

Protocolos de estudio

Protocolo para el estudio del espesor intima-media (EIM) y placas en las carótidas

Taller preparatorio 2012. Villa Giardino, Córdoba. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 8 de octubre de 2012

Aceptado después de revisión el

27 de octubre de 2012

Publicado Online el 7 de diciembre de 2012

El autor declara no tener conflictos de interés

Versión Online: www.fac.org.ar/revista

Director

Héctor Cegna (*Neuquén*)

Co-Director

Carlos E. Ciancaglini (*Córdoba*)

En representación del Comité de Enfermedades Vasculares Periféricas de la Federación Argentina de Cardiología (FAC) y la Asociación de Medicina y Biología Vasculares Argentina (A.M.B.V.A.)

Participantes del Taller

Aguirre Herrera Jorge (*Chubut*)

Aniceto Juan Alberto (*Córdoba*)

Becerra Sergio (*Santa Fe*)

Bordón Diego Rubén (*Santa Fe*)

Burgos Mario (*Neuquén*)

Cegna Héctor Mario (*Neuquén*)

Ciancaglini Carlos Enrique (*Córdoba*)

Córdoba Lucas Alejandro (*Tucumán*)

Delía Julio Alejandro (*La Pampa*)

Garbelino Ignacio Carlos (*Entre Ríos*)

Kupelian Andrés (*Chubut*)

López Rodolfo Rufino (*Neuquén*)

Luconi Daniela (*Mendoza*)

Mosso Gastón Federico (*Mendoza*)

Nayi José Alfredo (*Córdoba*)

Padrón Gustavo

Pascuzzi, Reynaldo Javier (*Chaco*)

Ponce Omar; Quiroga Christian Daniel (*Córdoba*)

Roy Orlando del Rosario (*San Juan*)

Vega Betina (*Córdoba*)

Villafañe Flavio (*Tucumán*)

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas (cardiovasculares [CV], diabetes, cáncer y respiratorias) causan más del 60% -35 millones- de todas las muertes, y más del 80% de estas muertes ocurren en países de ingresos bajos y medios¹.

La enfermedad aterosclerótica es la principal causa de enfermedad cardiovascular (ECV) y su creciente prevalencia en las últimas décadas predice que será la principal causa de morbi-mortalidad en este nuevo siglo, pronosticándose una próxima epidemia mundial de enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular cerebral²⁻³.

En USA, en el período 1980-2000, disminuyó la tasa de mortalidad por enfermedad arterial coronaria, descenso atribuible en un 47% a los importantes avances en el tratamiento farmacológico e intervencionista, y en un 44% a cambios en los factores de riesgo (FR)⁴. Esta disminución, atribuible en gran medida al mejor control de los FR, reafirma que los mayores esfuerzos deben focalizarse en la prevención primaria⁴. La población objeto de esta prevención primaria son aquellos sujetos con riesgo pero sin evidencia clínica de padecer ECV. Su manejo a largo plazo puede realizarse a través de implementar medidas en la población general o a estrategias individuales, adecuadas al riesgo basal de cada paciente. Se puede calcular el riesgo absoluto con el empleo de alguna de las tablas o *score* de riesgo ya conocidas: Framingham⁵, SCORE⁶, etc.). Estas tablas se construyeron utilizando los datos de grandes estudios epidemiológicos, a través del análisis estadístico de regresión múltiple y modelo de riesgo de Cox, lo que permitió establecer la relación existente entre distintos factores de riesgo y ECV⁷. No obstante el aporte de estas tablas a la categorización de riesgo de un paciente, algunos sujetos considerados de bajo o mediano riesgo por las tablas presentan en el seguimiento eventos cardiovasculares (CV); además de tener presente que las tablas de riesgo subestiman el riesgo CV a largo plazo^{7,8}.

De manera que estamos transitando un cambio de paradigma, del modelo tradicional de prevención primaria, donde buscamos identificar FR de aterosclerosis para su tratamiento, a un modelo en el que buscamos enfermedad aterosclerótica subclínica (AS), independientemente de los FR, e iniciamos tratamiento basados en la severidad de la AS y de los FR existentes^{9,10}.

Identificar AS nos permite precisar la estimación de riesgo, reclasificando a los pacientes con AS, como de alto riesgo⁹⁻¹¹. La detección de AS se puede realizar por distintos métodos, los más difundidos en la práctica diaria son: la puntuación del Score de Calcio coronario por tomografía axial computada multicorte y la medición del espesor íntimo medial (EIM) con la detección de placas en arterias carótidas por ecografía modo B^{9,10}. El objetivo de este protocolo es describir la metodología para el estudio por ultrasonido (US) del espesor íntimo-medial (EIM) y la detección y caracterización de placas.

DEFINICIONES

Los primeros estudios con US modo B en estudios caso control y de corte transversal cuantificaron fácilmente la asociación del EIM con FR y enfermedad arterial coronaria. Para establecer el papel de los FR en la progresión, así como el de las intervenciones para modificar la tasa de progresión, se requiere para su validación mayor nivel de reproducibilidad, con técnicas más exigentes, y el uso de protocolos estandarizados que incluyan definiciones claras de puntos anatómicos de interés, segmentos, placa, EIM, el control del ángulo de incidencia del transductor y la exploración circunferencial del vaso^{12,13}.

Puntos de referencia anatómica (Figura 1)

A. Punto de divergencia de las paredes de arteria carótida común

Lugar donde termina arteria carótida primitiva (ACP) y comienza la bifurcación (BIF) o seno carotídeo (A).

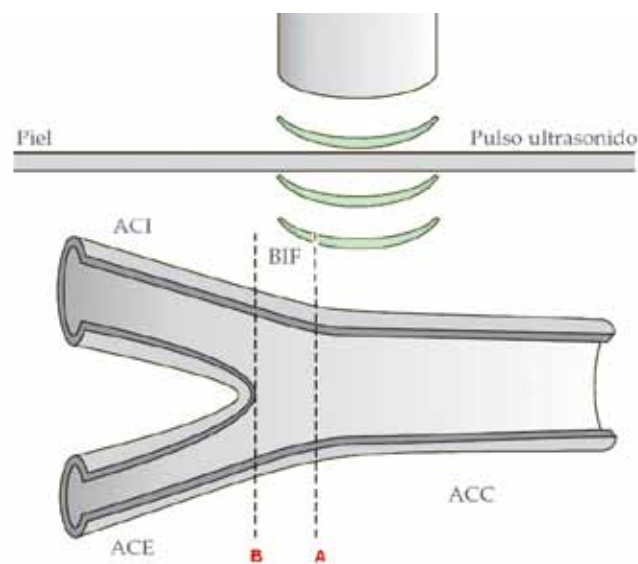


FIGURA 1. Puntos de referencia anatómica.

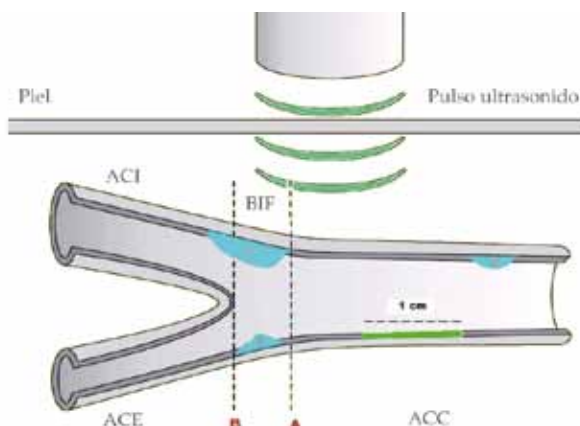


FIGURA 2. Definición de EIM (Espesor Íntimo Medio) y placa.

B. Punto del divisor de flujos

Lugar donde termina BIF y comienza la arteria carótida interna (ACI) y la arteria carótida externa (ACE) (B)¹².

Definición de segmentos carotídeos (Figura 1)

- **Bulbo:** es la primera porción, dilatada (bulbosa) de la ACI en el momento que deja la bifurcación.
- **Seno carotídeo:** es la porción terminal agrandada de la ACP, que da lugar a la bifurcación en ACI y ACE¹⁴.

Definición de EIM (Figura 2)

El EIM (Espesor Intima Medio) es un patrón de doble línea visualizado por eco tomografía en ambas paredes de ACP en una vista del eje largo. Constituido por dos líneas paralelas, borde anterior de dos límites anatómicos: la interfaz lumen-íntima y la interfaz media-adventicia¹⁵.

Definición de placa (Figura 2)

1. Es un engrosamiento >1.5mm, medido desde la interfaz lumen-íntima a la interfaz media-adventicia.
2. Es una estructura focal que invade la luz arterial por lo menos 0.5mm.
3. Es una estructura focal mayor al 50% del EIM adyacente^{11,15}.

INDICACIONES

- Para optimizar la estratificación de riesgo en pacientes en prevención primaria, que por tablas/score tengan riesgo intermedio (riesgo a 10 años 6-20%), recategorizando a estos pacientes con enfermedad aterosclerótica, en el subgrupo de alto riesgo^{10,11}.
- En pacientes con familiares en primer grado con historia de enfermedad cardiovascular prematura¹¹.
- En pacientes <60 años con un único factor de riesgo severamente comprometido¹¹.
- En mujeres <60 años con 2 o más factores de riesgo¹¹.

- Si el nivel de agresividad de la terapia preventiva es incierto¹¹.
- Si se requiere información adicional sobre la carga global de la enfermedad aterosclerótica o existe riesgo de eventos cardiovasculares futuros¹¹.

PREPARACIÓN PREVIA AL ESTUDIO

Posicionamiento del paciente

Se le explica al paciente la naturaleza no invasiva del estudio y se le pide que se acueste en la camilla en decúbito dorsal, sin almohada, con mentón elevado y ligera rotación de la cabeza hacia el lado contralateral al que se explora¹¹.

Equipamiento¹¹

- Ecógrafo con alta resolución en Modo B, que cuente con doppler pulsado, color, power angio; transductor lineal >7 Mhz con un pie al menos de 4cm.
- Archivo digital de fotogramas y videos.
- Tablas de referencia de EIM en percentil según sexo, edad, etnia.

Calibración del equipo¹¹

- Usar frecuencia fundamental (sin armónicas).
- Profundidad de exploración aproximadamente a 4cm.
- Modo bidimensional, con rango dinámico alto, zona focal única, *frame rate* = $0 > 25$ fr/s, preferentemente sin zoom, compensación de ganancia (60 dB) que permita adecuada visualización del signo de la doble línea en pared cercana y lejana de ACP, sin artefactos intraluminales.
- No utilizar imágenes Modo M.

PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN SUGERIDO

Método manual¹⁶

1^{er} Etapa

Evaluación global (Escaneo transverso Modo B)

- Con el transductor en el lado derecho del cuello, posición transversa, con el punto de referencia apuntando a la derecha del paciente, realizar un escaneo lento a lo largo de toda la arteria carótida derecha, desde ACP proximal hasta ACI post-bulbar, manteniendo el vaso en el centro de la imagen, para aprovechar resolución axial máxima del US en el campo medio.
- El objetivo es evaluar la anatomía global del vaso, el engrosamiento EIM, placas, tortuosidades, estenosis, disecciones, topografía de bifurcación de las carótidas, y secundariamente detectar alteraciones patológicas en estructuras adyacentes (adenopatías, nódulos o tumores tiroideos, etc.).

2^{da} Etapa

Velocimetría (Escaneo longitudinal Doppler)

- Con el transductor en el lado derecho del cuello, vista longitudinal, escanear la arteria carótida con doppler color, con especial énfasis en sitios con placas, para detectar estrechamientos de la luz, zonas de mosaico o aliasing, alternando con doppler pulsado para obtener registros espectrales en ACP (proximal, distal), BIF, ACI (bulbar y post-bulbar), más registros específicos en zonas con placas, buscando con un

mapeo minucioso de la(s) zona(s) de máxima velocidad, obteniendo también registros pre-lesión para calcular el cociente S/S.

- El objetivo es documentar a nivel de ACP, BIF, ACI, velocidades y morfología del doppler espectral en sectores normales y fundamentalmente en los sectores con placa(s), midiendo las velocidades máximas de pico sistólico (v.p.s.), velocidades máximas de fin de diástole (v.f.d.), v.p.s. pre-lesión, y cociente S/S. Además se deben detectar y evaluar los estrechamientos lumbinales con el power angio y el doppler color, como también turbulencias con el doppler color¹⁶.

3^{ra} Etapa

Placas (Escaneo modo B)

- Con el transductor en posición longitudinal, con el punto de referencia apuntando a los pies del paciente, realizar un escaneo lento a lo largo de toda la arteria carótida, evaluando las paredes cercana y lejana de ACP, BIF, ACI en busca de placas, realizando un escaneo circunferencial de las mismas (vistas anterior, lateral, posterior [A-L-P]) y volviendo al plano transverso cada vez que sea necesario.
- El objetivo es documentar, con fotos por ejemplo, la anatomía de las placas, ej. con fotos, estableciendo localización, morfología (espesor, largo, textura, ecogenicidad, superficie), rango de estenosis y anatomía en 3D.

4^{ta} Etapa

Medición EIM (Escaneo longitudinal modo B)

- Con el transductor en posición longitudinal, con marca apuntando hacia los pies, evaluar la pared lejana de ACP distal en su último centímetro, visualizando preferentemente el punto de divergencia de las paredes de la ACP (comienzo de BIF), realizando una exploración circunferencial para obtener el mayor EIM (ej. en presencia de asimetrías) obteniendo una imagen en la cual se visualice en forma óptima ambas paredes, cercana y lejana, con el signo típico de la doble línea, ajustando la ganancia para que no existan ecos intraluminales y el brillo sea similar en ambas paredes¹³.
- El objetivo es medir en la ACP distal, pared lejana, el EIM a lo largo de 1cm, realizando (en forma similar a lo efectuado en el protocolo del estudio ARIC¹⁷⁻¹⁹) múltiples mediciones manuales⁸⁻¹¹ separadas unas de otra por 1mm (documentando con fotos los hallazgos). Se debe registrar desde qué vista se obtuvo la imagen y repetir la medición desde otra vista longitudinal, que puede ser A, L o P (documentar con fotos), a fin de aumentar reproducibilidad, disminuir variabilidad y mejorar la estimación de la tasa de progresión del EIM (según el Estudio OPAL)¹³.
- Se pueden realizar mediciones semiautomáticas o automáticas, si se cuenta con ellas, porque son más rápidas, reproducibles, y con menor variabilidad (muy útil en operadores noveles)¹¹.

Repetir en la región lateral izquierdo del cuello, las cuatro etapas ya realizadas en la región lateral derecha del cuello.

CÁLCULOS FINALES

EIM

Cálculos, comparación con tablas de referencia y evaluación del riesgo CV

- Con las mediciones de EIM en la ACP, obtenidas en el lateral derecho del cuello, en más de una vista, se obtiene el valor promedio del EIM para cada vista y el valor máximo de la misma; luego se calcula el valor promedio de promedios y el valor máximo para el lateral derecho del cuello.
- Con las mediciones de EIM en la ACP, obtenidas en el lateral izquierdo del cuello, en más de una vista, se obtiene el valor promedio de EIM para cada vista y el valor máximo de la misma; luego se calcula el valor promedio de promedios y el valor máximo para el lateral izquierdo del cuello.
- Calcular por último los valores promedios de promedio bilateral, a partir de los valores promedios del lado derecho e izquierdo, al igual que el promedio de máximos bilateral y el valor máximo regional (valor único).
- Utilizar tablas de referencia que cuenten con valores de EIM en percentil por sexo, edad, etnia, de grandes estudios que tengan un protocolo similar al utilizado¹¹ (ARIC¹⁷⁻¹⁹, CHS^{20,21}, Bogalusa²², etc).
- Comparar el EIM promedio de promedios obtenido de ambas ACP, con el de la tabla que corresponda de acuerdo a raza y sexo del paciente, situándonos en los valores correspondientes a la edad cronológica del paciente y ver en qué percentil se ubica el valor promedio de promedios que obtuvimos¹¹.
- Si el valor del EIM promedio de promedios de ambas ACP es menor al percentil 25 el riesgo cardiovascular es muy bajo; no existe evidencia de si estos pacientes requieren una terapia preventiva de menor intensidad¹¹.
- Si el valor del EIM se encuentra entre el percentil 25 y 74 se considera normal y el riesgo cardiovascular es promedio¹¹.
- Si el valor del EIM es ≥ 75 se considera anormal y el riesgo cardiovascular se encuentra incrementado¹¹.
- El valor "ideal" del EIM promedio en ambas ACP para la edad, sexo y raza, es aquel que sea igual o menor al percentil 50²³.
- También se puede utilizar el concepto de "edad vascular" y comparar la misma con la edad cronológica, estableciendo la concordancia entre ambas; lo que ocurre cuando el valor del EIM obtenido, coincide con el "valor ideal" (percentil 50). Si el valor del EIM obtenido se encuentra por encima del valor ideal, la "edad vascular" del paciente es mayor a la cronológica²⁴. Es opinión de los autores que el término más apropiado sería el de "edad arterial".

PLACAS

Cálculos. Descripción de las placas

Describir localización y tamaño de las placas:

- Segmento en que se localiza (ACP, BIF, Bulbo).
- Cara en la que se ubica (ventral, dorsal, medial, lateral).
- Extensión cefalocaudal (las placas extensas, "largas", pueden abarcar más de un segmento (ejemplo: bifurcación y bulbo).
- Espesor máximo de placa (tiene implicancia pronóstica, BRHS²⁴, NOMAS²⁵).

Establecer la severidad, en rangos, de la estenosis de placas^{16,26}:

- No significativas (lesiones <50%).
- Moderadas (50-69%).
- Severas (70-89%).
- Sub-oclusivas o críticas (90-99%).
- Oclusiones (100%)¹⁶.

Describir la morfología de las placas (CHS)²⁰:

- Textura: homogénea o heterogénea.
- Ecogenicidad: (Es opinión de los autores que se debería hacer la comparación con el tejido fibrótico que constituye la parte fundamental de la estructura de la capa adventicia, la que puede ser evaluada sin problemas siempre). Hipoecoica (densidad inferior a la adventicia), isoecoica (similar a la misma), hiperecoica y/o calcificadas (con sombra acústica posterior).
- Superficie: Lisa, levemente irregular (variación de altura ≤ 0.4 mm), marcadamente irregular (variación de altura >0.4 mm), ulcerada (depresión >2 mm que se introduce en la media)^{20,21}.

EVALUACIÓN DEL RIESGO CV POR LA PRESENCIA DE PLACAS

- La presencia de placas (Guías SHAPE; Guías 2010 ACCF/AHA, Consenso de ASE, Consenso de Mannheim), indica riesgo cardiovascular aumentado por enfermedad aterosclerótica por lo que el paciente debe ser reclasificado como de alto riesgo^{9-11,15}.
- Según el estudio MDACS la presencia de una placa incrementa el riesgo relativo (RR) de infarto de miocardio 2.4 veces. Si la placa se asocia a una estenosis significativa el RR de IM asciende a 3.06 veces^{27,28}.
- Según el estudio NOMAS una placa >1.9 mm de espesor tiene un RR de eventos CV de 2.8^{25,28}.
- Según el estudio BRHS las placas de más de 2mm de espesor, con estenosis no significativas, <50%, tienen un riesgo del 3% de eventos CV / año; y si la placa es >2 mm de espesor se asocia entonces a una lesión significativa ($>50\%$ de estenosis) y el riesgo de eventos CV / año es del 7%²⁴.
- Según el estudio ACAS una placa asociada a una estenosis $>60\%$ tiene un riesgo de ACV homo lateral / año del 2.2%²⁹.
- Según el estudio CHS se considera a una **placa de alto riesgo** si tiene una superficie marcadamente irregular o ulcerada y/o estructura hipoeoica o heterogénea (en más del 50% del área de la placa). Cuando se encuentra más de un tipo de placa, la clasificación se basa en el tipo más severo de placa hallado^{20,21}.
- Opcionalmente se evalúa la **severidad de la ateromatosis** en las carótidas, basándose en la cantidad de segmentos que contienen placas (Estudio Rotterdam)³⁰. Se diseñó una escala 0-6 puntos, según los segmentos con placas, considerando 3 segmentos por lado -ACP, BIF, ACI-, con un total de 6 segmentos en ambas carótidas.
 - Normal = 0
 - Leve = 1 segmento.

- Moderada = 2 segmentos.
 - Severa = 3 o más segmentos (en este caso el RR de infarto de miocardio es de 1.83).
- El estudio Róterdam encontró que la asociación de un EIM severamente engrosado, más placas severas, incrementa el riesgo relativo de IAM 6 veces (más que la sumatoria del riesgo del EIM y de las placas en forma individual)³⁰ (Figura 3).

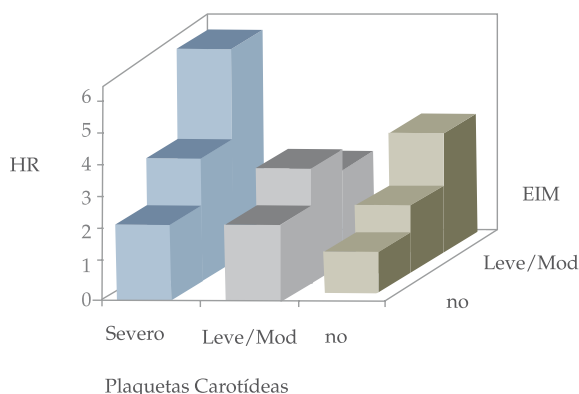


FIGURA 3.

Estudio Rotterdam (EIM+PLACAS). HR: razón de riesgo

BIBLIOGRAFÍA

1. Abegunde DO, Mathers CD, Adams T, et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet* **2007**; 370: 1929-1938.
2. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* **1998**; 97: 596-601.
3. Husten L. Global epidemic of cardiovascular disease predicted. *Lancet* **1998**; 352: 15-30.
4. Ford E, Ajani U, Croft J, et al. Explaining the Decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980 -2000. *N Engl J Med* **2007**; 356 (23): 2388-2398.
5. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* **1998**, 97: 1837-1847.
6. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* **2012**; 33 (13): 1635-1701.
7. Chain S, Lucardi H, Feldman G, Valberdi A. El espesor intima medio carotídeo un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación. *Rev Fed Arg Cardiol* **2005**; 34: 392-402.
8. Lauer MS. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk. *JAMA* **2007**; 297: 1376-1378.
9. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education Task Force report. *Am J Cardiol* **2006**; 98: 2H-15H.
10. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF / AHA. Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 56: e50-e103.
11. Stein JH, Korcarz C, Hurst T, et al. ASE Consensus Statement. 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.
12. Negi SI, Nambi V. The role of carotid intimal thickness and plaque imaging in risk stratification for coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep* **2012**; 14 (2):115-123.
13. Dogan S, Plantinga Y, Evans GW, et al. OPAL investigators. Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness: a post-hoc analysis of the OPAL study. *Curr Med Res Opin* **2009**; 25 (1):109-122.
14. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, et al: Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation* **1995**; 91 (2) 566-579
15. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). An Update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* **2007**; 23: 75-80.
16. Ciancaglini C, D'Ovidio A. Protocolo para el estudio de la carótida interna extracranial con eco Doppler color. *Rev Fed Arg Cardiol* **2013**; 42 (1): en prensa.
17. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* **2000**; 151 (5): 478-487.
18. Chambless LE, Heiss G, Folsom 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 (6): 483-94.
19. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* **1993**; 24: 1297-1304.
20. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-Reactive Protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* **2007**; 116: 32-38.
21. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* **1999**; 340 (1): 14-22.
22. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome. The Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* **2005**; 46: 457-63.
23. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, et al. Vascular Age: Integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol* **2004**; 27 (7): 388-392.
24. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. *Stroke* **1999**; 30 (4): 841-850.
25. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, et al. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: The Northern Manhattan Study. *Neurology* **2008**; 70 (14): 1200-1207.
26. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: Gray-scale and Doppler US diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* **2003**; 229: 340-346.
27. Rosvall M, Janzon I, Berglund G, et al. Malmö Diet and Cancer Study (MDCS). Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* **2005**; 257: 430-437.
28. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* **2007**; 115: 459-467.
29. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* **1995**; 273: 1421-1428.
30. van der Meer I, Bots ML, Hofman A, et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* **2004**; 109: 1089-1094.