

# آیا ضخامت انتیما-مدیا در محل کاروتید مشترک فاکتور پیشگویی کننده مستقلی از بیماریهای عروق کرونر است؟

دکتر معصومه صادقی<sup>۱</sup>، دکتر حمیدرضا روح افزا

## چکیده مقاله

**مقدمه.** اندازه‌گیری غیرتهاجمی ضخامت انتیما-مدیا در عروق کاروتید امروزه بعنوان مارکر آترواسکلروز مورد توجه قرار گرفته است و می‌تواند پیشگویی کننده حوادث عروقی قلبی باشد. مطالعه موجود به ارتباط بین ضخامت انتیما-مدیای کاروتید مشترک و بیماری عروق کرونر می‌پردازد.

**مواد و روشها.** این مطالعه یک پژوهش توصیفی، تحلیلی و مقطعی است که بر روی ۳۰۰ نفر افراد مراجعه کننده به مرکز تحقیقات قلب و عروق انجام شد. از تمامی این افراد پس از گرفتن شرح حال و انجام معاینات کلینیکی و ثبت قد و وزن، آزمایشهای قندخون ناشتا و لیپید پروفایل انجام شد. افراد بر اساس ابتلا به بیماری عروق کرونر به دو گروه تقسیم شدند. دو گروه بر اساس فاکتورهای خطر بیماری عروق کرونر تا حد ممکن match شدند، سپس حداکثر ضخامت انتیما-مدیای کاروتید مشترک توسط اولتراسونوگرافی B-Mode در کلیه افراد مورد مطالعه، اندازه‌گیری شد و در صورت وجود پلاک از مطالعه کنار گذاشته شدند. اطلاعات پس از جمع‌آوری تحت نرم‌افزار SPSS-10 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**نتایج.** میانگین سنی افراد ۵۰/۷۲ سال و ۶۵٪ مرد و ۳۵٪ زن که به دو گروه تقسیم شدند. ۱۳۰ نفر (۴۳٪) در گروه مبتلا به Coronary Artery Disease (CAD) و ۱۷۰ نفر (۵۶٪) در گروه non CAD قرار گرفتند. دو گروه از نظر فاکتورهای خطری مثل سن، کلسترول توتال، مصرف سیگار، Body Mass Index، فشارخون بالا، HDL-C و LDL-C اختلاف معنی‌دار آماری نداشتند. ضخامت انتیما-مدیای کاروتید مشترک در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد در گروه CAD، ضخامت انتیما-مدیا ۰/۸ میلی‌متر بیش از گروه non CAD است که از لحاظ آماری معنادار بوده است.

**بحث.** مطالعات مختلف ارتباط متفاوتی بین ضخامت انتیما-مدیای کاروتید و بیماری عروق کرونر و مغز نشان می‌دهد. بر اساس نتایج این مطالعه و از آنجائی که اندازه‌گیری انتیما-مدیای کاروتید توسط اولتراسونوگرافی روشی ساده و بی‌خطر است، می‌توان ضخامت انتیما-مدیای کاروتید مشترک را بعنوان فاکتور پیشگویی کننده آترواسکلروز عروق کرونر در نظر گرفت.

● واژه‌های کلیدی: انتیما-مدیا، کاروتید، بیماری عروق کرونر، اولتراسونوگرافی.

## مقدمه

امروزه توجه زیادی به ضخامت کاروتید بعنوان مارکر بیماریهای آترواسکلروتیک و ارزیابی کننده کارایی درمان آترواسکلروز معطوف شده است (۱). تکنیکهای بررسی غیرتهاجمی مانند اولتراسونوگرافی B-Mode می‌تواند مستقیماً ضخامت انتیما-مدیای Intima Media Thickness (IMT) کاروتید را ارزیابی کند که با ضخامت انتیما-مدیای هیستولوژیک مطابقت دارد (۲ و ۳). افزایش IMT در عروق کاروتید نشان دهنده افزایش ضخامت ژنرالیزه انتیما-مدیا و یا تغییرات آترواسکلروتیک موضعی (پلاک) است که افزایش ضخامت ژنرالیزه احتمالاً مربوط به پدیده aging است (۴ و ۵).

میزان افزایش IMT در مطالعات مختلف در افراد نرمال mm/year ۰/۰۱ و در بیماران قلبی شناخته شده mm/year ۰/۰۶-۰/۰۳ است (۶). بطوریکه افزایش IMT را می‌توان بعنوان مارکری از آترواسکلروز ژنرالیزه به حساب آورد، که نتیجتاً آترواسکلروز کرونر را تداعی می‌کند (۷ و ۸). از طرفی IMT با عوامل خطر بیماری عروق کرونر مانند سن، مصرف سیگار، افزایش فشارخون و LDL کلسترول ارتباط دارد (۹-۱۱). در چند مطالعه که اخیراً انجام شده است اثرات مفید درمانهای کاهشدهنده کلسترول باعث کاهش IMT نیز گردیده است (۱۲-۱۵).

به طور کلی این مطالعات ارزش IMT را بعنوان مارکر آترواسکلروز بالا می‌داند. مطالعاتی نیز در مورد ارتباط بین بیماریهای عروق کرونر و متغیرهای اولتراسونوگرافیک منتشر گردیده است، بطوریکه نظرات متفاوتی در مورد ارتباط IMT کاروتید و بیماریهای عروق کرونر را نشان می‌دهد (۲۰-۱۶).

در مطالعه‌ای که روی ناحیه اکستراکراتیال کاروتید ۲۸۰ نفر انجام شد، مشخص گردید که هر چه سطح عوامل خطر بیماری قلبی بالاتر باشد آترواسکلروز کاروتید پیشرفت بیشتری نشان می‌دهد (۲۱). اگرچه در مطالعات دیگر چه به شکل کارآزمایی بالینی و چه مطالعات مشاهده‌ای ارتباط دقیقی بین IMT کاروتید و بیماری عروق کرونر پیدا نشده است (۲۲ و ۲۳). اندازه‌گیری غیرتهاجمی IMT توسط سونوگرافی جهت بیماریابی می‌تواند بسیار ارزشمند باشد و از آنجا که بیماران آترواسکلروتیک عروق کرونر برای چند دهه بدون علامت باقی می‌مانند و ممکن است اولین تظاهر بیماری در

این افراد شدید و یا حتی کشنده باشد پیشگیری اولین آترواسکلروز و جلوگیری از پیشرفت آن هدف مهمی در علم پزشکی می باشد (۲۴).  
 با توجه به افزایش شیوع بیماریهای عروقی قلب در جامعه و از آنجائی که با روشهای ساده‌ای مانند اندازه‌گیری IMT ممکن است بتوان آترواسکلروز را در اولین مراحل تشخیص داد و از وقایع کشنده پیشگیری نمود، این مطالعه در جهت تعیین ارزش IMT کاروتید در Coronary Artery Disease (CAD) طراحی شد. بدین ترتیب که هدف این مطالعه ارزیابی آترواسکلروز عروق کرونر و اندازه‌گیری IMT در کاروتید مشترک و بررسی ارتباط بین این دو است.

این افراد شدید و یا حتی کشنده باشد پیشگیری اولین آترواسکلروز و جلوگیری از پیشرفت آن هدف مهمی در علم پزشکی می باشد (۲۴).  
 با توجه به افزایش شیوع بیماریهای عروقی قلب در جامعه و از آنجائی که با روشهای ساده‌ای مانند اندازه‌گیری IMT ممکن است بتوان آترواسکلروز را در اولین مراحل تشخیص داد و از وقایع کشنده پیشگیری نمود، این مطالعه در جهت تعیین ارزش IMT کاروتید در Coronary Artery Disease (CAD) طراحی شد. بدین ترتیب که هدف این مطالعه ارزیابی آترواسکلروز عروق کرونر و اندازه‌گیری IMT در کاروتید مشترک و بررسی ارتباط بین این دو است.

### نتایج

۳۰۰ نفر داوطلبین ورود به مطالعه در دو گروه قرار گرفتند. ۱۳۰ نفر از بیماران در گروه CAD که ۷۸ نفر دچار انفارکتوس میوکارد شده بودند (۶۰٪) و ۵۲ نفر آنژیوگرافی کرونر مثبت داشتند و یا تحت عمل بای‌پاس عروق کرونر و آنژیوپلاستی قرار گرفتند (۴۰٪)؛ گروه دوم شامل ۱۷۰ نفر افراد non CAD بودند.

در گروه CAD تعداد آقایان ۸۲ نفر (۶۳٪) و تعداد خانمها ۴۸ نفر (۳۷٪) بود و در گروه non CAD تعداد آقایان ۱۱۱ نفر (۶۵٪) و تعداد خانمها ۵۹ نفر (۳۵٪) بوده است. سن این افراد بین ۳۸ تا ۶۵ سال بوده است. انجام مطالعات اولتراسونوگرافیک در این افراد و محاسبه IMT، نتایج حاصله در دو گروه در جدول شماره ۲ بیان گردیده است. بطوریکه افراد گروه CAD به نسبت افراد گروه non CAD افزایش در ضخامت انتیما-مدیای کاروتید مشترک داشتند و این افزایش از نظر آماری معنی‌دار بوده است. (P<۰/۰۵). ضمناً odd ratio محاسبه شده در این مقایسه نیز ۲/۰۲ بوده است (CI:۹۵=۱/۸-۴/۶).

جدول ۱. مقایسه میانگین و انحراف معیار فاکتورهای خطر در دو گروه با و بدون CAD

| پارامتر                  | CAD(n:۱۳۰) | non CAD(n:۱۷۰) | P value* |
|--------------------------|------------|----------------|----------|
| سن(سال)                  | ۵۱/۸±۸/۷   | ۴۹/۹±۸/۵       | ۰/۴۷۹    |
| هیپرتانسیون(%)           | ۲۹(۲۲٪)    | ۳۴(۲۰٪)        | ۰/۲۴۱    |
| دیابت(%)                 | ۵۲(۴۰٪)    | ۵۱(۳۰٪)        | ۰/۰۰۱    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | ۲۶/۱۲±۲/۲۵ | ۲۴/۸۱±۲/۲۱     | ۰/۲۷۱    |
| FBS (mg/dl)              | ۱۲۵/۵±۳۲/۶ | ۱۱۰/۳±۴۱/۲     | ۰/۰۰۱    |
| کلسترول توتال (mg/dl)    | ۲۰۶/۳±۴۲/۶ | ۱۹۸/۴±۵۷/۱     | ۰/۱۱۲    |
| LDL-C (mg/dl)            | ۱۲۸/۲±۳۹/۱ | ۱۲۳/۲±۴۳/۱     | ۰/۱۰۲    |
| HDL-C (mg/dl)            | ۴۰/۷±۸/۶   | ۴۲/۸±۹/۱       | ۰/۰۹۸    |
| تری‌گلیسیرید (mg/dl)     | ۲۶۰/۱±۸۹/۲ | ۲۴۶/۶±۷۵/۱     | ۰/۰۰۱    |
| سیگار (%)                | ۳۱(۲۴٪)    | ۳۴(۲۰٪)        | ۰/۴۷۱    |

\* P کمتر از ۰/۰۵ ارزشمند است.

### مواد و روشها

مطالعه حاضر توصیفی، تحلیلی و مقطعی می‌باشد که تعداد ۳۰۰ نفر از بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان انتخاب و پس از توضیح کامل راجع به مطالعه و پر کردن فرم رضایت‌نامه توسط آنها وارد مطالعه شدند. در ابتدا از تمامی بیماران معاینات کلینیکی شامل اندازه‌گیری فشارخون به روش استاندارد، معاینه قلبی عروقی، اندازه‌گیری قد و وزن انجام شد، سپس از کلیه افراد مورد مطالعه آزمایشات بیوشیمی شامل FBS، کلسترول توتال، تری‌گلیسرید، High Density Cholesterol(HDL-C) Lipoprotein، Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) بعمل آمد و افراد به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول افراد «دارای بیماری عروق کرونر» (Coronary Artery Disease) CAD و گروه دوم افراد «بدون بیماری عروق کرونر» (non CAD) بودند.

بیماری عروق کرونر (CAD) بر اساس تعریف، بیمارانی بودند که یا انفارکتوس حاد میوکارد ظرف ۶ ماهه اخیر داشتند و یا آنژیوگرافی مثبت عروق کرونر داشتند (حداقل یک رگ کرونر تنگی بیش از ۷۵٪ داشته باشد) و یا تحت عمل بای‌پاس (CABG) و یا آنژیوپلاستی عروق کرونر قرار گرفته بودند. افرادی که از نظر کلینیکی علائمی از درگیری کرونر نشان نمی‌دادند، در الکتروکاردیوگرام و تست ورزش علائمی دال بر ایسکمی نداشتند و یا آنژیوگرافی نرمال داشتند، در گروه non CAD وارد شدند.

از تمامی افراد مورد مطالعه در وضعیت درازکش و در وضعیت extension گردن در جایی که عروق کاروتید سطحی هستند، اولتراسونوگرافی کاروتید با دستگاه wing med و پروب ۷/۵ مگاهرتز، توسط یک نفر متخصص قلب و عروق بعمل آمد. در ابتدا مقطع عرضی کاروتید مشترک دو طرف توسط تصاویر real time از پایین گردن تا زاویه فک مورد بررسی قرار گرفت و افرادی که پلاک و یا Lesion برجسته داشتند از مطالعه خارج و مابقی افرادی که پلاک واضح نداشتند وارد مطالعه شدند. سپس این افراد با سونوگرافی داپلکس و استفاده از تصاویر B Mode شرایین کاروتید دو طرف به صورت طولی مورد مطالعه قرار گرفته، IMT (فاصله بین لبه سطح تماس انتیما با لومن تا محل تماس مدیا-ادوانتیس است) در ۴ نقطه متفاوت از کاروتید مشترک دو طرف اندازه‌گیری شد و ماکزیمم

جدول ۲. بررسی ارتباط بین IMT کاروتید مشترک در افراد با و بدون CAD

|           | non CAD                | CAD                   | تعداد کل (%) |
|-----------|------------------------|-----------------------|--------------|
| IMT ≤ ۰/۸ | ۱۲۴ (٪۷۱) <sup>+</sup> | ۴۹ (٪۲۹)              | (٪۱۰۰)       |
| IMT > ۰/۸ | ۴۶ (٪۲۶)               | ۸۱ (٪۶۴) <sup>+</sup> | (٪۱۰۰)       |

## بحث

با توجه به شیوع بالای بیماری عروق کرونر و مرگ و میر و عوارض زیاد آن، تلاشهای زیادی جهت یافتن روشهایی مؤثر در پیشگیری اولیه بیماری قلبی انجام شده است. یکی از روشهایی که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است اولتراسونوگرافی کاروتید می باشد. اولتراسونوگرافی روش دقیق و مطمئن و غیرتهاجمی بررسی IMT در عروق سطحی است.

مهمترین یافته این مطالعه ارتباط IMT عروق کاروتید مشترک و آترواسکلروز عروق کرونر است.

این نکته حائز اهمیت است که تفاوت IMT عروق کاروتید در هر دو گروه بعد از حداکثر همسان سازی آنها از نظر فاکتورهای خطر، کاملاً مشخص و معنی دار بود. به عبارت دیگر در بیمارانی که در گروه CAD قرار دارند افزایش IMT عروق کاروتید در حدی است که می توان به عنوان یک فاکتور پیش بینی کننده از آن استفاده نمود. چنین یافته هایی در مطالعات دیگری نیز وجود دارد. بررسی IMT و تعیین پلاکهای محیطی می تواند در غربالگری بیماران با CAD مفید باشد (۲۶). در مطالعه Rotterdam که ۴ سال ۸۰۰۰ بیمار را پیگیری کرد مشخص شد بیمارانی که IMT بالاتری داشتند شانس استروک و انفارکتوس میوکارد بیشتری داشتند (۲۷). مطالعه Bots نشان داد که با افزایش IMT خطر مطلق ۱۰ ساله بیماری کرونر از ۱۳٪ به ۲۳/۴٪ افزایش یافت، در حالیکه خطر مرگ و میر در همین مدت از ۱۵٪ به ۴۶٪ افزایش داشت (۲۸). Hodis در مطالعه خود عنوان کرد که به ازای هر ۰/۰۳ افزایش در IMT عروق کاروتید خطر نسبی سکت قلبی غیرکشنده و مرگ ۲/۲ برابر می شود و برای حوادث حاد عروق کرونر ۳/۱ برابر است که این پیش بینی صرف نظر از وضعیت موجود لیپیدها و دیگر فاکتورهای خطر عروق کرونر است (۲۹). John R Crouse در سال ۱۹۹۵ روی ۲۷۰ بیمار کرونری، مطالعه ای جهت ارتباط شدت آترواسکلروز و افزایش IMT مناطق مختلف کاروتید انجام داد. مشخص نمود نمره میانگین IMT در کاروتید مشترک منهای IMT در محل بولب کاروتید با درگیری عروق کرونر ارتباط داشت. اما مطالعه موجود ارتباط قوی بین IMT

در کاروتید مشترک و آترواسکلروز کرونر نشان داد (۳۰). Alberto Bulbarini در ۱۰۰ بیمار با CAD، IMT کاروتید مشترک را اندازه گیری کرد و مشخص نمود که بین درگیری عروق کرونر و افزایش IMT کاروتید مشترک ارتباط وجود دارد و علاوه بر تعداد عروق درگیر کرونر و درگیری کاروتید نیز ارتباط وجود دارد (۳۱).

در مطالعات دیگر اینگونه عنوان شد که IMT در کاروتید مشترک در افراد با فشارخون بالا، بیشتر از افراد با فشارخون نرمال است (۳۳ و ۳۲). در پژوهش دیگری که توسط Jadhav و همکارانش انجام شد، مشخص گردید که بین درگیری عروق کرونر و IMT ارتباط معنی دار وجود دارد، مضاف به اینکه در زیر گروه افراد با فشارخون بالا این ارتباط قوی تر است (۲۵). اما در مطالعه حاضر با توجه به همسان سازی افراد بر حسب فاکتورهای خطر مثل فشارخون بالا این نتیجه گیری امکان پذیر نبود.

طبق مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۷ انجام شد و ارتباط بین شدت تنگی کرونر و درگیری IMT کاروتید بررسی شد، بین شدت درگیری عروق کرونر و IMT عروق کاروتید داخلی و بولب ارتباط معنی داری موجود بود، اما این ارتباط در کاروتید مشترک وجود نداشت (۳۴). لازم به ذکر است که در مطالعه مذکور ارتباط بین شدت درگیری کرونر و IMT کاروتید بررسی شده بود، اما در مطالعه حاضر تمامی بیماران تحت آنژیوگرافی عروق کرونر قرار نگرفته بودند و بررسی این ارتباطات امکان پذیر نبود. R. Adams Mark مقاله ای منتشر کرد و نتیجه گیری کرد که بین IMT کاروتید و شدت CAD ارتباط وجود دارد، اما این ارتباط ضعیف گزارش شد. این مطالعه از آنجایی که فقط در افراد با سن بالای ۶۵ سال انجام شد می توان ارتباط ضعیف را به سن بالای افراد و فرآیند آترواسکلروز ژنرالیزه نسبت داد (۳۵). در مطالعه ای در سال ۲۰۰۱ مشخص شد که در افراد نرمال IMT کاروتید ارتباط قوی با فاکتورهای خطر مانند BMI، فشارخون سیستولی، فعالیت فیزیکی، لیپیدها دارد (۳۶). در مطالعه کنونی از آنجایی که دو گروه مورد مطالعه از نظر این فاکتورهای خطر Adjust شده بودند، اختلاف IMT کاروتید در دو گروه را نمی توان به داشتن فاکتورهای خطر متفاوت نسبت داد.

با توجه به نتیجه ای که از مطالعه حاضر حاصل گردید، اندازه گیری IMT عروق کاروتید مشترک روشی مطمئن و غیرتهاجمی و ساده است که می تواند بعنوان مارکری جهت پیش بینی حوادث عروق کرونر بکار رود و با توجه به بررسی آن، وجود ضایعات آترواسکلروتیک عروق کرونر را حدس زد و بنابراین در بیماریابی و پیشگیری از آن بهره جست.

## مراجع

- Bluth EI. Evaluation and characterization of carotid plaque. Semin ultrasound CT MR. 1997; 18: 57-65.
- Murthy SV, Vekratramana K. Extra cerebral carotid atherosclerosis Doppler evaluation. Indian J Radiol Imag. 1998; 8: 19-25.
- Jadhav UM. Non-invasive early prediction of atherosclerosis by carotid intima-media thickness. Asian J Clin Cardiol. 2001; 4: 24-28.

- 4- Ando F, Takekuma K, Niino N, Shimokata H. Ultrasonic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT)-influence of local plaque on the relationship between IMT and age. *J Epidemiol.* 2000; 10: S10-S17.
- 5- Homma S, Hirose N, Ishida H, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging young adults to centenarians. *Stroke.* 2001; 32: 830-835.
- 6- Mohan V, Premlatha G, Ravikumar R. Intima-media thickness of the carotid arteries-an excellent measurement of atherosclerosis. *Asian J Diabetol.* 1999; 1: 43-46.
- 7- Wikstrand J, Wiklund O. *Frontiers in cardiovascular science: quantitative measurements of atherosclerosis manifestations in humans. Arterioscler Thromb.* 1992; 12: 114-119.
- 8- Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as and indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med.* 1994; 236: 567-573.
- 9- Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C, for the ARIC Investigators. 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.
- 10- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ, on behalf of the CHS Collaborative Group. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1992; 23: 1760.
- 11- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 1245-1249.
- 12- Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two-and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation.* 1993; 88: 20-28.
- 13- Crouse JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid arteries (PLAC-II). *AM J Cardiol.* 1995; 75: 455-459.
- 14- Furberg CD, Adams HP, Appelgate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfied J, Riley WA, Young B. Effects of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events, *Circulation.* 1994; 90: 1679-1687.
- 15- Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Intima-media thickness after cholesterol lowering in familial hypercholesterolemia: a three-year ultrasound study of common carotid and femoral arteries. *Atherosclerosis.* 1995; 117: 225-236.
- 16- Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 1786-1794.
- 17- Craven TE, Ryn JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR, Thompson CJ, Heiss G, Crouse JR. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. *Circulation.* 1990; 82: 1230-1242.
- 18- Blankenhorn DH, Hodis HN. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 177-192.
- 19- Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolades AN. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1994; 15: 781-785.
- 20- Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey BP, Feedman SB, Celerajer DS. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation.* 1995; 92: 2127-2134.
- 21- Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis.* 1990; 81: 33-40.
- 22- Adams MR, Nakagomi A, Keech A, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation.* 1995; 92: 2127-2134.
- 23- Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. *Circulation.* 1990; 82: 1230-1242.
- 24- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Stanely PA. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinic coronary events. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 262-269.

- 25- Uday M Jadhav, NN Hadam. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2001; 53: 458-462.
- 26- 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: 269-279.
- 27- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997; 96: 1432-1437.
- 28- Bots ML, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Grobbee DE. Cross sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions. *J Intern Med.* 1999; 245: 269-276.
- 29- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 262-269.
- 30- John R. Crouse, Timotly E, et al. Association of coronary disease with segment-specific intima-media thickness of extracranial carotid artery. *Circulation.* 1995; 92: 1141-1147.
- 31- Bulbarini A, Buttitta F, 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: 269-276.
- 32- Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, Baldari D, Baldari G, Campses VM. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens.* 1995; 9: 827-833.
- 33- Casiglia E, Palatini P, Da Ros S, Pagliara N, Putao M, Dorigatti F, Pauletto P. Effect of blood pressure and physical activity on carotid artery intima-media thickness in stage 1 hypertensives and controls. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 1256-1262.
- 34- Hulthe J, Wikstrand J, Emnuelssen K. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke.* 1997; 28: 1189-1194.
- 35- Adams MR, et al. Carotid intima media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation.* 1995; 92:2127-2134.
- 36- Hurmitz Eller N, Netterstrom B. The intima media thickness and coronary risk factors. *Int Angiol.* 2001; 20: 118-125.