

Уровень биомаркеров, дисфункция левого желудочка, роль коронарных поражений у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста

Мирзаханова Л. Р.*, Кулиев Ф. А., Шориков Е. И.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей на базе Центральной больницы нефтяников. Баку, Азербайджан

Цель. Определить уровень некоторых биомаркеров, дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у гериатрических больных в зависимости от возраста, а также распространенности коронарных поражений.

Материал и методы. Обследованы 135 пациентов гериатрического возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС). Алгоритм диагностики включал данные коагулограммы, биохимического анализа крови, С-реактивного белка (СРБ), тредмил-теста, эхокардиографии (ЭхоКГ), коронарографии (КАГ) и левой вентрикулографии (ЛВГ).

Результаты. Снижение уровня гематокрита (Ht) ($p < 0,05$), прирост уровня мочевины ($p < 0,05$) и креатинина (Кр) ($p < 0,05$), уменьшение фракции выброса ЛЖ ($p < 0,05$), увеличение конечного диастолического объема ($p < 0,05$), а также развитие рестриктивного типа диастолической дисфункции являются возраст-зависимыми детерминантами прогрессирования стенокардии в пожилом и старческом

возрастах. Определяющим фактором тяжести ишемии у больных старшего возраста является факт многососудистого поражения коронарных артерий, что выражено в более высоком классе стенокардии, снижении толерантности к физической нагрузке ($p < 0,05$), нарушению регионарной сократимости ЛЖ ($p < 0,05$).

Заключение. Для объективизации клинического течения ИБС у больных пожилого и старческого возрастов в комплексном обследовании следует учитывать уровень Ht, прирост Кр и мочевины, СРБ, из инструментальных методов – данные ЭхоКГ, КАГ и ЛВГ.

Ключевые слова: биомаркеры, левый желудочек, коронарные артерии, ишемическая болезнь сердца.

Поступила 01/04-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 39-44

Biomarker levels, left ventricular dysfunction, and severity of coronary pathology in elderly patients with coronary heart disease

Mirzakhanova L. R. *, Kuliev F. A., Shorikov E. I.

Azerbaijani State Institute of Medical Post-diploma Education, Central Hospital for Oil Industry Workers. Baku, Azerbaijan.

Aim. To assess the levels of selected biomarkers and the type of left ventricular (LV) dysfunction in geriatric patients, in regard to their age, gender, and the severity of coronary artery pathology.

Material and methods. In total, 135 geriatric patients with coronary heart disease (CHD) were examined. The diagnostic algorithm was based on the results of coagulogram, blood biochemistry, measurement of C-reactive protein (CRP) levels, treadmill test, echocardiography (EchoCG), coronary angiography (CA), and LV ventriculography (LVG).

Results. Decreased hematocrit levels ($p < 0,05$), increased levels of urea ($p < 0,05$) and creatinine ($p < 0,05$), reduced LV ejection fraction ($p < 0,05$), increased end-diastolic volume ($p < 0,05$), as well as restrictive type of LV dysfunction, were among age-dependent determinants of angina

progression in elderly patients. The major determinant of ischemia severity was multi-vessel coronary pathology, manifested in higher angina classes, reduced exercise capacity ($p < 0,05$), and impaired local LV contractility ($p < 0,05$).

Conclusion. To objectively assess the severity of clinical course of CHD in elderly patients, the following data should be taken into account: hematocrit and CRP levels, increased levels of creatinine and urea, and the results of EchoCG, CA, and LVG.

Key words: biomarkers, left ventriculum, coronary arteries, coronary heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 39-44

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. Частота ИБС резко увеличивается с возрастом: у женщин с 0,1–1% в возрасте 45–54 лет до 10–15% в возрасте 65–74 лет; у мужчин с 2–5% в возрасте 45–54 лет до 10–20% в возрасте 65–74 лет [5, 7, 13].

В процессе старения наибольшее значение имеют тесно взаимосвязанные морфологические, гуморальные и функциональные изменения

сердечно-сосудистой системы (ССС) [14]. Феномен коронарного ремоделирования у пациентов с документированным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА) преимущественно рассматривается как результат взаимодействия компонентов атеромы и структурных элементов сосудистой стенки [3, 8, 10, 11]. Известно, что существует высокая степень корреляции между величиной, выраженностью, протяженностью, множественностью атеросклеротических стенозов КА и возрастом

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: autors11@yandex.ru

Тел.: +994-12-497-15-20

[Мирзаханова Л.Р. (*контактное лицо) – хирург отделения инвазивной кардиологии при кардиохирургическом центре Центральной больницы нефтяников, соискатель кафедры кардиологии, Кулиев Ф.А. – зав. кафедрой кардиологии, Шориков Е.И. – доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Буковинского государственного медицинского университета].

больных. Такая связь выявлена для ударного объема и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Многочисленные исследования показали, что по мере снижения ФВ ЛЖ закономерно ухудшается прогноз заболевания [1,2], причем одним из основных патогенетических факторов является стенозирующее атеросклеротическое поражение КА. Таким образом, изучение уровня биомаркеров, особенностей поражения КА, дисфункции ЛЖ у больных ИБС старшего возраста является актуальным.

Цель исследования – оценить уровень основных биомаркеров, характер дисфункции ЛЖ, функционального класса (ФК) стабильной стенокардии (СС) у больных пожилого и старческого возрастов в соответствии с распространенностью поражений КА.

Материал и методы

Обследованы 135 пациентов гериатрического возраста с ИБС. План диагностики соответствовал общепринятому протоколу Европейской ассоциации кардиологов по ведению больных СС [9,12]. Анализировали результаты общего анализа крови (анализатор MICROS 60, ABX, Франция, 1997); коагулограммы: протромбинового времени (ПВ), времени свертываемости крови, фибриноген (ФБ), гематокрит (Ht), количество тромбоцитов (аппарат ВТГ, DADE BEHRING, США-Германия); биохимические показатели и уровень кардиомаркеров: мочевины, креатинин (Кр), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), тропонин I (Тр I), глюкоза крови, холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды (анализатор DIMENSION, DADE BEHRING, Германия, 2002). Тредмил-тест проводили на оборудовании Cardio Control Workstation (Germany). Для реализации эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования использовали аппарат Acuson Cypress (США, 2004). Селективная полипозиционная коронароангиография (КАГ) и левая вентрикулография (ВГ) проводились на ангиографической установке AXIOM Artis FA фирмы “Siemens” (Германия, 2004).

Критериями включения служили возраст >65 лет, наличие СС, осложненной множественным поражением и кальцинозом коронарного русла. Не включались пациенты с поражением ствола левой КА, больные, не предоставившие согласия на участие в исследовании, а также при наличии онкологических поражений, заболеваний крови, хронических заболеваний дыхательной

и пищеварительной систем в стадии декомпенсации. Общий дизайн исследования представлен в таблице 1.

Для статистической обработки полученных данных использовали программный пакет Statistica for Windows версия 7.0 (Stat Soft inc., США). Достоверность разницы показателей определяли при помощи t-критерия Стьюдента для параметрических данных. Для определения достоверности частотного распределения применяли критерий χ^2 [4].

Результаты и обсуждение

Пациенты, включенные в исследование, были проанализированы в зависимости от клинко-функциональных детерминант и состояния биомаркеров согласно следующему распределению на группы (гр.): (1) в возрастном распределении; (2) в зависимости от распространенности поражений КА.

Поскольку первой задачей работы было установить особенности клинко-функциональных и гуморальных аспектов ИБС в зависимости от возраста больных, были проанализированы особенности клинического распределения и состояния биомаркеров в зависимости от возраста с распределением от 60 до 74 лет: «пожилые», n=64, гр. I, и >75 лет: «старые», n=71, гр. II. Полученные данные представлены в таблице 2.

В распределении по возрасту по данным общеклинического обследования по большинству показателей достоверной разницы нет, кроме зарегистрированного возрастного уменьшения количества эритроцитов (p<0,002) и Ht (p<0,05), т.е. полученные данные выходят за референсные значения только для мужского пола, но гендерный анализ не являлся задачей этого исследования. Можно отметить также возраст-зависимый прирост содержания мочевины (p<0,05) и Кр (p<0,05), с более выраженными изменениями у пациентов >65 лет.

При анализе корреляционных связей была установлена достоверно значимая прямая корреляция между уровнем Ht и количеством эритроцитов 0,48 (p<0,05) (рисунок 1). Прямые корреляционные связи также установлены между показателями Ht и ФБ 0,20 (p<0,05), ФБ и протромбиновым индексом 0,21 (p<0,05), уровнем ХС β -липопротеидов 0,87 (p<0,05). Анализ исследования SOLVD (Studies

Таблица 1

Дизайн исследования больных ИБС пожилого и старческого возрастов

Обследование	1	2	3
время	2-3 сут.		12 мес.
Включение/исключение	+		
Согласие пациента	+		
Физикальное обследование	+	+	+
ЭхоКГ	+		+
Тредмил	+		+
КАГ + ВГ	+		+
Клинические исходы	+	+	+

Таблица 2

Сопоставление общеклинических показателей в зависимости от возрастного распределения, $M \pm m$

	Гр. I n=64	Гр. II n=71	p
Глюкоза, ммоль/л	5,78±0,30	6,07±0,23	p>0,2
Протромбиновый индекс, %	74,89±1,11	75,19±0,76	p>0,5
Время свертываемости, мин	5,4±0,8	5,9±0,72	p>0,5
Ht, %	44,28±0,99	41,08±0,57	p<0,05
ФБ, г/л	3,49±0,14	3,51±0,08	p>0,5
Тромбоциты, Г/л	250±15,4	237±18,1	p>0,5
Хлор, ммоль/л	2,22±0,02	2,25±0,01	p>0,2
Кальций, ммоль/л	102,16±1,01	100,46±0,48	p>0,1
АСТ, мкмоль/(ч • мл)	0,78±0,08	0,86±0,06	p>0,2
АЛТ, мкмоль/(ч • мл)	0,70±0,06	0,74±0,07	p>0,5
Мочевина, ммоль/л	7,8±0,37	8,3±0,24	p<0,05
Кр, мкмоль/л	108±7,2	118±8,4	p<0,05
ОХС, ммоль/л	5,10±0,20	5,18±0,09	p>0,5
ТГ, ммоль/л.	2,02±0,88	2,35±0,9	p>0,05
ЛНП, ммоль/л	2,35±1,0	2,57±0,92	p>0,05
ЛОНП, ммоль/л	0,37±0,08	0,42±0,1	p>0,05
ЛВП, г/л	1,1±0,2	0,78±0,15	p>0,05
Эритроциты, • 1012/л	4,49±0,09	4,16±0,05	p<0,002
Лейкоциты, • 109/л	7,49±0,38	7,58±0,27	p>0,5
СОЭ, мм/год	15,25±2,23	18,85±1,21	p>0,1
Эозинофилы, %	2,31±0,34	2,06±0,20	p>0,5
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,05±0,34	3,06±0,31	p>0,5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	63,23±1,88	63,78±1,09	p>0,5
Лимфоциты, %	27,87±1,77	26,58±1,02	p>0,5
Моноциты, %	4,36±0,49	4,56±0,28	p>0,5

Примечание: p — достоверность разницы межгрупповых показателей; ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ОХС — общий холестерин.

Of Left Ventricular Dysfunction) показал, что уровень Ht является независимым фактором риска (ФР) смертности больных ИБС.

Приступая к последующему анализу, нужно заметить, что ровно 15 лет назад, в 1996г на 27-й конференции, посвященной проблемам сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (Bethesda, USA), новыми возможными ФР развития ИБС были признаны гипертрофия ЛЖ, повышение в крови уровней липопротеидов, ТГ и ФБ, а также окислительный стресс; к этому сегодня следует добавить ремоделирование ЛЖ, натрийуретический

пептид, эндотелин-1 (ЭТ), тромбоксан, С-реактивный протеин (СРБ), гомоцистеин, матричную металлопротеиназу, т.е. целый ряд биомаркеров сердечно-сосудистого риска (ССР), что является актуальным и в настоящее время [6,15].

Дальнейшие исследования касались биомаркеров. Уровни Тр I, Т являются прогностическими маркерами острого коронарного синдрома. В настоящей работе внимание уделялось хроническим формам ИБС, в частности, СС, поэтому пациенты с положительным тропониновым тестом исключались из исследования. Относительно уровня СРБ было установлено, что его концентрация действительно была возраст-зависимой — $0,64 \pm 0,09$ vs $0,87 \pm 0,1$ мг/л ($p < 0,05$).

Последующий анализ касался распределения объемных показателей, ФВ ЛЖ при ЭхоКГ обследовании в дооперационном периоде. Расчеты гемодинамических показателей проводились в М-режиме ЛЖ с использованием формулы Teicholz L.E. В результате (таблица 3) гр. более старшего возраста характеризовалась большим конечно-диастолическим размером (КДР) ($p < 0,05$), несколько большим конечно-систолическим (КСР) ($p > 0,05$), имело

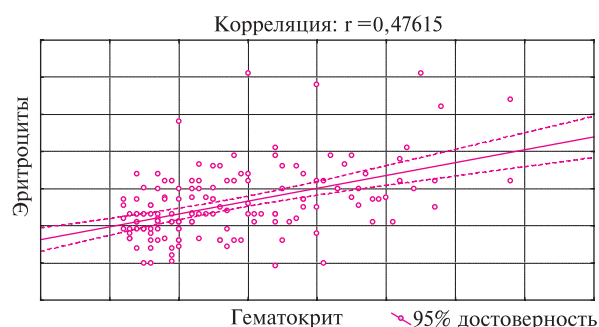


Рис. 1 Корреляция между количеством эритроцитов и уровнем Ht у больных ИБС пожилого и старшего возрастов.

Таблица 3

Основные ЭхоКГ показатели в М-режиме в зависимости от возрастного распределения, М±m			
	Гр. I n=64	Гр. II n=71	p
ЛП, см	3,89±0,16	3,93±0,12	p>0,05
Аорта, см	3,01±0,06	2,93±0,11	p>0,05
КДР, см	4,9±0,31	5,4±0,26	p<0,05
КСР, см	3,4±0,13	3,8±0,23	p>0,05
КДО(Teicholz), мл	139,3±8,20	157,8±6,02	p<0,05
КСО(Teicholz), мл	67,2±4,95	72,4±9,11	p>0,05
ФВ, %	50,01±2,78	46,5±3,95	p<0,05
ИММЛЖ	148,49±10,8	152,54±8,4	p>0,05

Примечание: p – достоверность разницы межгрупповых показателей.

Таблица 4

Распределение соотношения тяжести стенокардии по ФК в зависимости от распространенности поражений КА			
	Однососудистое поражение КА n=24 (%)	Двухсосудистое поражение КА n=65 (%)	Трехсосудистое поражение КА n=46 (%)
ФК II (n=28)	21 (87,5%)	7 (10,8%)	-
ФК III (n=54)	3 (12,5%)	42 (64,6%)	9 (19,6%)
ФК IV (n=53)	-	16 (24,6%)	37 (80,4%)

место также аналогичное распределение для конечно-диастолического (КДО, $p<0,05$) и конечно-систолического объемов (КСО, $p>0,05$), а также ФВ ЛЖ – $46,5\pm3,95$ vs $50,01\pm2,78$ ($p<0,05$). Отсутствовала также возрастная зависимость размеров левого предсердия (ЛП) – $3,89\pm0,16$ vs $3,93\pm0,12$ см ($p>0,05$) и аорты – $3,01\pm0,06$ vs $2,93\pm0,11$ см ($p>0,05$). Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ в возрастных гр. практически не отличался ($p>0,05$), но был выше риск-стратифицируемого (125 г/м^2) для больных ИБС.

По данным тканевой доплерографии (тД) ЛЖ во II гр. можно отметить недостоверный прирост коэффициента Е/А в сравнении с I гр. – $2,37\pm0,13$ vs $2,29\pm0,09$, снижение $S/D<1$ – $0,84\pm0,04$ vs $0,87\pm0,03$.

Целью следующего этапа было объективизировать клинико-функциональные проявления ИБС у больных старшего возраста в соответствии с типом поражения КА. По данным КАГ все больные были разделены на три гр. в зависимости от распространенности сосудистых поражений: однососудистое ($n=24$), двухсосудистое ($n=65$), трехсосудистое ($n=46$). Больные с поражением ствола левой КА в исследование не включались.

По частоте характера поражений КА (классификация АСС/АНА) – дискретный (тип А), тубулярный (тип В), диффузный (тип С) больные распределялись согласно представленному рисунку 2:

Таким образом, частота типа В поражений КА превалировала над другими рентгеноморфологическими формами.

Распределение ФК СС в соответствии с распространенностью поражений КА представлено в таблице 4.

Частота однососудистых поражений более вероятна у больных с II ФК СС ($p<0,05$) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, в то же время, трехсосудистое поражение – при стенокардии IV ФК.

Соответственно, по результатам тредмил-теста можно отметить достоверное снижение коронарного резерва (по показателям двойного произведения (ДП) – $p<0,05$, толерантности к физической нагрузке (ТФН) – $p<0,05$, времени нагрузки – $p<0,05$), а также индекса хронотропного резерва (ИХР, $p<0,05$) при наличии одно- и двухсосудистого поражения КА vs трехсосудистого (таблица 5).

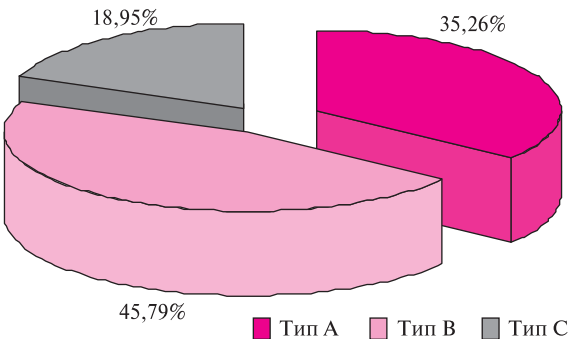


Рис. 2 Типы поражений КА у больных пожилого и старшего возрастов.

Таблица 5

Результаты тредмил-теста в соотношении с распространенностью поражений КА, М±m

	Однососудистое поражение КА n=24	Двухсосудистое поражение КА n=65	Трехсосудистое поражение КА n=46
ТФН, (МЕТ)	4,24±0,95	2,92±1,23 p<0,05	1,78±0,33 p<0,05
Время нагрузки, сек	277,5±62,7	206,6±71,5 p<0,05	160,6±22,2 p<0,05
ДП, (ЕД)	219,1±31,3	181,3±39,4 p<0,05	146,3±15,6 p<0,05
ИХР (ЕД)	153,5±29,7	136,1±21,7 p<0,05	122,4±17,2 p<0,05

Примечание: p – достоверность разницы показателей между гр.

Таблица 6

КДО и ФВ ЛЖ в зависимости от поражений КА, М±m

	Однососудистое поражение КА n=24	Двухсосудистое поражение КА n=65	Трехсосудистое поражение КА n=46
КДО, мл	141,8±9,0	153,3±5,72 p<0,05	160,2± p<0,05
ФВ, %	53,9±3,84	49,74±5,08 p<0,05	41,9±4,91 p<0,05

Примечание: p – достоверность разницы показателей между гр.

Таблица 7

Показатели локальной сократимости миокарда ЛЖ по данным левой ВГ в зависимости от распространенности сосудистых поражений, (%)

	Однососудистое поражение КА n сегментов=120		Двухсосудистое поражение КА n сегментов=325		Трехсосудистое поражение КА n сегментов=230	
	n	%	n	%	n	%
Гипокинезия	20	16,6%	87	26,8%	68	29,6%
Акинезия	11	9,2%	47	14,5%	40	17,4%
Дискинезия	8	6,7%	33	10,1%	37	16,1%
Отсутствие нарушения кинетики	81	67,5%	158	48,6%	85	36,9%

По данным ЭхоКГ в соответствии с типами поражений КА достоверные изменения касались, в первую очередь, КДО и ФВ ЛЖ (таблица 6).

Показательными можно также считать данные левой ВГ с анализом локальной сократимости миокарда ЛЖ в 5 сегментах, соответствующих зонам перфузии основных КА. В результате, были выявлены различные нарушения сократимости – от гипокинезии до дискинезии миокарда (таблица 7). Таким образом, при однососудистом поражении число сегментов, которые подавались анализу – 120, при двухсосудистом поражении – 325, при трехсосудистом поражении было проанализировано 230 сегментов. В общей сложности, количество исследованных сегментов – 675.

В итоге, используя критерий χ^2 , можно утверждать, что наиболее частым типом нарушения кинетики ЛЖ у всех пациентов была гипокинезия (p<0,05), при этом, акинетический и дискинетический типы нарушения регионарной сократимости

встречались чаще при многососудистом поражении (p<0,05). Количество сегментов с отсутствием нарушения кинетики прогрессивно уменьшалось по мере вовлечения нескольких ветвей КА. Зоны нарушения кинетики коррелировали с количеством, степенью стеноза и топографией «клинико-зависимой артерии».

Результаты этого этапа исследования позволяют обобщить клинические аспекты ИБС у пациентов старшего возраста, с оценкой возрастных детерминант, уровня биомаркеров, особенностей кардиогемодинамики, а также обобщить полученные данные в связи с характером и распространенностью поражений КА.

Выводы

Особенностями ИБС у больных пожилого и старческого возрастов можно считать снижение уровня Ht и гемоглобина, прирост Кр и мочевины, а, как допол-

нительный биомаркер, можно отметить СРБ, увеличение которого является возраст-зависимым.

Из инструментальных показателей у пациентов старшей группы определялась более низкая ФВ и увеличение КДО ЛЖ, а также формирование рестриктивного типа диастолической дисфункции, что зависит также от характера распространенности поражений КА.

Наличие типа В ремоделирования и многососудистого поражения КА является превалирующим

фактором, определяющим тяжесть ишемии у этих больных, что выражено в более высоком ФК стенокардии, снижении ТФН, а также дальнейшем снижении сердечного выброса при многососудистом поражении.

Наиболее частым типом нарушения регионарной сократимости является гипокинезия, хотя факт многососудистого поражения способствует развитию акинетического и дискинетического типов нарушения кинетики ЛЖ.

Литература

1. Bahshaliev AB, Dadashova GM, Mamedova NT. Comparative evaluation of the clinical course of myocardial infarction in men and women.. *Sağlamliq* 2010; 10: 77-81. Russian (Бахшалиев А.Б., Дадашова Г.М., Мамедова Н.Т. Сравнительная оценка клинического течения инфаркта миокарда у мужчин и женщин. *Sağlamliq* 2010; 10: 77-81).
2. Belenkov JuN, Ageev FT, Mareev VJu. Meet diastolic heart failure *Cons Med* 2000; 1(2). http://old.consilium-medicum.com/media/heart/00_02/40.shtml. Russian (Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. *Cons Med* 2000; 1(2). http://old.consilium-medicum.com/media/heart/00_02/40.shtml).
3. Berezin AE, Seden' VV. Vascular remodeling and coronary atherothrombosis. Clinical and prognostic significance. *Ukrain's'kyj medychnyj chasopys* 2010; 4: 78. <http://www.umj.com.ua/article/4628/vaskulyarnoe-remodelirovanie-i-koronarnyj-aterotromboz-klinicheskoe-i-prognosticheskoe-znachenie-obzor-literatury>. Russian (Березин А.Е., Седень В.В. Васкулярное ремоделирование и коронарный атеротромбоз. Клиническое и прогностическое значение. Украинский медицинский часопис 2010;4: Вып. 78. <http://www.umj.com.ua/article/4628/vaskulyarnoe-remodelirovanie-i-koronarnyj-aterotromboz-klinicheskoe-i-prognosticheskoe-znachenie-obzor-literatury>).
4. Rebrova OJu. Statistical analysis of medical data. The application of the software package STATISTICA. М.:Media-sfera 2004; 312 с. Russian (Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.:Медиа-сфера 2004; 312 с).
5. Nguyen HL, Gore JM, Saczynski JS, et al. Age and Sex Differences and 20-Year Trends (1986 to 2005) in Prehospital Delay in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3 (Suppl. 6): 590-8.
6. Daniels LB, Maisel AS. Multiple marker approach to risk stratification in patients with stable coronary artery disease: to have or have not. *Eur Heart J* 2010; 31(Suppl. 24): 2980-3.
7. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(Suppl 2): 1-113.
8. Gibbons GH, Dzau V. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330 (20): 1431-8.
9. Guidelines for the management of patients with Angina Pectoralis. *Eur Heart J* 2006; 27(Suppl. 11): 1391-8.
10. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound assessment of patterns of arterial remodeling in the absence of significant reference segment plaque burden in patients with coronary artery disease. *JACC* 2003; 42(5): 806-10.
11. Kaski JC. Atheromatous plaque location and arterial remodeling. *Eur Heart J* 2003; 24(4): 291-3.
12. Katritsis G, Siontis GC, Kastrati A. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011; 32: 32-40.
13. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, et al. Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 3078-84.
14. Tresch DD, Alla HR. Diagnosis and management of myocardial ischemia (angina) in the elderly patient. *Am J Geriatr Cardiol* 2001; 10(Suppl. 6): 337-44.
15. Wang TJ. Assessing the Role of Circulating, Genetic, and Imaging Biomarkers in Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation* 2011; 123: 551-65.