

Relación entre el grosor íntima-media y los factores de riesgo cardiovascular en adultos menores de 60 años asintomáticos

E. Soriano Redondo, R. Balongo García, J. Sabaté Díaz y A. López Jiménez

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Infanta Elena. Huelva. España.

Objetivos. En los últimos años se han desarrollado estudios clínicos y epidemiológicos que han monitorizado los estadios más tempranos de la arteriosclerosis mediante la medida del grosor íntima-media con ecografía carotídea. El objetivo de este estudio ha sido conocer si, en individuos de edad media y asintomáticos de arteriosclerosis, hay relación entre el riesgo cardiovascular y el grosor íntima-media.

Material y método. Estudio clínico observacional transversal de cohortes, de una única institución, doble ciego, con asignación al grupo de expuestos según la existencia de factores de riesgo cardiovascular. Se seleccionó a individuos adultos de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 25 y los 60 años, y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular clínicamente evidente ($n = 73$). Se estudiaron, en cada individuo, los factores de riesgo cardiovascular, así como los ejes carotídeos con ecografía, con la determinación del grosor íntima-media y de las placas de ateroma.

Resultados. Se observó una diferencia de 0,1 mm entre el grosor íntima-media del grupo control y el del grupo de expuestos ($p = 0,002$). También se encontraron diferencias en el grosor íntima-media carotídeo, según el número de factores de riesgo presentados; la máxima de estas diferencias fue de 0,32 mm ($p = 0,015$). Se observaron placas de ateroma en 17 individuos (23,3%), y el número de placas en el grupo de expuestos fue mayor ($p = 0,03$). Presentar o no placas de ateroma se

relacionó con el número de factores de riesgo ($p = 0,001$).

Conclusiones. Se encontraron diferencias significativas en el grosor íntima-media carotídeo entre los individuos con y sin factores de riesgo cardiovascular, y una mayor probabilidad de encontrar placas de ateroma a mayor número de factores de riesgo.

Palabras clave:

Aterosclerosis carotídea. Ecografía bidimensional. Grosor íntima-media.

RELATION BETWEEN INTIMA-MEDIA THICKNESS AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ASYMPTOMATIC ADULTS YOUNGER THAN 60 YEARS

Objectives. In recent years, several clinical and epidemiological studies have been developed to monitor the earliest stages of atherosclerosis by measuring intima-media thickness (IMT) using carotid B-mode ultrasonography. The aim of this study was to ascertain whether there is a relationship between the risk of atherosclerotic disease and IMT in asymptomatic, middle-aged adults.

Material and method. A clinical, double-blind, observational, cross-sectional cohort study was performed in a single institution, with assignation to the exposed group according to the presence of cardiovascular risk factors. Adults of both sexes aged between 25 and 60 years and with a history of clinically-evident cardiovascular disease ($n = 73$) were selected. Cardiovascular risk factors and carotid arteries were assessed by means of carotid ultrasonography, identifying IMT and atherosclerotic plaques.

Correspondencia: Dra. E. Soriano Redondo.
Antonio Maura, 5, portal 2, 2.º B. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: elisasure@supercable.es

Recibido el 18 de marzo de 2004 y aceptado el 17 de febrero de 2005.

Results. A difference of 0.1 mm was found in the IMT between the exposed and the control groups ($p = 0.002$). Differences in IMT were also found depending on the number of risk factors present and the largest difference was 0.32 mm ($p = 0.015$). Atherosclerotic plaques were detected in 17 subjects (23.3 %), with a higher number of plaques in the exposed patients ($p = 0.03$). The presence or not of atheromatous plaques was related to the number of risk factors ($p = 0.001$).

Conclusions. Significant differences were found in the IMT of subjects with and without cardiovascular risk factors, and the probability of finding atherosclerotic plaques increased with a higher number of risk factors.

Key words:

Carotid atherosclerosis. B-mode ultrasonography. Intima-media thickness.

Introducción

En los últimos años se han desarrollado métodos ultrasonográficos capaces de visualizar la pared arterial que, en la arteria carótida, permiten monitorizar los estadios más tempranos de la enfermedad arteriosclerótica^{1,2}. Aunque la utilidad fundamental de la ecografía carotídea es detectar y caracterizar lesiones focales, también tiene un papel importante en la evaluación de cambios difusos en la pared arterial³.

La mayoría de los estudios clínicos y epidemiológicos se basan en la medida del grosor íntima-media (GIM)⁴, cuyo aumento se considera un marcador temprano de arteriosclerosis generalizada, ya que se ha asociado con un riesgo cardiovascular desfavorable⁵ de arteriosclerosis en otras localizaciones⁶, y se relaciona con un aumento del riesgo de presentar un infarto de miocardio⁷.

La mayor parte de los trabajos de investigación realizados hasta el momento ha valorado tales asociaciones en individuos de edad avanzada o bien en sujetos que ya han presentado alguna de las manifestaciones clínicas de la enfermedad⁶⁻⁸.

El objetivo de este estudio ha sido conocer si, en individuos en la edad media de la vida y sin evidencia clínica de enfermedad arteriosclerótica, existe también una relación entre el GIM carotídeo y el perfil de riesgo cardiovascular.

Material y método

Población

Se reclutaron 80 adultos de ambos sexos de la población que atiende el Hospital Infanta Elena de Huelva, con edades

comprendidas entre los 25 y los 60 años y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular clínicamente evidente, que no estuvieran siguiendo tratamiento farmacológico con hipolipemiantes del grupo de las estatinas. Se estimó el tamaño muestral a partir de estudios previos^{1,9}, asignando los sujetos a los grupos de expuestos y no expuestos por reclutamiento aleatorio (de acuerdo con una lista generada mediante tablas de números aleatorios) del censo general del hospital entre mayo de 1998 y julio de 1999. El procedimiento se ajustó a las normas y protocolos éticos institucionales.

Se realizó un primer análisis piloto de 10 casos en cada grupo que determinó un tamaño muestral final de 80 individuos, con asignación 1:3, y se tomó como factor de comparación para el tamaño muestral en cada grupo el porcentaje de pacientes con placas de ateroma en el análisis piloto.

Se excluyó a 7 sujetos del análisis final porque no completaron el protocolo de investigación (fig. 1). Estos pacientes no aparecen en ninguno de los cálculos realizados ni en las tablas existentes.

Diseño del estudio

Estudio clínico observacional transversal de cohortes, de una única institución, doble ciego (paciente, radiólogo y estadístico cegados para la asignación), con asignación de pacientes al grupo de expuestos según la existencia de factores de riesgo cardiovascular.

Procedimiento instrumental

A cada sujeto seleccionado, uno de los investigadores le realizó una entrevista clínica en busca de factores de riesgo cardiovascular, en la que le interrogó sobre el hábito tabáquico, la edad, los antecedentes personales y familiares de diabetes, la hiperlipemia y la hipertensión arterial, así como la toma de fármacos. Se tomó la presión arterial de forma repetida (al menos en 3 ocasiones) garantizando condiciones ambientales y físicas adecuadas, y se solicitaron determinaciones bioquímicas de glucemia basal y perfil lipídico (colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [cHDL], colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] y triglicéridos).

Posteriormente, otro investigador (siempre el mismo, cegado), que desconocía el resultado de las pruebas realizadas con anterioridad, realizó una ecografía Doppler color de ambos ejes carotídeos. Se empleó un ecógrafo General Electric®, modelo Logic 400, usando un transductor L764, con una frecuencia de 7 mHz.

La técnica empleada consistió en una exploración con el paciente en decúbito supino y con el cuello en hiperextensión, determinando el GIM y la presencia de placas de ateroma. Mediante ultrasonografía de alta resolución en tiempo real se localizó la bifurcación carotídea, y se exploraron la arteria carótida común, el bulbo carotídeo y la arteria carótida interna, en primer lugar siguiendo su eje longitudinal y, posteriormente, en el plano transversal, y se estudiaron las características anatómicas individuales y la posible presencia de placas de ateroma. Posteriormente, mediante ultrasonografía Doppler color, se determinaron las características hemodinámicas del flujo sanguíneo, la existencia de anomalías en éste, y la presencia de vacíos de color que pudieran corresponder a placas de ateroma anecoicas no identificadas en el estudio en tiempo real. Se realizó posteriormente el estudio espectral Doppler en las arterias carótidas común, interna y externa, lo que nos permitió identificar de forma fiable la arteria carótida interna por su característica curva espectral.

Se examinaron todas las placas de ateroma presentes en los sujetos en los que se identificaron, en cualquier localización de

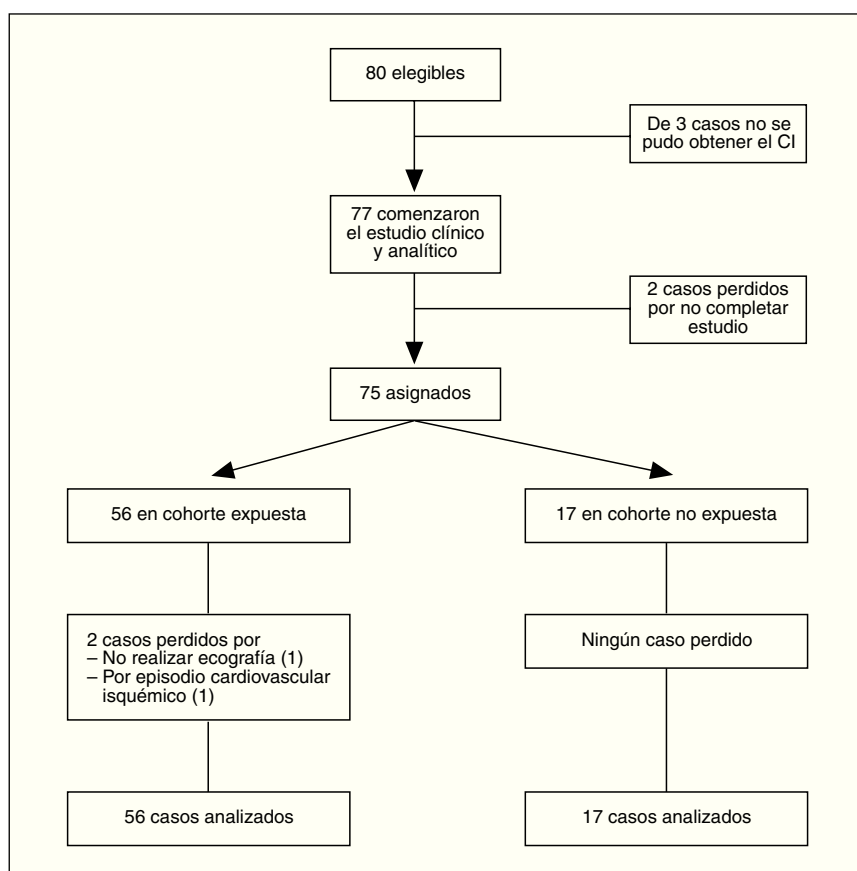


Figura 1. Diagrama de flujo del progreso de los individuos a través de las fases de estudio.

los vasos carotídeos, y se estableció su localización, longitud y altura máxima, así como su ecogenicidad.

Se midió el GIM en la pared posterior de la arteria carótida común, en su centímetro más distal, previo al bulbo carotídeo (3 mediciones en este segmento), y en el segmento proximal de la arteria carótida interna inmediatamente distal al bulbo carotídeo (2 mediciones). En todos los casos, las medidas se tomaron en un punto distanciado al menos 3 mm de los límites de las placas de ateroma en el caso de que las hubiera.

Variables estudiadas

Como variables independientes de cada sujeto se estudiaron la edad, el sexo, la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hiperlipemia, tabaquismo, diabetes mellitus), así como la puntuación de cada sujeto según el test de Framingham; los pacientes fueron asignados a 2 grupos (ausencia de factores de riesgo o grupo no expuesto, y presencia de factores de riesgo).

Se determinó como primera variable de eficacia el GIM, en 4 niveles (arterias carótidas comunes derecha e izquierda y carótidas internas derecha e izquierda).

Como variable de eficacia secundaria se estudió la presencia o no de placas de ateroma, y se determinaron sus características ecográficas. Se consideró placa de ateroma un engrosamiento focal del GIM superior a 1 mm.

Análisis estadístico

De la muestra inicial de 80 individuos, 7 no completaron el protocolo, por lo que fueron eliminados. Los sujetos incluidos

en el estudio ($n = 73$) se asignaron a 2 grupos independientes: presencia de factores de riesgo cardiovascular (56 casos) o ausencia de ellos (17 casos).

Todos los datos se introdujeron en un paquete de estadística automática (SPSS for Windows, versión 10.0 SPSS Inc., Chicago). Para la variable de eficacia primaria se usaron los 4 valores del GIM medidos por separado y de forma combinada, mediante el cálculo de la media de ésta en cada individuo. Se determinaron los valores medios y los intervalos de confianza (IC) del 95%; se utilizó la *t* de Student para analizar la diferencia entre ambos grupos. Como subgrupos *ad hoc*, se analizaron por separado los individuos con 0 a 3 factores de riesgo mediante la prueba de ANOVA, como análisis posttest se utilizó la prueba de Neuman-Keuls. Para la variable de eficacia secundaria se utilizó la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. Se estimó el riesgo relativo cuando se obtuvo un valor de significación suficiente en la prueba realizada. Se consideró un nivel de significación mínimo suficiente ($p < 0,05$).

Resultados

Las características demográficas y la distribución de las variables independientes se exponen en la tabla 1.

Medidas del grosor íntima-media

Los resultados de las mediciones del GIM realizadas en la arteria carótida común derecha

Tabla 1. Características demográficas y distribución de los factores de riesgo cardiovascular (total de individuos = 73)

Factores de riesgo	Distribución
Edad (media \pm DE)	41,12 \pm 8,98
Sexo (varones/mujeres)	41 (56,2%)/32 (43,8%)
HTA (normotensos/hipertensos)	58 (79,5%)/15 (20,5%)
Tabaquismo (no/ex/fumadores)	21 (28,8%)/14 (19,1%)/38 (52,1%)
Diabetes (no/diabéticos)	69 (89%)/8 (11%)
Hipercolesterolemia (no/sí)	43 (58,9%)/30 (41,1%)
Hiper-LDL (no/sí)	63 (86,3%)/10 (13,7%)
Hipo-HDL (no/sí)	56 (76,7%)/17 (23,3%)
Hipertrigliceridemia (no/sí)	65 (89%)/8 (11%)
Hiperlipemia (no/sí)	35 (48%)/38 (52%)
Número de factores de riesgo (0/1/2/3)	17 (23,3%)/22 (30,1%)/25 (34,2%)/9 (12,3%)
Puntuación de Framingham (media \pm DE)	4,99 \pm 11,81

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; hiper-LDL: hipercolesterolemia de lipoproteínas de baja densidad; hipo-HDL: colesterolemia de lipoproteínas de alta densidad por debajo de los límites normales.

Tabla 2. Medidas del complejo íntima-media

Localización	Factores de riesgo cardiovascular				Diferencia (IC del 95%)	p
	No (n = 17)	IC del 95%	Sí (n = 56)	IC del 95%		
ACCD	0,55 \pm 0,08	(0,50-0,54)	0,67 \pm 0,15	(0,63-0,71)	0,12 (0,04-0,20)	0,003
ACCI	0,61 \pm 0,10	(0,56-0,67)	0,70 \pm 0,16	(0,66-0,74)	0,08 (0,06-0,18)	0,015
ACID	0,52 \pm 0,08	(0,48-0,56)	0,63 \pm 0,16	(0,59-0,68)	0,11 (0,03-0,19)	0,006
ACII	0,55 \pm 0,10	(0,50-0,60)	0,63 \pm 0,14	(0,59-0,67)	0,07 (0,01-0,14)	0,015
Media	0,56 \pm 0,08	(0,51-0,60)	0,66 \pm 0,12	(0,63-0,69)	0,10 (0,04-0,15)	0,002

IC: intervalo de confianza; ACCD: arteria carótida común derecha; ACCI: arteria carótida común izquierda; ACID: arteria carótida interna derecha; ACII: arteria carótida interna izquierda; media: media individual de las 4 mediciones carotídeas.

(ACCD), la arteria carótida común izquierda (ACCI), la arteria carótida interna derecha (ACID), la arteria carótida interna izquierda (ACII) y la media de estas 4 medidas en cada sujeto, para ambos grupos, se exponen en la tabla 2.

Se encontró una diferencia en el valor medio del GIM de las 4 mediciones carotídeas de los individuos de ambos grupos de 0,1 mm ($p = 0,002$) (grupo no expuesto, 0,56 mm [IC del 95%, 0,51-0,60]; grupo expuesto, 0,66 mm [IC del 95%, 0,63-0,69]).

Se examinó la existencia de diferencias en el GIM carotídeo en relación con el número de factores de riesgo (de 0 a 3). Existen diferencias en el valor de dichos grosores según el número de factores de riesgo presentados, diferencias que oscilaron entre 0,32 y 0,17 mm en cada una de las mediciones evaluadas. La mayor de estas diferencias se encontró en la ACCD y la menor en la ACII, todas estadísticamente significativas ($p = 0,015$) (fig. 2).

Analizadas posteriormente las diferencias entre cada grupo, en el caso de las 2 arterias carótidas comunes y la media de las 4 mediciones, no existe diferencia significativa entre no tener factores de riesgo cardiovascular y tener uno de ellos, indepen-

dientemente del tipo de factor que sea. Tampoco se encontraron diferencias entre presentar 2 o 3 factores de riesgo cardiovascular. Sí que se hallaron diferencias significativas entre los individuos con 2 o 3 factores de riesgo y los sujetos con ninguno o 1 factor de riesgo ($p = 0,001$).

En lo que respecta a las mediciones del GIM de las arterias carótidas internas derecha e izquierda, a diferencia de las carótidas comunes, sólo se encontraron diferencias significativas entre los individuos con 3 factores de riesgo y el resto de sujetos, ya tuvieran 2, 1 o ninguno ($p = 0,04$).

Presencia y número de placas de ateroma

Su frecuencia, distribución, número, localización y características ecográficas se detallan en la tabla 3. Se encontraron un total de 28 placas de ateroma en 17 (23,3%) individuos. En ningún caso se localizaron más de 3 lesiones ateromatosas en los vasos carotídeos de un mismo individuo.

La ubicación más frecuente resultó ser el bulbo carotídeo derecho (BD), donde se encontraron un total de 12 (42,9%) lesiones, seguida del bulbo carotídeo izquierdo (BI), donde se detectaron un total de 9 (32,1%) lesiones.

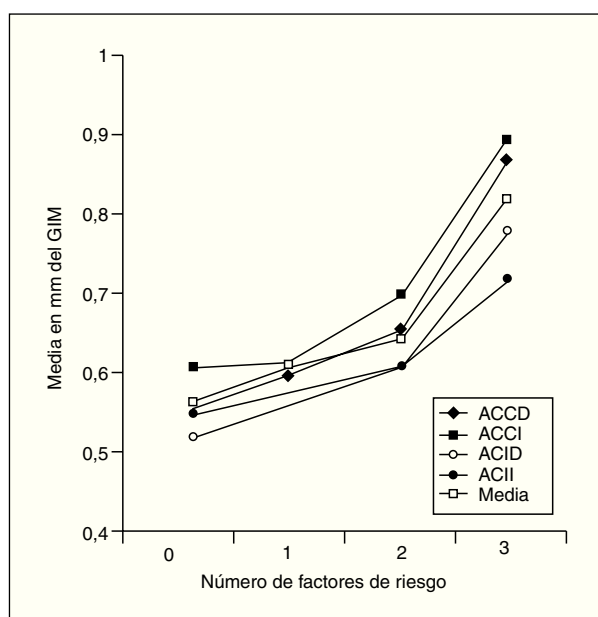


Figura 2. Grosor íntima-media (GIM). Factores de riesgo. ACCD: arteria carótida común derecha; ACCI: arteria carótida común izquierda; ACID: arteria carótida interna derecha; ACII: arteria carótida interna izquierda.

Cuando se compararon ambos grupos, se observó mayor número de placas de ateroma en el grupo expuesto (28,5% [16/56]) respecto al grupo no expuesto (5,8% [1/17]) (IC del 95% de la diferencia, 21,1-23,6%) ($p = 0,03$).

Analizamos la posible relación entre el número de factores de riesgo hallado en cada uno de los participantes del estudio y el hecho de encontrar placas de ateroma en los vasos carotídeos explorados. En este caso, encontramos que presentar o no placas de ateroma estuvo relacionado con el número

de factores de riesgo mostrado por los individuos de esta serie, y que esta relación es estadísticamente significativa (el 5,8% con 0 y 1 factor de riesgo; el 52,9% con 2, y el 32,3% con 3) ($\chi^2 = 18,95$; $p = 0,001$).

Discusión

Al examinar los factores de riesgo, nuestra muestra es similar y comparable a la reclutada en otros estudios^{1,10}. Dado que se trata de sujetos asintomáticos, la mayor parte de los individuos de este estudio presentan ninguno o un solo factor de riesgo cardiovascular, y es poco frecuente la existencia de múltiples factores.

Si consideramos a todos los sujetos incluidos en el ensayo, y como medida de control de calidad del procedimiento sonográfico realizado, la media del GIM carotídeo en nuestro estudio ha sido 0,6 mm, similar al encontrado por otros autores^{6,11}.

Dado que las mediciones varían en unas pocas décimas de milímetro de un sujeto a otro, creemos, al igual que Tang et al¹², que para que la fiabilidad de las mediciones sea máxima, es necesario que los estudios sean estandarizados y estén bien protocolizados, con procedimientos de control de calidad. A la hora de realizar una exploración ultrasonográfica de los vasos carotídeos para medir el GIM, es conveniente tener en cuenta que la insonación del haz de ultrasonidos debe ser perpendicular a la pared del vaso estudiado y que las mediciones se deben tomar en la pared arterial distal, también perpendicularmente a las interfases luz-íntima y media-adventicia. Las mediciones más fiables y reproducibles son las que se obtienen en el segmento distal de la arteria carótida común y en el proximal de la arteria carótida interna. Asimismo, es aconsejable realizar múltiples mediciones^{3,4,8}.

Al examinar la posible relación entre el GIM carotídeo y el riesgo de enfermedad cardiovascular, se encuentran diferencias significativas entre los sujetos con y sin factores de riesgo. Esta relación ha sido referida con anterioridad^{1,13,14} y parece apoyar la hipótesis de que el engrosamiento del GIM es un fenómeno anatomopatológico que precede a la formación de las lesiones ateromatosas, y que se relaciona con las fases iniciales de la arteriosclerosis. Según nuestros resultados, dicho fenómeno puede detectarse mediante ultrasonografía carotídea que diagnostica a pacientes con arteriosclerosis en fase presintomática ya desde la edad media de la vida.

En todos estos análisis, se han usado las 4 mediciones realizadas en los vasos carotídeos de forma individualizada, así como el valor resultante de la

Tabla 3. Placas de ateroma (28 placas en 17 individuos)

Número de placas (0/1/2/3)	76,7%/11%/9,6%/2,7%
Distribución	
Bulbo derecho	42,85%
Bulbo izquierdo	32,14%
ACID	17,85%
ACII	7,14%
Tamaño	
Longitud (media \pm DE)	6,54 \pm 2,29 mm
Altura máxima (media \pm DE)	2,02 \pm 0,85 mm
Ecogenicidad (E/H/M)	42,9%/32,1%/25%
Calcificación	28,57%

ACID: arteria carótida interna derecha; ACII: arteria carótida interna izquierda; DE: desviación estándar; E: ecogénica; H: hipoeoica; M: mixta.

media de éstas en cada sujeto. En todos los casos, los resultados obtenidos han sido similares, pero las diferencias son más manifiestas en las arterias carótidas comunes y, sobre todo, con la media de las 4 mediciones. Por ello, concluimos que los valores más útiles para estimar el riesgo cardiovascular son los tomados en los 4 vasos carotídeos de forma combinada (media de las 4 mediciones), lo que coincide con otros investigadores⁹.

En lo que respecta a las placas de ateroma, en la mayor parte de los individuos de nuestro estudio no se ha encontrado ninguna lesión ateromatosa. En los sujetos en los que sí se han detectado, aproximadamente la mitad presenta una única placa. Estos hallazgos son inferiores a los encontrados en individuos de mayor edad y en enfermos de arteriosclerosis^{1,15,16}, y similares a series con individuos de edad media¹⁷.

También se ha encontrado una relación entre el número de factores de riesgo detectado, el GIM y la existencia de placas de ateroma, de tal manera que, a mayor número de factores de riesgo presentados, mayor es la probabilidad de que se detecten lesiones ateromatosas en el estudio ultrasonográfico carotídeo. Esto justifica buscar placas de ateroma de forma detenida y repetida en el tiempo en los sujetos con presencia de factores de riesgo e incrementos del GIM.

La importancia de este trabajo radica en que muestra la utilidad de la ultrasonografía como método para el diagnóstico de pacientes jóvenes asintomáticos con factores de riesgo de enfermedad arteriosclerótica. La asociación encontrada en estudios previos con la presencia de placas de ateroma y episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular sintomática, permite adelantar la posibilidad de identificar los sujetos asintomáticos en riesgo de presentar un episodio cardiovascular futuro mediante la medición del GIM, y sobre todo para la estratificación del riesgo en pacientes con riesgo intermedio.

Esta hipótesis deberá confirmarse con ensayos clínicos controlados de largo seguimiento, con el análisis previo de las características y factores individuales que determinen el engrosamiento del GIM en sujetos de edad media y asintomáticos, establezcan el valor en milímetros a partir del que debe considerarse que existe un engrosamiento de dicho complejo, y demuestren que el GIM por sí solo constituye un marcador de riesgo cardiovascular. En tal caso, la determinación del GIM podría permitir un diagnóstico simple del riesgo de desarrollar ateromatosis, lo que no permiten determinar

los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Asimismo, puede analizarse la utilidad de medir el GIM tanto en sujetos jóvenes como adultos y de edad avanzada, como técnica para la evaluación de la arteriosclerosis en pacientes que reciben tratamiento con estatinas.

Bibliografía

1. Zambón D, Gilabert R, Ros E, Casals E, Sanllehy C, Rodríguez C, et al. Atherosclerosis carotídea evaluada por ecografía bidimensional en pacientes con hipercolesterolemia primaria. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:761-7.
2. Aminbakhsh A, Frohlich J, Mancini GB. Detection of early atherosclerosis with B mode carotid ultrasonography: assessment of a new quantitative approach. *Clin Invest Med*. 1999;22:265-74.
3. Polak JF. Carotid ultrasound. *Radiol Clin North Am*. 2001;39:569-89.
4. Sidhu PS, Desai SR. A simple and reproducible method of assessing intimal-medial thickness of the common carotid artery. *Br J Radiol*. 1997;70:85-9.
5. Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Ruelland I, Ducimetiere P. Differential association of common carotid intima-media thickness and carotid atherosclerotic plaques with parental history of premature death from coronary heart disease; the EVA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:366-71.
6. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto J, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:478-87.
7. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, Stamatiopoulos KS, Papaioannou TG, Kanakakis J, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2000;85:949-52.
8. Balbarini A, Buttitta F, Limbruno U, Petronio AS, Baglini R, Strata G, et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement and peripheral B-mode ultrasound scan in the clinical screening of patients with coronary artery disease. *Angiology*. 2000;51:269-79.
9. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke*. 1996;27:224-31.
10. Sidhu PS, Naoumova RP, Maher VMG, MacSweeney JE, Neuwirth CKY, Hollyer JS, et al. The extracranial carotid artery in familial hypercholesterolaemia: relationship of intimal-medial thickness and plaque morphology with plasma lipids and coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:61-7.
11. Sidhu PS, Allan PL. The extended role of carotid artery ultrasound. *Clinical Radiology*. 1997;52:643-53.
12. Tang R, Hennig M, Thomasson B, Scherz R, Ravinetto R, Catalini R, et al. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2000;18:197-201.
13. Denarie N, Garipey J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Salomon J, et al. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis*. 1999;148:297-302.
14. Lamont D, Parker L, White M, Unwin N, Bennett SM, Cohen M, et al. Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51: lifecourse study. *BMJ*. 2000;320:273-8.
15. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1992;23:1752-60.
16. Fernández Miranda C, Aranda JL, Paz M, Núñez V, Gómez González P, Díaz Rubio P, et al. Atherosclerosis subclínica de la arteria carótida en pacientes con enfermedad coronaria. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:441-5.
17. Salonen R, Seppanen K, Rauramma R, Salonen JT. Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in Eastern Finland. *Arteriosclerosis*. 1988;8:788-92.