

Correlación del espesor íntima-media de arterias carótidas con parámetros ecocardiográficos, factores de riesgos y eventos cardiovasculares

Álvaro Carrizo¹, Jorge Tazar², Alberto Mendía³, Natalia Sánchez⁴, Alejandro Bossi⁵

Resumen

Introducción. La medición del espesor íntima-media (EIM) carotídeo por ultrasonido es un método no invasivo que nos permite identificar a aquellos pacientes de alto riesgo a realizar eventos cardiovasculares.

Objetivos. Establecer una correlación entre el EIM carotídeo con factores de riesgo cardiovascular y hallazgos ecocardiográficos.

Material y métodos. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, a los que se les realizó un ecocardiograma Doppler transtorácico y eco-Doppler de arterias carótidas. En cada paciente se tuvo en cuenta el antecedente de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, tabaquismo, cardiopatía isquémica y accidente cerebro vascular.

Resultados. Se estudiaron 102 pacientes, encontrándose un aumento significativo del EIM carotídeo en aquellos con alteraciones en el ecocardiograma Doppler, en especial los que presentaron hipertrofia del ventrículo izquierdo y esclerosis aórtica. La presencia de factores de riesgo cardiovasculares también se asoció con un incremento del EIM. Los pacientes con antecedentes cardiovasculares previos, en especial con cardiopatía isquémica, también mostraron un aumento significativo del EIM carotídeo.

Conclusión. La asociación entre el aumento del EIM con la presencia de factores de riesgo cardiovasculares, con alteraciones del ecocardiograma Doppler y con antecedentes cardiovasculares previos, justificaría el uso del eco-Doppler carotídeo en asociación con el eco-Doppler cardíaco para una mejor y más completa estratificación del riesgo cardiovascular.

Insuf Card 2013;(Vol 8) 3: 112-118

Palabras clave: Medición del espesor íntima-media carotídeo - Ecocardiografía Doppler - Factores de riesgo cardiovascular

¹ Médico cardiólogo. Ecocardiografista y ecografista vascular periférico. Departamento de ecografía. Instituto de Cardiología SRL. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

² Médico cardiólogo. Ecocardiografista. Departamento de ecografía. Instituto de Cardiología SRL. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

³ Médico residente de cardiología. Instituto de Cardiología SRL. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

⁴ Licenciada en estadística. Adjunta Cátedra de Bioestadística. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

⁵ Médico cardiólogo. Residente en ecocardiografía. Departamento de ecografía Instituto de Cardiología SRL. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Álvaro Daniel Carrizo.
Av. Mitre 760. San Miguel de Tucumán. CP 4000. Argentina.
E-mail: adcarrizo@yahoo.com.ar

Recibido: 27/03/2013

Aceptado: 30/07/2013

Summary

Correlation of intima-media thickness of carotid arteries by echocardiography, risk factors and cardiovascular events

Introduction. The carotid intima-media thickness (IMT) measurement by ultrasound is a noninvasive method that allows us to identify those patients at high risk for cardiovascular events performing.

Objectives. To establish a correlation between carotid IMT with cardiovascular risk factors and echocardiographic findings.

Material and methods. Patients were included of both sexes, aged 18 years old, who underwent transthoracic Doppler echocardiography and Doppler ultrasound of carotid arteries. In each patient was considered a history of hypertension, dyslipidemia, diabetes, smoking, coronary heart disease and stroke.

Results. We studied 102 patients being significantly increase in carotid IMT in those with abnormal Doppler echocardiography, especially those who had left ventricular hypertrophy and aortic sclerosis. The presence of cardiovascular risk factors was also associated with increased IMT. Patients with previous history of cardiovascular disease, especially ischemic heart disease, also showed a significant increase in carotid IMT.

Conclusion. The association between increased IMT in the presence of cardiovascular risk factors, with abnormal Doppler echocardiography and previous cardiovascular history, justify the use of carotid Doppler ultrasound in association with cardiac Doppler for a better and more complete stratification cardiovascular risk.

Keywords: Measurement of carotid intima-media thickness - Doppler echocardiography - Cardiovascular risk factors

Resumo

Correlação da espessura íntima-média das artérias carótidas com os parâmetros ecocardiográficos, fatores de risco e eventos cardiovasculares

Introdução. A medida da espessura íntima-média carotídea (EIM) por ultra-sonografia é um método não invasivo que permite identificar os pacientes de alto risco para realizar eventos cardiovasculares.

Objetivos. Estabelecer uma correlação entre o EIM da carótida com fatores de risco cardiovascular e ecocardiográficos.

Material e métodos. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade de 18 anos, submetidos a ecocardiografia Doppler transtorácica e eco-Doppler das artérias carótidas. Em cada paciente foi considerado uma história de hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, tabagismo, doenças isquêmica do coração e acidente vascular cerebral.

Resultados. Foram estudados 102 pacientes encontrando-se um aumento significativo na EIM da carótida em indivíduos com alteração do Doppler, especialmente aqueles com hipertrofia ventricular esquerda e esclerose aórtica. A presença de fatores de risco cardiovascular também foi associada com o aumento da EIM. Pacientes com história prévia de doença cardiovascular, especialmente doenças isquêmicas, também mostrou um aumento significativo na EIM da carótida.

Conclusão. A associação entre o aumento da EIM com a presença de fatores de risco cardiovascular, com ecocardiograma Doppler anormal e história cardiovascular prévia, justifica o uso de eco-Doppler da carótida em associação com eco-Doppler cardíaco para uma melhor e mais completa estratificação do risco cardiovascular.

Palavras-chave: Medida da espessura íntima-média carótida - Ecocardiografia Doppler - Fatores de risco cardiovascular

Introducción

La medición del espesor íntima-media (EIM) carotídeo por ultrasonido es un método no invasivo que nos permite identificar a aquellos pacientes de alto riesgo de realizar eventos cardiovasculares. El aumento del EIM está asociado con progresión de enfermedad coronaria¹, predice la aparición de un infarto agudo de miocardio (IAM) e *ictus*², y además es una variable utilizada en la valoración de lesión orgánica subclínica en la estatificación de riesgo cardiovascular de la población hipertensa³.

Objetivo

El objetivo del presente estudio es conocer la relación del EIM carotídeo con factores de riesgo y su asociación con eventos cardiovasculares; correlacionar también estos hallazgos con alteraciones ecocardiográficas.

Material y métodos

Se ingresaron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, a los que se les realizó ecocardiograma Do-

pppler transtorácico y eco-Doppler de arterias carótidas. Se empleó un ecógrafo marca *Acuson Sequoia C512* (*Siemens Medical Solution*). En cada paciente se tuvo en cuenta el antecedente de hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), diabetes (DBT), tabaquismo (TBQ), cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular (ACV).

Se definió como paciente portador de HTA a aquel cuya presión arterial fuese >140/90 mm Hg o al que recibía terapéutica hipotensora. Se consideró paciente con DLP a aquel con colesterol total en plasma >200 mg/dL o al que estaba en tratamiento hipolipemiante. Los pacientes con DBT fueron definidos como portadores de glucemia en ayunas >126 mg/dL y/o los consumidores de medicación hipoglucemiante.

Ecocardiograma Doppler transtorácico

Se realizó según las normas sugeridas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁴.

En cada paciente se midieron: diámetros telediastólicos (DTD) y telesistólicos (DTS) del ventrículo izquierdo (VI), grosor del *septum* interventricular y de la pared posterior del VI, fracción de eyección (FE) del VI y valoración de la motilidad segmentaria del mismo. Se definió como alteración de la motilidad segmentaria a la presencia de hipoquinesia, aquinesia y/o disquinesia en algún segmento del VI. Por último, se valoró la presencia o no de esclerosis de válvula aórtica. Se definió como esclerosis al engrosamiento y/o calcificación de las cúspides de la válvula aórtica sin la presencia de aumento significativo de los gradientes transvalvulares (GM <10 mm Hg).

Eco Doppler de arterias carótidas

Se utilizó un transductor lineal de 8,0 MHz, realizándose las medidas del EIM según el consenso del *American Society of Echocardiography*⁵. El EIM promedio fue medido en la pared lejana del tercio distal (1 cm antes del bulbo)

de ambas arterias carótidas primitivas (Figura 1 y 2). El EIM fue definido como el segmento comprendido entre el borde sangre-íntima y el media-adventicia. La medición del EIM no fue realizada en el sitio ocupado por una placa, definiéndose placa como un engrosamiento focal mayor de 0,5 mm dentro de la luz arterial o un engrosamiento >50% del EIM adyacente o un EIM >1,5 mm.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el *Test T* de diferencia de medias y el *Test* no paramétrico *Mann Whitney* de diferencias de medianas.

Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

Los autores poseen acceso completo a los datos y toman la responsabilidad de su integridad. Todos los autores han leído y acuerdan con el manuscrito que a continuación se reporta.

Resultados

Se estudiaron 102 pacientes. Los datos epidemiológicos basales de la población se describen en la Tabla 1. El 59% (n=60) de los pacientes era de sexo femenino. La edad media de la población fue de 64 años (rango 19-88 años), con desvío estándar de la edad de 12,8 años.

En primer lugar, observamos que el EIM fue significativamente mayor en aquellos pacientes con aumento del DTD del VI comparados con los pacientes con DTD conservado (0,99 mm vs 0,85 mm; $p=0,03$). De Igual modo, el EIM fue mayor, estadísticamente significativo, en pacientes con DTS del VI aumentado comparado con DTS del VI conservado (1,03 mm vs 0,85 mm; $p=0,01$). En los pacientes con FE del VI deprimida observamos que el EIM fue significativamente mayor con respecto a los pacientes con FE conservada (0,99 mm vs 0,85 mm; $p=0,03$). En aquellos con alteración de la motilidad segmentaria del

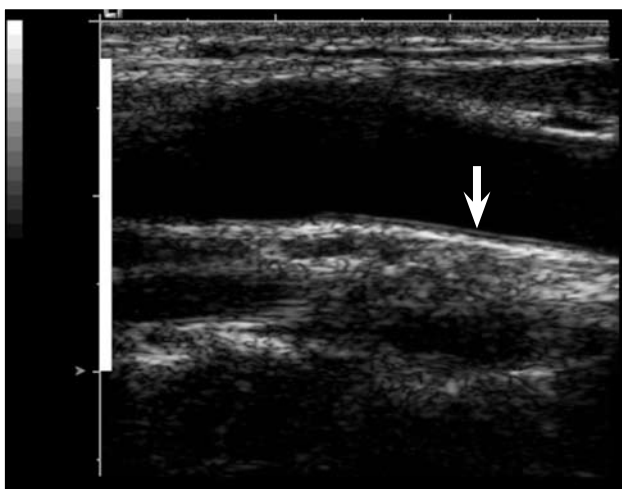


Figura 1. Eco Doppler que muestra una proyección longitudinal de la arteria carótida primitiva en su segmento distal, proximal al bulbo. Se puede observar la íntima-media (flecha) de la pared lejana de la arteria.

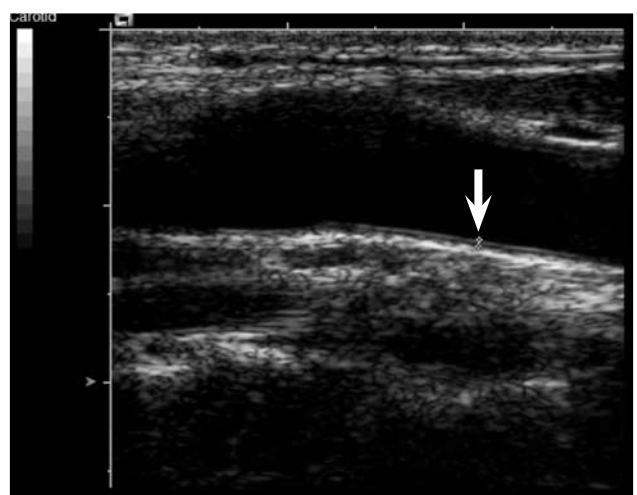


Figura 2. Eco Doppler de carótida primitiva distal; mostrando el sitio donde se realiza la medición del espesor íntima-media carotídeo (flecha).

Tabla 1. Datos epidemiológicos de la población en estudio	
	% de pacientes (n=102)
Sexo femenino	59% (60)
Placa	16% (16)
DFD del VI aumentado	15% (15)
DFS del VI aumentado	13% (13)
FE disminuida	17% (17)
Hipertrofia del VI	43% (43)
Esclerosis válvula aórtica	42% (42)
Motilidad seg. VI alterada	22% (22)
HTA	87% (87)
DLP	49% (49)
TBQ	41% (41)
DBT	15% (15)
Cardiopatía isquémica	34% (34)
ACV	2% (2)

VI: ventrículo izquierdo. DFD: diámetro de fin de diástole. DFS: diámetro de fin de sístole. FE: fracción de eyección. HTA: hipertensión arterial. DLP: dislipidemia. TBQ: tabaquismo. DBT: diabetes mellitus. ACV: accidente cerebrovascular.

VI, el EIM fue significativamente mayor comparados con los pacientes con motilidad segmentaria del VI conservada (0,97 mm vs 0,84 mm; $p=0,03$).

Uno de los hallazgos del presente reporte con mayor peso estadístico fue la asociación entre la esclerosis de la válvula aórtica con el aumento del EIM. Los pacientes que presentaban esclerosis aórtica tuvieron un EIM significativamente mayor (1,00 mm vs 0,88 mm; $p=0,01$) (Figura 3).

Otra asociación con sustento estadístico fue entre la presencia de eventos cardiovasculares previos y el aumento del EIM. En aquellos pacientes con eventos cardíacos isquémicos previos, el EIM fue significativamente mayor con respecto a aquellos sin eventos (0,97 mm vs 0,83 mm; $p=0,006$) (Figura 4). Los pacientes con antecedentes de ACV previo fueron escasos ($N=2$), por lo que no se pudo establecer su relación con el EIM.

Cuando analizamos la presencia de factores de riesgo cardiovasculares y su asociación con el EIM, observamos

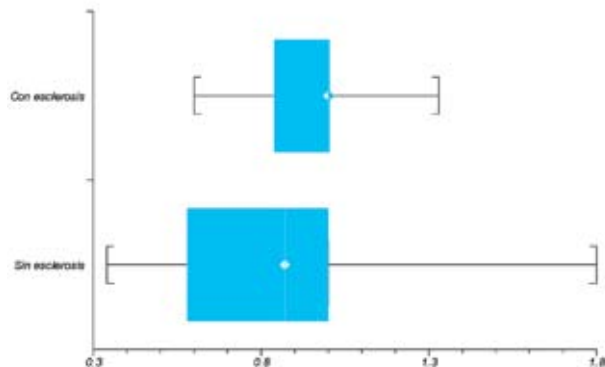


Figura 3. Diagrama de caja en donde se observa la asociación entre la presencia de esclerosis de la válvula aórtica y el aumento del espesor íntima-media. *Test* no paramétrico Mann Whitney ($p=0,01$).

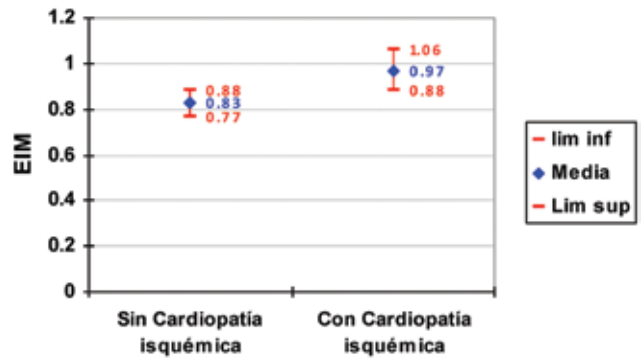


Figura 4. Medida de espesor íntima-media (EIM) carotídeo en los pacientes con y sin cardiopatía isquémica previa. Se observa que entre los pacientes con cardiopatía isquémica el EIM es significativamente mayor.

Test paramétrico T ($p=0,006$).

que el EIM fue significativamente mayor en aquellos pacientes con DLP comparado con los que no tenían DLP (0,94 mm vs 0,82 mm; $p=0,01$) (Figura 5).

En los pacientes con HTA, el EIM fue mayor con respecto a los normotensos; sin embargo, esta diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico (0,88 mm vs 0,82 mm; $p=0,39$).

También observamos, que en los pacientes con antecedentes de TBQ, el EIM fue mayor que en los no fumadores (0,91 mm vs 0,84 mm; $p=0,07$).

Por último, en los pacientes con DBT se encontró menor EIM que en los que no la padecían; sin embargo, esta diferencia no alcanzó cifras estadísticamente significativas (0,85 mm vs 0,87 mm; $p=0,7$).

Discusión

EIM y eventos cardiovasculares

En nuestro análisis, observamos que en los pacientes con antecedentes cardiovasculares, el EIM fue significativamente mayor.

Grandes estudios prospectivos tales como: *Atherosclero-*

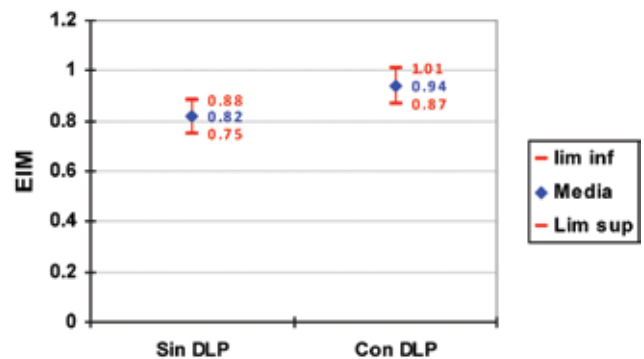


Figura 5. *Test* paramétrico T que muestra la clara asociación entre la presencia del factor de riesgo: dislipidemia y el aumento del espesor íntima-media (EIM) carotídeo ($p=0,01$).

sis Risk in Communities Study (ARIC), Cardiovascular Health Study (CHS) y The Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) han mostrado que el aumento del EIM carotídeo se relaciona con eventos cardiovasculares previos⁶.

Se ha visto que el aumento del EIM de la carótida interna, cuantificado a través de la ecografía, es un predictor independiente de eventos cardiovasculares en personas sin historia de enfermedad cardiovascular⁷ y que por cada 0,1 mm que se incrementa el EIM, el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular isquémica se incrementa en un 15%⁸.

El engrosamiento íntima-media de la carótida interna agrega valor predictivo al *score* de riesgo de Framingham, mejorando significativamente la predicción de riesgo cardiovascular de otros biomarcadores; tal así, se hace mención en un reciente meta-análisis⁹.

Varios estudios epidemiológicos también mostraron que el engrosamiento de la íntima-media de la arteria carótida primitiva en forma aislada o en combinación con el engrosamiento íntima-media de la carótida interna tuvieron valor predictivo independiente respecto a eventos cardiovasculares¹⁰.

En nuestro trabajo, observamos que en la población con eventos cardíacos hubo un aumento significativo del EIM (0,97 vs 0,83 mm; $p=0,006$).

EIM y factores de riesgo

Ha sido ampliamente descrito que el incremento del EIM está asociado con los factores de riesgo cardiovasculares, HTA, DBT, DLP y TBQ¹¹⁻¹⁶. Por otro lado, la edad se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular¹⁷, y existe una correlación entre los factores de riesgo cardiovascular y el EIM tanto en estudios de la población general como en pacientes de edad avanzada^{18,19}.

En el presente reporte, se observó una clara asociación entre la presencia de DLP y el aumento del EIM carotídeo (0,82 vs 0,94 mm; $p=0,01$).

Numerosos trabajos observacionales han confirmado el papel predictor y la existencia de una relación causal, continua, gradual e independiente entre la DLP y la aparición de IAM, re-IAM, *stroke* y mortalidad por enfermedad cardiovascular²⁰⁻²².

También, un número importante de estudios de menor tamaño, confirman que el EIM carotídeo está relacionado con factores de riesgo cardiovascular y su medición a través del ultrasonido permite detectar no sólo el aumento de dicho espesor, sino también la aterosclerosis en sus etapas iniciales^{23,24}.

En el presente estudio, no encontramos una asociación entre la presencia de DBT y el aumento del EIM. Esto ya fue descrito en estudios previos²⁵, los autores sostienen que el EIM está menos influenciado por trastornos de índole metabólico que por aquellos factores que injurian directamente la pared arterial como ser la hipertensión o el depósito de lípidos²⁶.

También observamos una asociación entre el hábito tabáquico y el aumento del EIM carotídeo. Bolinder y

col. estudiaron 143 sujetos con diferentes tipos de hábito tabáquico y encontraron un aumento significativo del EIM a nivel del bulbo y a nivel de la carótida común en los fumadores²⁷. Sin embargo, hay reportes que no concuerdan con estos hallazgos²⁵.

En nuestro estudio, si bien el EIM de los pacientes con HTA fue mayor que en los normotensos la diferencia no fue estadísticamente significativa (0,88 mm vs 0,82 mm; $p=0,39$). Este hallazgo podría desprenderse de un error estadístico relacionado con la selección de la población en estudio.

EIM y ecocardiografía

En los pacientes con aumento del grosor de las paredes del VI, hemos encontrado un significativo aumento del EIM. Meijs y colaboradores²⁸ mostraron la asociación entre el EIM carotídeo y la masa ventricular izquierda en sujetos hipertensos con enfermedad aterosclerótica extracardíaca o con factores de riesgo para aterosclerosis. Sus hallazgos mostraron que en modelos estadísticos ajustados con el sexo y la edad la masa del VI se asoció significativamente con el EIM. Esta relación fue más fuerte aún cuando los modelos fueron ajustados por peso y talla; factores determinantes en la masa ventricular izquierda.

En el presente, encontramos asociación entre la presencia de esclerosis aórtica y el aumento del EIM. Reportes previos muestran que la esclerosis aórtica está fuertemente asociada con el incremento del EIM, tanto en pacientes asintomáticos, en pacientes hipertensos, en pacientes con edad avanzada y en aquellos con múltiples factores de riesgo cardiovascular²⁵. Esto ha llevado a teorizar que el proceso aterosclerótico y la esclerosis de la válvula aórtica presentan un mecanismo fisiopatológico común²⁹. Por tal motivo, los autores de dicho reporte destacan la utilidad de una valoración a través del ultrasonido del corazón y las arterias para una mejor estratificación y valoración del riesgo cardiovascular²⁵.

La presencia de una placa ateromatosa en la arteria carótida, en los pacientes evaluados, se asoció significativamente al aumento EIM. En el estudio OPACA³⁰ describieron hallazgos similares. Es digno de destacar que la asociación entre estos dos marcadores, es decir la placa y el aumento del EIM, incrementa el riesgo cardiovascular, y lo hacen de manera independiente, pronosticando incluso futuros eventos cardiovasculares³¹⁻³³.

Conclusiones

El aumento del EIM carotídeo se asoció con la presencia de factores de riesgos cardiovasculares, salvo en los pacientes diabéticos. La dislipemia fue el factor de riesgo que más fuertemente estuvo asociado con el aumento del EIM.

Los pacientes con antecedentes cardiovasculares previos también mostraron un mayor EIM en comparación con los pacientes sin antecedentes cardiovasculares.

Por último, la presencia de alteraciones en el ecocardiograma Doppler, en especial, la esclerosis de la válvula aórtica, se asocia con un aumento significativo del EIM.

Con base en estos hallazgos y en consonancia con múltiples reportes previos, la evaluación ultrasonográfica cardíaca se complementa adecuadamente con el examen ultrasonográfico vascular y sus resultados se potencian aportando mayores datos para la estratificación del riesgo cardiovascular que con cada método por separado.

Recursos financieros

Los autores no tuvieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004; 90:1286-90.
2. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. 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.
3. Mancia G, Co-Chairperson, De Backer G, Co-Chairperson, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty A, Sverre E, Kjeldsen, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HAJ, Zanchetti A. 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; 28:1462-1536.
4. Lang RM et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology Members of the Chamber. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
5. Stein JH, Korcarz CE, Hurst T, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:2: 93-111.
6. Zanchetti A, Hennig M. Baseline Values but Not Treatment Induced Changes in Carotid Intima-Media Thickness Predict Incident Cardiovascular Events in Treated Hypertensive Patients. Findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009;120:1084-1090.
7. Polak JF, Pencina MJ et al. Carotid-Wall Intima-Media Thickness and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2011;365:213-21.
8. 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; 115:459-67.
9. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JPA. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA* 2009;302:2345-52.
10. 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;115: 459-67.
11. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991;134:250 -256.
12. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension* 2006;48:40 - 44.
13. Puato M, Palatini P, Zanardo M, Dorigatti F, Tirrito C, Rattazzi M, Pauletto P. Increase in carotid intima-media thickness in grade I hypertensive subjects: white-coat versus sustained hypertension. *Hypertension* 2008;51:1300-1305.
14. Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med* 2006;23:609-616.
15. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtoli M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients: a new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* 1988;70:253-261.
16. Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G, Heiss G. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 1994;154:1277-1282.
17. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med* 2006; 23:609-616.
18. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from child hood through middle age: the Muscatine study. *Circulation* 2001;104:2815-2819.
19. Cuomo S, Gaeta G, Guarini P, Tudisca G, De Michele M, Bond MG, Trevisan M. Increased carotid intima-media thickness in healthy young subjects with a parental history of hypertension (parental hypertension and vascular health). *Heart* 2007;93:368-369.
20. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41:1-211.
21. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979;90:85-91.
22. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992;152:1490-500 y Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248:1465-77.
23. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, 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.
24. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. 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.

25. Antonini-Canterin F, Di Bello V, Di Salvo G, La Carrubba S et al. Relation of Carotid Intima-Media Thickness and Aortic Valve Sclerosis (from the ISMIR Study ["Ispessimento Medio Intimale e Rischio Cardiovascolare"]) of the Italian Society of Cardiovascular Echography). *Am J Cardiol* 2009;103:1556-1561.
26. Junyent M, Zambon D, Gilabert R, Nunez I, Cofan M, Ros E. Carotid atherosclerosis and vascular age in the assessment of coronary heart disease risk beyond the Framingham risk score. *Atherosclerosis* 2008;196:803- 809.
27. Bolinder G, Noren A, De Faire U. Smokeless tobacco use and atherosclerosis : an ultrasonographic investigation of carotid intima media thickness in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis* 1997;132;(1): 95-103.
28. Meijls MFL, Doevendans PA, Cramer MJ, Vonken EJA, Velthuis BK, vander Graaf Y, et al. Relation of common carotid intima media thickness with left ventricular mass due to shared risk factors for hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:499-504.
29. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO, Whisnant JP, Seward JB, Tajik AJ. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:827- 834.
30. Korcarz CE, Hirsch AT, Bruce C, et al. Carotid intima-media thickness testing by non-sonography clinicians: the Office Practice Assessment of Carotid Atherosclerosis (OPACA) study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:117-22.
31. Wyman RA, Mays ME, McBride ME, et al. Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vasc Med* 2006;31:123-30.
32. Kitamura A, Iso H, Imano H, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004;35:2788-94.
33. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-9.