



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**" ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΠΑΧΟΥΣ ΕΣΩ ΜΕΣΩ ΧΙΤΩΝΑ ΣΤΗ ΜΗΡΙΑΙΑ ΑΡΘΗΡΙΑ
ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ "**

υπό

ΣΠΥΡΙΔΩΝΟΣ Θ. ΓΚΑΝΙΑΤΣΑ

Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

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

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Παναγιώτης Κοραντζόπουλος, Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Παναγιώτης Κοραντζόπουλος, Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
2. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Γρηγόριος Γιαμούζης, Επ. Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**CORRELATION OF FEMORAL INTIMA MEDIA THICKNESS AND
CARDIOVASCULAR DISEASE**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να εκφράσω στον Αν. Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Παναγιώτη Κοραντζόπουλο. Η εποικοδομητική του κριτική, η υπομονή του και η αγόγγυστη συμπαράστασή του στάθηκαν καταλυτικές για την ολοκλήρωση της εργασίας.

Τέλος ένα θερμό ευχαριστώ αξίζουν η γυναίκα μου Αηja και τα παιδιά μου Ζωή, Δώρα και Έλενα για τη στήριξή τους σε ένα ακόμη εγχείρημά μου, αλλά και την κατανόηση που επέδειξαν σε όλο το διάστημα του μεταπτυχιακού προγράμματος, παρόλο που τους στερήσα αρκετά Σαββατοκύριακα από τον πολύτιμο χρόνο μας ως οικογένεια.

Περίληψη

Η καρδιαγγειακή πρόληψη σε ασυμπτωματικά άτομα αποτελεί ακρογωνιαία λίθο της καθημερινής κλινικής πράξης, δεδομένου ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για τους περισσότερους θανάτους στον δυτικό κόσμο. Ο υπολογισμός του λεγόμενου 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου στηρίζεται στους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου όπως η αρτηριακή πίεση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και αναλόγως κατατάσσει τον εξεταζόμενο σε ομάδα χαμηλού, μετρίου, υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου.

Ενώ τα δεδομένα και οι θεραπευτικές συστάσεις για άτομα υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου είναι συμπαγή και συγκεκριμένα, προβλήματα εμφανίζονται συχνά όσον αφορά τις ομάδες χαμηλού ή μετρίου κινδύνου, στις οποίες ο καρδιαγγειακός κίνδυνος μπορεί να υποεκτιμηθεί οδηγώντας, μερικές φορές σε δυσμενή συμβάντα. Η αναζήτηση επιπρόσθετων δεικτών καρδιαγγειακής νοσηρότητας έφερε τις τελευταίες δεκαετίες στο προσκήνιο τον ρόλο του Δείκτη Πάχους Έσω Μέσω Χιτώνα (IMT- Intima Media Thickness) τόσο στις κοινές καρωτίδες αρτηρίες (cIMT) όσο και στις κοινές μηριαίες αρτηρίες (fIMT).

Τα αποτελέσματα της αναζήτησης στη διεθνή βιβλιογραφία υποδεικνύουν μία σταδιακή αύξηση του fIMT με την ηλικία, χωρίς όμως να μπορεί να καθορισθεί μία φυσιολογική τιμή κυρίως λόγω του σχεδιασμού των λίγων και μικρών σε πληθυσμό μελετών. Από την άλλη καταδεικνύεται στενή συσχέτιση του fIMT με τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου χωρίς όμως να αποτελεί, ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα. Ισχυρότερος αποδεικνύεται ο ρόλος των αθηρωματικών πλακών κυρίως στις λαγόνιες και μηριαίες αρτηρίες όπως και η χρήση του Σκορ Ασβεστίου των Στεφανιαίων Αρτηριών (Coronary Artery Calcium ή CAC-Score) στην επανασταδιοποίηση ασθενών χαμηλού-μετρίου κινδύνου.

Λέξεις-Κλειδιά: πάχος έσω μέσου χιτώνα, μηριαία αρτηρία, καρδιαγγειακή νόσος

Abstract

Cardiovascular prevention in asymptomatic persons represents the cornerstone of everyday clinical praxis, considering that cardiovascular diseases are responsible for most of the death cases in the west world. The estimation of the so called 10year cardiovascular risk is based on the classic risk factors like arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking, obesity and accordingly follows the classification in groups of low, moderate, high, or very high risk.

Even though data and therapeutic recommendations for persons in high and very high risk appear to be solid and specific, problems involving groups of low to moderate risk arise often, leading to an underestimation of cardiovascular risk and consequently to fatal events. The quest for additional cardiovascular risk factors has brought the intima media thickness of the common carotid arteries (cIMT) and common femoral arteries (fIMT) to the forefront over the last decades.

The research results of the international literature suggest a gradual increase of fIMT over the years, whereas no cut off value could be assessed, mostly because of the study design implemented by the numerically few and with limited sample size studies. On the other hand, a strong association between fIMT and the classic risk factors was documented, nevertheless fIMT could not be established as an independent prognostic risk factor for future cardiovascular events. The presence of atheromatic plaques in the iliac and femoral arteries as well as the use of Coronary Artery Calcium (CAC) Score in the reclassification of low-moderate risk patients, appear to possess a stronger role.

Keywords: intima media thickness, femoral artery, cardiovascular disease

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
2.1 ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	8
2.2. ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ SCORE2	8
2.3 ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ FRAMINGHAM RISK SCORE (FRS)	10
2.4. RISK MODIFIERS ΚΑΙ CORONARY ARTERY CALCIUM (CAC) SCORE.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	
3.1 ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ ΤΟΙΧΩΜΑ-ANATOMIA	15
3.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ	16
3.3 ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:	
4.1. ΠΑΧΟΣ ΕΣΩ-ΜΕΣΟΥ ΧΙΤΩΝΑ (INTIMA-MEDIA THICKNESS or IMT).....	20
4.2. ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΑΚΑ	21
4.3. ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΕΤΡΗΣΗΣ IMT ΣΤΙΣ ΚΑΡΩΤΙΔΕΣ (cIMT)	23
4.4. ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ cIMT	24
4.5. IMT ΣΤΙΣ ΜΗΡΙΑΙΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ (fIMT)	25
4.6 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ IMT ΣΤΙΣ ΜΗΡΙΑΙΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ (fIMT)..	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	
5.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	

6.1. fIMT ΣΕ ΥΓΙΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟ	28
6.2 fIMT ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	29
6.3 fIMT ΣΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟ	30
6.4 fIMT ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	31
6.5. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΑΤΙΝΩΝ και fIMT	32
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	34
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	37
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	38

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με 18,6 εκατομμύρια θανάτους το 2019 η καρδιαγγειακή νόσος εξακολουθεί να αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας 32% του συνολικού αριθμού θανάτων. Πρόκειται για ομάδα νοσολογικών οντοτήτων με κύριο γνώρισμα την προσβολή της καρδιάς και των αγγείων. Ανάμεσά τους ξεχωρίζει η στεφανιαία νόσος, η νόσος των εγκεφαλικών αγγείων και η περιφερική αρτηριακή νόσος [1].

Αναγνωρισμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ιδιαίτερα επί εδάφους αθηροσκλήρωσης, είναι η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και η παχυσαρκία. Η παρουσία τους σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, ενώ η πρόληψη και αντιμετώπισή τους μειώνει σημαντικά την επίπτωση και τον επιπολασμό των καρδιαγγειακών συμβάντων. Στους ανωτέρω τροποποιήσιμους παράγοντες προστίθενται η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα ως επικουρικοί παράμετροι, οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν τόσο την κλινική διαχείριση των ασθενών όσο και τη θεραπευτική παρέμβαση [2].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:

2.1 Μοντέλα Πρόβλεψης Καρδιαγγειακού Κινδύνου

Προκειμένου να καταστεί ακριβέστερη η διαστρωμάτωση κινδύνου σε φαινομενικά υγιείς ανθρώπους δημιουργήθηκαν μοντέλα πρόβλεψης του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο σε εθνικό όσο και σε υπερεθνικό επίπεδο.

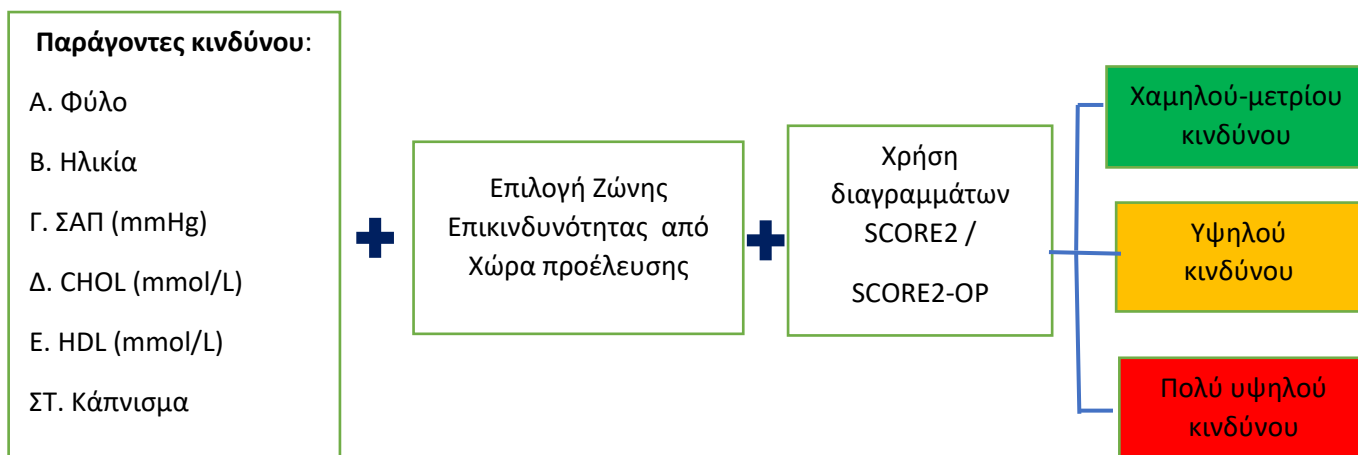
2.2. Το μοντέλο SCORE2

Στην Ευρωπαϊκή Ήπειρο καθιερώθηκε το SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) το οποίο πρόσφατα αναβαθμίστηκε σε SCORE2 και προβλέπει τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο για θανατηφόρα όσο και για μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάντα. Απευθύνεται σε άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή σακχαρώδους διαβήτη, το ηλικιακό εύρος εκτείνεται από 40-69 έτη ενώ τα δεδομένα προέκυψαν από 45 κοόρτες προοπτικού χαρακτήρα 13 διαφορετικών Ευρωπαϊκών χωρών. Ακολούθησε επεξεργασία και σύγκριση των στοιχείων θνητότητας από 49 συνολικά χώρες με αποτέλεσμα η Ευρωπαϊκή

ήπειρος να χωρισθεί σε 4 ζώνες επικινδυνότητας: χαμηλής, μέτριας, υψηλής και πολύ υψηλής. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η Ελλάδα, μαζί με την Ιταλία, την Πορτογαλία, την Αυστρία και τη Γερμανία συγκαταλέγονται στη ζώνη μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου [3].

Αναλόγως το φύλο, τη χώρα προέλευσης (χαμηλού ή υψηλού κινδύνου), τις τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης, τα επίπεδα ολικής και HDL-χοληστερόλης καθώς και το κάπνισμα οι εξεταζόμενοι χαρακτηρίζονται ως χαμηλού- μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου. Ιδιαίτερος αλγόριθμος δημιουργήθηκε για φαινομενικά υγιή άτομα > 70 ετών, επονομαζόμενος SCORE2-OP. Ο κύριος λόγος ήταν η διαφορετική επίδραση των κλασσικών παραγόντων κινδύνου στην καρδιαγγειακή θνητότητα στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, αλλά και ο καταλυτικός ρόλος της ίδιας της ηλικίας στη συνολική θνητότητα [2].

Συνοπτικά παρατίθεται ο τρόπος υπολογισμού του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου με το SCORE2/SCORE2-OP:



Σχήμα 1. Υπολογισμός 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου με SCORE2/SCORE2-OP

Όπως φαίνεται και στον παρακάτω Πίνακα η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων διαφέρει ανάλογα με την ηλικία στις τρεις ομάδες κινδύνου.

Cardiovascular disease risk categories based on SCORE2 and SCORE2-OP in apparently healthy people according to age



	<50 years	50-69 years	≥70 years ^a
Low-to-moderate CVD risk: risk factor treatment generally not recommended	<2.5%	<5%	<7.5%
High CVD risk: risk factor treatment should be considered	2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%
Very high CVD risk: risk factor treatment generally recommended ^a	≥7.5%	≥10%	≥15%

www.escardio.org/guidelines

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice
(European Heart Journal 2021 – doi:10.1093/eurheartj/ehab484)

©ESC

Πίνακας 1. Κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με την ηλικία

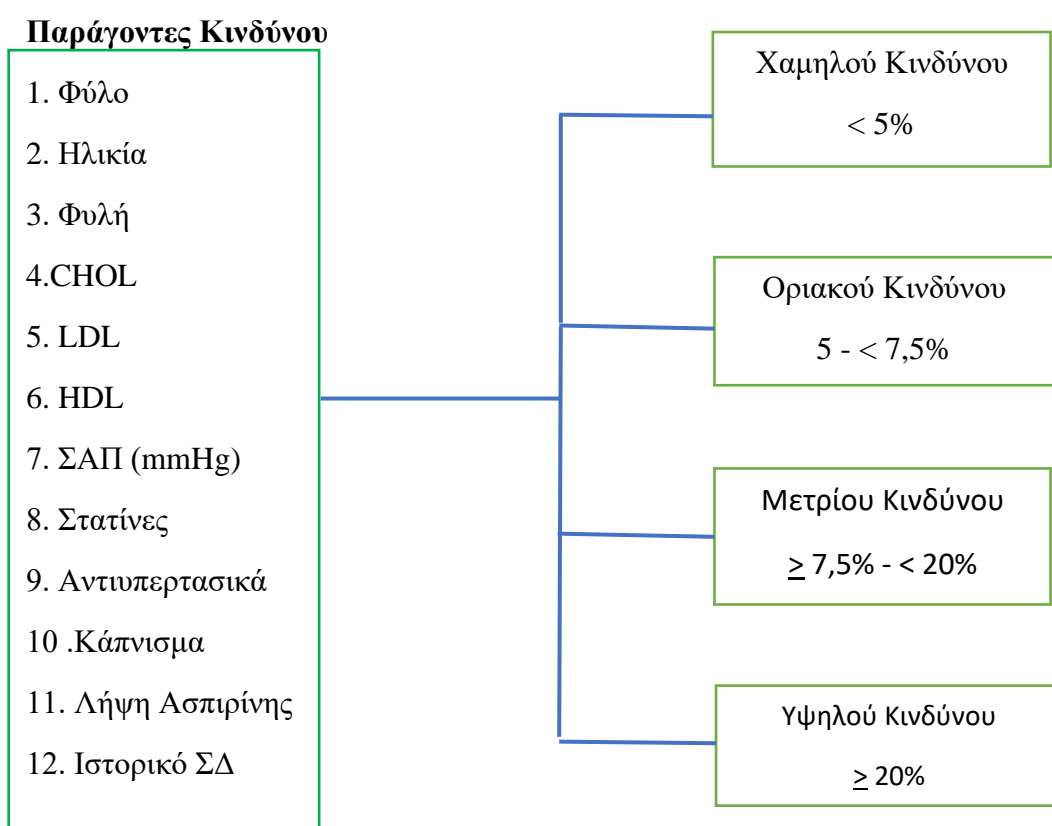
Σε όλες τις προαναφερθείσες κατηγορίες τίθεται σαν στόχος η τροποποίηση των βλαπτικών παραγόντων όπως η διακοπή του καπνίσματος, η βελτίωση των διατροφικών συνηθειών και η συστηματική φυσική δραστηριότητα. Επίσης σε ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου πρέπει να επιλέγεται σύντομα η φαρμακευτική αγωγή προκειμένου να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα αρτηριακής πίεσης και LDL-χοληστερόλης.

2.3 Το μοντέλο Framingham Risk Score (FRS)

Αντίστοιχα στην αμερικανική Ήπειρο χρησιμοποιείται, με τακτικές αναπροσαρμογές, προς εκτίμηση του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου το Framingham Risk Score. Βασίζεται σε μία από τις μακροβιότερες προοπτικές μελέτες (cohort study), η οποία ξεκίνησε το 1948 στην πόλη Φράμινγκαμ της Μασαχουσέτης υπό την αιγίδα των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (National Institutes of Health ή NIH) και συμπεριέλαβε σταδιακά μέχρι και απογόνους από την τρίτη γενιά των αρχικών συμμετεχόντων. Διαφοροποιείται από το SCORE2 στην χρήση της εθνικότητας (π.χ. African American, Non-Hispanic) αντί της χώρας προέλευσης, την συμπερίληψη της LDL-χοληστερόλης, την παρουσία ή μη σακχαρώδους διαβήτη και τη λήψη στατινών, αντιυπερτασικών ή

αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στο χρονικό σημείο εισαγωγής του εξεταζόμενου στο μοντέλο πρόβλεψης κινδύνου [4].

Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της AHA/ACC για την καρδιαγγειακή πρόληψη η χρήση του FRS προτείνεται σε φαινομενικά υγιή πληθυσμό ηλικίας 40-75 ετών, με τιμές LDL-Χοληστερόλης 70-190 mg/dl, χωρίς ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη. Με βάση τα προαναφερθέντα υπολογίζεται ποσοστιαία ο δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος και αναλόγως γίνεται η ταξινόμηση σε ομάδα χαμηλού, οριακού, μετρίου και υψηλού κινδύνου.



Σχήμα 2. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease

2.4. Risk Modifiers και Coronary Artery Calcium (CAC) Score

Ενώ σε άτομα υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου είναι σαφείς και καλά καθορισμένοι οι στόχοι τόσο της συστολικής αρτηριακής πίεσης όσο και της LDL-χοληστερόλης καθώς και οι οδηγίες για χορήγηση της κατάλληλης αγωγής (αντιυπερτασικά, στατίνες), δε συμβαίνει το ίδιο σε ομάδες χαμηλού-μετρίου κινδύνου. Πρόκειται για τους ‘υγιείς’ ανθρώπους (δεν πάσχουν από Σακχαρώδη

Διαβήτη ή αθηροσκληρωτική Νόσο) όπου τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν μπορούν να τεκμηριώσουν το απόλυτο όφελος μιας θεραπευτικής παρέμβασης. Έτσι αναδεικνύεται η αναγκαιότητα υιοθέτησης βοηθητικών πληθυσμιακών χαρακτηριστικών και δεικτών ώστε να γίνει εξατομίκευση και αποσαφήνιση των θεραπευτικών στόχων.

Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας προτείνεται η συνεκτίμηση των συνυπαρχόντων ψυχοκοινωνικών παραγόντων. Συγκεκριμένα αναφέρεται ότι η παρουσία στρες, το αίσθημα μοναξιάς ή ένα δυσάρεστο γεγονός μπορεί να αυξήσουν τον υπολογιζόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 1.2-2 φορές [5,6]. Αντίθετα, άτομα με καλή ψυχική κατάσταση, αίσθημα αισιοδοξίας, τα οποία θέτουν στόχους στη ζωή τους εμφανίζουν χαμηλότερο κίνδυνο.

Συγκεκριμένες εθνικότητες από την Νότια Ασία, όπως καταγωγή από την Ινδία, το Μπαγκλαντές ή το Πακιστάν, συμπεριλαμβάνονται τόσο από την AHA/ACC όσο και από την ESC ως ενισχυτές καρδιαγγειακού κινδύνου από 1,3 έως 1,7 φορές αντίστοιχα [7].

Το θετικό οικογενειακό ιστορικό για πρόωμη εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, δηλαδή σε άντρες < 55 ετών ή γυναίκες < 65 ετών, είναι ένας δείκτης που εύκολα μπορεί να προσδιοριστεί κατά την εξέταση και συμβάλλει εν μέρει στην τροποποίηση του εκτιμώμενου κινδύνου [8]. Τα τελευταία χρόνια δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην αναζήτηση μονογονιδιακών μεταλλάξεων, οι φορείς των οποίων βρίσκονται σε ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Είναι όμως κοινή πεποίθηση ότι η ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου θα πρέπει να θεωρείται πολυγονιδιακή και πιθανότατα σχετίζεται με την παρουσία πολλαπλών μεταλλάξεων του γονιδιώματος, η παρουσία των οποίων καταδεικνύει εκείνο το κομμάτι του πληθυσμού που βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο. Μέχρι στιγμής έχουν αναγνωριστεί περισσότεροι από 50 ανεξάρτητοι επίτοποι (loci), οι οποίοι σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [17]. Βασισμένη στα νεότερα αυτά δεδομένα η ομάδα των Khera και συν. ποσοτικοποίησε το λεγόμενο πολυγονιδιακό ρίσκο σε δείγμα 50.000 ατόμων. Τα αποτελέσματα της έρευνάς τους κατέδειξαν ότι άτομα που βρίσκονταν στο ανώτερο πεμπτημόριο είχαν 91% μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν καρδιαγγειακή νόσο σε σύγκριση με άτομα που ανήκαν στο χαμηλότερο πεμπτημόριο [18]. Σε καμία όμως περίπτωση δε σημαίνει ότι η κληρονομικότητα είναι ο μοναδικός ρυθμιστής και προγνωστικός παράγοντας των καρδιαγγειακών συμβάντων. Όπως έδειξε μελέτη υποομάδας με υψηλό πολυγονιδιακό ρίσκο, η υιοθέτηση υγιούς προτύπου ζωής οδήγησε σε μείωση των στεφανιαίων συμβάντων κατά 46% [17].

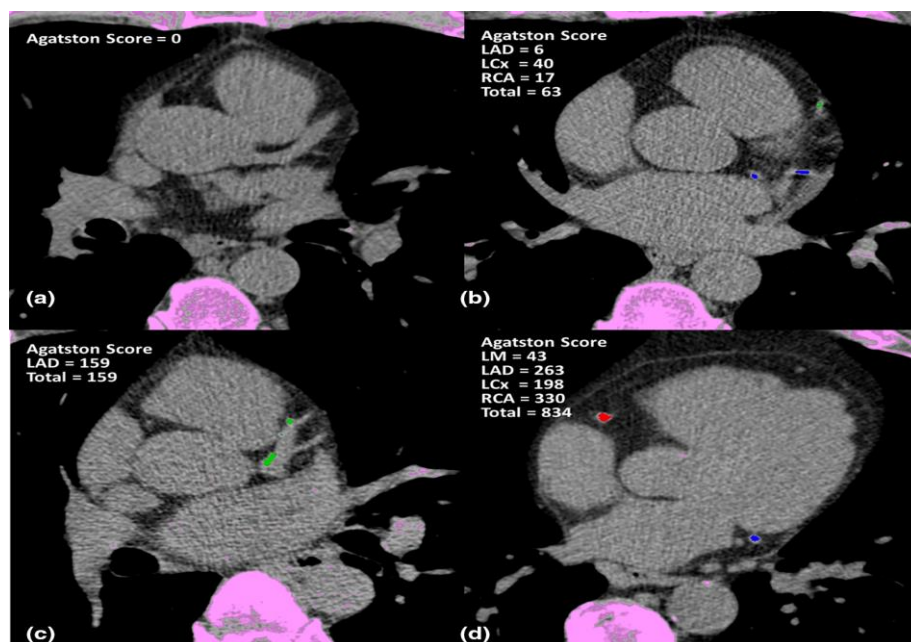
Η χρήση του Σφυρο-βραχιόνιου δείκτη (ΣΒΔ) στη διάγνωση και παρακολούθηση της περιφερικής αρτηριακής νόσου είναι γνωστή και συνήθης πρακτική εδώ και αρκετά χρόνια. Πρόκειται για το

πηλίκου της συστολικής πίεσης των σφυρών προς εκείνη της βραχιονίου αρτηρίας, μέθοδος εύχρηστη και απλή, η οποία εφαρμόζεται σε επίπεδο ιατρού. Ο ΣΒΔ αποτελεί όμως και δείκτη γενικευμένης αθηρωμάτωσης με τιμές < 0.9 να σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά συνολικής θνητότητας, εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όπως διαπιστώθηκε σε μελέτες κούρτης τόσο στις ΗΠΑ [19,22] όσο και στην Ευρώπη [23,27]. Αντίθετα, η μεταανάλυση 16 μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη του ΣΦΔ στο FRS ως μέσο επανασταδιοποίησης, επέφερε ισχυρότερη τροποποίηση του κινδύνου μόνο στις γυναίκες χαμηλού και μεσαίου (βάσει FRS) κινδύνου, οι οποίες ταξινομήθηκαν σε υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο [28]. Αποτέλεσμα των άνω εργασιών ήταν η αποδυνάμωση του ΣΦΔ ως τροποποιητικού προγνωστικού δείκτη κινδύνου, όπως αυτό αποτυπώνεται και στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC.

Διαφορετικές είναι οι προσεγγίσεις μεταξύ ACC/AHA και ESC όσον αφορά στα επίπεδα Lp(a) και hs-CRP (υψηλής ευαισθησίας CRP). Συγκεκριμένα και ενώ αναφέρονται στις οδηγίες του 2019 από AHA/ACC ως πιθανοί ενισχυτικοί-προγνωστικοί παράγοντες, η ESC στις πρόσφατες οδηγίες του 2021 επικαλείται δεδομένα που αποδυναμώνουν το ρόλο τόσο της Lp(a) όσο και της hs-CRP [9-11]. Ειδικότερα σε σειρά μετααναλύσεων από τους Ioannidis και συν. όπως επίσης και από τους Lins και συν. δεν τεκμηριώθηκε όφελος αποτελεσματικότερης εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου από την προσθήκη της hs-CRP στους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου. Επίσης απουσίαζαν δεδομένα από μεγάλες μελέτες που να αξιολογούν τη χρήση της hs-CRP ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου. Στην περίπτωση της Lp(a) τα συμπεράσματα από πρόσφατες κλινικές μελέτες δεν τεκμηριώνουν σημαντική βελτίωση στη διαστρωμάτωση κινδύνου μετά από συμπερίληψη των τιμών Lp(a) [29,30]. Εξάιρεση αποτελούν οι υψηλές, δηλαδή $> 80^\circ$ ή $> 95^\circ$ εκατοστημόριο (για τον γενικό πληθυσμό), οι οποίες αυξάνουν την αποτελεσματικότητα πρόβλεψης στεφανιαίας νόσου ή εμφράγματος μυοκαρδίου [29,30].

Τελευταία δεδομένα ενισχύουν τη θέση του CAC-Score σαν συμπληρωματικού παράγοντα κινδύνου σε οριακές περιπτώσεις. Συγκεκριμένα, ο υπολογισμός του προτείνεται τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες χαμηλού-μετρίου 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου προκειμένου να επιτευχθεί αντικειμενικότερη διαστρωμάτωση και συνεπώς καλύτερη εκτίμηση για την ανάγκη ή μη κατάλληλης φαρμακευτικής αντιμετώπισης. (βλ. ACC/AHA Guidelines). Η μέθοδος συνίσταται στην ποσοτικοποίηση του φορτίου ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία μέσω αξονικού τομογράφου πολλαπλών τομών χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού μέσου. Ειδικότερα αναγνωρίζονται σε επιφάνειες της τάξης $1-1,87 \text{ mm}^2$ 3 ή περισσότερα γειτονικά pixels με τιμές $> 130 \text{ HU}$ σε ένα πεδίο μήκους 35cm [12].

Με τη χρήση Agatston Score είναι δυνατή η ποσοτικοποίηση της έκτασης της αρτηριακής επασβέστωσης, πολλαπλασιάζοντας την μέγιστη τιμή απορρόφησης σε συγκεκριμένη περιοχή (εκφραζόμενη σε HU) με την επιφάνεια αυτής. Το άθροισμα των αποτελεσμάτων από τις επασβεστωμένες περιοχές αποδίδει το συνολικό score ασβεστίου [13]. Η τιμή 0 αντιστοιχεί σε πολύ χαμηλό κίνδυνο, τιμές 1-99, 100-299 και ≥ 300 αντιπροσωπεύουν ήπια αυξημένο, μέτρια αυξημένο και μέτρια-σοβαρά αυξημένο κίνδυνο αντίστοιχα [14]. Η σημαντική συσχέτιση μεταξύ του Agatston Score και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου επιβεβαιώθηκε σε υπομελέτη κοόρτης της MESA Study [15]. Συγκεκριμένα σε σύνολο 5.756 ατόμων, ηλικίας 45-84 ετών, με περίοδο παρακολούθησης 2,4 ετών καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυξανόμενου CAC-Score και φύλου, εθνικότητας, υψηλών τιμών συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, BMI, αυξημένης LDL- και HDL-χοληστερόλης, καπνίσματος, παρουσίας ή μη σακχαρώδους διαβήτη [15]. Αντίστοιχα αποτελέσματα καταδείχθηκαν από τους Y. Ohmoto-Sekine και συν. σε δείγμα 1.834 εθελοντών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε screening για καρκίνο πνεύμονα και παράλληλα σε προσδιορισμό του CAC Score [16]. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι η αύξηση του CAC-Score με την ηλικία, εμφανίζεται πρωιμότερα στους άντρες κατά μία δεκαετία περίπου, σε σχέση με τις γυναίκες [16].



Εικόνα 1. Παραδείγματα 4 ατόμων με διαφορετικό CAC: α) 52 ετών λευκός άντρας με Agatston Score =0 β) 64 ετών μαύρος άντρας με CAC σε LAD (μπλε χρώμα), LCX (πράσινο χρώμα), RCA (δεν απεικονίζεται) και Agatston Score= 63 γ) 50χρονος άντρας ασιατικής αγωγής με CAC στον εγγύ, μεσότση και άπω LAD, Agatston Score= 159 δ) λευκός άντρας 60 ετών με CAC σε LM και νόσο 3 αγγείων , Agatston Score=834 (Ανατύπωση από: Cheong BYC, Wilson JM, Spann SJ, Pettigrew RI, Preventza OA, Muthupillai R. Coronary artery calcium scoring: an evidence-based guide for primary care physicians. J Intern Med. 2021).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:

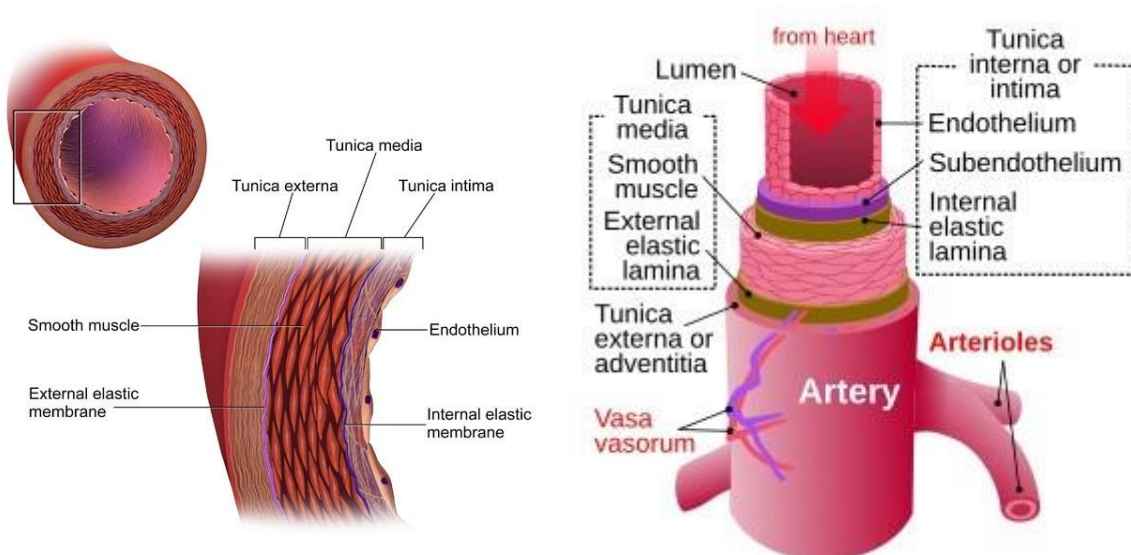
3.1 Αρτηριακό Τοίχωμα-Ανατομία

Το αρτηριακό τοίχωμα απαρτίζεται από τρεις χιτώνες:

α) τον έσω χιτώνα, αλλιώς γνωστό και ως *intima*, ο οποίος σχηματίζεται από μία στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία επενδύει το εσωτερικό των αγγείων και βρίσκεται σε άμεση επαφή με το αίμα. Η συγκεκριμένη στιβάδα επικάθεται σε μια άλλη λεπτή στιβάδα, το αποκαλούμενο υπενδοθήλιο, αποτελούμενο από ινοκολλαγόνωδη ιστό, αλλά και σε μία δεύτερη στιβάδα το έσω ελαστικό πέταλο. Το έσω ελαστικό πέταλο διαθέτει θυρίδες, οι οποίες επιτρέπουν την διέλευση τροφοφόρων ουσιών στο αγγειακό τοίχωμα [31,32].

β) τον μέσο χιτώνα (*media*), ο οποίος αποτελείται από στρώματα λείων μυϊκών κυττάρων και την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, η οποία είναι πλούσια σε ελαστίνη. Ο μέσος χιτώνας αποτελεί τον κύριο όγκο του αρτηριακού τοιχώματος και είναι υπεύθυνος για την σύσπαση και χάλαση του αρτηριακού τοιχώματος [31,32].

γ) τον έξω χιτώνα (*adventitia*), ο οποίος διαχωρίζεται από τον μέσο χιτώνα με το έξω ελαστικό πέταλο. Απαρτίζεται κυρίως από ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης. Μέσα σε αυτόν διαδράμουν αγγεία για τη θρέψη του τοιχώματος (*vasa vasorum*) αλλά και αμύελες συμπαθητικές νευρικές ίνες για την νεύρωση των λείων μυϊκών ινών του έσω χιτώνα [31,32].



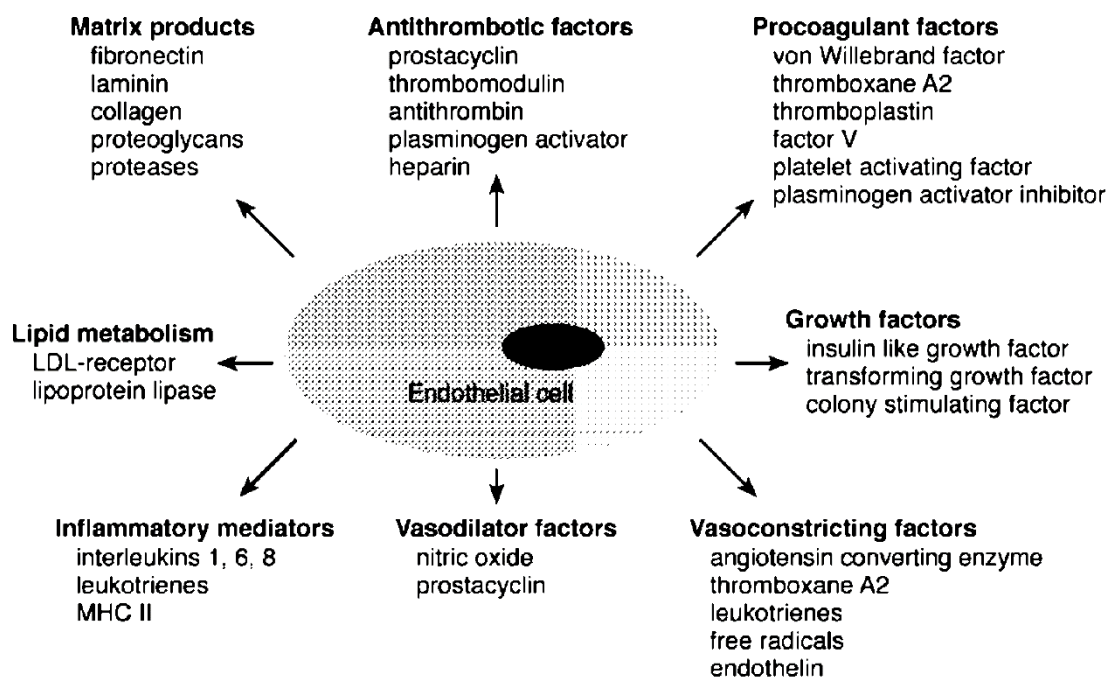
Εικόνα 2. Δομή του αρτηριακού τοιχώματος (Ανατύπωση από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547743/>).

3.2 Ο Ρόλος του ενδοθηλίου

Το ενδοθήλιο δεν αποτελεί απλά μία στιβάδα κυττάρων, πρόκειται για βιολογική δομή υπεύθυνη για τη διατήρηση της ομοιοστασίας αγγείων μέσω πλειάδας μηχανισμών. Τα πολυάριθμα στον ανθρώπινο οργανισμό ενδοθηλιακά κύτταρα είναι δυναμικά εμφανίζοντας τόσο μεταβολικές όσο και συνθετικές ιδιότητες [33]. Συγκεκριμένα λειτουργούν ως ρυθμιστές εισόδου μορίων και κυττάρων από το αίμα στο υπενδοθήλιο ικανοποιώντας τις μεταβολικές ανάγκες του περιβάλλοντος ιστού. Αντίθετα οι συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορούν να αποτρέψουν την είσοδο συγκεκριμένων μορίων της αιματικής κυκλοφορίας στο αγγειακό τοίχωμα [34]. Συμμετέχουν επίσης στη ρύθμιση του τόνου των αγγείων αφενός παράγοντας αγγειοδιασταλτικές ουσίες όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και οι προστακυκλίνες, αφετέρου εκλύοντας αγγειοσυσπαστικές ουσίες όπως TXA₂, λευκοτριένια, ενδοθηλίνη, μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης και ελεύθερες ρίζες [35].

Στρατηγικός είναι ο ρόλος των ενδοθηλιακών κυττάρων στη διαδικασία της άμυνας και την αντιμετώπιση της φλεγμονής. Συγκεκριμένα παράγουν χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες, τις κυτοκίνες (χυμοκίνες, ιντερλευκίνες, αυξητικούς παράγοντες, CSF, ιντερφερόνες), οι οποίες με τη σειρά τους καθορίζουν την ένταση και τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης [33].

Πρωταρχικό τέλος είναι η συμμετοχή του ενδοθηλίου στους μηχανισμούς πήξης και αιμόστασης. Ιδιαίτερα η έκφραση μορίων θεικής ηπαρίνης, η οποία λειτουργεί σαν συμπαράγοντας της αντιθρομβίνης III, οδηγεί στη σύνδεση με τη θρομβίνη και τελικά στην αδρανοποίησή της. Μία ακόμη ουσία της επιφάνειας του ενδοθηλίου, η θρομβοδουλίνη, συνδέει τα μόρια της θρομβίνης ασκώντας αντιθρομβωτικές ιδιότητες με την ενεργοποίηση των πρωτεϊνών C και S. Στην περίπτωση επίσης δημιουργίας θρόμβου το ενδοθήλιο διαθέτει ισχυρούς ινωδολυτικούς μηχανισμούς όπως τα ένζυμα t-PA (tissue plasminogen activator) και u-PA (urokinase plasminogen activator). Τα συγκεκριμένα καταλύουν την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, η οποία φέρει ινωδολυτικές ιδιότητες [31,33].



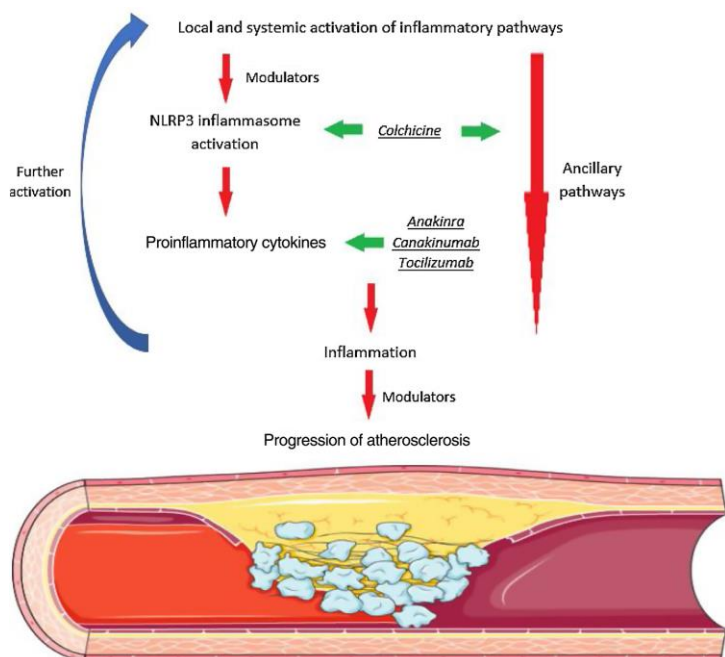
Εικόνα 3. Ο Σύνθετος Ρόλος του Ενδοθηλίου (Ανατύπωση από: Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. Br J Anaesth. 2004).

3.3 Αθηρωματική Νόσος

Ενδεχόμενη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αθηρωμάτωσης. Πρωταγωνιστές στην όλη διαδικασία θεωρούνται τα λιπίδια, ιδιαίτερα η LDL-χοληστερόλη, και το οξειδωτικό stress μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και ενεργοποιώντας προ-φλεγμονώδεις διεργασίες. Η οξείδωση της LDL στον υπενδοθηλιακό χώρο οδηγεί στην έκλυση κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη 1. Οι κυτοκίνες προάγουν την έκλυση προσκολλητικών μορίων για λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία προσκολλώνται στις λιποπρωτεΐνες. Επίσης παράγουν χημειοτακτικές κυτοκίνες όπως την MCP-1, οι οποίες εισάγουν τα μονοκύτταρα του αίματος στον έσω χιτώνα και τα μετατρέπουν σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα με τη σειρά τους διεγείρονται από τον M-CSF, ο οποίος διευκολύνει την έκφραση των εκκαθαριστικών υποδοχέων στην επιφάνεια των μακροφάγων. Κατ'αυτόν τον τρόπο προσλαμβάνονται μόρια λιποπρωτεϊνών και τα μακροφάγα μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Τα μακροφάγα με τη σειρά τους είναι πηγή διαμεσολαβητών όπως κυτοκινών, ελευθέρων ριζών και μεταλλοπρωτεϊνών. Συνέπεια της συγκεκριμένης διεργασίας είναι η μετανάστευση των λείων μυικών κυττάρων από τον μέσο στον έσω χιτώνα, συσσωρευόμενα στην ολοένα και αυξανόμενη αθηρωματική πλάκα. Εκτός από την περιγραφείσα ινολιπώδη βλάβη εναποτίθεται σε μετέπειτα στάδια ασβέστιο, οδηγώντας σε ασβεστοποίηση της αθηρωματικής

πλάκας. Αυτό έχει σαν συνέπεια ο πυρήνας της πλάκας να αποτελείται κυρίως από μόρια LDL, μακροφάγα και αφρώδη κύτταρα ενώ το περίβλημα αυτής είναι συνδυασμός ινώδους κάψας και εναποθέσεων ασβεστίου [31].

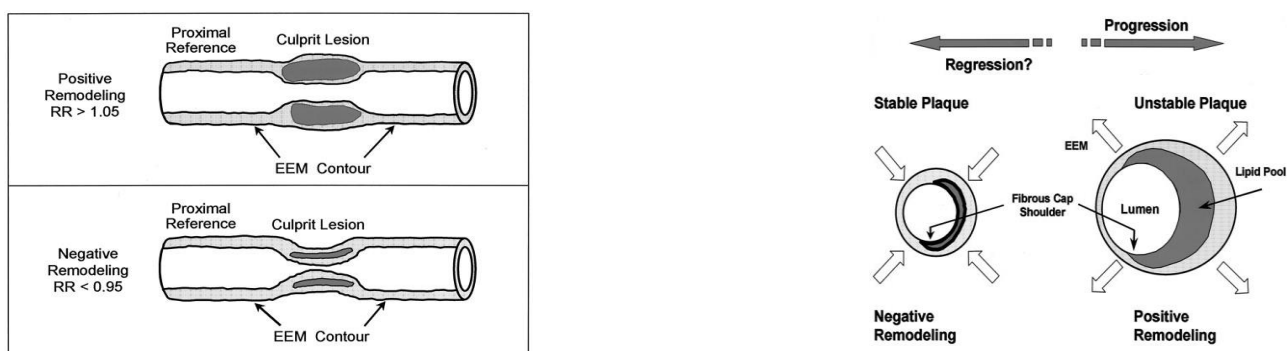
Ο ρόλος της φλεγμονής στη διεργασία της αθηρωμάτωσης αποτέλεσε τα τελευταία χρόνια αντικείμενο σημαντικών (διπλών, τυφλών) μελετών όπως CANTOS, COLCOT και LoDoCo2. Συγκεκριμένα στη μελέτη CANTOS μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του μονοκλωνικού αντισώματος canakinumab έναντι της ιντερλευκίνης 1β σε άτομα με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ μείωσης των καρδιαγγειακών επεισοδίων κατόπιν χορήγησης 150 mg canakinumab κάθε 3 μήνες [36]. Στη μελέτη COLCOT αξιολογήθηκε η χορήγηση της αντιφλεγμονώδους ουσίας κολχικίνης για 30 συνεχείς μέρες, μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Κι εδώ τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων [37]. Αντιστοίχως ενθαρρυντικά αποτελέσματα, πάλι για την κολχικίνη, φάνηκαν και στη μελέτη LoDoCo2, όπου χορηγήθηκε σε άτομα με σταθερή στεφανιαία νόσο [38].



Εικόνα 4. Ο Ρόλος της φλεγμονής στην αθηροσκληρωτική διαδικασία (Ανατύπωση από: Vilela EM, Fontes-Carvalho R. Inflammation and ischemic heart disease: The next therapeutic target? Rev Port Cardiol 2021).

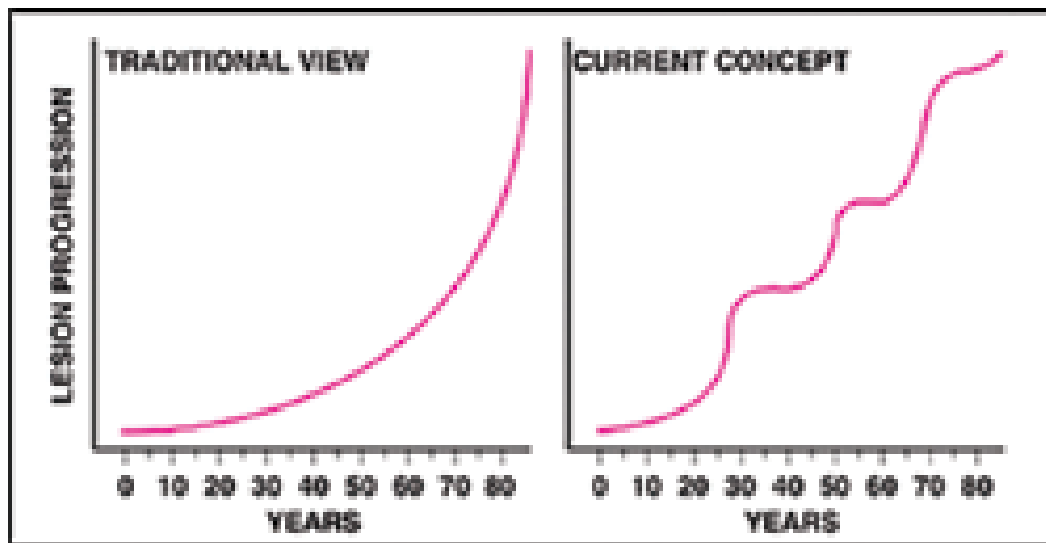
Η επίδραση της αθηρωματικής πλάκας στον αυλό του αγγείου έχει διττή κατεύθυνση. Στα πρώιμα στάδια παρατηρείται μία σημαντική αύξηση της έξω ελαστικής μεμβράνης και επέκταση του αγγείου προς τα έξω, ενώ ο αυλός διατηρεί τη διάμετρό του. Ο συγκεκριμένος αντιρροπιστικός μηχανισμός εμφανίζεται σε στενώσεις μέχρι 40% και χαρακτηρίζεται ως θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου

(positive remodeling). Πρόκειται για περίοδο αστάθειας, η οποία συνδέεται τόσο με κλινικά συμπτώματα (όπως στηθάγχη) όσο και με αυξημένο κίνδυνο ρήξης της αθηρωματικής πλάκας (ευάλωτη πλάκα). Σε μετέπειτα στάδια λαμβάνει χώρα η λεγόμενη αρνητική διαμόρφωση (negative remodeling) του αγγείου με τη συρρίκνωση της έξω ελαστικής μεμβράνης και την επέκταση της πλάκας εντός του αγγειακού αυλού, οδηγώντας προοδευτικά σε σημαντική στένωση. Η διάκριση μεταξύ θετικής και αρνητικής αναδιαμόρφωσης στηρίζεται κυρίως σε μελέτες με ενδαγγειακό υπέρηχο (IVUS) και χρησιμοποιείται το πηλίκο της επιφάνειας της έξω ελαστικής μεμβράνης στην περιοχή της βλάβης προς την αντίστοιχη επιφάνεια σε υγιές τμήμα του αγγείου (προ της βλάβης). Τιμές $> 1,05$ προσδιορίζουν τη θετική αναδιαμόρφωση, $< 0,95$ την αρνητική αναδιαμόρφωση ενώ οι ενδιάμεσες τιμές χαρακτηρίζονται ως απουσία αναδιαμόρφωσης [39].



Εικόνα 5. Θετική ($RR > 1,05$) και αρνητική αναδιαμόρφωση ($RR < 0,95$) με παρουσία ασταθούς και σταθερής αντίστοιχα αθηρωματικής πλάκας (Ανατύπωση από: Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2001).

Η εξέλιξη της αθηρωμάτωσης στη διάρκεια των ετών δεν ακολουθεί γραμμική πορεία, αλλά περιλαμβάνει επεισόδια ταχείας επιδείνωσης ή αλλιώς ώσεις. Οι συγκεκριμένες βραχείες περίοδοι μπορεί να είναι αποτέλεσμα ρήξης της πλάκας με θρόμβωση στο τοίχωμα και στη συνέχεια επούλωση αυτής, οδηγώντας σε σημαντική αύξηση των λείων μυικών κυττάρων και εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας. Αντίστοιχη διεργασία παρατηρείται μετά από αιμορραγία της αθηρωματικής πλάκας ως συνέπεια ρήξης εύθρυπτου τροφοφόρου αγγείου. Τέλος φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως συστηματικές λοιμώξεις, οι οποίες συνοδεύονται από έκλυση κυτοκινών, μπορεί να οδηγήσουν αντίστοιχα σε αποσταθεροποίηση της πλάκας [31].



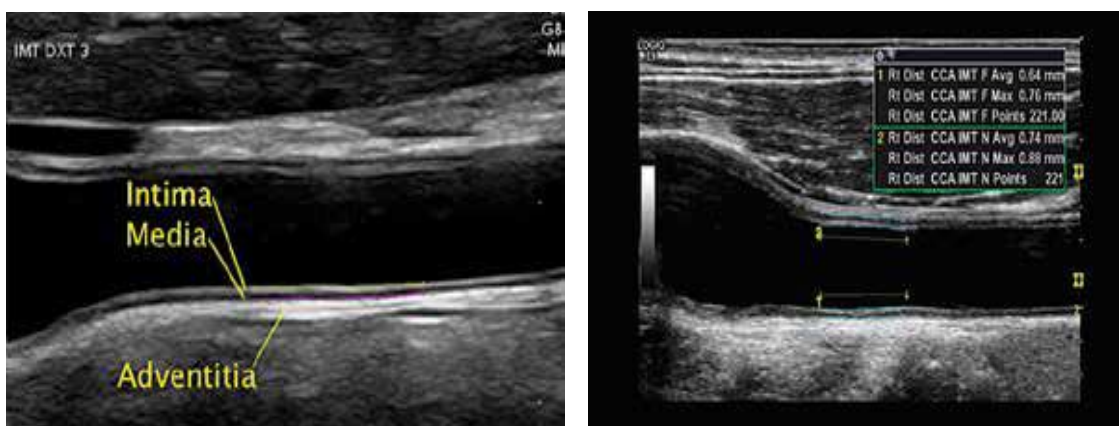
Εικόνα 6. Η πορεία της αθηρωμάτωσης (Ανατύπωση από: Ιατρικά Ανάλεκτα, Τόμος Δ', Τεύχος 17, 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:

4.1. Πάχος Έσω-Μέσου Χιτώνα (Intima-Media Thickness or IMT)

Ως δείκτης πρόωμης αθηροσκλήρωσης αλλά και αποτελεσματικότητας της αντιλιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες, δοκιμάστηκε ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 90 η υπερηχογραφική μέτρηση του IMT στην κοινή καρωτίδα αρτηρία [40]. Η πρώτη παρά ταύτα ακριβής αναφορά της μεθόδου μέσω υπερήχων (B-Mode) δημοσιεύτηκε το 1986 από την ομάδα του Pignoli, η οποία σύγκρινε in vitro μετρήσεις του IMT στην κοιλιακή αορτή και την κοινή καρωτίδα αρτηρία τόσο μετά από ιστολογική εξέταση όσο και έπειτα από υπερηχογραφική μελέτη. Τα αποτελέσματα εμφάνισαν αξιοπιστία και σε in vivo μελέτες υγιών ατόμων δίνοντας σημαντικό έναυσμα για τη συστηματική υπερηχογραφική αξιολόγηση των αρτηριών [41].

Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) ορίζεται υπερηχογραφικά (B-Mode) ως η απόσταση (μετρημένη σε mm) ανάμεσα στην πρώτη υπερηχοϊκή ζώνη ανάκλασης του αγγειακού αυλού, η οποία αντιπροσωπεύει την έσω στιβάδα του αγγείου (intima) και την δεύτερη υπερηχοϊκή ζώνη ανάκλασης, η οποία αντιπροσωπεύει τη ζώνη μετάβασης από τον μέσο (media) στον έξω χιτώνα (adventitia). Οι δύο αυτές γραμμές χωρίζονται μεταξύ τους από ένα υποηχοϊκό διάστημα. Στη βιβλιογραφία χρησιμοποιείται συχνά ο όρος Double line pattern ή πρότυπο της διπλής γραμμής.

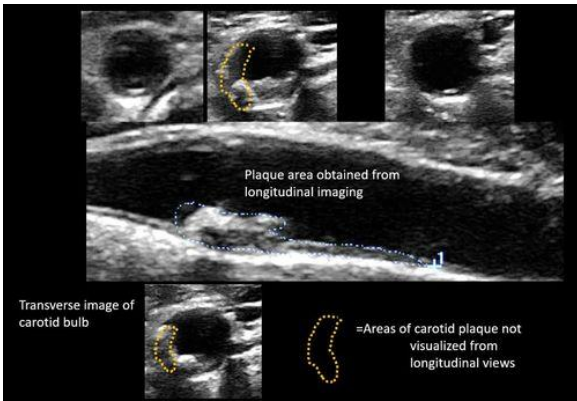


Εικόνα 7. Πρότυπο διπλής γραμμής στην εξέταση της κοινής καρωτίδας αρτηρίας (αριστερά). Αυτοματοποιημένο σύστημα μέτρησης IMT στο εγγύς και άπω τοίχωμα της κοινής καρωτίδας αρτηρία (δεξιά-Ανατύπωση από: Ιατρικά Ανάλεκτα, Τόμος Δ', Τεύχος 17, 2020).

Η μετανάλυση των Lorenz και συν. που βασίστηκε σε 8 μελέτες παρατήρησης, επιβεβαιώνει την προγνωστική αξία της IMT στην πιθανή εμφάνιση θανατηφόρων ή μη καρδιαγγειακών συμβάντων [42]. Αντιστοίχως η μετανάλυση 119 μελετών των Willeit και συν. τεκμηριώνει στατιστικά σημαντική μείωση στη συχνότητα της καρδιαγγειακής νόσου όταν επιτυγχάνεται επιβράδυνση στην εξέλιξη της IMT μέσω συγκεκριμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων, ήτοι χορήγηση αντιδιαβητικών, αντιυπερτατικών ή αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων [43].

4.2. Αθηρωματική πλάκα

Η εστιακή δομή, η οποία προβάλλει υπερηχογραφικά στον αρτηριακό αυλό κατά 0,5 mm ή εμφανίζει πάχος κατά 50% μεγαλύτερο από την γειτονική IMT ή έχει πάχος μεγαλύτερο ή ίσο από 1,5mm μετρούμενο από το όριο μεταξύ αυλού-έσω χιτώνα και μέσου-έξω χιτώνα ορίζεται ως αθηρωματική πλάκα [44].



Εικόνα 8. Αριστερά: Αθηρωματική πλάκα στον καρωτιδικό βολβό, η οποία δεν απεικονίζεται εξ'ολοκλήρου στον επιμήκη άξονα (Ανατύπωση από: Romanens M, Sudano I, Adams A, Schober EA. Sonographic assessment of carotid atherosclerosis: preferred risk indicator for future cardiovascular events? Swiss Med Wkly 2019).

Δεξιά: Μακροσκοπικό εύρημα μετά από ενδαρτηρεκτομή. Διακρίνονται αθηρωματικές πλάκες στον βολβό και την έσω καρωτίδα (Ανατύπωση από: <https://radiopaedia.org/articles/carotid-artery-stenosis?lang=us>)

Αξίζει να αναφερθεί ότι ο συγκεκριμένος ορισμός αναφέρεται ως επικρατέστερος, όχι όμως και ως ενιαίος στη διεθνή βιβλιογραφία όπως παρατίθεται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 2. Συχνά χρησιμοποιούμενες παράμετροι για τον ορισμό αθηρωματικών πλακών (Ανατύπωση από:

Plaque characteristic	Measurements	Reference
Increase of IMT	>1.0 mm	Spence 1991 [25]
Doubling of IMT		Spence 1991 [25]
Doubling of IMT		Mannheim Consensus [15]
Thickening of IMT	>1.2 mm	Handa [26]
Subjective assessment		Polak [27]
Encroaching into the lumen	0.5 mm	Mannheim Consensus [15]
Increase of IMT	≥1.5 mm	Mannheim Consensus [15], Spence [28]
Texture changes		Singh [29]
Plaque yes or no		Nambi [30]
Subjective assessment	Plaque burden none to severe	Peters [31]
Plaque presence	Number of plaques	Pilchart [32]
Plaque thickness	In mm	Rundek [33]
Plaque area	In mm ²	Spence [28]
Plaque volume	In mm ³	Baber [34]
Echo lucency	Gray scale	Stein [35]
Contrast agent	Plaque vascularity	Coll [36, 37]

IMT = Intima-media thickness

Romanens M, Sudano I, Adams A, Schober EA. Sonographic assessment of carotid atherosclerosis: preferred risk indicator for future cardiovascular events? Swiss Med Wkly 2019).

4.3. Τεχνική μέτρησης IMT στις καρωτίδες (cIMT)

Ένα από τα κύρια προβλήματα που εμφανίζεται και κατά την σύγκριση διαφορετικών μελετών είναι η μεθοδολογία που ακολουθείται κάθε φορά στον προσδιορισμό του IMT. Συνοψίζονται ακολούθως οι προϋποθέσεις για ακριβή και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα, όπως αυτές προκύπτουν από συστάσεις της ESC αλλά και γνώμες ειδικών [45,46] :

α) Χρήση υπερηχογραφικών μηχανημάτων υψηλής ανάλυσης (B-Mode και όχι M-Mode) με γραμμική κεφαλή υπερήχου υψηλής συχνότητας (> 7 MHz), εφαρμόζοντας ήπια συμπίεση ($< 10:1$). Η χωρική διακριτική ικανότητα στον άξονα είναι της τάξης των 0,05 mm και πλευρικά 0,2 mm. Το βάθος εστίασης θα πρέπει να είναι κατάλληλο (π.χ. 30-40mm) και ο βέλτιστος ρυθμός καρτέ (frame rate) $> 15-25$ Hz ώστε να επιτυγχάνεται ικανοποιητική απεικόνιση. Οι ρυθμίσεις του Gain θα πρέπει ν' αποσκοπούν στην συμμετρική φωτεινότητα του εγγύς και άπω τοιχώματος του αγγείου και στην εξάλειψη ενδοαυλικών artifacts.

β) Προτιμάται η επιμήκης προβολή της κοινής καρωτίδας αρτηρίας κάθετα προς τη δέσμη υπερήχων, απεικονίζοντας και τον καρωτιδικό διχασμό. Ο προσδιορισμός της IMT να γίνεται σε απόσταση τουλάχιστον 5 mm από το άπω τμήμα της κοινής καρωτίδας, σε τμήμα ελεύθερο αθηρωματικής πλάκας και μήκους 1 cm. Λόγω καλύτερης διακριτικής ικανότητας προτείνεται η εξέταση του άπω τοιχώματος της κοινής καρωτίδας. Η IMT μπορεί να μετρηθεί και στην έσω καρωτίδα αρτηρία αρκεί να αναφέρεται ξεχωριστά στο πρωτόκολλο καταγραφής. Σύμφωνα με τον Polak και συν. οι τιμές της IMT στην ανατομική αυτή θέση πιθανόν να συνεισφέρουν περισσότερο στην εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου όταν συνεκτιμώνται με εκείνες της κοινής καρωτίδας αρτηρίας.

γ) Δε συστήνεται η χρήση της λειτουργίας μεγέθυνσης της εικόνας (zoom)

δ) Αξιόπιστες θεωρούνται οι μετρήσεις όταν διενεργούνται με ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση (3 απαγωγών). Η cIMT προσδιορίζεται πάντα στο τέλος της διαστολής (έπαρμα R). Προκρίνεται επίσης η μέτρηση του IMT με αυτοματοποιημένα ή ημιαυτοματοποιημένα λογισμικά, τα οποία υπολογίζουν τον μέσο όρο πολλαπλών μετρήσεων σε συγκεκριμένη περιοχή του καρωτιδικού δικτύου. Η point to point μέτρηση δεν προτείνεται.

ε) Η όλη διαδικασία θα πρέπει να διενεργείται από εξεταστές με συγκεκριμένη εμπειρία, εκπαίδευση και ικανότητα, χρησιμοποιώντας κάθε φορά τυποποιημένο πρωτόκολλο εξέτασης και εξοπλισμό.

4.4. Τιμές Αναφοράς cIMT

Στον υγιή πληθυσμό οι φυσιολογικές τιμές του cIMT εξαρτώνται από το φύλο και την ηλικία, παρουσιάζοντας σημαντική αύξηση με την ηλικία σε όλα τα εξεταζόμενα καρωτιδικά τμήματα. Οι τιμές είναι υψηλότερες στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες [45].

Ο καθορισμός παθολογικών τιμών IMT είναι ένα αμφιλεγόμενο θέμα στη βιβλιογραφία και δύσκολα μπορεί να προσδιοριστεί μία μέγιστη φυσιολογική τιμή. Παρά ταύτα στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESH/ESC για την αρτηριακή υπέρταση από το 2013 προτάθηκε cIMT >0,9mm ως δείκτης βλάβης οργάνου στόχου, παρόλο που σε μεσήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς οι τιμές cIMT που υποδηλώνουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι υψηλότερες. Αντίθετα στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 η συγκεκριμένη σύσταση αποσύρθηκε [45].

Λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχογραφίας (ASE) από το 2008, τιμές cIMT μεγαλύτερες ή ίσες από την 75^ο εκατοστημόριο για συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα θεωρούνται ότι σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αντίθετα τιμές cIMT μεταξύ 25^{ου} και 75^{ου} εκατοστημορίου θεωρούνται ως φυσιολογικές και δεν επηρεάζουν τη διαστρωμάτωση κινδύνου. Τέλος τιμές μικρότερες ή ίσες του 25^{ου} εκατοστημορίου θεωρούνται χαμηλές και σχετίζονται με χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο χωρίς όμως να μπορούν να επηρεάσουν την απόφαση για λιγότερη επιθετική θεραπεία σε σχέση με τα συνήθη δεδομένα [47].

Δεξιά κοινή καρωτίδα				Αριστερή κοινή καρωτίδα			
Ηλικία	P25	P50	P75		P25	P50	P75
Άντρες < 30 ετών	0,39	0,43	0,48		0,42	0,44	0,49
Άντρες 31-40 ετών	0,42	0,46	0,50		0,44	0,47	0,57
Άντρες 41-50 ετών	0,46	0,50	0,57		0,50	0,55	0,61
Άντρες > 50 ετών	0,46	0,52	0,62		0,53	0,61	0,70
Γυναίκες < 30 ετών	0,39	0,40	0,43		0,30	0,44	0,77
Γυναίκες 31-40 ετών	0,42	0,45	0,49		0,44	0,47	0,51
Γυναίκες 41-50 ετών	0,44	0,48	0,53		0,46	0,51	0,57
Γυναίκες > 50 ετών	0,50	0,54	0,59		0,52	0,59	0,64

Πίνακας 3. Φυσιολογικές τιμές IMT (mm) ανάλογα με την ηλικία και το φύλο

(Τροποποίηση από: e- Journal of Cardiology Practice, Vol 13, N° 21- 05 May 2015).

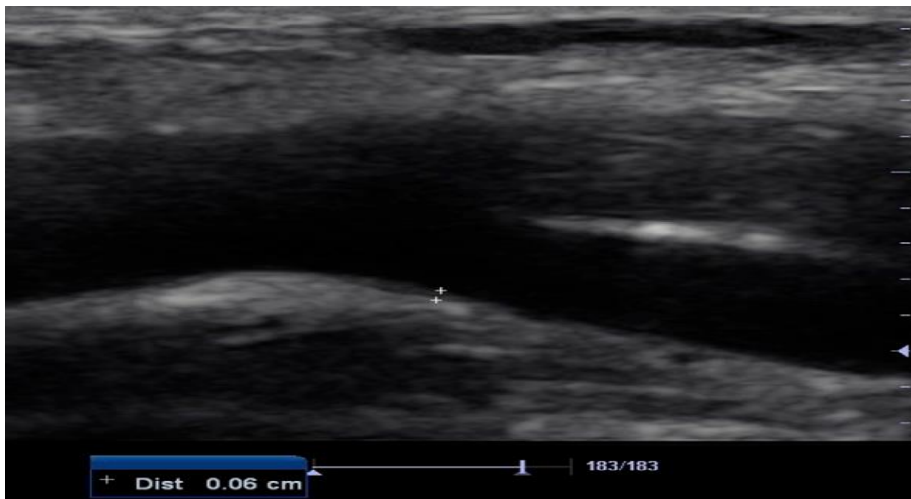
4.5. IMT στις μηριαίες αρτηρίες (fIMT)

Παράλληλα με τη χρήση του IMT στις καρωτίδες αρτηρίες ξεκίνησε και η μελέτη της χρησιμότητας του IMT στη μηριαία αρτηρία ως προγνωστικού δείκτη καρδιαγγειακών συμβάντων τόσο στον υγιή πληθυσμό όσο και σε ομάδες με Περιφερική Αρτηριακή Νόσο και Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι σαφώς λιγότερα σε σχέση με εκείνα του cIMT και ακόμη και σήμερα παρατηρείται σημαντική ετερογένεια στις φυσιολογικές τιμές του fIMT, οφειλόμενο στα διαφορετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των εξεταζόμενων ατόμων αλλά και στη διαφορετική θέση μέτρησης του fIMT. Συγκεκριμένα στη μελέτη των Gariery και συν. από το έτος 1994, η οποία συμπεριέλαβε 101 ασυμπτωματικούς άντρες (28-60 ετών), η μέση τιμή fIMT στην ομάδα με φυσιολογικές τιμές χοληστερόλης ήταν $0,5 \pm 0,08\text{mm}$ [48]. Δύο χρόνια αργότερα η ερευνητική ομάδα του Suurkula συγκρίνοντας την fIMT σε φυσιολογικά άτομα και σε υπερτασικούς ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο κατέληξε στην τιμή 1,12 mm ως cut off φυσιολογικής μέτρησης. Στη συγκεκριμένη εργασία επελέγη η δεξιά κοινή μηριαία αρτηρία [49].

Συνεχίζοντας την αντιπροσωπευτική αναφορά στις περιορισμένες σε αριθμό, όπως θα αναλυθεί και στην συνέχεια, μελέτες της fIMT σημειώνεται ότι στην Bogalusa-Study, η οποία μελέτησε τη συσχέτιση του FRS και της μηριαίας IMT σε νέους ενήλικες 24-43 ετών, εξετάστηκε η fIMT στο άνω τοίχωμα της αριστερής κοινής μηριαίας αρτηρία με τη χρήση γραμμικού ηχοβολέα 7.5 MHz [50]. Οι λήψεις αποθηκεύτηκαν σε βιντεοκασέτες και ακολούθησε ανάλυση με ειδικό λογισμικό από πιστοποιημένους υπερηχογραφιστές [50]. Αντιθέτως στη μελέτη των Hsu και συν., η οποία εξέτασε τη σχέση μεταξύ υπερηχογραφικών ευρημάτων αθηροσκλήρωσης στις μηριαίες αρτηρίες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η IMT μελετήθηκε και στα δύο κάτω άκρα [51]. Ειδικότερα προσδιορίστηκε τόσο στην κοινή μηριαία αρτηρία, κάτω από το επίπεδο του βουβωνικού συνδέσμου και πλησίον του μηριαίου διχασμού όσο και στην επιπολής μηριαία αρτηρία. Και στη συγκεκριμένη περίπτωση ακολούθησε επεξεργασία των καταγραφών από εξειδικευμένο τεχνικό προσωπικό μέσω ειδικού προγράμματος [51]. Συμπερασματικά προκύπτει ότι στις περισσότερες μελέτες προσδιορίστηκε η IMT στην κοινή μηριαία αρτηρία ενώ σε λιγότερες χρησιμοποιήθηκε και η επιπολής μηριαία αρτηρία.

4.6 Μεθοδολογία προσδιορισμού του IMT στις μηριαίες αρτηρίες (fIMT)

Η υπερηχογραφική εξέταση της κοινής μηριαίας αρτηρίας ξεκινά από το σημείο εισόδου της στο τρίγωνο του Scarpa μέχρι τον διχασμό της σε επιπολής και εν τω βάθει μηριαία αρτηρία. Για τον προσδιορισμό του fIMT προτείνεται η εξέταση του άπω τοιχώματος της κοινής μηριαίας αρτηρίας σε ικανή απόσταση (1-2 cm) από τον διχασμό, επιλέγοντας τμήμα μήκους 1 cm προς ανάλυση. Σε περίπτωση μελέτης της επιπολής μηριαίας αρτηρίας ακολουθείται η διαδρομή του αγγείου μέχρι την είσοδό της στον πόρο του Hunter [52].



Εικόνα 9. Επιμήκης τομή της κοινής μηριαίας αρτηρίας στο ύψος του μηριαίου διχασμού, fIMT=0,6 mm (Ανατύπωση από: Ayoola OO, Bolarinwa RA, Onakpoya UU, Adedeji TA, Onwuka CC, Idowu BM. Intima-media thickness of the common femoral artery as a marker of leg ulceration in sickle cell disease patients. Blood Adv. 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:

5.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Διενεργήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Cochrane Library χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά femoral intima media thickness , χωρίς χρονικό περιορισμό. Επελέγησαν τόσο μονοκεντρικές όσο και πολυκεντρικές μελέτες, αλλά και συστηματικές ανασκοπήσεις. Πραγματοποιήθηκε χειροκίνητη αναζήτηση στις βιβλιογραφικές αναφορές των ανασκοπήσεων προκειμένου να μην παραλειφθούν μελέτες που σχετίζονται με το αντικείμενο της εργασίας.

Στην τελική επιλογή συμπεριλήφθηκαν μελέτες που εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ fIMT και καρδιαγγειακής νόσου καθώς και τον πιθανή χρησιμότητα στα υπάρχοντα μοντέλα διαστρωμάτωσης καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6:

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1. fIMT σε υγιή πληθυσμό

Η αύξηση του fIMT με την πρόοδο της ηλικίας και όχι απαραίτητα σε έδαφος αθηρωματικών αλλοιώσεων, υποστηρίχθηκε από τους Korner και συν [53]. Ως πιθανή εξήγηση προβάλλει η αναπτυσσόμενη υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων της μέσης στιβάδας του αρτηριακού τοιχώματος, συνέπεια δύο διαφορετικών μηχανισμών:

α) της σταδιακής αύξησης της διαμέτρου των αρτηριών που παρατηρείται με την αύξηση της ηλικίας ώστε να διατηρηθούν η διατμητική τάση του τοιχώματος και η πίεση παλμού στα αρχικά επίπεδα.

β) της πάχυνσης του αρτηριακού τοιχώματος λόγω αυξημένης διαμέτρου, αυξημένης μέσης αρτηριακής πίεσης και πίεσης παλμού.

Η συγκεκριμένη θεωρία επιβεβαιώνεται και από μελέτες σε πειραματόζωα με χαμηλό ποσοστό αθηρωματικής νόσου όπως επίσης και σε εκείνα με υψηλό αθηρωματικό φορτίο (κουνέλια), όταν δεν πρόκειται για ιατρογενώς προκληθείσα υπερλιπιδαιμία [54].

Αντίστοιχα συμπεράσματα εξήχθησαν από δείγμα 53 υγιών εθελοντών σε προοπτική, μονοκεντρική μελέτη Νοσοκομείου της Νιγηρίας. Επρόκειτο για άντρες και γυναίκες ηλικίας 27-77 ετών με φυσιολογικό BMI, χωρίς ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη [55]. Εξετάστηκαν υπερηχογραφικά οι κοινές μηριαίες αρτηρίες των κάτω άκρων και τεκμηριώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ fIMT και ηλικίας και στα δύο φύλα. Συγκεκριμένα η ηλικιακή ομάδα ≤ 40 ετών εμφάνιζε σημαντικά χαμηλότερες τιμές fIMT από τις ομάδες ηλικιακού εύρους 41-60 ετών ($p=0,014$) και > 60 ετών ($p < 0,001$). Αξίζει να αναφερθεί ότι υψηλότερες τιμές fIMT καταδείχθηκαν στην αριστερή κοινή μηριαία αρτηρία σε σχέση με τη δεξιά [55].

Πιο αντιπροσωπευτική, λόγω μεγαλύτερου δείγματος, είναι η μελέτη AXA. Πρόκειται επίσης για προοπτική, μονοκεντρική μελέτη 788 υπαλλήλων της ομώνυμης ασφαλιστικής εταιρείας, η οποία έλαβε χώρα το χρονικό διάστημα 09/1993-09/1996. Όλοι οι εθελοντές ήταν ελεύθεροι καρδιαγγειακής νόσου. Μετρήθηκε η fIMT και στις δύο κοινές μηριαίες αρτηρίες. Μικρότερες τιμές καταδείχθηκαν στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες ($p < 0,001$). Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ παραγόντων κινδύνου του FRS (ηλικία, BMI, συστολική ΑΠ, διαστολική ΑΠ, Ολική Χοληστερόλη, επίπεδα Γλυκόζης, κάπνισμα) και fIMT και στα δύο φύλα.

Στις γυναίκες δε, σημαντική επιπλέον ήταν η συσχέτιση μεταξύ fIMT και επιπέδων τριγλυκεριδίων ενώ αντιστρόφως ανάλογη ήταν η σχέση με τις τιμές HDL-Χοληστερολής [56].

Σε συγχρονική μελέτη (cross-sectional study) από την πολιτεία της Ν. Λουϊζιάνας (ΗΠΑ) μελετήθηκαν 1.080 άτομα ηλικίας 24-43 ετών (THE BOGALUSA HEART STUDY) [50]. Η πλειοψηφία προερχόταν από τη λευκή φυλή (71%) και το 43% ανήκε στο ανδρικό φύλο. Μετρήθηκε η fIMT στην αριστερή κοινή μηριαία αρτηρία και υπολογίστηκε για κάθε έναν εξεταζόμενο ξεχωριστά το FRS βάσει ηλικίας, φύλου, συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, τιμών LDL- και HDL-Χοληστερόλης, καπνίσματος και σακχαρώδους διαβήτη. Διαπιστώθηκε και στη συγκεκριμένη μελέτη στενή συσχέτιση μεταξύ παρουσίας πολλών παραγόντων κινδύνου του FRS και fIMT ανεξαρτήτως φυλής ($p < 0,0001$) [50].

6.2 fIMT και αρτηριακή υπέρταση

Σημαντική φαίνεται ότι είναι η επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης στις τιμές fIMT. Συγκεκριμένα σε μελέτη των Planvik και συν. μεταξύ 63 νορμοτασικών και 52 υπερτασικών ατόμων, διαπιστώθηκε στενή συσχέτιση μεταξύ της 24ωρης μέσης τιμής διαστολικής πίεσης και fIMT ($p < 0,05$) [57]. Επίσης παρατηρήθηκε ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με αυξημένη fIMT εμφάνιζαν αυξημένο πάχος τόσο του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ($p = 0,003$) όσο και του οπισθίου τοιχώματος ($p = 0,009$), ενώ αντίθετα δεν τεκμηριώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI). Το γεγονός αυτό πιθανόν να τοποθετεί την fIMT ως έναν πρώιμο δείκτη καρδιακής βλάβης, πριν ακόμη εμφανισθεί η μυοκαρδιακή υπερτροφία [57].

Επίσης σε άντρες, υπερτασικούς ασθενείς, υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν τον ρόλο της fIMT ως δείκτη τοπικής αλλά και γενικευμένης αθηροσκλήρυνσης. Ειδικότερα η μελέτη των Suurkula και συν. από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Gothenburg Σουηδίας αφορούσε σε 143 άτομα ανδρικού φύλου, οι οποίοι ήταν υπερτασικοί, ηλικίας 50-72 ετών και εμφάνιζαν ένα ή περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα ή Σακχαρώδη Διαβήτη [49]. Καταγράφηκε σημαντική συσχέτιση τόσο μεταξύ fIMT και παρουσίας αθηρωματικών πλακών στην κοινή μηριαία, την επιπολής και την εν τω βάθει μηριαία αρτηρία ($p < 0,0001$) όσο και με τον ΣΒΔ ($p < 0,0001$). Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα έρχονται να επιβεβαιώσουν από τη μια πλευρά τη συνάφεια ανάμεσα στην fIMT και τους γνωστούς παράγοντες

κινδύνου και από την άλλη την πιθανή χρησιμότητά της σαν δείκτη προόδου της αρτηριοπάθειας κάτω άκρων [49].

6.3 fIMT σε Περιφερική Αρτηριακή Νόσο

Σε αναδρομική μελέτη 81 ασθενών από την Ιαπωνία, με ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ μελετήθηκε η σχέση μεταξύ στενώσεων του καρωτιδικού δικτύου και της ύπαρξης περιφερικής αρτηριοπάθειας μέσω της fIMT και του ΣΦΔ [58]. Συγκεκριμένα οι ασθενείς υποβλήθηκαν μία εβδομάδα μετά το συμβάν σε αγγειογραφία των τεσσάρων εγκεφαλικών αγγείων (έσω και έξω καρωτίδας, σπονδυλικής και βασικής αρτηρίας) και των αρτηριών κάτω άκρων από το ύψος των νεφρικών αρτηριών έως τον διχασμό της κοινής μηριαίας αρτηρίας σε επιπολής και εν τω βάθει. Ένα εικοσιτετράωρο μετέπειτα διενεργήθηκε υπερηχογραφικός έλεγχος της IMT στις κοινές καρωτίδες και κοινές μηριαίες αρτηρίες. Παράλληλα υπολογίστηκε ο ΣΦΔ ως μέση τιμή των μετρήσεων και για τα δύο κάτω άκρα [58]. Ενώ δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ cIMT και των τριών ομάδων ασθενών (ενδοκράνια στένωση, εξωκράνια στένωση, καθόλου στένωση), βρέθηκε αντιστοίχιση μεταξύ fIMT, εξωκράνιας στένωσης της έσω καρωτίδας και ΣΦΔ. Δηλαδή οι ασθενείς εκείνοι με στένωση > 50% στην έσω καρωτίδα εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές fIMT ($p=0,043$) και χαμηλότερο ΣΦΔ ($p=0,031$). Διαφάνηκε έτσι ότι ο fIMT ως δείκτης πρόωμης αθηροσκλήρυνσης σχετίζεται με τις στενώσεις στο εξωκράνιο τμήμα και όχι στο ενδοκράνιο, γεγονός που πιθανόν υποδηλώνει και διαφορετικό μηχανισμό αθηρωμάτωσης μεταξύ εξωκράνιων και ενδοκράνιων αρτηριών [58]. Ειδικότερα, όπως έχει υποστηριχθεί και στη βιβλιογραφία, σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η παρουσία ελαστικών ινών σε μεγαλύτερη αναλογία στις εξωκράνιες και τις αρτηρίες των κάτω άκρων, διαφοροποιώντας τις ιστολογικά από τις ενδοκράνιες αρτηρίες, στις οποίες κυριαρχούν οι μυϊκές ίνες [59,60].

Δεδομένα για τη σχέση fIMT και περιφερικής αρτηριοπάθειας ανευρίσκονται, όπως ήδη αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 6.3, στη μελέτη των Suurkūla και συν [49]. Αντίθετα περισσότερα σαφή είναι τα στοιχεία που συνδέουν την cIMT με τον ΣΦΔ στη μελέτη Rotterdam [66]. Ειδικότερα καταδείχθηκε ότι τιμές $cIMT \geq 0,89\text{mm}$ σχετίζονται περισσότερο με αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων (OR 2,8) σε σύγκριση με $cIMT < 0,89\text{mm}$ [66]. Επίσης στην μελέτη SMART τιμές $cIMT > 0,9\text{mm}$ μετρήθηκαν στο 25% των ασθενών με ανευρύσματα κοιλιακής αορτής σε αντίθεση με τιμές $\leq 0,9\text{mm}$ που βρέθηκαν στο 16% αντίστοιχων ατόμων [67].

6.4 fIMT και Στεφανιαία Νόσος

Δεδομένα που υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ αθηρωματικών πλακών στις μηριαίες αρτηρίες και CACS προκύπτουν από τη μελέτη AWHs, στην οποία εξετάστηκαν 1423 άντρες μέσης ηλικίας (40-59 ετών), όλοι υπάλληλοι της εταιρείας GM [61]. Η σύγκριση των υπερηχογραφικών δεδομένων μετά από αναζήτηση αθηρωματικών πλακών στις μηριαίες και καρωτίδες αρτηρίες έδειξε υπεροχή των μηριαίων αρτηριών ως δείκτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης ($p < 0,001$ vs $p = 0,003$) τόσο μετά από συνυπολογισμό των κλασσικών παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης) όσο και σε εναρμόνιση με τον δείκτη ασβεστίου ($CACS \geq 300$, $p = 0,0001$ vs $p = 0,046$) [61].

Αντίστοιχα συμπεράσματα εξάγονται και από την 1^η φάση της τρέχουσας μελέτης PESA, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 4184 ασυμπτωματικά άτομα ηλικίας 40-54 ετών [62]. Εξετάστηκε η παρουσία αθηρωμάτωσης στις καρωτίδες, λαγόνιες, μηριαίες αρτηρίες και κοιλιακή αορτή μέσω υπερήχων και συγκρίθηκε με το CACS κάθε συμμετέχοντος. Διαπιστώθηκε ότι οι λαγόνιες και μηριαίες αρτηρίες ήταν οι θέσεις με τη συχνότερη αθηρωματική προσβολή (44% στο εξεταζόμενο δείγμα ανεξαρτήτως φύλου) και σχετίζονται με υψηλότερο CACS. Αξίζει να αναφερθεί ότι η αθηρωμάτωση σε μία από τις αναφερόμενες εντοπίσεις αφορούσε 40% των ατόμων με χαμηλό και 60% των ατόμων με ενδιάμεσο καρδιαγγειακό κίνδυνο [62].

Αντίθετα λιγοστά δεδομένα εμφανίζονται στη διεθνή βιβλιογραφία για τη σχέση fIMT και στεφανιαίας νόσου. Σε πρόσφατη σχετικά μελέτη των Duygu και συν. διερευνήθηκε ο προγνωστικός ρόλος της fIMT στην εκδήλωση MACE [63]. Συγκεκριμένα 215 άτομα χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, τα οποία προσήλθαν με στηθαγικά ενοχλήματα, προγραμματίστηκαν για CTCA. Εκτός από τον υπολογισμό του CACS αναζητήθηκαν, μέσω υπερήχων, αθηρωματικές πλάκες στις καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες και μετρήθηκε αντίστοιχα η IMT [63]. Διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων σε διάστημα παρακολούθησης 24 μηνών εξαρτώνται μόνο από το CACS ($p = 0,004$) και την παρουσία ανωμαλιών παρυφής και εξελκώσεων στις αθηρωματικές πλάκες των μηριαίων αρτηριών ($p = 0,004$), αλλά όχι από την fIMT ($p = 0,957$) [63].

Σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο και ιδιαίτερα σε εκείνους με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου φαίνεται ότι η αύξηση των cIMT και fIMT σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση. Συγκεκριμένα σε μικρή μελέτη 70 ανδρών, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική έπειτα από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου εξετάστηκε η μεταβολή του IMT στις αριστερές καρωτίδες και

μηριαίες αρτηρίες για χρονικό διάστημα τεσσάρων περίπου ετών. Διαπιστώθηκε ότι η ομάδα ασθενών με λιγότερη ή καθόλου συμμόρφωση στην φαρμακευτική αγωγή (Ασπιρίνη, α-ΜΕΑ, β-αναστολείς, Στατίνη) εμφάνισαν σημαντικότερη αύξηση του IMT στις εξεταζόμενες αρτηρίες. Αντίστοιχα αυξημένος βρέθηκε και ο αριθμός των καρδιαγγειακών συμβάντων (θάνατος καρδιακής αιτιολογίας, έμφραγμα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) στη συγκεκριμένη ομάδα, ειδικότερα δε αύξηση του IMT κατά 0,2 mm/έτος σχετίστηκε με διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης καρδιακών επιπλοκών [64].

Τέλος στην προοπτική, διπλή τυφλή μελέτη APSIS από τη Σουηδία, εξετάστηκε μεταξύ άλλων ο προγνωστικός ρόλος των cIMT, fIMT αλλά και των αθηρωματικών πλακών σε 809 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη [65]. Η ανάλυση των δεδομένων παρακολούθησης τριών ετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μόνο η fIMT ($p < 0,01$) και οι αθηρωματικές πλάκες στις μηριαίες αρτηρίες ($p < 0,05$) σχετίζονται σημαντικά με μελλοντική αορτοστεφανιαία παράκαμψη [65]. Η cIMT δεν κατόρθωσε να αποδείξει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με καρδιαγγειακά συμβάντα ενώ η παρουσία αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες εμφάνιζε μόνο οριακά προγνωστική αξία ($p=0,056$) στον κίνδυνο θανάτου καρδιακής αιτιολογίας ή εμφράγματος μυοκαρδίου [65].

6.5. Χορήγηση Στατινών και fIMT

Αντικρουόμενα αποτελέσματα εμφανίζονται όσον αφορά τη χορήγηση στατινών για μείωση ή σταθεροποίηση της fIMT. Συγκεκριμένα στην πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη REGRESS διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση Pravastatin (40 mg/d) σε 255 άντρες ασθενείς με στεφανιαία νόσο μείωσε σημαντικά τόσο τη μέση τιμή IMT σε καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες ($p < 0,0085$) όσο και την fIMT ξεχωριστά ($p < 0,04$) έπειτα από 2 χρόνια θεραπείας [68]. Εν συνεχεία η ερευνητική ομάδα των Youssef και συν. έδειξε ότι η χορήγηση Atorvastatin (20 mg/d) σε 25 ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια επέφερε σημαντική μείωση της fIMT μετά από 8 εβδομάδες ($p = 0,0003$) [68].

Αντιθέτως η χορήγηση Pravastatin (40 mg/d) σε 53 άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία για διάστημα 3 ετών δεν επέφερε καμία σημαντική μείωση στην fIMT, αλλά μόνο στην cIMT ($p < 0,05$) και ιδιαίτερα στην υποομάδα με προηγηθέν έμφραγμα μυοκαρδίου ($p < 0,01$) [69]. Αντίστοιχα αποτελέσματα σε πληθυσμό με οικογενή υπερχοληστερολαιμία παρουσίασε η ομάδα των Kastelein και συν. Καταδείχθηκε ότι η χορήγηση Simvastatin (80 mg/d) αλλά και ο συνδυασμός Simvastatin με Ezetimibe (10 mg/d) δεν επέφεραν σημαντική επίδραση στην FIMT [70]. Στη μελέτη KAPS,

έπειτα από τυχαιοποίηση 424 αντρών (44-65 ετών) με υπερλιπιδαιμία στη λήψη Pravastatin (40 mg/d) ή Placebo για 3 χρόνια, δεν φάνηκε καμία στατιστικά σημαντική μείωση της FIMT [71].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αναζήτηση δεικτών πρόωμης αθηρωμάτωσης, ιδιαίτερα σε άτομα χαμηλού προς μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου, έχει σημαντική προγνωστική αξία και καθορίζει ενδεχόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Στο πλαίσιο αυτό μελετήθηκε ήδη από τη δεκαετία του '90 ο ρόλος της IMT μέσω υπερηχογραφικής εξέτασης. Οι αρχικές και περισσότερες σε αριθμό μελέτες επικεντρώθηκαν στον ρόλο της cIMT ως επιπρόσθετο δείκτη πρόβλεψης καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασυμπτωματικά άτομα. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα προοπτικών μελετών σχετικά με τον ρόλο της cIMT στην πρόβλεψη του εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δε μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν σε μεταanalύσεις και το ερευνητικό ενδιαφέρον στράφηκε στην παρουσία αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες αρτηρίες. Όπως φάνηκε και στη μελέτη ARIC η ανεύρεση αθηρωματικών πλακών οδήγησε σε επανασταδιοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στο 17,7% των εξεταζόμενων ατόμων μετρίου κινδύνου. Όταν δε, συνεκτιμήθηκε η cIMT, το αντίστοιχο ποσοστό αυξήθηκε σε 21,7% [73]. Το τελευταίο δεν μπόρεσε να επιβεβαιωθεί σε αντίστοιχες εργασίες [74], γεγονός που αποτυπώνεται στην απουσία της cIMT στις κατευθυντήριες οδηγίες καρδιαγγειακής πρόληψης τόσο στην Ευρώπη (2021 ESC Guidelines on Cardiovascular disease Prevention in Clinical Practice) όσο και στην Αμερική (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary prevention of Cardiovascular Disease). Αντίθετα, και μόνο στις ευρωπαϊκές οδηγίες, προκρίνεται η αναζήτηση αθηρωματικών πλακών στο καρωτιδικό δίκτυο για ασθενείς μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου εφόσον δεν είναι διαθέσιμο το CAC-Score.

Λιγότερες μελέτες επικεντρώθηκαν στο ρόλο της fIMT ως επικουρικού δείκτη διαστρωμάτωσης καρδιαγγειακού κινδύνου παρόλο που οι μηριαίες αρτηρίες αποτελούν τη συχνότερη θέση εντόπισης αθηρωματικών βλαβών μεταξύ των περιφερικών αγγείων, συμπεριλαμβανομένων και των καρωτίδων. Από τα μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά δεδομένα καταγράφεται σαφής θετική συσχέτιση μεταξύ fIMT και αυξανόμενης ηλικίας, χωρίς όμως να παρατίθενται ενιαίο κατώφλι τιμής, πέραν του οποίου η πάχυνση του ενδοθηλίου θεωρείται παθολογική. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρείται επίσης μεταξύ fIMT και κλασσικών παραγόντων κινδύνου του FRS καθώς και με τον δείκτη ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών (CACs), χωρίς όμως να καταδεικνύεται προγνωστική αξία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα. Σημαντικότερο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η παρουσία και η ποιότητα των αθηρωματικών πλακών στις μηριαίες αρτηρίες, όπως αυτό αποτυπώνεται στις μελέτες AWHs και PESA [61,62]. Φαίνεται επίσης ότι η προγνωστική τους αξία σε μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα υπερτερεί εκείνη των αντίστοιχων αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες. Ενδιαφέρον είναι επίσης ότι η αθηρωμάτωση στις μηριαίες και λαγόνιες αρτηρίες

διαπιστώθηκε υπερηχογραφικά και σε άτομα με CACS=0, προβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο ως δείκτης πρώιμης αθηρωμάτωσης στην εκτίμηση ατόμων χαμηλού (σύμφωνα με τα επίκαιρα scores) καρδιαγγειακού κινδύνου.

Το ερώτημα ποιος από τους δύο δείκτες, δηλαδή cIMT ή fIMT, είναι πιο αξιόπιστος στη διαστρωμάτωση κινδύνου, δε μπορεί ν' απαντηθεί με ασφάλεια δεδομένης και της σημαντικής διαφοράς στον διαθέσιμο αριθμό μελετών ανάμεσά τους. Φαίνεται όμως πως και οι δύο παράμετροι εκτιμούν εξίσου καλά την υποκλινική αθηρωμάτωση, έχοντας σαν πλεονέκτημα το χαμηλό κόστος, την εύκολη πρόσβαση και τη χαμηλή σχετικά απόκλιση/διακύμανση στις μετρήσεις τόσο στον ίδιο εξεταστή όσο και από εξεταστή σε εξεταστή. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν πάντως πιο στενή συσχέτιση του fIMT με την παρουσία στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αρτηριακής νόσου.

Συνοψίζοντας πρέπει να διευκρινισθεί ότι κανένας από τους δύο δείκτες (fIMT, cIMT) δεν κατόρθωσε να εδραιωθεί ανάμεσα στους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου. Σαν σημαντικότερο μειονέκτημα προβάλλει η μεγάλη ετερογένεια στις διεξαχθείσες μελέτες κυρίως όσον αφορά την απουσία ενιαίου πρωτοκόλλου υπερηχογραφικής εξέτασης στις καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες. Όπως φάνηκε στη μετανάλυση των Lorenz και συν.[42] οι μελέτες που αφορούσαν στην cIMT διακρίνονται σε 2 κατηγορίες: α) εκείνες που χρησιμοποίησαν τη μέση τιμή (mean) cIMT υπολογιζόμενη είτε από ξεχωριστές μετρήσεις σε διαφορετικά σημεία του καρωτιδικού δικτύου είτε αυτόματες μετρήσεις μέσω ειδικού λογισμικού σε συγκεκριμένο τμήμα της αρτηρίας β) εκείνες που χρησιμοποίησαν τη μέγιστη τιμή (max) cIMT για την εξαγωγή συμπερασμάτων. Μόνο στη μελέτη Rotterdam υπολογίστηκαν τόσο η μέση όσο και η μέγιστη τιμή cIMT στο εξεταζόμενο δείγμα πληθυσμού [66].

Επίσης διαφορετικές προσεγγίσεις εμφανίζονται στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη μεθοδολογία μέτρησης του fIMT. Ιδιαίτερα στη μελέτη AXA [56] μετρήθηκε η fIMT και στις δύο κοινές μηριαίες αρτηρίες, σε απόσταση 2-3 cm από τον διχασμό ενώ στη μελέτη των Soneye και Adekamni [55] η απόσταση από τον μηριαίο διχασμό οριοθετήθηκε μεταξύ 1-2 cm. Αντίθετα στην The Bogalusa Heart Study μετρήθηκε η fIMT μόνο στην αριστερή κοινή μηριαία αρτηρία, χωρίς να παρατίθενται σαφείς λεπτομέρειες της μεθόδου [50].

Ετερογένεια μεταξύ των μελετών διαπιστώνεται ακόμη στο ηλικιακό εύρος του πληθυσμού. Λαμβάνοντας πάλι υπόψη την μετανάλυση των Lorenz και συν. στις κυριότερες εργασίες που αφορούσαν την cIMT, οι ηλικίες κατέλαβαν το ευρύ φάσμα από 19-75 έτη [42]. Αντίστοιχα στις, περιορισμένες σε αριθμό, μελέτες της fIMT εμφανίζονται επίσης σημαντικές διαφορές στις ηλικιακές

ομάδες. Ενδεικτικά το ηλικιακό εύρος υγιών ατόμων στην The Bogalusa Heart Study [50] βρίσκεται μεταξύ 24-43 ετών ενώ στην προγενέστερη εργασία των Gariery και συν. μεταξύ 28-60 ετών [56].

Τέλος διαφορές στον ορισμό των καταληκτικών σημείων κάθε μελέτης, της χρονικής περιόδου παρακολούθησης (follow up), του μεγέθους του εξεταζόμενου δείγματος πληθυσμού αλλά και της στατιστικής μεθόδου ανάλυσης των αποτελεσμάτων καθιστούν δύσκολη την καθιέρωση κοινά αποδεκτών τιμών αναφοράς τόσο για την cIMT όσο και για την fIMT.

Ανακεφαλαιώνοντας είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η αναζήτηση υποκλινικής αθηρωμάτωσης οφείλει να αποτελεί βασικό κομμάτι της εξέτασης φαινομενικά υγιών ατόμων. Βάσει των όσων αναφέρθηκαν ιδιαίτερη προγνωστική αξία έχει προσλάβει η παρουσία αθηρωματικών πλακών τόσο στις καρωτίδες όσο και στις μηριαίες αρτηρίες. Λαμβάνοντας υπόψη βέβαια την πολυεστιακή εντόπιση της αθηρωματικής νόσου πιθανόν η συνεκτίμηση και άλλων τμημάτων του αρτηριακού δικτύου όπως η κοιλιακή αορτή και οι λαγόνιες αρτηρίες να ενισχύσουν και βελτιώσουν την επανασταδιοποίηση των ασθενών χαμηλού-μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου. Αναπάντητο παραμένει το ερώτημα για την κατάλληλη ηλικία της πρώτης υπερηχογραφικής αυτής εκτίμησης. Ίσως τα αναμενόμενα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης PESA θα δια φωτίσουν επαρκώς, εάν η όλη διαδικασία θα δρομολογείται στην τέταρτη δεκαετία ζωής ή νωρίτερα.

Προς το παρόν ο υπολογισμός του CAC-Score παραμένει ο πιο αξιόπιστος δείκτης πρόγνωσης καρδιαγγειακών συμβάντων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποκτά η δυνατότητα διάκρισης των υψηλού κινδύνου αθηρωματικών πλακών μέσω της αξονικής στεφανιογραφίας (αναδιαμόρφωση του αγγείου και χαμηλό σήμα ενδεικτικά της λιπώδους σύστασης των πλακών) και η συσχέτισή τους με την εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου όπως παρουσιάστηκε από τον Motoyama και συν [72]. Στο εγγύς μέλλον ίσως η χρήση του PET-CT να βοηθήσει ακόμη περισσότερο στην ακριβέστερη αξιολόγηση της φλεγμονώδους διεργασίας της στεφανιαίας νόσου σε πραγματικό χρόνο προσφέροντας συγκρίσιμα αποτελέσματα με τις επεμβατικές μεθόδους [74].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μέτρηση του fIMT αποτελεί μία ασφαλή, χαμηλού κόστους, αναπαραγώγιμη μέθοδο που μπορεί να διενεργηθεί σε επίπεδο ιατρού με τον κατάλληλο υπερηχογραφικό εξοπλισμό, βοηθώντας στην ακριβέστερη εκτίμηση του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα μέχρι στιγμής δεδομένα δε συνηγορούν όμως υπέρ της συσχέτισής της με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα.

Ολοένα και περισσότερο έδαφος κερδίζει η χρήση του CAC Score σε ασθενείς χαμηλού-μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο συγκεκριμένος δείκτης μαζί με την εξέταση της παρουσίας αθηρωματικών πλακών στις μηριαίες και λαγόνιες αρτηρίες φαίνεται ότι βελτιώνει σημαντικά την προγνωστική αξία των γνωστών μοντέλων πρόβλεψης του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [2] 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2021) 42,3227-3337
- [3] SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal* (2021) 42, 2439-2454
- [4] www.framinghamheartstudy.org,<http://static.heart.org/riskcalc/app/index.html#!/baseline-risk>
- [5] Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 8;64(1):100-10. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.047. PMID: 24998134.
- [6] Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Apr;15(4):215-229. doi: 10.1038/nrcardio.2017.189. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29213140.
- [7] Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ.* 2017 May 23;357:j2099. doi: 10.1136/bmj.j2099. PMID: 28536104; PMCID: PMC5441081.
- [8] Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart.* 2010 Dec;96(24):1985-9. doi: 10.1136/hrt.2010.210740. Epub 2010 Oct 20. PMID: 20962344; PMCID: PMC3773915.
- [9] Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Intern Med.* 2013 Apr 22;173(8):664-71. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.3018. PMID: 23529078.
- [10] Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018 Jul 17;320(3):281-297. doi: 10.1001/jama.2018.4242. PMID: 29998301.
- [11] Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res.* 2012 Mar 2;110(5):658-62. doi: 10.1161/RES.0b013e31824da8ad. PMID: 22383708.

- [12] Saydam CD. Subclinical cardiovascular disease and utility of coronary artery calcium score. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021 Nov 17;37:100909. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100909. PMID: 34825047; PMCID: PMC8604741.
- [13] <https://radiopaedia.org/articles/agatston-score>
- [14] Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, Budoff MJ, Kazerooni EA, Narula J, Yankelevitz D, Abbara S. Erratum to "2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans a report of the society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology" [*J. Cardiovasc. Comput. Tomogr*. 11 (2017) 74-84]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017 Mar-Apr;11(2):170. doi: 10.1016/j.jcct.2017.02.011. Erratum for: *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017 Jan - Feb;11(1):74-84. PMID: 28335909.
- [15] Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE, Burke GL. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2007 May 29;115(21):2722-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674143. Epub 2007 May 14. PMID: 17502571
- [16] Ohmoto-Sekine Y, Yanagibori R, Amakawa K, Ishihara M, Tsuji H, Ogawa K, Ishimura R, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Arase Y. Prevalence and distribution of coronary calcium in asymptomatic Japanese subjects in lung cancer screening computed tomography. *J Cardiol*. 2016 May;67(5):449-54. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.06.010. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26213250.
- [17] Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, Dixon RJ, Meitinger T, Braund P, Wichmann HE, Barrett JH, König IR, Stevens SE, Szymczak S, Tregouet DA, Iles MM, Pahlke F, Pollard H, Lieb W, Cambien F, Fischer M, Ouwehand W, Blankenberg S, Balmforth AJ, Baessler A, Ball SG, Strom TM, Braenne I, Gieger C, Deloukas P, Tobin MD, Ziegler A, Thompson JR, Schunkert H; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007 Aug 2;357(5):443-53. doi: 10.1056/NEJMoa072366. Epub 2007 Jul 18. PMID: 17634449; PMCID: PMC2719290.
- [18] Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, Chasman DI, Baber U, Mehran R, Rader DJ, Fuster V, Boerwinkle E, Melander O, Orho-Melander M, Ridker PM, Kathiresan S. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2349-2358. doi: 10.1056/NEJMoa1605086. Epub 2016 Nov 13. PMID: 27959714; PMCID: PMC5338864.

- [19] Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, Chambless LE, Sharrett AR, Nieto FJ, Folsom AR, Rosamond WD. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007 Jan 16;7:3. doi: 10.1186/1471-2261-7-3. PMID: 17227586; PMCID: PMC1784111.
- [20] Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Mar;19(3):538-45. doi: 10.1161/01.atv.19.3.538. PMID: 10073955.
- [21] Abbott RD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, Masaki KH, Ross GW, Curb JD. Ankle/brachial blood pressure in men >70 years of age and the risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2000 Aug 1;86(3):280-4. doi: 10.1016/s0002-9149(00)00914-0. PMID: 10922433.
- [22] Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2004 Feb 17;109(6):733-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000112642.63927.54. PMID: 14970108.
- [23] Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ.* 1996 Dec 7;313(7070):1440-4. doi: 10.1136/bmj.313.7070.1440. PMID: 8973232; PMCID: PMC2352992.
- [24] Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol.* 2004 Mar;57(3):294-300. doi: 10.1016/j.jclinepi.2003.09.003. PMID: 15066690.
- [25] Ogren M, Hedblad B, Isacson SO, Janzon L, Jungquist G, Lindell SE. Non-invasively detected carotid stenosis and ischaemic heart disease in men with leg arteriosclerosis. *Lancet.* 1993 Nov 6;342(8880):1138-41. doi: 10.1016/0140-6736(93)92123-b. PMID: 7901475.
- [26] van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2004 Mar 9;109(9):1089-94. doi: 10.1161/01.CIR.0000120708.59903.1B. Epub 2004 Mar 1. PMID: 14993130.

- [27] Kornitzer M, Dramaix M, Sobolski J, Degre S, De Backer G. Ankle/arm pressure index in asymptomatic middle-aged males: an independent predictor of ten-year coronary heart disease mortality. *Angiology*. 1995 Mar;46(3):211-9. doi: 10.1177/000331979504600304. PMID: 7879961.
- [28] Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):197-208. doi: 10.1001/jama.300.2.197. PMID: 18612117; PMCID: PMC2932628.
- [29] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundström J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gómez-de-la-Cámara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2499-506. doi: 10.1001/jama.2012.6571. PMID: 22797450; PMCID: PMC4211641.
- [30] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 19;61(11):1146-56. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.023. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23375930.
- [31] Αθηρογένεση ή παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης. *Ιατρικά Ανάλεκτα*, Τόμος Δ', Τεύχος 17, Έτος 2020

- [32] Mercadante AA, Raja A. Anatomy, Arteries. [Updated 2021 Jan 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547743/>
- [33] Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth*. 2004 Jul;93(1):105-13. doi: 10.1093/bja/ae163. Epub 2004 Apr 30. PMID: 15121728.
- [34] Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L. Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol Rev*. 2003 Jan;83(1):183-252. doi: 10.1152/physrev.00022.2002. PMID: 12506130.
- [35] Vane JR, Anggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990 Jul 5;323(1):27-36. doi: 10.1056/NEJM199007053230106. PMID: 2113184.
- [36] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28845751.
- [37] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, López-Sendón J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Grégoire JC, Lavoie MA, Dubé MP, Rhainds D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31733140.
- [38] Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):404-410. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23265346.
- [39] Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Aug;38(2):297-306. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01374-2. PMID: 11499716.

- [40] Joensuu T, Salonen R, Winblad I, Korpela H, Salonen JT. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med.* 1994 Jul;236(1):79-84. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb01123.x. PMID: 8021577.
- [41] 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 Dec;74(6):1399-406. doi: 10.1161/01.cir.74.6.1399. PMID: 3536154.
- [42] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007 Jan 30;115(4):459-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17242284.
- [43] Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, Liao X, Lonn E, Gerstein HC, Yusuf S, Brouwers FP, Asselbergs FW, van Gilst W, Anderssen SA, Grobbee DE, Kastelein JJP, Visseren FLJ, Ntaios G, Hatzitolios AI, Savopoulos C, Nieuwkerk PT, Stroes E, Walters M, Higgins P, Dawson J, Gresele P, Guglielmini G, Migliacci R, Ezhov M, Safarova M, Balakhonova T, Sato E, Amaha M, Nakamura T, Kapellas K, Jamieson LM, Skilton M, Blumenthal JA, Hinderliter A, Sherwood A, Smith PJ, van Agtmael MA, Reiss P, van Vonderen MGA, Kiechl S, Klingenschmid G, Sitzer M, Stehouwer CDA, Uthoff H, Zou ZY, Cunha AR, Neves MF, Witham MD, Park HW, Lee MS, Bae JH, Bernal E, Wachtell K, Kjeldsen SE, Olsen MH, Preiss D, Sattar N, Beishuizen E, Huisman MV, Espeland MA, Schmidt C, Agewall S, Ok E, Aşçi G, de Groot E, Grooteman MPC, Blankestijn PJ, Bots ML, Sweeting MJ, Thompson SG, Lorenz MW; PROG-IMT and the Proof-ATHERO Study Groups. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation.* 2020 Aug 18;142(7):621-642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32546049; PMCID: PMC7115957.
- [44] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaute E, Woo KS, Zannad F; Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18(4):346-9. doi: 10.1159/000081812. Epub 2004 Nov 2. PMID: 15523176.

- [45] escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/Intima-media-thickness-Appropriate-evaluation-and-proper-measurement-described
- [46] Ιωάννης Κων. Καγγελίδης. Συσχέτιση του intima-media thickness στην καρωτίδα, την μηριαία αρτηρία και της καρδιαγγειακής νόσου. Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία.
- [47] Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. 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 Feb;21(2):93-111; quiz 189-90. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Apr;21(4):376. PMID: 18261694.
- [48] Gariépy J, Simon A, Massonneau M, Linhart A, Levenson J. Wall thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia. PCVMETRA Group. *Prevention Cardio-Vasculaire en Medecine du Travail. Atherosclerosis.* 1995 Mar;113(2):141-51. doi: 10.1016/0021-9150(94)05436-m. PMID: 7605352.
- [49] Suurküla 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Aug;16(8):971-7. doi: 10.1161/01.atv.16.8.971. PMID: 8696961.
- [50] Paul TK, Chen W, Srinivasan SR, Rice J, Toprak A, He J, Berenson GS. Framingham risk score is associated with femoral artery intima-media thickness in asymptomatic young adults (the Bogalusa heart study). *Atherosclerosis.* 2010 Dec;213(2):627-31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.026. Epub 2010 Oct 20. PMID: 20970137; PMCID: PMC2997870.
- [51] Hsu S, Rifkin DE, Criqui MH, Suder NC, Garimella P, Ginsberg C, Marasco AM, McQuaide BJ, Barinas-Mitchell EJ, Allison MA, Wassel CL, Ix JH. Relationship of femoral artery ultrasound measures of atherosclerosis with chronic kidney disease. *J Vasc Surg.* 2018 Jun;67(6):1855-1863.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2017.09.048. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29276107; PMCID: PMC5970948.

- [52] Lucatelli P, Fagnani C, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Stazi MA, Salemi M, Cirelli C, Sacconi B, d'Adamo A, Fanelli F, Catalano C, Pucci G, Schillaci G, Baracchini C, Medda E. Femoral Artery Ultrasound Examination. *Angiology*. 2017 Mar;68(3):257-265. doi: 10.1177/0003319716651777. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27235457.
- [53] Kornet L, Hoeks AP, Lambregts J, Reneman RS. In the femoral artery bifurcation, differences in mean wall shear stress within subjects are associated with different intima-media thicknesses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Dec;19(12):2933-9. doi: 10.1161/01.atv.19.12.2933. PMID: 10591672.
- [54] Tanaka H, Dinunno FA, Seals DR. Age-related increase in femoral intima-media thickness in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Sep;20(9):2172. doi: 10.1161/01.atv.20.9.2172. PMID: 10978266.
- [55] Soneye MA, Adekanmi AJ. NORMAL FEMORAL ARTERY INTIMA-MEDIA THICKNESS AMONG HEALTHY NIGERIAN ADULTS; RELATIONSHIP WITH AGE, GENDER AND BODY MASS INDEX. *J West Afr Coll Surg*. 2018 Oct-Dec;8(4):67-93. PMID: 33553052; PMCID: PMC7861194.
- [56] Gariépy J, Salomon J, Denarié N, Laskri F, Mégnien JL, Levenson J, Simon A. 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 Apr;18(4):584-90. doi: 10.1161/01.atv.18.4.584. PMID: 9555864.
- [57] Plavnik FL, Ajzen S, Kohlmann O Jr, Tavares A, Zanella MT, Ribeiro AB, Ramos OL. Intima-media thickness evaluation by B-mode ultrasound. Correlation with blood pressure levels and cardiac structures. *Braz J Med Biol Res*. 2000 Jan;33(1):55-64. doi: 10.1590/s0100-879x2000000100008. PMID: 10625875.
- [58] Watanabe M, Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Urabe T, Hattori N. Peripheral arterial atherosclerosis in patients with extracranial, not intracranial, arterial stenosis. *Intern Med*. 2010;49(15):1515-9. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3434. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20686282.
- [59] Lammie GA, Sandercock PA, Dennis MS. Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries. Relevance of the unstable atherosclerotic plaque. *Stroke*. 1999 Jul;30(7):1319-25. doi: 10.1161/01.str.30.7.1319. PMID: 10390302.
- [60] Inzitari D, Hachinski VC, Taylor DW, Barnett HJ. Racial differences in the anterior circulation in cerebrovascular disease. How much can be explained by risk factors? *Arch*

Neurol. 1990 Oct;47(10):1080-4. doi: 10.1001/archneur.1990.00530100042012. PMID: 2222239.

- [61] Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero LJ, Pocovi M, Hurtado-Roca Y, Ordovas JM, Jarauta E, Guallar E, Ibañez B, Civeira F. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 22;67(11):1263-74. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.056. PMID: 26988945.
- [62] Ibanez B, Fernández-Ortiz A, Fernández-Friera L, García-Lunar I, Andrés V, Fuster V. Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study: JACC Focus Seminar 7/8. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jul 13;78(2):156-179. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.011. PMID: 34238438.
- [63] Kocyigit D, Gurses KM, Taydas O, Poker A, Ozer N, Hazirolan T, Tokgozoglul L. Role of femoral artery ultrasound imaging in cardiovascular event risk prediction in a primary prevention cohort at a medium-term follow-up. *J Cardiol*. 2020 May;75(5):537-543. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.09.012. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31629664.
- [64] Lisowska A, Knapp M, Bolińska S, Lisowski P, Krajewska A, Sobkowicz B, Musiał WJ. The importance of intima-media thickness (IMT) measurements in monitoring of atherosclerosis progress after myocardial infarction. *Adv Med Sci*. 2012 Jun 1;57(1):112-7. doi: 10.2478/v10039-012-0019-5. PMID: 22548915.
- [65] Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2001 Jan;22(1):62-72. doi: 10.1053/euhj.1999.2006. PMID: 11133211.
- [66] Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb*. 1994 Dec;14(12):1885-91. doi: 10.1161/01.atv.14.12.1885. PMID: 7981175.
- [67] 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 Oct;146(2):243-8. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00142-2. PMID: 10532680.
- [68] de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, Zwinderman AH, Ackerstaff RG, van der Steen AF, Bom N, Lie KI, Bruschke AV. 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 Jun;31(7):1561-7. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00170-3. PMID: 9626835.

- [69] Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Intima-media thickness after cholesterol lowering in familial hypercholesterolemia. A three-year ultrasound study of common carotid and femoral arteries. *Atherosclerosis*. 1995 Oct;117(2):225-36. doi: 10.1016/0021-9150(95)05575-h. PMID: 8801868.
- [70] Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1431-43. doi: 10.1056/NEJMoa0800742. Epub 2008 Mar 30. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1977. PMID: 18376000.
- [71] Salonen R, Nyysönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT. 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 Oct 1;92(7):1758-64. doi: 10.1161/01.cir.92.7.1758. PMID: 7671358.
- [72] Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1):49-57. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.068. PMID: 19555840.
- [73] Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. 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 Apr 13;55(15):1600-7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.075. PMID: 20378078; PMCID: PMC2862308.
- [74] Prati F, Baccirè FG, Budassi S. Present and future of coronary risk assessment. *Eur Heart J Suppl*. 2021 Oct 8;23(Suppl E):E123-E127. doi: 10.1093/eurheartj/suab106. PMID: 34650370; PMCID: PMC8503411.

