–129: 1 point. 130–139: 2 points. 140–159: 2 points. 160 or higher: 3 points.

10-year risk in %: Points total: 0 point: <1%. 1–4 points: 1%. 5–6 points: 2%. 7 points: 3%. 8 points: 4%. 9 points: 5%. 10 points: 6%. 11 points: 8%. 12 points: 10%. 13 points: 12%. 14 points: 16%. 15 points: 20%. 16 points: 25%. 17 points or more: Over 30%.

- SCORE CVD death risk score (2003)

Προτάθηκε στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας το 2007 με στόχο την πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων στην κλινική πράξη, βασιζόμενο σε μελέτη κοόρτης με 200.000 συμμετέχοντες από 12 ευρωπαϊκές χώρες^{25,26}.

CVD risk assessment in adults ages 20 to 79 years without a history of atherosclerotic CVD*†



CVD: cardiovascular disease; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Ανατομία - Το αρτηριακό τοίχωμα

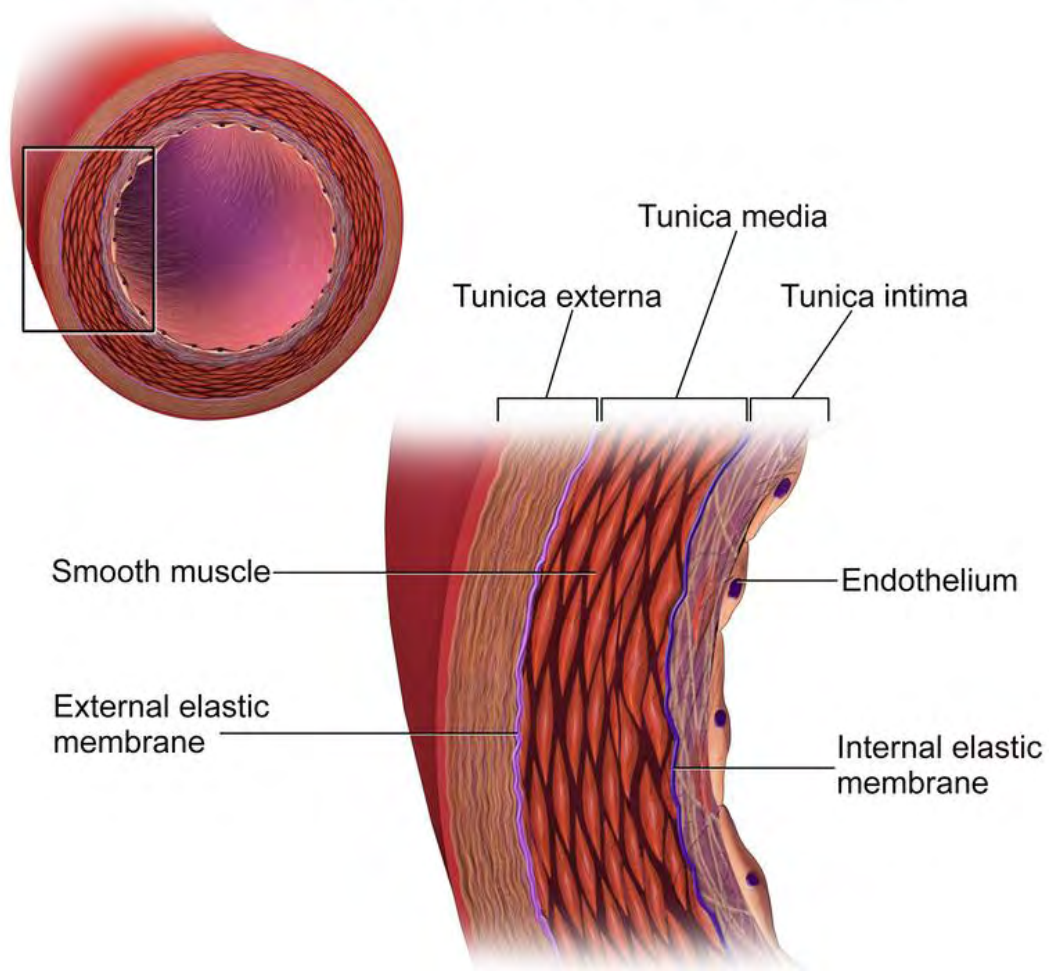
Το αρτηριακό τοίχωμα αποτελείται από τρία ξεχωριστά στρώματα ή χιτώνες: τον έσω χιτώνα (intima), το μέσο χιτώνα (media) και τον έξω χιτώνα (adventia)²⁷.

Ο έσω χιτώνας καλύπτεται από μια λεπτή στιβάδα κυττάρων, τα ενδοθηλιακά, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην ομοιοστασία του αγγειακού τοιχώματος, όσο και σε μια σειρά άλλων διεργασιών, όπως η θρόμβωση, ο αγγειακός τόνος και η διακίνηση κυττάρων διαμέσου του αρτηριακού τοιχώματος². Αναλυτικότερα, ο έσω χιτώνας σχηματίζεται από μια στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων που επικάθεται στο βασικό υμένιο, κάτω από τον οποίο αναγνωρίζεται μια υπενδοθηλιακή στιβάδα χαλαρού συνδετικού ιστού, που περιέχει λίγα λεία μυϊκά κύτταρα. Ο έσω χιτώνας χωρίζεται από το μέσο χιτώνα με ένα έσω ελαστικό πέταλο, που αποτελεί το εξώτατο όριο του έσω ελαστικού χιτώνα. Αυτό το πέταλο, το οποίο αποτελείται από ελασίνη, έχει θυρίδες που επιτρέπουν τη διάχυση ουσιών για τη διατροφή κυττάρων βαθιά στο αγγειακό τοίχωμα.

Εξωτερικά, τον έσω χιτώνα καλύπτει ο μέσος χιτώνας που αποτελείται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα και συνδετικό ιστό²⁷. Συγκεκριμένα, ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από συγκεντρικές στιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων, που διατάσσονται με ελικοειδή τρόπο. Μεταξύ των μυϊκών κυττάρων παρεμβάλλονται ελαστικές ίνες, δικτυωτές ίνες (κολλαγόνο τύπου ΙΙΙ), πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες σε ποικίλες ποσότητες. Τα λεία μυϊκά κύτταρα αποτελούν την κυτταρική πηγή αυτής της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Ο μέσος χιτώνας έχει ένα λεπτότερο έξω ελαστικό πέταλο που τον χωρίζει από τον έξω χιτώνα. Ο μέσος χιτώνας ποικίλει σε μέγεθος στις διάφορες αρτηρίες, ανάλογα με τη λειτουργικότητά τους.

Ο έξω χιτώνας καλύπτει εξωτερικά τον μέσο χιτώνα. Αποτελείται κυρίως από κολλαγόνες και ελαστικές ίνες. Το κολλαγόνο στον έξω χιτώνα είναι τύπου Ι.

The Structure of an Artery Wall



Medical gallery of Blausen Medical 2014". WikiJournal of Medicine 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436.

3.2 Πάχος του έσω-μέσου χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος

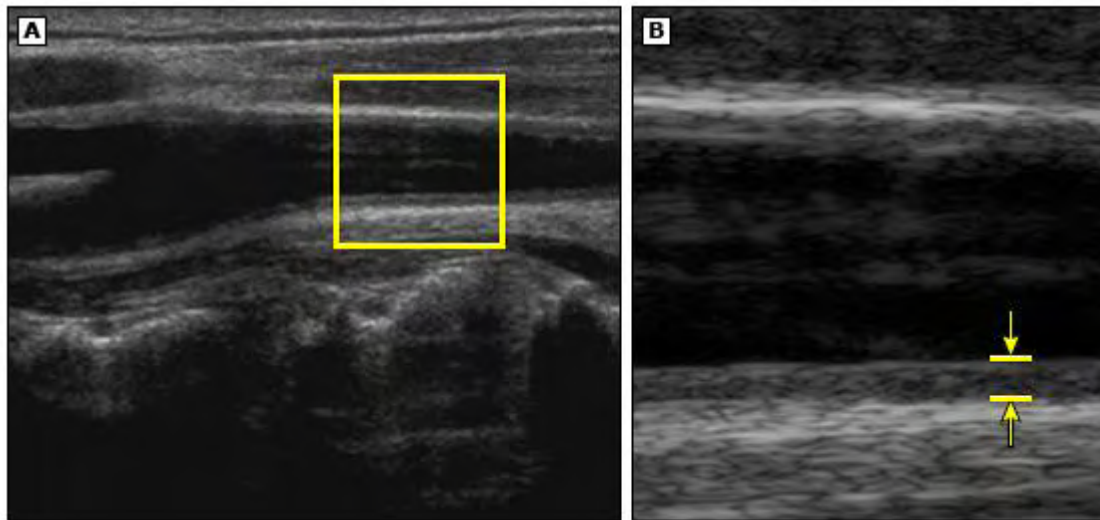
Το αρτηριακό τοίχωμα, σε μία χαρακτηριστική υπερηχογραφική απεικόνιση (B-mode), αποτελείται από δύο παράλληλες υπερηχογενείς γραμμές που διαχωρίζονται μεταξύ τους από ένα υποηχοϊκό διάστημα. Η πρώτη υπερηχογενής γραμμή αντιστοιχεί στο όριο μεταξύ αυλού και έσω χιτώνα. Η δεύτερη υπερηχογενής γραμμή αντιστοιχεί στο όριο μεταξύ μέσου και έξω χιτώνα. Η απόσταση μεταξύ των δύο γραμμών, μετρημένη σε χιλιοστά, αντιστοιχεί στο πάχος του έσω – μέσου χιτώνα, μια αθροιστική μέτρηση του έσω και του μέσου χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος.

Το 1986 ο Pignoli και συν. δημοσίευσαν για πρώτη φορά αποτελέσματα μιας μελέτης στην οποία διερευνήθηκε το πάχος του αρτηριακού τοιχώματος με υπερήχους (real time B-mode)²⁸. Στην μελέτη αυτήν υπήρξε καλή συσχέτιση μεταξύ δύο απεικονιζόμενων υπερηχογενών γραμμών και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα όπως αυτό μετρήθηκε στην ιστολογική εξέταση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υπερηχογραφική εκτίμηση (B-mode) ένα χρήσιμο εργαλείο για τον υπολογισμό του IMT των αρτηριών. Αργότερα ο Persson και συν. έδειξαν ότι οι παραπάνω μετρήσεις είναι αναπαραξιμες²⁹.

Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα αντιπροσωπεύει το τμήμα εκείνο του αγγείου όπου ξεκινά, κατά κύριο λόγο, η αθηροσκληρωτική διαδικασία και η εναπόθεση των λιπιδίων κατά το σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας.

Η τρέχουσα υπερηχογραφική τεχνολογία δεν είναι αρκετά ευαίσθητη για να μετρήσει το πάχος αποκλειστικά του έσω χιτώνα³⁰. Ακόμα και όταν το εγγύς τοίχωμα απεικονίζεται καλά, η μέτρηση σε αυτό το τοίχωμα εξαρτάται από τη διακριτική ικανότητα του μηχανήματος (gain-dependent) και είναι αναξιόπιστη, οπότε καλύτερο είναι να προτιμάται πάντα το άπω τοίχωμα³¹.

Carotid artery ultrasound with measurement of intimal-media thickness (IMT)



Vascular ultrasound imaging is highly accessible, reproducible, safe, and validated as a surrogate endpoint for atherosclerosis. Noninvasive carotid ultrasound (both cross-sectional and longitudinal) is highly suitable for human cardiovascular health assessment in those at risk, as well as for the efficacy assessment of therapeutic and preventive measures. The figure shows B-mode ultrasound images of the carotid artery of a 35-year-old male with type 1 diabetes mellitus without symptomatic cardiovascular disease.

(A) In the overview image the sonographer selects a region of interest of the carotid artery.

(B) The expanded high-resolution 1.2 x 1.2 cm image is used for the carotid intima-media thickness (c-IMT) measurement. The distance between lumen–intima interface and the media–adventitia interface, as depicted by the arrows, shows an increased c-IMT of 1.12 mm in this high at risk subject (reference common c-IMT for gender and age 0.55 to 0.65 mm).

3.3 Παράγοντες που επηρεάζουν το πάχος του-έσω μέσου χιτώνα

Το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα αυξάνει φυσιολογικά με την πρόοδο της ηλικίας και οι τιμές είναι μεγαλύτερες στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες^{32,33,34,35,36}. Σε μια μεγάλη σουηδική μελέτη εκτιμήθηκε ότι το IMT της καρωτίδας αυξάνει κατά 1% ετησίως³⁷. Το πάχος των αρτηριών είναι σαφώς μικρότερο στις νεαρές ηλικίες. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σύμφωνα με μια μελέτη σε εφήβους το μέσο πάχος των καρωτίδων (μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση) στις ηλικίες 17-20 ήταν $0,39 \pm 0,03$ mm για τα αγόρια και $0,40 \pm 0,03$ mm για τα κορίτσια, ενώ το μέσο πάχος στις μεριαίες ήταν $0,35 \pm 0,04$ mm για τα αγόρια και $0,34 \pm 0,03$ mm για τα κορίτσια αντίστοιχα³⁸. Επίσης, όπως θα αναμενόταν, η δυσλιπιδαιμία και η οικογενής υπερχοληστερολαιμία σχετίζονται με το IMT, καθότι και οι δύο εμπλέκονται ισχυρά στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης^{34,36,39}. Στη μελέτη PVCMETRA αναλύθηκε το IMT καρωτίδων και μεριαίων αρτηριών 101 ανδρών ηλικίας 28 έως 60 ετών που δεν παρουσίαζαν κανένα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, εκτός από το κάπνισμα. Οι ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία είχαν σημαντικά αυξημένο fIMT και cIMT σε σχέση με τους νορμοχοληστερολαιμικούς άνδρες. Το IMT ήταν αυξημένο τόσο σε περιπτώσεις αυξημένης ολικής χοληστερόλης όσο και σε περιπτώσεις αυξημένης LDL χοληστερόλης⁴⁰. Είναι γνωστό ότι η υπέρταση συσχετίζεται με το IMT⁴¹⁻⁴³. Αξιοσημείωτο, όμως, είναι το γεγονός ότι το IMT συσχετίζεται με τις τιμές της αρτηριακής πίεσης, ακόμα και εντός των φυσιολογικών ορίων³⁸.

Οι ασθενείς με ΧΝΝ, ιδιαίτερα εκείνοι που απαιτούν θεραπεία υποκατάστασης, αποτελούν την ομάδα των ασθενών που είναι πιο ευάλωτοι για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών βλαβών στο καρδιαγγειακό σύστημα, ανεξάρτητα από την ύπαρξη των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου⁴⁴⁻⁴⁶. Δεν είναι τυχαίο ότι σε αυτούς τους ασθενείς η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί το μείζον αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε τέτοιο βαθμό, ώστε ανεξαρτήτως ηλικίας, οι μισοί από τους αιμοκαθαιρόμενους θα πεθάνουν από καρδιαγγειακό σύμβαμα⁴⁷. Μεγαλύτερες τιμές cIMT παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΧΝΝ⁴⁸⁻⁵⁰, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σε μεταμοσχευμένους^{51,52}, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ακόμα, βρέθηκε ότι το cIMT σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού θανάτου⁵³. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί σημαντικά

μεγαλύτερες τιμές IMT σε παιδιά με ΧΝΝ, γεγονός που τονίζει το ρόλο της μέτρησης του IMT ως πρώιμο δείκτη ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία⁵⁴. Βέβαια και εδώ υπάρχουν πολλές φορές αντιφατικά συμπεράσματα. Για παράδειγμα, σε μια πρόσφατη μελέτη σε 315 ασθενείς 24 έως 79 ετών με ΧΝΝ σταδίου 4-5, βρέθηκε ότι το cIMT σχετιζόταν ανεξάρτητα με το μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Όταν όμως στο προγνωστικό μοντέλο προστεθήκαν κάποιοι από τους γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, το cIMT σταμάτησε να έχει προγνωστική αξία⁵⁵.

Ο τρόπος ζωής, επίσης, επηρεάζει το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα. Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει το κάπνισμα με την αύξηση του IMT και, μάλιστα, η σχέση αυτή φάνηκε να είναι δόσοεξαρτώμενη⁵⁶⁻⁶⁰. Η κατανάλωση αλκοόλ, επίσης, βρέθηκε να συσχετίζεται ισχυρά με το IMT ακόμα και ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα των λιπιδίων, το κάπνισμα, το BMI και τα φάρμακα⁶¹. Ο δείκτης μάζας σώματος συσχετίζεται με την αύξηση του IMT⁶². Μια μείωση του δείκτη μάζας σώματος κατά 5 kg/m² μπορεί να μειώσει το ετήσιο ποσοστό του καρωτιδικού IMT κατά 0.13 χιλ.⁶³.

3.4 Τεχνική μέτρησης

Οι μεγάλες επιφανειακές αρτηρίες και συγκεκριμένα οι καρωτίδες και οι μηριαίες αρτηρίες, μπορούν να απεικονιστούν υπερηχογραφικά (B-mode) με υψηλή ανάλυση χρησιμοποιώντας γραμμικές κεφαλές με συχνότητα 5-15 MHz. Η χωρική διακριτική ικανότητα είναι της τάξης των 0.05mm στον άξονα και 0.2mm πλευρικά.

Αντικείμενο συζήτησης αποτελεί η θέση στο καρωτιδικό τοίχωμα στο οποίο θα πρέπει να γίνεται η μέτρηση του IMT. Διάφορες μελέτες σχεδιάστηκαν με σκοπό να πραγματοποιούν μετρήσεις είτε στην έσω καρωτίδα αρτηρία, είτε στην κοινή καρωτίδα αρτηρία. Το 2010 δημοσιεύθηκε μια μελέτη η οποία συνέκρινε μεταξύ τους τις δύο αυτές διαφορετικές θέσεις μέτρησης ως παγκόσμιους δείκτες καρδιαγγειακής νόσου. Βρέθηκε ότι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής και της έσω καρωτίδας αρτηρίας συσχετίζονται με παρόμοιο τρόπο με την καρδιαγγειακή νόσο, όμως η μέτρηση του IMT της έσω καρωτίδας αρτηρίας μπορεί να προσδώσει επιπλέον αξία στη μέτρηση του IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας ως δείκτη εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου⁶⁴.

Στα περισσότερα πρωτόκολλα σάρωσης των καρωτίδων αρτηριών οι υπερηχογραφικές εικόνες λαμβάνονται από το εγγύς και άπω τοίχωμα αμφοτερόπλευρα στο τέλος της κοινής καρωτίδας, στον καρωτιδικό διχασμό και στο αρχικό τμήμα της έσω καρωτίδας. Το cIMT είναι επομένως σε ένα άτομο μία σύνθεση από μετρήσεις σε διάφορα αγγειακά τμήματα.

Το 2008 η American Society of Echocardiography (ASE) δημοσίευσε μια οδηγία που παρέχει ένα πρωτόκολλο για τη μέτρηση του cIMT⁶⁵. Σύμφωνα με αυτό, η εκτίμηση του άπω τοιχώματος θα πρέπει να γίνεται ένα εκατοστό από την κοινή καρωτίδα αρτηρία σε τρεις γωνίες. Το cIMT υπολογίζεται λαμβάνοντας ταυτόχρονα ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή πάνω στο κύμα R του ΗΚΓ. Το μέσο IMT υπολογίζεται από μετρήσεις αμφοτερόπλευρα. Οι ημιαυτόματες μετρήσεις του IMT έχουν αποδειχθεί αξιόπιστες, ακριβείς και αναπαραξιμες. Σήμερα, πλέον, τα περισσότερα συστήματα υπερήχων προσφέρουν εργαλεία ημιαυτόματης μέτρησης. Η ASE προτείνει τη χρήση του πρωτοκόλλου της σε συνδυασμό με ημιαυτόματη μέτρηση ώστε αυτή να είναι αξιόπιστη και αναπαραξιμη. Όλα αυτά υποστηρίχθηκαν και από πρόσφατη οδηγία του

European Stroke Conferences⁶⁶.

Καθώς το αρτηριακό τοίχωμα περιλαμβάνει δομές μεγέθους αρκετά μικρότερες από χιλιοστά του μέτρου, η μέτρηση του IMT απαιτεί εμπειρία, δεξιότητες και τυποποιημένη απεικόνιση. Οι εξεταστές θα πρέπει να είναι καλά εκπαιδευμένοι και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τυποποιημένος εξοπλισμός και πρωτόκολλα⁶⁷.

3.5 Φυσιολογικό εύρος τιμών πάχους έσω-μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας αρτηρίας

Για να μπορέσει κανείς να εκτιμήσει τις πληροφορίες που προκύπτουν από τη μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας θα πρέπει να γνωρίζει τις φυσιολογικές τιμές στον πληθυσμό.

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο και μελετήθηκαν υγιή άτομα (υγιή θεωρήθηκαν άτομα που δεν είχαν γνωστή εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία και είχαν δείκτη μάζας σώματος $<30\text{kg/m}^2$) τα ανώτερα όρια IMT στην κοινή καρωτίδα αρτηρία για τους συμμετέχοντες ηλικίας 35-39ετών, 40-49 ετών, 50-59 ετών και άνω των 60 ετών ήταν 0,60mm, 0,64mm, 0,71mm και 0,81mm, αντίστοιχα⁶⁸. Στον πληθυσμό της Κορέας, παρόμοια μελέτη πραγματοποιήθηκε για τον υπολογισμό των ανώτερων ορίων καρωτιδικού IMT του υγιούς πληθυσμού αναφοράς. Τα αποτελέσματα ήταν 0,67mm, 0,76mm και 0,85mm για τις ηλικιακές ομάδες 40-49 ετών, 50-59 ετών και άνω των 60 ετών στους άνδρες και 0,57mm, 0,67mm και 0,85mm για τις ηλικιακές ομάδες 40-49 ετών, 50-59 ετών και άνω των 60 ετών στις γυναίκες, αντίστοιχα⁶⁹.

Αποτελεί κοινώς αποδεκτή γνώση ότι η μέση τιμή του καρωτιδικού IMT αυξάνεται με την ηλικία και εμφανίζει διαφοροποιήσεις στα δύο φύλα⁶⁸.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται αυτή ακριβώς η συσχέτιση με την ηλικιακή κατανομή στα δύο φύλα⁷⁰.

Ενδοτεταρτημοριακή Διακύμανση σε χιλιοστά	Άνδρες - Ηλικία					
	25	35	45	55	75	85
25η	0,515	0,585	0,634	0,680	0,814	0,830
50η	0,567	0,633	0,686	0,746	0,914	0,937
75η	0,633	0,682	0,756	0,837	1,028	1,208

Ενδοτεταρτημοριακή Διακύμανση σε χιλιοστά	Γυναίκες - Ηλικία					
	25	35	45	55	75	85
25η	0,524	0,575	0,619	0,665	0,771	0,807
50η	0,567	0,615	0,665	0,719	0,837	0,880
75η	0,612	0,660	0,713	0,776	0,921	0,935

3.6 Εφαρμογές μέτρησης του IMT

Εξαιτίας του τεράστιου ενδιαφέροντος για την αναγνώριση ασυμπτωματικών ασθενών με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στους οποίους θα έπρεπε να εφαρμοσθούν πιο εντατικές θεραπευτικές παρεμβάσεις πρόληψης, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, γίνεται συνεχώς προσπάθεια να ανακαλυφθούν νέοι προγνωστικοί δείκτες. Προς αυτήν την κατεύθυνση, έχει προταθεί η χρήση απεικονιστικών τεχνικών οι οποίες θα μπορούν να αναγνωρίσουν, αλλά και να προσδιορίσουν ποσοτικά την υποκλινική καρδιαγγειακή νόσο. Ως δοκιμασία προσυμπτωματικού ελέγχου πρέπει μια απεικονιστική μέθοδος να είναι ταυτόχρονα ασφαλής για τον εξεταζόμενο, ευαίσθητη, οικονομικά προσιτή, προσβάσιμη και εύκολα αναπαραξίμη. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη και μελετημένη τέτοια μέθοδος είναι η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων αρτηριών (CIMT) με τη χρήση B-mode υπερήχων. Η μέθοδος αυτή όντας μη επεμβατική, ευαίσθητη, αναπαραξίμη και έχοντας τη δυνατότητα να αναγνωρίσει και να προσδιορίσει ποσοτικά την αθηρωματική επιβάρυνση και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αποτελεί πλέον ένα χρήσιμο ερευνητικό εργαλείο στην κλινική πρακτική⁷¹.

Επιπρόσθετα, η μέτρηση του IMT θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας φαρμάκων του καρδιαγγειακού συστήματος.

Μεθοδολογία/Methods

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στο MEDLINE PubMed και συμπεριλήφθηκαν μονοκεντρικές και πολυκεντρικές μελέτες με αντικείμενο το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα στην καρωτίδα και μηριαία αρτηρία και τη συσχέτισή τους με την καρδιαγγειακή νόσο. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν πάχος έσω-μέσω χιτώνα, στεφανιαία νόσος, καρδιαγγειακή νόσος, αθηροσκλήρωση.

Η επιλογή των μελετών έγινε με βασικό κριτήριο την αναφορά της εκτίμησης του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα ως προγνωστικού δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και τη συσχέτισή του με τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Στην ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν μελέτες από το 1979 έως το 2017. Βασικός στόχος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι διεξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την αξιόπιστη χρήση του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα ως προγνωστικού δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Αποτελέσματα

5.1 Πάχος έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων αρτηριών (Carotid Intima-Media Thickness - cIMT)

5.1.1 Καρδιαγγειακά συμβάματα

Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει πως το cIMT είναι προγνωστικός παράγοντας για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα, ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου.

Δύο συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις εξέτασαν τη μεμονωμένη και τη διαδοχική καταγραφή του cIMT για την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου⁷².

Μεμονωμένη καταγραφή: Σε μια μετανάλυση 14 μελετών με 45.828 ασυμπτωματικούς συμμετέχοντες στους οποίους μετρήθηκε μία φορά το IMT (ένα στιγμιότυπο) στην κοινή καρωτίδα και παρακολούθήθηκαν για 10.8 έτη, η αναλογία κινδύνου (hazard ratio) [για κάθε 0.10mm διαφορά του IMT στην κοινή καρωτίδα] ήταν για το πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ΑΕΕ 1.09 (95% CI, 1.07 – 1.12), για το πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου 1.08 (95% CI, 1.05 – 1.10), για το πρώτο ΑΕΕ 1.12 (95% CI, 1.10 – 1.15)⁷³. Επίσης, η μέτρηση του IMT σε άλλες θέσεις στην καρωτίδα ή η παρουσία αθηρωματικής πλάκας έδειξε παρόμοια συσχέτιση με τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα^{72,74,75,76}.

Διαδοχική καταγραφή: Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση 16 μελετών με 36.984 συμμετέχοντες (PROG-IMT), χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, που υπεβλήθησαν σε επαναλαμβανόμενη μέτρηση του cIMT (μέση παρακολούθηση τα 7 έτη), καταγράφηκε η ετήσια αύξηση του IMT σε διάφορα σημεία (κοινή καρωτίδα, καρωτιδικός διχασμός, έσω καρωτίδα). Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της αύξησης και των μελλοντικών συμβαμάτων⁷². Αντίθετα, η τιμή της βασικής (αρχικής) μέτρησης ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για μελλοντικά συμβάματα όπως και σε άλλες μεταanalύσεις.

Σε μια μετανάλυση 41 τυχαιοποιημένων μελετών στην οποία υπήρχαν 18.307 συμμετέχοντες δεν φάνηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υποστοφής του IMT (ή της επιβράδυνσης της αύξησής του) και των

καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁷⁷.

Επιπλέον, σε μια μικρή μελέτη η οποία χρησιμοποίησε υποομάδες ατόμων της μελέτης PIVUS φάνηκε πως το cIMT αλλά όχι το ΔcIMT στα 5 έτη, φάνηκε να συσχετίζεται με τη συνολική αθηρωμάτωση MRI αγγειογραφία⁷⁸.

Ένα ακόμη ζήτημα που κλήθηκαν να απαντήσουν διάφορες μεταanalύσεις ήταν το κατά πόσο η μέτρηση του cIMT θα μπορούσε να προσφέρει βελτίωση στην πρόβλεψη/διαστρωμάτωση του κινδύνου όπως αυτός εκτιμάται από τα κλασικά μοντέλα υπολογισμού σαν το Framingham risk score. Στο ερώτημα αυτό, η προαναφερθείσα μετανάλυση έδειξε βελτίωση στην πρόβλεψη του 10-ετούς κινδύνου 0.8% σε όλα τα άτομα και 3.6% στα άτομα ενδιάμεσου κινδύνου που είναι στατιστικά σημαντική.

Στην μελέτη ARIC με 13.145 συμμετέχοντες χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, το μέσο cIMT μετρούμενο σε διάφορες θέσεις στην καρωτίδα, φάνηκε πως προσφέρει βελτίωση στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 7.1% σε όλα τα άτομα και κατά 16.7% στα άτομα ενδιάμεσου κινδύνου⁷⁴.

Παρόμοια ευρήματα υπήρξαν και στη μελέτη IMPROVE με 3.703 ασυμπτωματικούς συμμετέχοντες με τουλάχιστον τρεις παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και στην οποία η βελτίωση στην πρόβλεψη του 10-ετούς κινδύνου ήταν 11.3% για το μέσο IMT⁷⁶.

Αντιθέτως, στην μελέτη CAPS με 4.904 συμμετέχοντες χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, η προσθήκη της μέτρησης του cIMT σε διάφορες θέσεις δεν βελτίωσε τη πρόγνωση κινδύνου όταν προστέθηκε στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου⁷⁹.

Μέτρηση του IMT των καρωτίδων με σκοπό την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι πιο χρήσιμη σε ασθενείς που διατρέχουν ενδιάμεσο καρδιαγγειακό κίνδυνο. (Framingham Score 6-20%, χωρίς εγκατεστημένη νόσο στεφανιαίων αγγείων, σακχαρώδη διαβήτη, αγγειακή εγκεφαλική νόσο, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής ή περιφερική αγγειακή νόσο)^{70,80}.

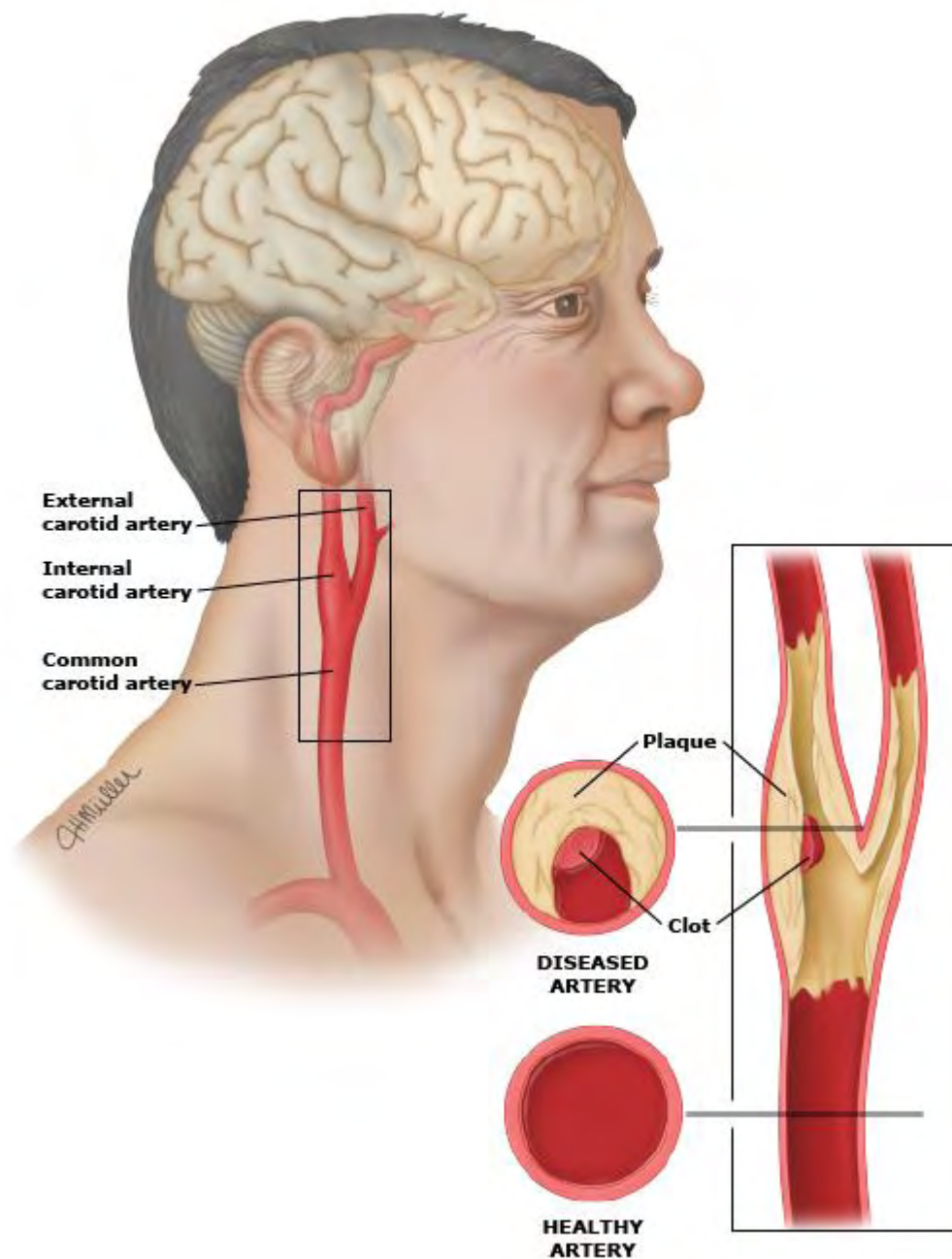
Στους ασθενείς που εμφανίζουν τις παρακάτω παθήσεις επίσης είναι χρήσιμη η μέτρηση του καρωτιδικού IMT: α) οικογενειακό ιστορικό

πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, β) άτομα κάτω των 60 ετών με σοβαρή ανωμαλία σε έναν παράγοντα κινδύνου που διαφορετικά δεν θα ήταν υποψήφιοι για φαρμακοθεραπεία, γ) γυναίκες κάτω των 60 ετών με τουλάχιστον δύο παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου⁷⁰.

Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στο ίδιο άτομο με στόχο να εκτιμήσουν την βελτίωση ή την επιδείνωση της κατάστασης και να τροποποιήσουν την φαρμακευτική αγωγή δεν πρέπει να πραγματοποιούνται.

Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων αρτηριών εξυπηρετεί ερευνητικούς σκοπούς.

Carotid artery anatomy



The top illustration shows the common carotid artery branching into the internal and external carotid arteries. The illustration at the bottom right of the graphic shows cross sectional (left) and longitudinal (right) views inside the carotid artery, with examples of both diseased (top) and healthy (bottom) arterial segments.

5.1.2 Περιφερική αρτηριακή νόσος

Το cIMT συσχετίζεται και με τη βαρύτητα της περιφερικής αγγειακής νόσου (ΠΑΝ)^{32,81,82}. Για την εκτίμηση της ΠΑΝ, οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν το σφυροβραχιόνιο δείκτη (ΣΒΔ, το πηλίκο της μετρούμενης μέγιστης αρτηριακής πίεσης του σφυρού προς τη μετρούμενη μέγιστη αρτηριακή πίεση της βραχιονίου αρτηρίας). Η ύπαρξη χαμηλού ΣΒΔ σημαίνει περιφερική αρτηριοπάθεια και, γενικά, προχωρημένη αθηρωματική νόσο⁸³. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι οι μετρήσεις του IMT είναι δυνατό να ανιχνεύσουν πρωιμότερες αθηρωματικές βλάβες⁸⁴.

5.1.3 Συσχέτιση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου

Ο σακχαρώδης διαβήτης συσχετίσθηκε με αύξηση του IMT των κοινών καρωτίδων. Συγκρίνοντας άτομα με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη με άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, με νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς και με άτομα με ήδη εγκατεστημένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 φάνηκε ότι το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα των κοινών καρωτίδων αρτηριών αυξάνεται σημαντικά καθώς προχωράμε προς την κατεύθυνση του σακχαρώδη διαβήτη⁸⁵. Επίσης, είναι αποδεδειγμένο από μελέτες ότι διαβητικοί ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, έχουν δεκαπλάσια αύξηση του καρωτιδικού IMT σε σχέση με τους μη διαβητικούς⁸⁶.

Η υπερχοληστερολαιμία και η οικογενής υπερχοληστερολαιμία σχετίζονται επίσης με αυξημένο καρωτιδικό IMT. Στη μελέτη PVCMETRA αναλύθηκε το IMT καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών 101 ανδρών ηλικίας 28 έως 60 ετών που δεν παρουσίαζαν κανένα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου εκτός από το κάπνισμα. Οι ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία είχαν σημαντικά αυξημένο IMT καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών σε σχέση με τους νορμοχοληστερολαιμικούς άνδρες. Το IMT ήταν αυξημένο τόσο σε περιπτώσεις αυξημένης ολικής χοληστερόλης όσο και σε περιπτώσεις αυξημένης LDL χοληστερόλης⁸⁷.

Η υπέρταση, επίσης, συσχετίσθηκε με αυξημένο καρωτιδικό IMT, με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών να είναι σημαντικά αυξημένο σε υπερτασικούς ασθενείς σε σχέση με τον νορμοτασικό πληθυσμό⁸⁷.

Όπως έχει προαναφερθεί, το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών είναι αυξημένο στο άρρεν φύλο και αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας και στα δύο φύλα. Συσχετίζεται επίσης με το κάπνισμα αλλά και με την κατανάλωση αλκοόλ⁸⁸. Σύμφωνα και με όλα τα παραπάνω, το καρωτιδικό IMT εμφανίζει στενή συσχέτιση με καθέναν ξεχωριστά από τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

5.1.4 cIMT για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας φαρμάκων

Διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες από τη δεκαετία του 1990 που αφορούσαν φαρμακευτικές ουσίες με υπολιπιδαιμική δράση, έδειξαν επιβράδυνση της αθηροσκλήρωσης με τη χρήση στατινών από ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο⁸⁹⁻⁹². Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν καθυστέρηση στην αύξηση του IMT με την επιθετική μείωση του επιπέδου των λιπιδίων στο αίμα συγκριτικά με την μέτρια μείωση αυτών^{93,94}. Επιπλέον, πολλές μελέτες σχετικές με το IMT αποκάλυψαν ωφέλιμη επίδραση των στατινών στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης σε ασυμπτωματικά άτομα ακόμη και πολύ νεαρής ηλικίας⁹⁵⁻¹⁰⁰. Στη μελέτη METEOR παραδείγματος χάριν, που μελέτησε την επίδραση της ροσουβαστατίνης στην εξέλιξη του IMT σε ασυμπτωματικούς, χαμηλού κινδύνου ενήλικες με υποκλινική αθηροσκλήρωση, φάνηκε στατιστικά σημαντική μείωση του IMT συγκριτικά με το placebo μέσα σε δύο χρόνια¹⁰¹.

Επίσης, σε πολυάριθμες μελέτες διερευνήθηκε η επίδραση αντιυπερτασικών φαρμάκων στην αθηροσκλήρωση, όπως αυτή εκτιμάται με τη μέτρηση του IMT. Ενδεικτικά, η μετοπρολόλη μείωσε την εξέλιξη του IMT σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο συγκριτικά με το placebo¹⁰²⁻¹⁰³, η αμλοδιπίνη μείωσε την εξέλιξη του IMT σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο συγκριτικά με το placebo¹⁰⁴, ενώ αντίθετα η ραμιπρίλη δεν είχε επίδραση στην εξέλιξη του IMT συγκριτικά με το placebo σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή σε αυτούς με υψηλό κίνδυνο για

καρδιαγγειακή νόσο^{105,106}.

5.2 Πάχος έσω-μέσου χιτώνα των κοινών μηριαίων αρτηριών (Femoral Intima-Media Thickness- fIMT)

Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής μηριαίας αρτηρίας, όπως και το καρωτιδικό IMT, θεωρείται ένας εναλλακτικός δείκτης στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και περιφερικής αγγειακής νόσου. Η μέτρησή του γίνεται υπερηχογραφικά με τη χρήση B-mode υπερήχων όπως και του cIMT, ωστόσο δεν είναι τόσο ευρέως διαδεδομένη και μελετημένη. Μια ενδιαφέρουσα μελέτη παρατήρησης εκτίμησε σε υγιείς ενήλικες τη μέση τιμή του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής μηριαίας αρτηρίας σε 0,573mm για τους άνδρες και 0,556mm για τις γυναίκες¹⁰⁷. Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα, ώστε να μπορούν να απαντήσουν με βεβαιότητα το τι επιπλέον μπορεί να προσθέσει ο δείκτης αυτός στον εκτιμώμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο ή στον κίνδυνο εμφάνισης άλλων παθήσεων.

Η συσχέτιση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής μηριαίας αρτηρίας με την εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο είναι αποδεδειγμένη από διάφορες εργασίες.

Σε μια μεγάλη μελέτη που συμμετείχαν ασθενείς μέσης ηλικίας 60 ετών που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο λόγω γνωστής νόσου στεφανιαίων αγγείων. Στους ασθενείς αυτούς έγινε επιπρόσθετα μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής μηριαίας αρτηρίας και βρέθηκε σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στο fIMT και στην βαρύτητα της καρδιαγγειακής νόσου, όπως αυτή υπολογίσθηκε με το Gensini Score¹⁰⁸. Θετική συσχέτιση υπήρχε, επίσης, ανάμεσα στο fIMT και στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ($p=0,017$), στην καπνιστική συνήθεια ($p=0,028$), στο άρρεν φύλο ($p=0,000$) και στον δείκτη μάζας σώματος ($p=0,036$). Τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης συγκεντρώνονται στην πρόταση να αποτελέσει το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής μηριαίας αρτηρίας έναν καινούριο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁰⁸.

Περισσότερο ενδιαφέρον όμως παρουσιάζουν αποτελέσματα μελετών τα οποία εστιάζουν στη σχέση του fIMT και του μελλοντικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, γιατί αυτό που

ενδιαφέρει περισσότερο είναι η αναγνώριση των σθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο και δεν εντοπίζονται με τους παραδοσιακούς τρόπους υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου. Έχει αποδειχθεί ότι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής μηριαίας αρτηρίας συσχετίζεται με το Framingham Risk Score και σε ενήλικες χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου με παρόμοιο τρόπο που συσχετίζεται και το cIMT¹⁰⁹.

Οι περισσότερες όμως από τις λίγες μελέτες πάνω στη μηριαία αρτηρία αφορούν ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών. Αυτό λοιπόν που απασχόλησε την ιατρική κοινότητα τα τελευταία χρόνια σχετικά με το θέμα, ήταν η σχέση που εμφανίζει το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της μηριαίας αρτηρίας με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε νέους και μάλιστα υγιείς ασθενείς. Στη μελέτη Bogalusa¹¹⁰ συμπεριλήφθηκαν 1080 ενήλικες και των δύο φύλων ηλικίας 24 έως 43 ετών της λευκής και μαύρης φυλής στους οποίους μετρήθηκε υπερηχογραφικά το μηριαίο IMT. Για τους ασθενείς αυτούς υπολογίσθηκε επιπλέον το Framingham Risk Score (FRS). Η μελέτη αυτή δεν έδειξε διαφορές ανάμεσα στις δύο φυλές, ενώ στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα υπήρχαν μόνο για τη λευκή φυλή. Το σημαντικό όμως που προέκυψε από τη μελέτη Bogalusa, δίνοντας απάντηση στα ερωτήματα σχετικά με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της μηριαίας αρτηρίας και του καρδιαγγειακού κινδύνου, σε νέους, ήταν η σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στο fIMT και στο FRS, δηλαδή και στον καρδιαγγειακό κίνδυνο¹¹⁰.

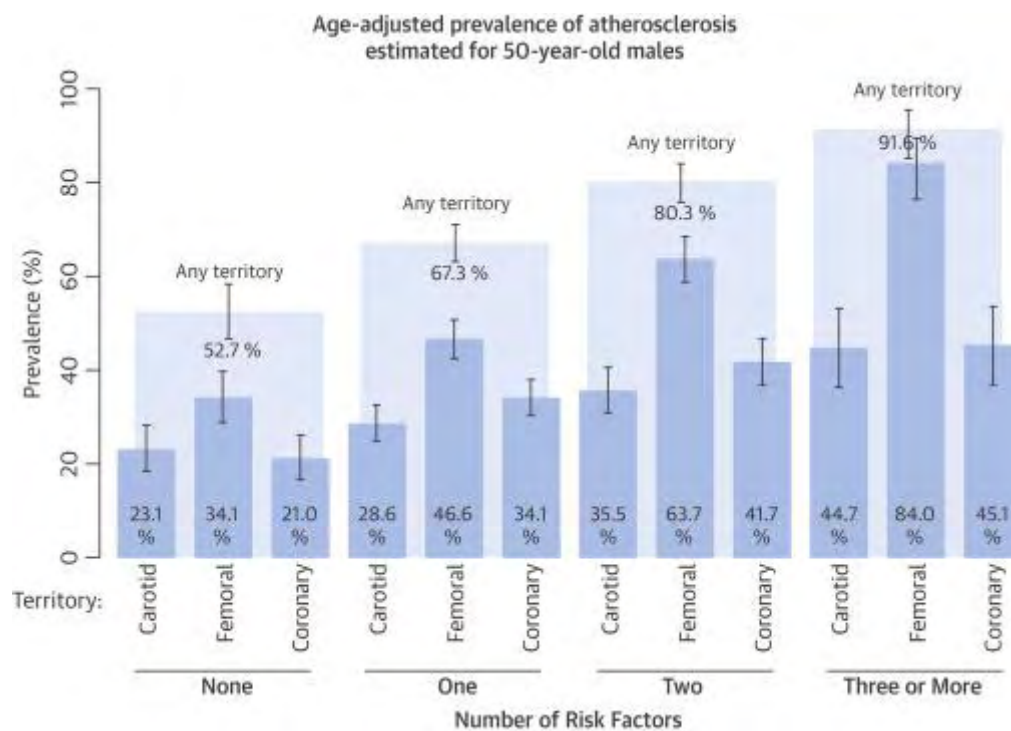
5.3 fIMT ή cIMT

Μολονότι η αθηροσκλήρωση θεωρείται μια γενικευμένη νόσος που προσβάλλει όλο το αρτηριακό δένδρο, εντούτοις η βαρύτητά της διαφέρει μεταξύ των διαφόρων αρτηριών¹¹¹. Για παράδειγμα, κάποιοι ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν υψηλότερο fIMT, ενώ άλλοι υψηλότερο cIMT¹¹². Η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των μηριαίων αρτηριών (fIMT) μέχρι σήμερα έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως για την εκτίμηση της βαρύτητας της αγγειακής νόσου σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια^{113,114}. Οι περισσότερες μελέτες έχουν εστιάσει στη διερεύνηση της σχέσης του cIMT με τους περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και αθηροσκλήρωσης. Αναδυόμενα, όμως,

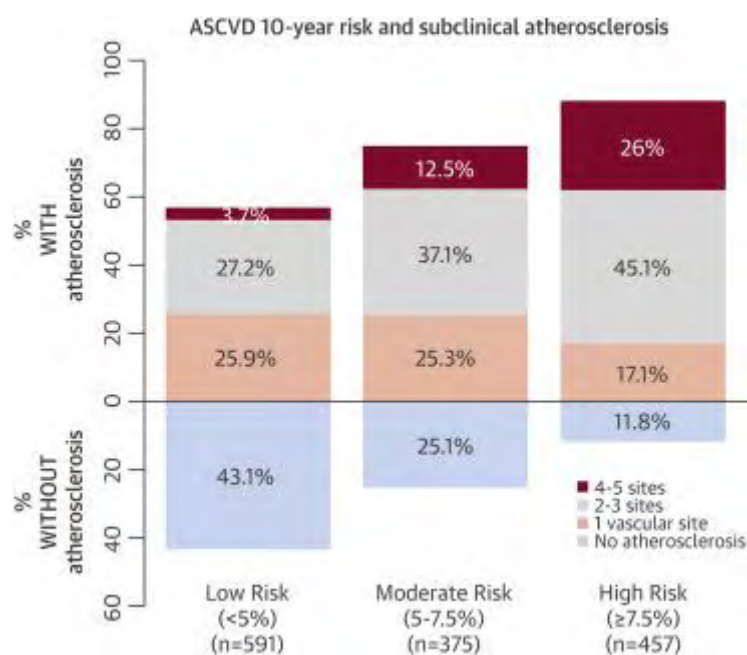
στοιχεία δείχνουν ότι το fIMT έχει παρόμοια σημαντική συσχέτιση με το βαθμό της αγγειοπάθειας σε ολόκληρο το αρτηριακό δένδρο^{40,113-114}. Ακόμα και σε μελέτες σε εφήβους, φάνηκε ότι το fIMT σχετίζεται όχι μόνο με την ηλικία, αλλά και το BMI και τη συστολική αρτηριακή πίεση³⁸. Η μελέτη κοόρτης Framingham Heart Study έχει τονίσει τη σημασία των πολλαπλών παραγόντων κινδύνου στην πρόβλεψη και την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου¹¹⁵. Σε μία πρόσφατη μελέτη κοόρτης με 1203 ασυμπτωματικούς νεαρούς βρέθηκε ότι η fIMT σχετίζεται με το Framingham Risk Score¹¹⁶. Επίσης, στην προαναφερθείσα μελέτη Bogalusa Heart Study, σε 1080 υγιείς ασυμπτωματικούς ενήλικες 24-43 ετών, το fIMT βρέθηκε αυξημένο στα άτομα με τους περισσότερους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου¹¹⁷, ενώ άλλες μελέτες έχουν βρει συσχέτιση μεταξύ του fIMT και του βαθμού επασβέστωσης (calcium score) των στεφανιαίων αρτηριών¹¹⁸.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και μελέτες που δείχνουν ότι το fIMT είναι καλύτερος δείκτης πρώιμης αθηροσκλήρωσης σε σύγκριση με το cIMT. Σε σύγχρονη έρευνα βρέθηκε ότι η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη σχετίζεται περισσότερο με το πάχος του IMT στην μηριαία παρά στην καρωτίδα αρτηρία¹¹⁹. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι το fIMT σχετίζεται πιο ισχυρά με τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με το cIMT¹²⁰, ενώ επίσης διαπιστώθηκε η ισχυρή επιρροή του μεταβολικού συνδρόμου στη δημιουργία προκλινικών αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων στην περιοχή της μηριαίας αρτηρίας και όχι της καρωτίδας¹²¹.

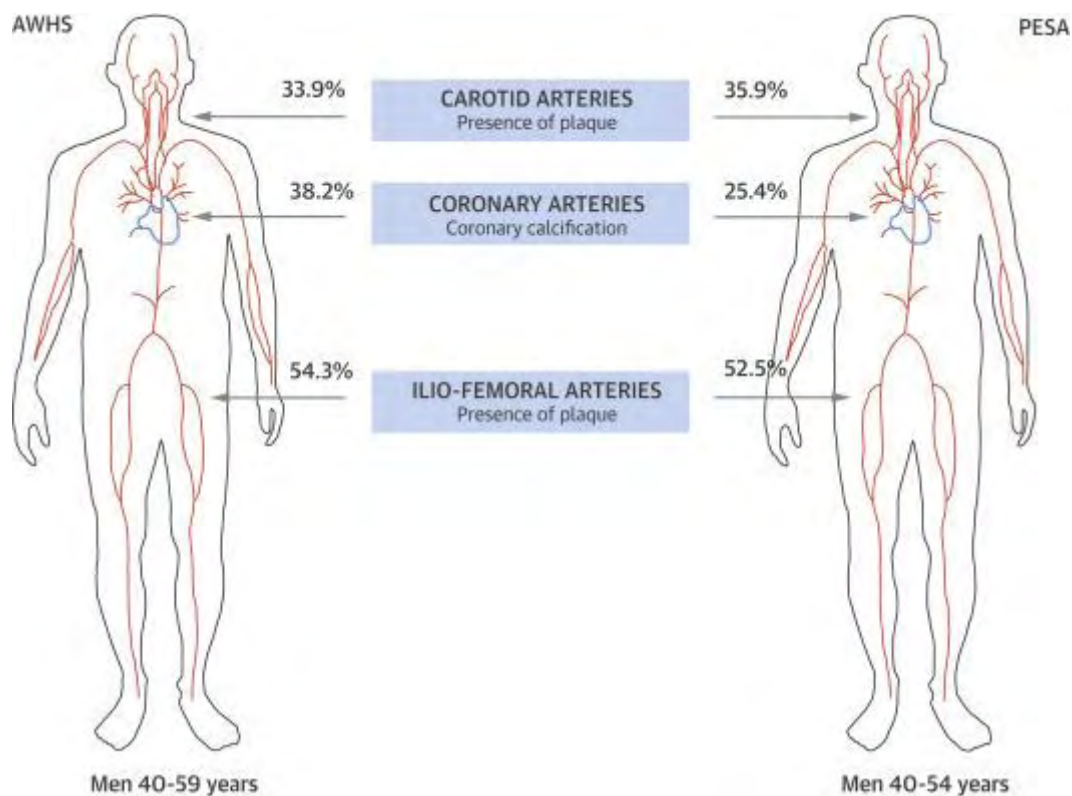
Εξάλλου, στη μελέτη AWHs (Aragon Workers' Health Study) με 1.423 συμμετέχοντες, στους οποίους βρέθηκε υψηλός επιπολασμός υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, η συσχέτιση μεταξύ παραγόντων κινδύνου και θετικού calcium score στις στεφανιαίες αρτηρίες (coronary artery calcium score, CACS) ήταν ισχυρότερη στις μηριαίες και όχι στις καρωτίδες αρτηρίες. Η υποκλινική αθηροσκλήρωση καθορίστηκε ως η παρουσία αθηρωματικής πλάκας στην καρωτίδα ή τη μηριαία αρτηρία και/ή CACS ≥ 1 .



Prevalence of Subclinical [Atherosclerosis](#) in Different Vascular Territories
 Presence of atherosclerosis in each territory is adjusted for age and stratified by number of [cardiovascular risk factors](#).



Presence of Subclinical [Atherosclerosis](#) According to Traditional Risk Equations
 Presence and extent of subclinical atherosclerosis according to the 10-year risk for atherosclerotic [cardiovascular disease](#) (ASCVD) calculated using the Pooled Cohort Equations, classified as low (<5%), moderate (5% to 7.5%), or high (≥7.5%) risk.



Prevalence of Subclinical [Atherosclerosis](#) in 2 Contemporaneous [Cohort Studies](#): AWHs and PESA

Prevalence of subclinical atherosclerosis by vascular territory in males in the AWHs (Aragon Workers' Health Study) and PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) studies.

Τέλος, η μέτρηση του fIMT ίσως αποδειχτεί ένα νέο σημαντικό εργαλείο στην εντόπιση ασθενών με ασταθή αθηρωματική πλάκα. Είναι γνωστό ότι οι καταβολικές μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP) ενέχονται στην παθοφυσιολογία της αθηροσκληρωτικής πλάκας και παίζουν βασικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας στο αγγειακό τοίχωμα, ιδιαίτερα στις ασταθείς πλάκες που υπόκεινται πιο εύκολα σε ρήξη¹²². Στη μελέτη AIR (Atherosclerosis and Insulin Resistance study) φάνηκε ότι τα επίπεδα στο φλεβικό πλάσμα της συνολικής, καθώς, και της ενεργού καταβολικής μεταλλοπρωτεϊνάσης MMP-9, συσχετίστηκαν με το fIMT και όχι το cIMT, ανεξάρτητα από τους κοινούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου¹²³.

Γίνεται λοιπόν αντιληπτό από όλα τα παραπάνω ότι η μέτρηση του IMT σε κάθε αρτηριακή θέση εξηγεί ένα μέρος του κινδύνου και των επιπτώσεων της αθηροσκλήρωσης και ότι οι μετρήσεις IMT ταυτόχρονα στις καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες αλληλοσυμπληρώνονται και αξιολογούν καλύτερα τις επιπτώσεις της αθηρωμάτωσης. Εφόσον το fIMT μπορεί να παρέχει παραπάνω πληροφορίες όσον αφορά στο

αθηρωματικό προφίλ των ασθενών, καλό θα ήταν να λαμβάνεται υπόψη ως επιπρόσθετος αθηρωματικός δείκτης σε όλες τις μελέτες αξιολόγησης της μακροαγγειακής νόσου.

5.4 Συζήτηση

Ακόμη και σήμερα, συνεχίζουν να υπάρχουν αντιφατικές απόψεις για τη χρησιμότητα του IMT ως δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και πρόωμης αθηροσκλήρωσης. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση 16 μελετών, φάνηκε ότι η σχέση μεταξύ της αύξησης του cIMT και καρδιαγγειακού κινδύνου στο γενικό πληθυσμό παραμένει αναπόδεικτη, οπότε κανένα ασφαλές συμπέρασμα δε μπορεί να προέρχεται από τη χρήση του cIMT σε κλινικές δοκιμές¹²⁴. Επίσης, σύμφωνα με μία πολύ πρόσφατη μετανάλυση 14 μελετών κοόρτης με δεδομένα από 45.828 ασθενείς, η προσθήκη μετρήσεων cIMT στο Framingham Risk Score συσχετίστηκε με μικρή βελτίωση στην πρόβλεψη του 10-έτους κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά η βελτίωση αυτή φαίνεται να μην έχει περαιτέρω κλινική σημασία¹²⁵. Τέλος, υπάρχουν μελέτες όπου δε διαπιστώθηκε διαφορά στο IMT μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και υγιών¹²⁶ ή μεταξύ υπερτασικών, νορμοτασικών και ασθενών με XNN¹²⁷. Άλλες μελέτες έδειξαν το IMT δε φάνηκε χρήσιμος δείκτης πρόγνωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου στους νεφροπαθείς¹²⁸ και ότι το IMT της καρωτίδας ήταν αυξημένο στους νέους που αθλούνταν σε σχέση με τους συνομήλικους τους που δεν αθλούνταν¹²⁹. Στην πραγματικότητα τα ευρήματα αυτά ίσως είναι η αντανάκλαση στην έρευνα των τριών βασικών προβλημάτων στις μελέτες που μετράνε υπερηχογραφικά το IMT της καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας δηλαδή, η ανάλυση του μηχανήματος, η μεταβλητότητα - υποκειμενικότητα του χειριστή, ο ορισμός του καρωτιδικού/ μηριαίου IMT και η διάκριση μεταξύ αυξημένου IMT και αθηρωματικής πλάκας^{40,130}.

Παραμένει αναπάντητο τελικά αν η βελτίωση στη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου, στην οποία συγκλίνουν οι περισσότερες μελέτες ότι παρέχει η μέτρηση του IMT, έχει μετρήσιμο όφελος στην υγεία ατόμων/πληθυσμών και επίσης αν βοηθάει στην μείωση του

κόστους της υγείας. Προς αυτήν την κατεύθυνση θα πρέπει επιπλέον δεδομένα που συνδέουν το IMT με βελτίωση σε σκληρά καταληκτικά σημεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα μετρούμενο τόσο στην καρωτίδα όσο και στην μηριαία αρτηρία είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη, μη επεμβατική, ασφαλής και αναπαράξιμη μέτρηση όταν διενεργείται από πιστοποιημένο και έμπειρο εξεταστή με τυποποιημένο εξοπλισμό.

Το IMT αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως τεκμηριώνεται από διάφορες μελέτες, και ίσως να προσφέρει στατιστικά σημαντική βελτίωση στην πρόβλεψη του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου όταν προστίθεται στα παραδοσιακά μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου. Παρόλα αυτά δεν φαίνεται από τις μελέτες η χρήση του να παρέχει σημαντικό κλινικό όφελος.

Βιβλιογραφία

- 1.** McGill HC, Jr. George Lyman Duff memorial lecture. Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis*. 1984;4(5):443-51.
- 2.** Keaney JF, Jr. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Mol Aspects med*. 2000;21(4-5):99-166.
- 3.** McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000;72(5):1307s-1315s.
- 4.** Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet* 2014; 383:1899.
- 5.** Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e146.
- 6.** Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353:89.
- 7.** Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113:791.
- 8.** Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366:321
- 9.** Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000; 102:3137.
- 10.** Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ* 2012; 344: d8059.
- 11.** Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, et al. 25-year trends in first time

hospitalization for acute myocardial infarction, subsequent short and long-term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012; 344: e356.

12. Bandosz P, O'Flaherty M, Drygas W, et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ* 2012; 344: d8136.

13. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA* 2014; 312:259.

14. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014; 371:818.

15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937.

16. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2005; 142:393.

17. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999; 282:2012.

18. Patel SA, Winkel M, Ali MK, et al. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Ann Intern Med* 2015; 163:245.

19. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365:434.

20. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, et al. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med* 1998; 158:2007.

21. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005; 112:3384.

- 22.** Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837.
- 23.** D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286:180.
- 24.** D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743.
- 25.** Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth 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). *Eur Heart J* 2007; 28:2375.
- 26.** Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987
- 27.** Clark JM, Glagov S. Structural integration of the arterial wall. I. Relationships and attachments of medial smooth muscle cells in normally distended and hyperdistended aortas. *Lab Invest.* 1979;40(5):587-602.
- 28.** 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; 74:1399e406
- 29.** Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, Israelsson B, Formgren J, Berglund G. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:261e6
- 30.** Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, 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(2):93-111; quiz 89-90.

- 31.** Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13(4):482-6.
- 32.** Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke*. 1997;28(2):348-53.
- 33.** Gariepy J, Salomon J, Denarie N, Laskri F, Megnien JL, Levenson J, et al. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(4):584-90.
- 34.** Joensuu T, Salonen R, Winblad I, Korpela H, Salonen JT. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236(1):79-84.
- 35.** Ando F, Takekuma K, Niino N, Shimokata H. Ultrasonic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT)--influence of local plaque on the relationship between IMT and age. *J Epidemiol*. 2000;10(1 Suppl):S10-7.
- 36.** Gariepy J, Simon A, Massonneau M, Linhart A, Levenson J. Wall thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia. PCVNETRA Group. *Prevention Cardio-Vasculaire en Medecine du Travail. Atherosclerosis*. 1995;113(2):141-51.
- 37.** Hedblad B, Nilsson P, Janzon L, Berglund G. Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmo, Sweden. *Diabet Med*. 2000;17(4):299-307.
- 38.** Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005;23(9):1707-15.
- 39.** Wittekoek ME, de Groot E, Prins MH, Trip MD, Buller HR, Kastelein JJ. Differences in intima-media thickness in the carotid and femoral arteries in familial hypercholesterolemic heterozygotes with and without clinical manifestations of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1999;146(2):271-9.

- 40.** Cheng KS, Mikhailidis DP, Hamilton G, Seifalian AM. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res.* 2002;54(3):528-38.
- 41.** Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus GV, Veglia F, Ventura A, et al. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *J Hypertens.* 2001;19(1):79-88.
- 42.** Toikka JO, Laine H, Ahotupa M, Haapanen A, Viikari JS, Hartiala JJ, et al. Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension. *Hypertension.* 2000;36(6):929-33.
- 43.** Pauletto P, Palatini P, Da Ros S, Pagliara V, Santipolo N, Baccillieri S, et al. Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(5):1231-7.
- 44.** Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet.* 2000;356(9224):147-52.
- 45.** Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
- 46.** Uhlig K, Levey AS, Sarnak MJ. Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2003;16(2):118-27.
- 47.** Brown JH, Hunt LP, Vites NP, Short CD, Gokal R, Mallick NP. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(8):1136-42.
- 48.** Zoungas S, Branley P, Kerr PG, Ristevski S, Muske C, Demos L, et al. Atherosclerosis and folic acid supplementation trial in chronic renal failure: baseline results. *Nephrology (Carlton).* 2004;9(3):130-41.
- 49.** Lisowska A, Musial WJ, Lisowski P, Knapp M, Malyszko J, Latocha-Korecka G, et al. The influence of renal function and selected

cardiovascular risk factors on the thickness of the intima-media complex in the peripheral arteries. *Cardiol J.* 2007;14(1):59-66.

50. Lisowska A, Musial WJ, Lisowski P, Knapp M, Malyszko J, Dobrzycki S. Intima-media thickness is a useful marker of the extent of coronary artery disease in patients with impaired renal function. *Atherosclerosis.* 2009;202(2):470-5.

51. Nasri H, Baradaran A. Association of serum lipoprotein(a) with ultrasonographically determined early atherosclerotic changes in the carotid and femoral arteries in kidney transplanted patients. *Transplant Proc.* 2004;36(9):2683-6.

52. Brzosko S, Hryszko T, Lebkowska U, Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Plasma tissue-type plasminogen activator, fibrinogen, and time on dialysis prior to transplantation are related to carotid intima media thickness in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003;35(8):2931-4.

53. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(11):2458-64.

54. Ishimura E, Shoji T, Emoto M, Motoyama K, Shinohara K, Matsumoto N, et al. Renal insufficiency accelerates atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4 Suppl 1):S186-90.

55. Zoungas S, Cameron JD, Kerr PG, Wolfe R, Muske C, McNeil JJ, et al. Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(4):622-30.

56. Gariepy J, Denarie N, Chironi G, Salomon J, Levenson J, Simon A. Gender difference in the influence of smoking on arterial wall thickness. *Atherosclerosis.* 2000;153(1):139-45.

57. van den Bergmortel FW, Smilde TJ, Wollersheim H, van Langen H, de Boo T, Thien T. Intima-media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis.* 2000;150(2):397-401

- 58.** de Waart FG, Smilde TJ, Wollersheim H, Stalenhoef AF, Kok FJ. Smoking characteristics, antioxidant vitamins, and carotid artery wall thickness among life-long smokers. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(7):707-14.
- 59.** Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo M. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later. *Prev Med.* 1995;24(1):48-55.
- 60.** Poredos P, Orehek M, Tratnik E. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology.* 1999;50(3):201-8.
- 61.** Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT. Pattern of alcohol drinking and progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(12):3001-6.
- 62.** Kotsis VT, Stabouli SV, Papamichael CM, Zakopoulos NA. Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(10):1708-15.
- 63.** Markus RA, Mack WJ, Azen SP, Hodis HN. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(4):1000-4.
- 64.** Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, Pencina KM, Brown LS, Wolf PA, et al. Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT. *J Ultras Medicine.* 2010;29(12):1759-68.
- 65.** Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, 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; 21:93e111
- 66.** Touboul P-J, 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, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European stroke

conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34:290e6

67. Meuwese MC, de Groot E, Duivenvoorden R, et al. ACAT inhibition and progression of carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: the CAPTIVATE randomized trial. *JAMA* 2009; 301:1131.

68. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):112-6.

69. Young Jin Youn NSL, Jang-Young Kim, Jun-Won Lee, Joong-Kyung Sung, Sung-Gyun Ahn, Byung-Su You, Seung-Hwan Lee, Junghan Yoon, Kyung-Hoon Choe, Sang Baek Koh, and Jong Ku Park. Normative Values and Correlates of Mean Common Carotid Intima-Media Thickness in the Korean Rural Middle-aged Population: The Atherosclerosis Risk of Rural Areas in Korea General Population (ARIRANG) Study. *J Korean Med Sci*. 2011;3(26):367-71.

70. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, 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(2):93-111; quiz 89-90.

71. Gepner AD, Keevil JG, Wyman RA, Korcarz CE, Aeschlimann SE, Busse KL, et al. Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(9):1170-4.

72. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 379:2053.

73. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:796.

- 74.** Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600.
- 75.** Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011; 365:213.
- 76.** Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1489.
- 77.** Costanzo P1, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 7;56(24):2006-20
- 78.** Lundberg C1, Hansen T, Ahlström H, Lind L, Wikström J, Johansson L. The relationship between carotid intima-media thickness and global atherosclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014 Nov;34(6):457-62
- 79.** Lorenz MW, 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
- 80.** de Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, den Elzen WP, de Craen AJ, le Cessie S, Gussekloo J. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ*. 2009;338:a3083
- 81.** Simons PC, Algra A, Bots ML, Banga JD, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness in patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm: the SMART study. *Second Manifestations of ARTERial disease. Atherosclerosis*. 1999;146(2):243-8.
- 82.** Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(12):1885-91.
- 83.** Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Inter Med*. 2006;166(5):529-35.

- 84.** Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88(3):837-45.
- 85.** Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Haffner SM, Savage PJ, Rewers M. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1812-8.
- 86.** Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1310-5.
- 87.** Cheng KS, Mikhailidis DP, Hamilton G, Seifalian AM. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res*. 2002;54(3):528-38.
- 88.** Zyriax BC, Lau K, Klahn T, Boeing H, Volzke H, Windler E. Association between alcohol consumption and carotid intima-media thickness in a healthy population: data of the STRATEGY study (Stress, Atherosclerosis and ECG Study). *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(10):1199-206.
- 89.** Crouse JR 3rd, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75:455.
- 90.** Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:548.
- 91.** MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 1998; 97:1784.
- 92.** de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic

findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1561.

93. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357:577.

94. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106:2055.

95. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; 90:1679.

96. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population: The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996; 101:627.

97. Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92:1758.

98. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297:1344.

99. Braamskamp MJAM, Langslet G, McCrindle BW, et al. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation* 2017; 136:359.

100. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004; 363:369.

- 101.** John R. Crouse, Joel S. Raichlen, Ward A. Riley, et al. *JAMA*. 2007;297(12):1344-1353
- 102.** Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103:1721.
- 103.** Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33:572.
- 104.** Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102:1503.
- 105.** Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103:919.
- 106.** MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:438.
- 107.** Depairon M, Tutta P, van Melle G, Hayoz D, Kappenberger L, Darioli R. [Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000;93(6):721-6.
- 108.** Kirhmajer MV, Banfić L, Vojković M, Strozzi M, Bulum J, Mioviski Z. Correlation of Femoral Intima-Media Thickness and the Severity of Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2011;62(2):134-9.
- 109.** Giannoukas AD, Antoniou GA, Saleptsis V, Baros C, Griffin M, Nicolaides AN. Common femoral artery intima-media thickness as marker for cardiovascular disease in asymptomatic adults. *Vasa*. 2009;38(2):147-54.

- 110.** Paul TK, Chen W, Srinivasan SR, Rice J, Toprak A, He J, et al. Framingham risk score is associated with femoral artery intima-media thickness in asymptomatic young adults (the Bogalusa heart study). *Atherosclerosis*. 2010;213(2):627-31.
- 111.** Fukudome Y, Fujii K, Abe I, Ohya Y, Fukuhara M, Kaseda S, et al. Ultrasonographic assessment of regional differences in atherosclerotic lesions in patients with hypertension, diabetes mellitus, or both. *Hypertens Res*. 1997;20(3):175-81.
- 112.** Wittekoek ME, de Groot E, Prins MH, Trip MD, Buller HR, Kastelein JJ. Differences in intima-media thickness in the carotid and femoral arteries in familial hypercholesterolemic heterozygotes with and without clinical manifestations of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1999;146(2):271-9.
- 113.** Suurkula M, Fagerberg B, Wendelhag I, Agewall S, Wikstrand J. Atherosclerotic disease in the femoral artery in hypertensive patients at high cardiovascular risk. The value of ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. Risk Intervention Study (RIS) Group. *Arterioscl Throm Vas*. 1996;16(8):971-7.
- 114.** Agewall S, Wikstrand J, Wendelhag I, Tengborn L, Fagerberg B. Femoral artery wall morphology, hemostatic factors and intermittent claudication: ultrasound study in men at high and low risk for atherosclerotic disease. *Haemostasis*. 1996;26(1):45-57.
- 115.** Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation*. 1998;97(18):1876-87.
- 116.** Paul TK, Chen W, Srinivasan SR, Rice J, Toprak A, He J, et al. Framingham risk score is associated with femoral artery intima-media thickness in asymptomatic young adults (the Bogalusa heart study). *Atherosclerosis*. 2010;213(2):627-31.
- 117.** Paul TK, Srinivasan SR, Wei C, Li S, Bhuiyan AR, Bond MG, et al. Cardiovascular risk profile of asymptomatic healthy young adults with increased femoral artery intima-media thickness: The Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci*. 2005;330(3):105-10.

- 118.** Megnien JL, Simon A, Gariepy J, Denarie N, Cocaul M, Linhart A, et al. Preclinical changes of extracoronary arterial structures as indicators of coronary atherosclerosis in men. *J Hypertens.* 1998;16(2):157-63.
- 119.** Faeh D, William J, Yerly P, Paccaud F, Bovet P. Diabetes and pre-diabetes are associated with cardiovascular risk factors and carotid/femoral intima-media thickness independently of markers of insulin resistance and adiposity. *Cardiovasc Diabetol.* 2007; 6:32.
- 120.** Lekakis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, Stamatelopoulos KS, Cimponeriu A, Protogerou AD, et al. 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;21(5):495-501.
- 121.** Vaudo G, Marchesi S, Siepi D, Brozzetti M, Mannarino MR, Pirro M, et al. Metabolic syndrome and preclinical atherosclerosis: focus on femoral arteries. *Metabolism.* 2007;56(4):541-6.
- 122.** Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994;94(6):2493-503.
- 123.** Olson FJ, Schmidt C, Gummeson A, Sigurdardottir V, Hulthe J, Wiklund O, et al. Circulating matrix metalloproteinase 9 levels in relation to sampling methods, femoral and carotid atherosclerosis. *J Intern Med.* 2008;263(6):626-35.
- 124.** Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012;379(9831):2053-62.
- 125.** Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308(8):796-803.
- 126.** Konings CJ, Dammers R, Rensma PL, Kooman JP, Hoeks AP, Kornet L, et al. Arterial wall properties in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(6):1206-12.

- 127.** Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(2):350-7.
- 128.** Zoungas S, Cameron JD, Kerr PG, Wolfe R, Muske C, McNeil JJ, et al. Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(4):622-30.
- 129.** Mayet J, Stanton AV, Chapman N, Foale RA, Hughes AD, Thom SA. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk.* 2002;9(2):77-81.
- 130.** Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, 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 Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6.