

「Bモード頸動脈エコー法により、新しい計測ソフト、IntimaScopeを用いて行ったIntima-Media Thickness測定法の評価」

柳瀬敏彦(1)、那須繁(1)、向田嘉宏(2)、清水豊(2)、西原哲(2)、岡部泰二郎(1)、野村政壽(1)、井口登興志(1)、名和田新(1)

(1)九州大学医学部大学院医学研究科・病態情報内科学(旧第三内科)

(2)株式会社島津製作所・医用機器事業部・超音波G

アテローム性動脈硬化症、CHDの指標である頸動脈Intima-Media Thickness(IMT)は従来から、Bモード頸動脈エコー画像から目視などで測られていた。しかしながらこの方法では精度、再現性の観点から血管径方向の精度で0.1mm以下を得ることは難しい。そこで新しく開発されたソフトウェア、IntimaScope(インティマスコープ、メディアクロス社)を用いることでB-mode頸動脈エコー法を評価した。これらのソフトはIMT計測の径方向精度を従来の10倍、0.01mmまで上げる事ができる。コンピューターを使って測った総平均IMT、3点平均IMTの大きさは、従来の同じIMT値をマニュアル目視で行った場合と比べ測定者内変動、測定者間変動を変動係数(CV)で観てより小さく出来ることが判った。無症候性の被験者427名(男性243名、女性184名、23-73歳)で行われた。427名の総平均IMT値、3点平均IMT値がマニュアル目視測定値と比較され、SD、CVがより小さくなることが示された。男性、女性共に多変量回帰によって総平均IMT値とLDL-C、年齢との間で有意な関与が示唆された。単一回帰により全被験者の総平均IMT値は大部分のリスク要因とリスク評価スコア、フラミンガムスコアあるいはProspective Cardiovascular Munster study(PROCAM)リスクスコアに対しても最も高い相関係数を示した。これらの結果からコンピューターを使った総平均IMT値は他のコンピューターを使った方法による3点IMT平均値やマニュアル目視計測に比べより優れていた。この新しいIntimaScopeソフトウェアを使って求めた頸動脈総平均IMT値は従来の方法で求めたIMT値に比べより高精度で再現性の良いアテローム性動脈硬化性指標を提供するであろう。

Bモード頸動脈エコー法によって求められたIntima-Media Thickness(IMT)は解剖学的な内膜中膜複合体厚を捕らえている(1,2)。頸動脈アテロームの広がりやCHDの発症と結びつきが強く、アテローム硬化症の初期段階でもある(3-10)。頸動脈IMTは今日便利で非侵襲的な評価法になっている。しかし従来から行われていたノギスなどを使った目視によるマニュアル計測では、測定者が多数であったり、あるいは同一測定者内でも再現性維持するのは難しいとされていた。そのため血管径方向での計測精度は最小でも0.1mmが限界であった(11)。これは精度と再現性の観点をよりいっそう難しくしている。

これらの正確性と再現性の問題点を解決するため新しいエコー診断装置(SDU-2200、島津)に新規のIMT計測ソフト(IntimaScope、メディアクロス株式会社)が組み込まれた。このエコーでは内膜と外膜のエッジ位置をエラーを排除しながら滑らかに推定しながら求めることができる。また頸動脈IMTの位置を2cmの範囲を例に取れば約250ポイントの数の検出位置を0.01mmの精度で総平均値として求める事ができる。

この論文で報告したいのは、アテローム性硬化症を評価する上でのコンピューター自動計測システムの有用性である。そこで広範囲な無症候な被験者427名を対象に同様のマニュアル方法と比較した。加えて、CADに対する頸動脈IMTとリスク評価スコアの関係、さらに多種のアテローム関与要因を一緒に調べた。

対象者と方法

コンピューターによる IMT 自動計測と従来の目視によるマニュアル IMT 計測を比較するため

測定者間誤差変動を

測定者 10 人で 3 被験者 (35,37,38 才の男性) の IMT を測って行われた。

また測定者内変動を調べるため

ボランティア 11 名 (33 才から 48 才の男性 9 人、25 才、35 才の女性 2 名) を対象に、それぞれ 10 回毎の繰り返し測定が行われた。

対象者のグループは 427 名 (男性 243 名、23-73 才、平均 48 ± 9 才；

女性 184 名、25-73 才、平均 46 ± 8 才)、

人間ドックセンターウエルネス (福岡) を訪れた日一般健診者を対象にした。対象者のプロフィールは Table1 にまとめられた。評価には

BMI, 体脂肪比、血清検査、ECG, 胸部心拍、血漿検査、頸動脈エコーを含んでいる。

問診により喫煙指数 (一日のたばこの本数)、家族の MI 既往も調べられた。全ての検査は通常検診の一部として行われ、被験者の同意を得て行われた。

血液検査は 8:30AM の空腹時に採取された。

TC, TG, HDL, HDL-C, FBS, HbA1c, UA, hCPR が測定され、

血清 LDC-L は Friedewald 推定式を用いて計算された。

10 年以内に CHD を発症するリスクを予測するマーカーとして

フラミンガムリスクスコア (FRS) と Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study スコアを用いられ評価された。PROCAM スコアは FRS と異なりさらに糖尿病と MI の家族履歴の存在、非存在を表す 2 つのスコアが加わっている。

(Table 1.) Subject Profile by Decade of age					
Characteristic	≤ 39y	40-49y	50-59y	60-69y	70-79y
Number	91	172	132	30	2
Age,(y)	35.5(3.5)	44.4(3.0)	53.8(2.7)	63.1(2.3)	73.0(0.0)
Men/Women	45/46	96/76	81/51	20/10	1/1
Smoker/Non-smoker	25/66	44/128	33/99	3/27	0/2
BMI	21.6(3.5)	22.8(3.5)	23.0(2.8)	23.9(2.5)	20.5(2.2)
% of body fat	23.6(5.8)	24.6(5.6)	24.4(4.9)	24.8(4.9)	20.0(0.1)
SBP(mmHg)	107.5(13.2)	112.0(13.7)	116.6(15.5)	123.1(14.8)	115.0(7.1)
DBP(mmHg)	64.4(9.4)	67.1(10.3)	70.4(11.0)	72.5(10.0)	66.0(5.7)
FBS(mg/dl)	91.1(8.0)	95.5(14.8)	100.7(26.3)	100.4(21.2)	99.0(4.2)
HbA1C(%)	4.67(0.33)	4.88(0.61)	5.04(0.81)	5.07(0.69)	5.05(0.07)
TC(mg/dl)	192.1(32.0)	207.4(30.5)	213.0(33.4)	196.4(33.9)	253.0(1.4)
TG(mg/dl)	103.2(76.4)	132.0(137.4)	123.0(81.1)	111.7(80.3)	95.0(43.8)
HDL-C(mg/dl)	60.1(14.4)	59.2(14.8)	56.5(15.0)	53.6(10.9)	65.0(21.2)
LDL-C(mg/dl)	111.3(25.1)	121.9(28.9)	131.9(28.5)	120.5(35.1)	169.0(28.6)
UA(mg/dl)	5.28(1.49)	5.32(1.58)	5.72(1.52)	5.61(1.35)	4.90(0.85)
Smoking Index	*87.8(155.5)	**169.8(325.4)	***229.3(389.9)	****151.2(421.2)	0.0(0.0)

Values are given as mean (SD).

*N=81, **N=150, ***N=103, ****N=21

BMI=body mass index; SBP=systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure;

FBS=fasting blood sugar; TC=total cholesterol; TG=triglyceride; HDL-C=HDL-cholesterol;

LDL-C=LDL-cholesterol; UA=uric acid

エコー測定手順

IMTはエコー診断装置（島津：SDU-2200）を用い、プリインストールされた自動計測ソフト Intimascope（メディアクロス社）を使って測定された。マニュアルでは従来から行われている方法で自動計測ソフトは使わず目視によって計測が行われた。IntimaScopeは従来の方法が血管の曲がり方や測定者のスキルの影響もあり発生していた計測誤差を出来るだけ小さくするために新しく開発されたソフトウェアである。ソフトウェアが血管壁に垂直な方向の厚みのみを計測するように工夫されていて、血管壁の内膜の端と外膜の端を自動的に検出する。またモニター画素の最小単位であるピクセル以下の計測値までも推定で算出可能なように、3次多項式最小自乗曲線を使って計算する方法（0.01mmまで求めるため画素の単位を超えるのでサブピクセル sub-pixel と一般的に呼ばれる）も採用されている。

頸動脈エコーはBモード10MHzで実施された。臨床データの出所は隠したまま、熟練者が血管長軸面でスキャンした。被験者は仰臥位置で測定され、右の総頸動脈（CCA）の遠位側で分岐部を起点に20mmの範囲でエコー画像を撮影された（Fig1）。測定者にとってはエコーによって分岐部を起点に見つけるのは測定部位の領域を正しく捕らえるのに都合が良い。全被験者のこの測定部位にプラークなどが無いことが確認されている。プラークなどが無い領域でコンピュータ自動IMT計測を用いて3点法、最大値法、総平均法の3つの方法で評価された（Fig1）。3点法は中央の位置とその両側10mm以上離れた2点を加えて平均する方法である。また最大値法は最大厚みの位置を測る方法である。総平均法（aver-IMT）は領域20mmで約250点全ての位置で厚みをコンピューター自動計測で求め総平均する方法である。マニュアル法は前記3点法を目視で実施する方法である。

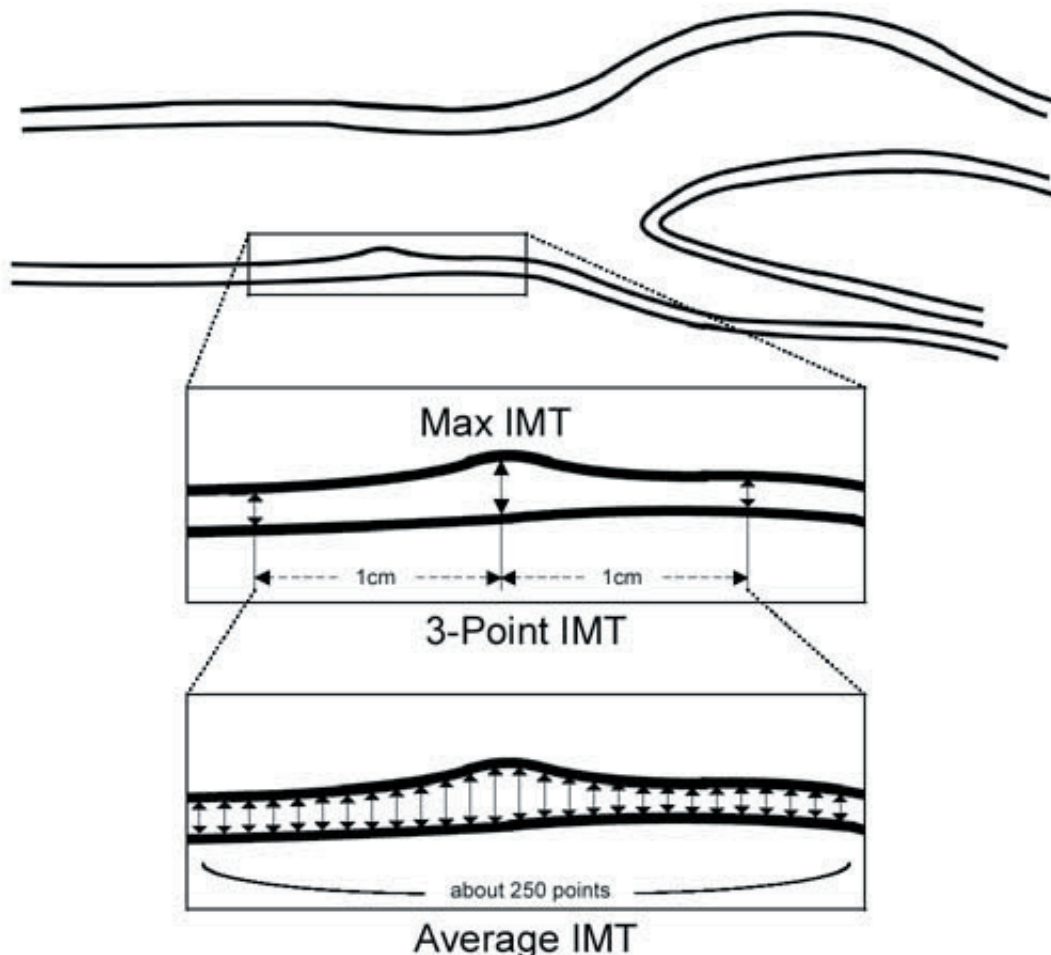


Fig.1 Schematic representation of the carotid artery segment as measured in this study and the three methods used for IMT measurements, 3-points IMT, max-IMT and computer based average (aver-IMT)

統計解析

IMT 測定手法の差は平均値の差を簡単にプロットして判断する Bland-Altman¹⁵⁾ を使って調べた。Kolmogorov-Smirnov テストを使い別の方法で測定された対象者 427 名の IMT 値の分布が通常のパターンを示すか確認された。その結果全 IMT 値はコンピュータ自動計測法の 4 つ (max IMT, 3-point IMT, aver-IMT) とマニュアル法 (3-point IMT) において通常の分布パターンを示さなかった ($P < 0.001$)。平均値に対する手法間の違いを確かめるためノンパラメトリック法の Mann-Whitney テストを使った。IMT 値と各種パラメーター、BMI, body fat ratio, SBP, DBP, smoking index, 間の相関が評価された。単回帰、多変量回帰解析は windows 版 SPSS ver. 11.5 (SPSS Inc. Chicago, IL) を用いて有意差を両側 $P < 0.05$ で行われた。多変量回帰解析は年齢の属性で調節された aver-IMT、FBS, TC, HDL-C, TG, LDL-C, UA, HbA1c, BMI, %Body fat, SBP, DBP, hcCRP, smoking index, FRS 間に適応され、FRS, PROCAM スコアを独立変数を調整しながら 前向き、後ろ向き選択により逐次増減法で導き出した。この選択で包含基準として $P < 0.05$, 排除基準として $P \geq 0.1$ を設定した。aver-IMT の変数としての有効性を比較するため規格化された回帰係数も計算された。

結果

コンピュータ自動 IMT 計測法とマニュアル IMT 計測法の比較

IMT 計測の測定者間変動 (3 名の被験者に 10 測定者が対応) が計算され IMT 値の平均 (\pm SD) の変動係数 (CV; $SD / \text{平均値} \times 100\%$) が算出された。

マニュアル法の 3-point IMT, コンピュータ計測の 3-point IMT, aver-IMT の変動係数の平均値 (\pm SD) はそれぞれ **7.7% \pm 1.0%**, **7.0% \pm 1.2%**, **5.6% \pm 0.8%** であった。

同一測定者内 IMT 変動係数は 3-point IMT, aver-IMT がまずコンピュータ自動計測法で比較されその後マニュアル法の 3-point-IMT と比較された。同一測定者内変動係数 CV はコンピュータ計測の 3-point IMT で **2.2%-13.5%** の範囲で対象者 11 名の平均で **8.5%** であった。

同様に aver-IMT で **2.5%-10.9%**、11 名の対象者平均で **5.9%** であった。

一方マニュアル法での 3-point IMT では **13.5%-28.4%** であった。11 名の対象者平均で **20.6%** であった。

これらからコンピュータ IMT 自動計測法で測った 3-point IMT, aver-IMT はマニュアル法の 3-point IMT に比べより信頼性があることが確認できた。

次にコンピュータ自動 IMT 計測値を 3 手法 (max-IMT, 3-point IMT, aver-IMT), 目視による 3-point IMT で比較し、メディカルチェックを行っていた無症候な 427 名の被験者に対し、通常行われる IMT 計測 (Table 2) の検診結果として提供した。平均値で観ると max-IMT 値は 3-point IMT 値に準じて、aver-IMT, マニュアル 3-point IMT 値のなかで最も大きい。異なる IMT 測定法間の一致度はコンピュータによる方法とマニュアルによる方法の平均値¹⁵⁾ と差を簡単にプロットすることで確認した。

max-IMT とマニュアル IMT の差 (**0.1499 \pm 0.132mm**, 平均 \pm SD) のみが aver-IMT 値 とマニュアル IMT の差 (**-0.0135 \pm 0.1049mm**), 3-point IMT 値とマニュアル IMT 値の差 (**0.0020 \pm 0.1145mm**) のなかで著しく大きかった。Fig 2 はお互い同士の比較も含んだ、aver-IMT とマニュアル IMT の平均値に対する一致度の例である。

異なる IMT 計測法の一貫性を統計的にノンパラメトリック法の Mann-Whitney U テストによって検証した。コンピュータ自動計測法の aver-IMT と 3-point IMT の平均値は max IMT を除いてマニュアル IMT とそれぞれ一致した。前述した 4 手法による 427 名の IMT 値の SD, CV はその値がコンピュータ法で求めた aver-IMT と 3-point IMT 値が同様なマニュアル法と比較してより小さかった (Table 2)。

(Table 2) Mean \pm SD (mm) and coefficient of variation(CV ,%) of Intima-Media Thickness(IMT) values of 427 healthy subjects			
Value	Mean(mm)	SD(mm)	CV(%)
Max IMT	0.7331	0.1565	21.3
Aver IMT	0.5700	0.1053	18.5
3-points IMT	0.5852	0.1180	20.2
Eye-M IMT	0.5832	0.1467	25.2

Max IMT, Aver-IMT and 3-points IMT are computer-automated values.
 Eye-M IMT indicates conventional eye-measurement 3-points IMT.

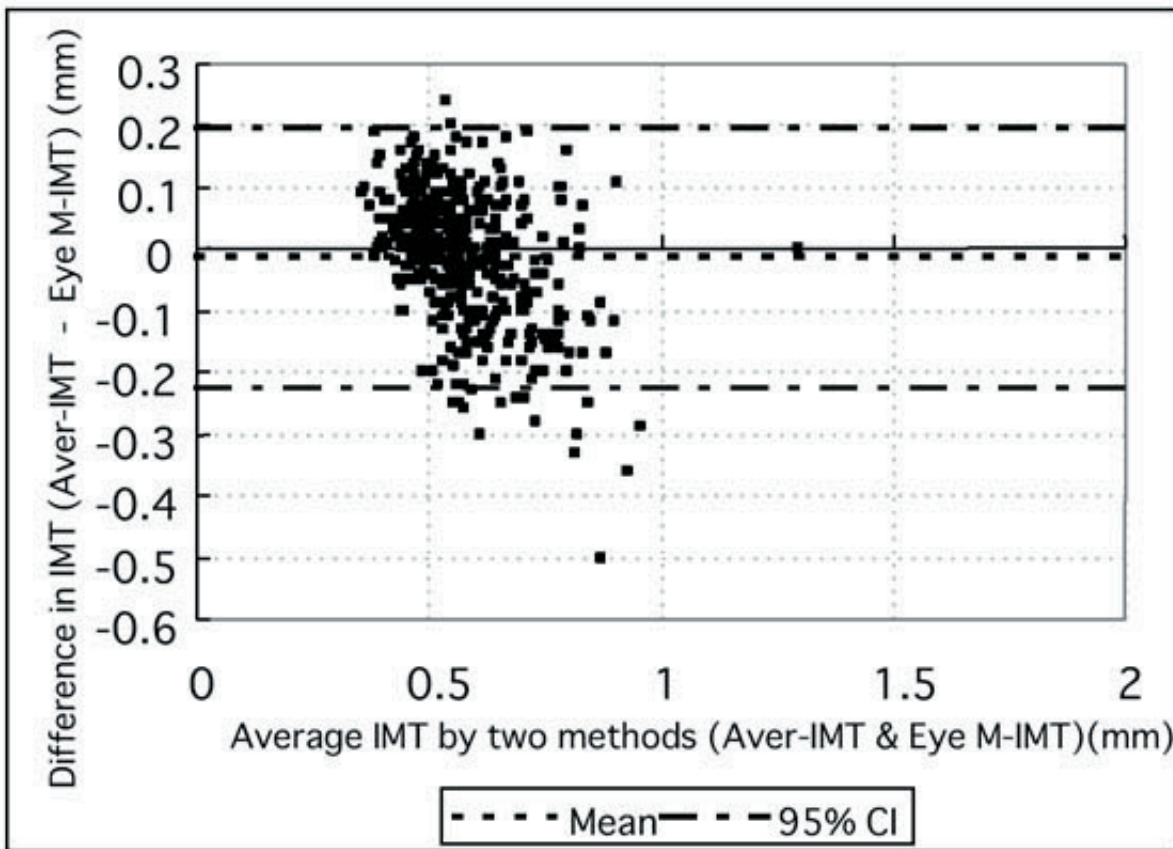


Fig.2 Difference between means for IMT (Aver-IMT-Eye-M-IMT). The 95 % confidence intervals (CI) ranges from -0.2233 to 0.1963. Aver-IMT=computer-based average IMT; Eye-M=measurement method(3-point value)

aver-IMT と他のパラメータ間の相関

逐次増減法（前方、後方選択）を用いた線形多変量回帰解析により、年齢、BMI,LDL-C が男性の aver-IMT と有意な相関を示した因子であった ($P<0.05$)。男性で年齢、BMI,LDL-C のそれぞれ規格化された相関係数は **0.502**、**0.182**、**0.109** であった。年齢が IMT の強く影響していた。同様に女性では年齢、SBP,LDL-C が aver-IMT と有意に相関していた因子であった ($P<0.01$)。女性の年齢、LDL-C,SBP の規格化された相関係数はそれぞれ **0.488**、**0.155**、**0.142** であった。加えて、単回帰では aver-IMT は FRS と正の相関を示し、それぞれ男性で ($n=243,r=0.389,P<0.001$)、女性で ($n=184,r=0.470,P<0.01$) であった。同様に IMT 値は PROCAM リスクスコアと同様な相関を示し、男性で ($r=0.387,P<0.001$)、女性で ($r=0.406,P<0.001$) であった。多変量解析による FRS,PROCAM スコアは男女で全く変わらず、IMT と各パラメータとの間の単回帰解析が両男性、女性を一緒にしたグループで実施された。

IMT 値と各種パラメータ間の相関を評価した結果、メタボリックシンドロームとアテローム硬化症との関与が認められた (Table3)。被験者 ($n=427$) 全群の中で有意差 $P<0.05$ で観れば aver-IMT との間に正の相関があるパラメータは年齢、FBS、TC、LDL-C、UA、HbA1c、BMI、SBP、DBP、smoking index、FRS、PROCAM リスクスコア等であった。これまでも報告されているように (16) 健常者では aver-IMT と加齢の相関が強い。aver-IMT の実際に加齢効果は Fig3 で示された。aver-IMT の年伸率は **0.007mm/年** であった。一方 HDL-C は aver-IMT と負の相関が認められた。重要な点はコンピュータ自動計測による aver-IMT と 3-point IMT が、従来のマニュアル計測 IMT に比べ TC を除きいつも前述のパラメータと高い相関を示した事である。しかしコンピュータ計測による aver-IMT と 3-point IMT のどちらがより優れているかは、2 方法の相関係数の差が年齢のパラメータから外れる程の確証は持てなかったことから、結論づけるには至らなかった。

(Table 3) Coefficient Values between Carotid IMT and Various Parameters in total group of subjects ($n=427$)

Risk Factor	Computer-based values		
	Aver-IMT 3	Points- IMT	Eye-M IMT
Age	0.544**	0.501**	0.433**
FBS	0.207**	0.215**	0.187**
TC	0.182**	0.174**	0.187**
HDL-C	-0.187**	-0.172**	-0.106**
TG	0.076	0.046	0.137*
LDL-C	0.241**	0.246**	0.162**
UA	0.167**	0.163**	0.152**
HbA1c	0.248**	0.264**	0.195**
BMI	0.280**	0.262**	0.224**
% of Body Fat	0.090	0.066	0.040
SBP	0.293**	0.289**	0.254**
DBP	0.274**	0.272**	0.217**
hCRP	0.085	0.067	0.069
Smoking Index	0.120*	0.117*	0.109*
FRS	0.444**	0.418**	0.372**
Procam Score	0.386**	0.357**	0.317**

Only the numbers of examinees for smoking index are 357 (see Table 1).

BMI=body mass index; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; FBS=fasting blood sugar; TC=total cholesterol; HDL-C=HDL-cholesterol; TG=triglyceride; LDL-C=LDL-cholesterol; UA=uric acid; hCRP=high sensitive c-reactive protein

** $P<0.01$

* $P<0.05$

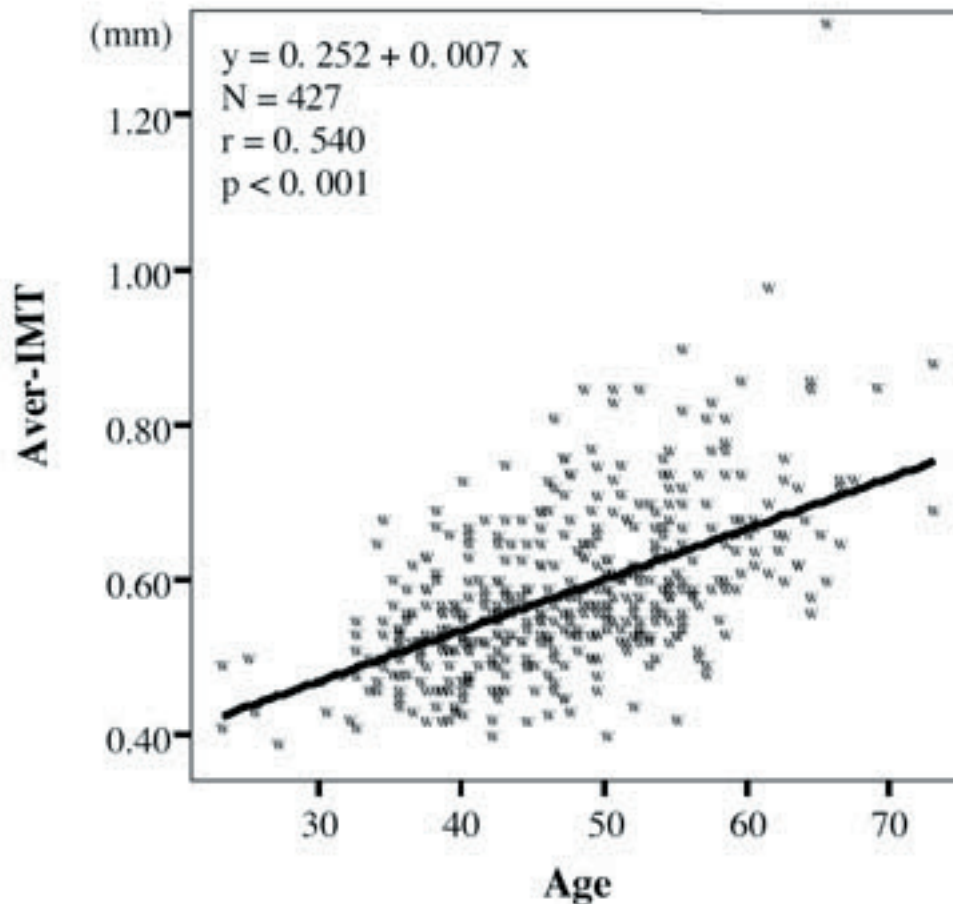


Fig. 3 Significant correlation between computer-automated average-IMT (Aver-IMT) and age in the total population of subjects (n=427).

論議

頸動脈 IMT は冠動脈疾患発症と同様にアテロームの大きさと存在を示す冠動脈アテローム硬化症の有効なマーカーである(3-10)。しかし従来のノギスなどを使った目視などによるマニュアル計測では常時計測 IMT 値の精度と再現性を維持するのは、特に非熟練者では難しいという問題があった。多くの研究により(5,6,9) max-IMT が CHD を予測するという報告がある。しかしながら max-IMT 測定値がアテローム硬化症全体を特徴づけているわけではない。精度と再現性を上げる最善の方法は対象となる部位と計測点を出来る限る増やすことである。例えば IMT の平均値を総頸動脈、内頸動脈双方に渡り 10 個の計測点で測る場合、総頸動脈を 80 計測点で測る場合でそれが有効であるとの評価報告もある(3)。ただしマニュアルで測る以上測定点を増やすは、時間も費用もかかるため限界がある。

そのためより簡単ですぐれている測定法が求められていた。今回の報告で B モード頸動脈エコー診断装置に内蔵された新しい IMT ソフトウェア IntimaScope を使うことで、血管径方向の計測精度を予測式を使い従来の 10 倍、0.01mm まで上げて評価する事ができた。コンピュータ自動計測法を使った IMT 値は計測者間の平均の変動係数がマニュアル法の同じ変動係数に比べかなり小さくできることが判った。健康な 427 名を対象にした IMT の平均を手法の差で観た場合、コンピュータ計測での aver-IMT と 3-point IMT はそれぞれマニュアル計測と統計的には一致していた。427 名を対象に、精度の SD, CV がより小さく、各リスク要因とも高い正の相関をもつ条件ではコンピュータ計測で求めた aver-IMT の方が、コンピュータ計測、マニュアル計測の 3-point IMT 値に比べてより信頼性高かった。これは IMT を 2cm に渡って約 250 計測点で平均するには、コンピュータソフトウェアによる方が実力を発揮すると言える。aver-IMT はコンピュータソフトウェアが自動的に算出してくれるため測定者にとってこのシステムは時間の短縮になる。実際 1 被験者当たり結果は 5 分以内で済ますことができる。

またソフトウェアによって IMT 計測結果の帳票が簡単に読み出すことができる。このような素早く簡単に IMT 計測ができると、部位の数が多いとか、血管部位が異なるとか、被験者の数が多いとかの場合有効になる。しかし限界もある。それは内膜、外膜の縁に沿ってうまく IMT ラインがトレースできないようなプラークがあるとか、エコーの反射の影響が強くエッジがハッキリしない場合などである。

注目すべき点としてこの報告では健康な被験者に対し aver-IMT は年齢、BMI,SBP,DBP,FBS,HbA1c,TC,LDL-C,UA と正の相関が認められ、HDL-C とでは単回帰で負の相関があり、さらに年齢、LDL-C と多変量回帰で正の相関が認められた事である。同様な結果は他の多数の IMT 研究でも報告されている (16-21)。ただしこれらの研究では対象者として CAD 患者、高コレステロール症患者、脳血管症患者、糖尿病患者、高血圧患者が含まれていた。、一般健診にきた、無症候で健康な被験者を対象にした我々の報告でも、aver-IMT と CAD の各種リスク要因との相関が求められたのは研究の確実さもあるが、新しいコンピュータ自動計測システムを用いた事により計測精度が上がったこともある。

フラミンガム研究は多変量リスクを表す重要性を CAD の予防や予測のなかで強調した。実際一般的な CAD のリスク要因を頸動脈 IMT で表した (3,19-24)。この先 10 年以内に起きる対象者の CHD 予測する FRS の有効性は、白人、非白人系、あるいは中高年、高齢者を対象に検証されてきた (21,22-25)。PROCAM スコアは別な形の多変量リスクスコアである。10 年以内に起こる CAD の確率を予測するのに優れている (26)。この報告では aver-IMT とスコアとの間に正の相関があることが確認され、例え健康な人でもアテローム硬化症を対象に多変量リスク要因になりうる衝撃を表している。同様に若年者 (20-38 才) の IMT と FRS 間に正の相関があることは、FRS が若年者の CAD リスク要因に介入するためのガイドとなるために有効であることを支持している。

結論として Intimascope ソフトウェアを用いて、頸動脈エコーにより IMT を計測する方法は、アテローム硬化症の評価を健常者を対象に正確性、再現性を維持しながら行うには有効であった。このシステムはいろいろな薬効療法を評価する上でも、CHD に対してリスク要因を持つ患者にとってもアテローム硬化の進展と予測する上で IMT 評価の強力な道具になり得る。

References

1. Pignoli P. Ultrasound B-mode imaging for arterial wall thickness measurement. *Atherosclerosis Review* 1984;12: 177-184.
2. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
3. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262-269.
4. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis (ARIC) Study Investigators. *Stroke* 1995; 26, 386-391.
5. Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR 3rd. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1991; 11, 1786-1794.
6. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87, II 56-65.
7. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. 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.
8. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. On quantifying plaque size and intima-media thickness in carotid and femoral arteries. Comments on results from a prospective ultrasound study in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16, 843-850.
9. 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. New Engl J Med* 1999; 340, 14-22.
10. Kotsis VT, Pitriga VC, Stabouli SV, Papamichael CM, Toumanidis ST, Rokas SG, Zakopoulos NA: Carotid artery intima-media thickness could predict the presence of coronary artery lesions. *Am J Hypertension* 18: 601-606, 2005
11. Girerd X, Boutouyrie P, Pannier B, Mourad J-J, Safar M, Laurent S. Noninvasive ultrasound methods for the measurement of arterial wall thickness. *Intima-Media Thickness and Atherosclerosis Predicting the Risk?* pp 45-57, Edited by P-J Touboul The Partheon Publishing Group
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentration without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18, 499-502.
13. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83, 356-362.
14. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10 year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105, 310-315.
15. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476), 307-310.
16. Bonithon-Kopp C: Prevalence of and risk factors for intima-media thickening: A literature review, *Intima-Media Thickness and Atherosclerosis Predicting the Risk ?* pp 27-44 Edited by P-J Touboul The Partheon Publishing Group
17. Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P, Riley W, Heiss G. Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1996; 27, 69-75.
18. Sharrett AR, Patsch W., Sorlie PD, Heiss G, Bond MG, Davis CE. Associations of lipoprotein cholesterols, apolipoproteins A-I and B, and triglycerides with carotid atherosclerosis and coronary heart disease. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14, 1098-1104.,
19. Folsom AR, Pankow JS, Williams RR, Evans GW, Province MA, Eckfeldt JH. Fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, and carotid intima-media wall thickness in the NHLBI Family Heart Study. *Thromb Haemost* 1998; 79, 400-404.
20. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, Bonna KH. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 1996; 16, 984-991.
21. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. *Circulation* 2001; 104, 2815-2819.
22. Kannel WB. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62, 1109-1112.
23. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MP, Croft P, Neary RH. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. *Br Med J* 2000; 320, 676-677.
24. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic group investigation. *J Am Med Assoc* 2001; 286, 180-187.
25. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA, Lauer RM. Usefulness of the Framingham risk score and body mass index to predict early coronary artery calcium in young adults (Muscatine Study). *Am J Cardiol* 2001; 88, 509-515.
26. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadi DS, Kontopoulos AG. Atrovastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002; 25, 1198-1202.
27. Kieleyka L, Urbina EM, Tang R, Bond G, Srinivasan SR, Berenson GS. Framingham risk score is related to carotid artery intima-media thickness in both white and black young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 2003; 170, 125-130.