

ТОЛЩИНА ИНТИМА-МЕДИА — ПРЕДИКТОР ВЫЯВЛЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

О.В. Гайсёнок^{1,2}, С.Ю. Марцевич^{2,3}

¹ФГБУ Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ;

²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России;

³1-й МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Олег Владимирович Гайсёнок ogaisenok@gnicpm.ru

Толщина интима-медиа (ТИМ) сонных артерий — неинвазивный маркер изменения сосудистой стенки, легко определяемый при помощи дуплексного сканирования сонных артерий. В статье рассматриваются данные международных исследований, подтверждающих значение ТИМ как предиктора выявления ишемической болезни сердца и независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: толщина интима-медиа, дуплексное сканирование сонных артерий, атеросклероз, факторы риска, ишемическая болезнь сердца

THE THICKNESS OF THE INTIMA-MEDIA — A PREDICTOR OF CORONARY HEART DISEASE AND INDEPENDENT RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR EVENTS

O. V. Gaisenok^{1,2}, S. Yu. Martsevich^{2,3}

¹FGBU Joint Hospital and Polyclinic, Office of the President RF;

²State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Intima-media thickness (IMT) of carotid arteries is a noninvasive marker of changes in the vascular wall, easily determined by means of duplex scanning of carotid arteries. The article deals with the data of international studies, confirming the importance of IMT as a predictor of coronary heart disease and to identify independent risk factor for cardiovascular events.

Key words: intima-media thickness, carotid duplex scanning, atherosclerosis, risk factors, coronary artery disease

Введение

В структуре смертности от болезней системы кровообращения трудоспособного населения в РФ ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции и составляет 59,6% [1]. Это обстоятельство заставляет в последние годы все больше внимания уделять активному внедрению профилактических мер для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также разработке новых комплексных диагностических методик, которые можно было бы применять как для скрининга пациентов и своевременной диагностики ИБС, так и для выявления пациентов группы высокого риска.

В настоящее время для решения вопроса о начале первичной профилактики ССЗ обычно используется оценка традиционных факторов риска (ФР) согласно показателям Фремингемской модели оценки риска (Framingham Score) [2], шкалы PROCAM Score [3] или шкалы Европейского общества кардиологов (European

Society of Cardiology) SCORE [4]. Однако, как неоднократно было отмечено, довольно значительное число лиц, у которых впоследствии развивались серьезные ССЗ и их осложнения (ССО), исходно указанных ФР не имели [5–7]. Так, в проведенном в США анализе обследования 130 905 госпитализированных в стационары по поводу ИБС пациентов констатировано, что у 77% из них уровень липопротеидов низкой плотности не превышал целевого уровня 130 мг/дл [8]. Именно подобные данные свидетельствуют о необходимости поиска более эффективных показателей, которые могут использоваться для стратификации риска, количественно отражать тяжесть патологии и прогнозировать дальнейшие исходы. Особую ценность имеют маркеры стратификации риска в общей популяции, в особенности у пациентов, исходно считавшихся здоровыми. Считается, что молодой возраст (< 50 лет) соответствует категории низкого риска. Согласно существующим системам стратификации риска боль-

шинство ССО развивается у людей с низким риском. Данные статистических исследований указывают на то, что ССО в этом возрасте представляют медико-социальную проблему для РФ. По данным проф. С.А. Бойцова [9], при анализе и сравнении возрастных коэффициентов смертности населения РФ от болезни системы кровообращения в период между 1990 и 2005 г. был отмечен рост смертности в возрастном диапазоне от 24 до 44 лет в 2–3 раза именно из-за проблемы «молодых инфарктов», что подтверждает изложенное выше предположение о том, что существующие шкалы стратификации риска «пропускают» большое число пациентов, исходно отнесенных к категории низкого риска. Широко известные модели определения сердечно-сосудистого риска не включают ряд новых нетрадиционных ФР, в том числе такой показатель, как толщина интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (СА), в связи с чем их прогностическая и диагностическая ценность на предмет более точной стратификации риска снижается, что сказывается на тактике ведения пациентов.

ТИМ как маркер атеросклероза

Как известно, в генезе ИБС, типичным клиническим симптомом которой является стенокардия, основную роль играет развитие атеросклеротического процесса в сосудистой стенке. Атеросклероз — системный процесс, который поражает сосуды разных бассейнов. Информативным методом его визуализации является дуплексное сканирование (ДС). Ультразвуковые признаки утолщения стенки артерий, определяемые с помощью ультразвукового исследования СА в В-режиме, вошли в европейские и российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) как одна из характеристик поражения органов-мишеней [10]. В качестве нормы, предложенной экспертами Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов в 2007 г., выбраны значения ТИМ < 0,9 мм. За увеличение ТИМ приняты значения от $\geq 0,9$ до < 1,3 мм, а критерием атеросклеротической бляшки (АБ) обозначена ТИМ $\geq 1,3$ мм, или локальное увеличение ТИМ на 0,5 мм (или на 50%) по сравнению с величиной ТИМ близлежащих участков сосудистой стенки [11].

Для определения верхнего предела значения ТИМ в общей СА (ОСА) и ее бифуркации у здоровых людей в Великобритании было проведено исследование, включавшее мужчин и женщин в возрасте от 35 до 75 лет без признаков клинического атеросклероза. Всем пациентам было выполнено ДС СА в В-режиме и определено среднее значение ТИМ левой и правой ОСА. В качестве здорового населения рассматривались участники исследования, не имеющие ССЗ, сахарного диабета, АГ, с индексом массы тела < 30 кг/м², уровнем холестерина < 6 ммоль/л и отсутствием АБ по данным ДС СА. Из 453 участников 137 были признаны

здоровыми. ТИМ в бифуркации ОСА оказалась значительно выше по сравнению с ТИМ в ОСА. Величина ТИМ значительно увеличивалась с возрастом. Верхние пределы (97,5-й перцентиль) ТИМ ОСА для участников в возрасте 35–39, 40–49, 50–59 и 60 лет и старше составили 0,60; 0,64; 0,71 и 0,81 мм соответственно, в то время как для ТИМ бифуркации ОСА — 0,83; 0,77; 0,85 и 1,05 мм [12].

ТИМ СА как неинвазивный маркер изменения артериальной стенки может быть легко определен при помощи ДС в В-режиме. Однако существуют важные различия в измерении ТИМ СА между разными лабораториями [13]. Это может быть обусловлено особенностями измерения ТИМ по отношению к сегменту и/или стенке сосуда, а также ультразвуковыми возможностями определения ТИМ для разных приборов и разницей в отношениях между анатомическими и ультразвуковыми структурами ближней и дальней стенки исследуемой артерии. Измерение, проводимое у ближней стенки артерии, отражает часть толщины меди и толщину интимы с учетом влияния ультразвуковых артефактов, а не общий комплекс интима-медиа. Для измерения ТИМ используют 2 основных подхода: 1) ручное измерение на нескольких экстракраниальных участках ближней и дальней стенок СА; 2) автоматизированное компьютерное измерение ТИМ дальней стенки дистального отдела ОСА. Лучшая воспроизводимость ручного измерения ТИМ относится к дальней стенке ОСА: на 1 см от луковички в месте 2 параллельных контуров стенки без локального утолщения. Так же как и в предыдущем исследовании [12], в работе, выполненной немецкими авторами, было отмечено, что ТИМ ОСА сильно зависит от возраста: для младших возрастных групп (от 20 до 30 лет) значения ТИМ составили около 0,5 мм, в то время как значения ТИМ 0,9 мм были зарегистрированы в старших группах (от 60 до 70 лет) [13]. ТИМ СА, кроме возраста, коррелирует с другими ФР, такими как систолическое артериальное давление, уровень липидов в сыроворотке крови и статус курения, а также может быть положительно связана с наличием ИБС как у мужчин, так и у женщин. Демонстрация взаимосвязи между ТИМ и такими сердечно-сосудистыми событиями (ССС), как мозговой инсульт (МИ) и инфаркт миокарда (ИМ) в клинических исследованиях по оценке прогрессирования атеросклероза и развитию ССС, привела к тому, что FDA приняла ДС СА в качестве действенного способа визуализации атеросклероза в клинических исследованиях. Регресс или замедление увеличения показателя ТИМ артериальной стенки были отмечены под воздействием различных гипотензивных и гиполипидемических препаратов, что подтверждено в исследованиях PREVENT, STONE, INSIGHT, ACTION, INTACT, BCAPS, METEOR, ASTEROID [14–21]. В дополнение к измерению показателя ТИМ СА прогностическая ценность выявления будущих ССЗ увеличивается при наличии АБ или стеноза в СА [13].

Предположение о том, что ТИМ СА может являться ранним маркером ИБС, уже было высказано рядом зарубежных авторов. В работах некоторых из них подтверждена корреляция этого показателя у пациентов с ИБС, подвергнутых нагрузочному тестированию, с данными коронароангиографии [22–25]. В то же время другие исследователи в своих работах данной корреляции не обнаружили [26–29].

Однако этому можно противопоставить результаты крупных исследований (ARIC, Cardiovascular Health Study, Rotterdam Study [30–34] и др.), в которых в подтверждение первого суждения было отмечено, что повышение ТИМ ассоциируется с увеличением числа ССО, и этот показатель сам по себе служит независимым фактором риска развития ИМ, транзиторных ишемических атак (ТИА) и МИ.

В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), проводившееся в период между 1987 и 1989 гг. в различных регионах США [31], были включены 15 792 пациента в возрасте до 65 лет. Измерение ТИМ проводили исходно и с интервалом от 4 до 7 лет повторно при проведении ДС СА в В-режиме. В исследовании было установлено повышение частоты развития ИБС при увеличении ТИМ в диапазоне от 0,6 до 1 мм в 4,3 раза у мужчин и в 19,5 раз — у женщин.

В новом исследовании, основанном на анализе базы данных исследования ARIC и проведенном J.H. Stein et al. [35], приняли участие 13 145 пациентов, у которых не было ИБС или МИ в анамнезе. Средний срок наблюдения составил 15 лет. За это время произошло 1812 клинических событий (в основном ИМ или коронарная смерть). Для оценки риска развития ИБС использовалось несколько различных моделей: только традиционные ФР, традиционные ФР и увеличение ТИМ, традиционные ФР и наличие АБ. По результатам исследования отмечено, что 10-летний риск развития ИБС увеличивается при наличии атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. Наиболее важным маркером риска развития ИБС у женщин оказалось наличие АБ в СА.

В проспективном эпидемиологическом исследовании CHS (Cardiovascular Health Study) [32, 33] также была выявлена прямая корреляция между ТИМ и риском развития ИМ и МИ у пациентов без предшествующего сердечно-сосудистого анамнеза. Исследование CHS было начато в 1988 г., и взаимосвязь показателя ТИМ с риском развития ИМ и МИ была исследована у 4476 человек в возрасте ≥ 65 лет. К концу 6-го года наблюдения показатели измерений ТИМ были сопоставлены с ССС, при этом была зафиксирована корреляция увеличения ТИМ с развитием ССО (ИМ и МИ).

PARC-AALA (исследование сердечно-сосудистого риска в Азии, Африке, Латинской Америке и на Ближнем Востоке) — еще одно важное масштабное исследование, в котором приняли участие 79 центров из стран Азии, Африки, Ближнего Востока и Латинской Аме-

рики. В исследовании были проанализированы распределение показателя ТИМ в соответствии с принадлежностью к различным этническим группам и его связь с оценкой сердечно-сосудистого риска по Фремингемской шкале [36]. Многофакторный регрессионный анализ показал, что увеличение сердечно-сосудистого риска при его оценке по Фремингемской шкале было связано с показателем ТИМ и что каротидный атеросклероз не зависит от географических различий.

В Роттердамском исследовании M.L. Bots et al. [34] обследовали 7983 пациента в возрасте старше 55 лет. Период наблюдения в среднем составил 4,6 года, за это время было зарегистрировано 194 случая ИМ. Показатель ТИМ был значимо выше в группе ИМ по сравнению с остальными группами. Кроме того, повышение ТИМ уже в диапазоне нормальных значений (от 0,75 до 0,91 мм) сопровождалось увеличением относительного риска развития первого МИ в 4,8 раза [37].

В исследовании SMART (Second Manifestation of Arterial Disease) при проведении ДС СА у 2374 больных с установленными сосудистыми заболеваниями было выявлено, что увеличение ТИМ ассоциируется с высоким риском развития сосудистых эпизодов [38]. Эта связь не зависела от пола, возраста, наличия АБ СА и была обнаружена у пациентов с ИБС и мозга, поражением периферических артерий. Увеличение ТИМ на 0,1 мм ассоциировалось с повышением риска развития ИМ приблизительно на 11 %.

В исследовании PREVENT оценивали изменение степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и ТИМ СА на фоне терапии амлодипином [14]. Утолщение ТИМ рассматривалось как фактор, достоверно коррелирующий с частотой развития МИ и ИМ. В исследование были включены 825 пациентов с ИБС, подтвержденной при выполнении коронарографии. Благодаря терапии амлодипином на протяжении 36 мес снизилась частота развития основных ССО на 32 % по сравнению с таковой в группе плацебо, а также сократилась потребность в реваскуляризации у наблюдавшихся пациентов с ИБС (при приеме препарата — на 4,2 % против 7 % в группе плацебо). По результатам исследования была подтверждена статистически значимая корреляция этих изменений с уменьшением ТИМ в исследуемой группе по сравнению с данным показателем в группе плацебо ($p = 0,007$).

В японское исследование по изучению каротидного атеросклероза (OSACA2 Study) вошли 900 амбулаторных пациентов с ФР развития ССЗ или с установленным атеросклерозом. ТИМ СА была рассчитана как среднее ТИМ ОСА, бифуркации и внутренней СА с двух сторон. На момент включения пациентов в исследование у них были зарегистрированы исходный риск, лекарственная терапия и анамнез ССЗ. Возникновение ССС было определено проспективно. Средний период наблюдения составил 2,6 года, за это время произошло 64 ССС. Относительный риск (ОР) разви-

тия ССЗ возрастал с увеличением показателя ТИМ. Взаимосвязь между ССЗ и ТИМ СА была определена как значительная, после проведения поправки на наличие ФР и анамнеза ССЗ, было продемонстрировано повышение риска в зависимости от показателя ТИМ от среднего (ОР 2,5; 95 % доверительный интервал — ДИ 1,0–6,3) до высокого (ОР 3,6; 95 % ДИ 1,4–9,0). При исключении пациентов с анамнезом ССЗ ($n = 574$) прогностическая ценность ТИМ осталась значительной даже после поправки на ФР [39].

В проспективном исследовании S.Y. Chan et al. [40] в течение 6–11 мес осуществлялось наблюдение за 152 пациентами с ИБС. Всем больным выполняли ДС СА, и за указанный период у них было зарегистрировано 22 ССС (ИМ, МИ, ТИА и коронарная ангиопластика). Исследователи пришли к выводу, что определение атеросклероза СА на основании этого неинвазивного метода имеет прогностическое значение у пациентов с ИБС.

В итальянское ретроспективное исследование по оценке роли ДС СА в прогнозировании выявления и определения степени выраженности ИБС были последовательно включены 1337 пациентов, перенесших коронарную ангиографию и ДС СА в период с 1995 по 2005 г. В качестве маркеров атеросклеротического поражения СА были приняты следующие: увеличение ТИМ $> 0,90$ мм, наличие нестабильной АБ и стенозов в СА ≥ 70 %. Значимым поражением коронарного русла и критерием ИБС в исследовании считалось наличие хотя бы одного стеноза > 50 % в основных ветвях коронарных артерий. Пропорционально повышению степени выраженности маркеров каротидного атеросклероза у исследуемых пациентов увеличивалась степень выраженности поражения коронарного русла (одно-, двух-, и трехсосудистое поражение). При анализе ОР выявления ИБС отмечено, что увеличение ТИМ $> 0,90$ мм ассоциировалось с ОР 2,28 (ДИ 1,8–2,9; $p < 0,0001$), наличие нестабильной АБ — с ОР 3,6 (ДИ 2,3–5,7; $p < 0,001$) и наличие стенозов в СА ≥ 70 % — с ОР 4,2 (ДИ 2,0–8,7; $p = 0,0001$). При многофакторном анализе эти 3 маркера были признаны независимыми ФР развития ИБС даже при наличии других ФР. Исследователи подтвердили роль ДС СА в прогнозировании выявления и определения степени выраженности ИБС с учетом высокой

степени корреляции между каротидным и коронарным атеросклерозом [41].

Большой интерес представляет проспективное популяционное продольное эпидемиологическое исследование Brisighella Heart Study (BHS), в котором изначально приняли участие 2939 пациентов (1491 мужчина и 1448 женщин) в возрасте от 14 до 84 лет, не имевших на момент включения подтвержденного ССЗ и проживавших на севере Италии в сельском городе Бризигелла [42]. Исследование было начато в 1972 г. и продолжается до сих пор. Контрольное обследование пациентов планируется провести в 2012 г. Цель подобных эпидемиологических исследований, схожих по дизайну с BHS, заключается в наблюдении за последующими поколениями (как это уже было сделано в Фремингемском исследовании) и сосредоточении внимания на новых маркерах риска развития ССЗ (в том числе молекулярных, генетических и инструментальных) и их взаимном влиянии в определении риска. В исследовании изучается корреляция между метаболическими параметрами и провоспалительными факторами (цитокинами), а также оценивается взаимосвязь между функциональными диагностическими тестами исследования сердечно-сосудистой системы, параметрами окислительного стресса, уровнями липидных фракций и ТИМ СА в подгруппах. Основные результаты исследования будут доступны уже в конце 2011 г. Предполагается, что оно принесет столь же много нового в понимании оценки сердечно-сосудистого риска в популяции, как и Фремингемское исследование, опубликованию данных которого в этом году исполняется 50 лет [43].

Заключение

ДС СА является доступным и воспроизводимым неинвазивным методом визуализации атеросклероза в практическом здравоохранении. С учетом результатов приведенных выше исследований существующие системы и модели стратификации риска должны быть дополнены такими показателями, как ТИМ СА и наличие АБ по данным ДС СА, поскольку они являются предикторами выявления ИБС и независимыми ФР развития ИМ, ТИА и МИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине столетия: тенденции, перспективы. Кардиология 2000;(4):4–8.
2. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837–47.
3. Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. Circulation 2002;105:310–5.
4. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24(11):987–1003.
5. Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T., et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003;290:898–904.
6. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K. The performance of blood pressure and other cardiovascular risk factors as screening tests for ischemic heart disease and stroke. J Med Screen 2004;11:3–7.
7. Greenland P. Improving risk of coronary heart disease: can a picture make the difference? JAMA 2003;289:2270–2.

8. Sachdeva A., Cannon C.P., Deedwania P.C., et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009;157(1):111–7.
9. Бойцов С.А. Клинические и новые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2009;4(4):41–8.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;6(Прил 2):3–32.
11. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al.; The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462–536.
12. Lim T.K., Lim E., Dwivedi G., et al. 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.
13. Ludwig M., von Petzinger-Kruthoff A., von Buquoy M., et al. Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint (in German). *Ultraschall Med* 2003;24(3):162–74.
14. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102:1503–10.
15. Matsuoka H. STONE study and INSIGHT study: efficacy of nifedipine in the prevention of cardiovascular disease in hypertensive patients. *Drugs* 2006;66 Spec No 1:13–5.
16. Gariepy J., Simon A., Chironi G., et al. Large artery wall thickening and its determinants under antihypertensive treatment: the IMT-INSIGHT study. *J Hypertens* 2004;22(1):137–43.
17. Shimokawa H. ACTION study: efficacy of nifedipine in preventing cardiovascular disease in patients with coronary artery disease. *Drugs* 2006;66 Spec No 1:10–2.
18. Lichtlen P.R., Hugenholtz P.G., Rafflenbeul W., et al. Retardation of coronary artery disease in humans by the calcium-channel blocker nifedipine: results of the INTACT study (International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy). *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4 (Suppl 5):1047–68.
19. 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(13):1721–6.
20. Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A., 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(12):1344–53.
21. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295(13):1556–65.
22. Holaj R., Spacil J., Petrasek J., et al. Intima-media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease. *Can J Cardiol* 2003;19(6):670–6.
23. Kablak-Ziembicka A., Przewlocki T., Tracz W., et al. Carotid intima-media thickness in pre- and postmenopausal women with suspected coronary artery disease. *Heart Vessels* 2008;23(5):295–300.
24. Kablak-Ziembicka A., Przewlocki T., Tracz W., et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness in indicating multi-level atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007;193(2):395–400.
25. Coskun U., Yildiz A., Esen O.B., et al. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:59.
26. Adams M.R., Nakagomi A., Keech A., et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995;92(8):2127–34.
27. Delacretaz E., Fleisch M., Kaufmann U.P., et al. Coronary and peripheral artery remodeling in patients undergoing PTCA: An intracoronary and transcutaneous ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;48(1):12–7.
28. Teragawa H., Kato M., Kurokawa J., et al. Usefulness of flow-mediated dilation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001;88(10):1147–51.
29. Sinha D.P., Das M., Banerjee A.K., et al. Comparative study to assess whether high sensitive C-reactive protein and carotid intima media thickness improve the predictive accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease in perimenopausal women with typical angina. *J Indian Med Assoc* 2008;106(2):86, 88, 90 passim.
30. Heiss G., Sharrett A.R., Barnes R., et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991;134(3):250–6.
31. Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R., et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–94.
32. O'Leary D.H., Polak J.F., Wolfson S.K. Jr., et al. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1991;22(9):1155–63.
33. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
34. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96(5):1432–7.
35. Stein J.H., Johnson H.M. Carotid intima-media thickness, plaques, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1608–10.
36. Touboul P.J., Hernandez-Hernandez R., Kucukoglu S., et al.; PARC-AALA Investigators. Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23:557–67.
37. van der Meer I.M., Bots M.L., Hofman A., et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109:1089–94.
38. Dijk J.M., van der Graaf G., Bots M.L., et al. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J* 2006;24:1971–8.
39. Kitagawa K., Hougaku H., Yamagami H., et al. Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk patients. Results of the Osaka Follow-Up Study for Carotid Atherosclerosis 2 (OSACA2 Study). *Cerebrovasc Dis* 2007;24(1):35–42.
40. Chan S.Y., Mancini G.B., Kuramoto L., et al. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1037–43.
41. Cicorella N., Zanolla L., Franceschini L., et al. Usefulness of ultrasonographic markers of carotid atherosclerosis (intima-media thickness, unstable carotid plaques and severe carotid stenosis) for predicting presence and extent of coronary artery disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10(12):906–12.
42. Cicero A.F., Dormi A., D'Addato S., et al. From risk factor assessment to cardiovascular disease risk and mortality modification. The first 40 years of the Brisighella Heart Study. *J Clin Lipidol* 2011;6(3):269–76.
43. Kannel W.B., Dawber T.R., Kagan A., et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33–50.