

Carotid Plaque Area and Intima-Media Thickness in Prediction of First-Ever Ischemic Stroke

A 10-Year Follow-Up of 6584 Men and Women: The Tromsø Study

Ellisiv B. Mathiesen, MD, PhD; Stein Harald Johnsen, MD, PhD; Tom Wilsgaard, PhD;
Kaare H. Børnaa, MD, PhD; Maja-Lisa Løchen, MD, PhD; Inger Njølstad, MD, PhD

Background and Purpose—Carotid plaque and intima-media thickness (IMT) are recognized as risk factors for ischemic stroke, but their predictive value has been debated and varies between studies. The purpose of this longitudinal population-based study was to assess the risk of ischemic stroke associated with plaque area and IMT in the carotid artery.

Methods—IMT and total plaque area in the right carotid artery were measured with ultrasound in 3240 men and 3344 women aged 25 to 84 years who participated in a population health study in 1994 to 1995. First-ever ischemic strokes were identified through linkage to hospital and national diagnosis registries, with follow-up until December 31, 2005.

Results—Incident ischemic strokes occurred in 7.3% (n=235) of men and 4.8% (n=162) of women. The hazard ratio for 1 SD increase in square-root-transformed plaque area was 1.23 (95% CI, 1.09–1.38; $P=0.0009$) in men and 1.19 (95% CI, 1.01–1.41; $P=0.04$) in women when adjusted for other cardiovascular risk factors. The multivariable-adjusted hazard ratio in the highest quartile of plaque area versus no plaque was 1.73 (95% CI, 1.19–2.52; $P=0.004$) in men and 1.62 (95% CI, 1.04–2.53; $P=0.03$) in women. The multivariable-adjusted hazard ratio for 1 SD increase in IMT was 1.08 (95% CI, 0.95–1.22; $P=0.2$) in men and 1.24 (95% CI, 1.05–1.48; $P=0.01$) in women. There were no differences in stroke risk across quartiles of IMT in multivariable analysis.

Conclusions—In the present study, total plaque area appears to be a stronger predictor than IMT for first-ever ischemic stroke. (*Stroke*. 2011;42:972-978.)

Key Words: carotid plaque ■ carotid ultrasound ■ intima-media thickness ■ ischemic stroke

Noninvasive ultrasonographic assessments of carotid intima-media thickness (IMT) and plaques are widely used to evaluate the burden of atherosclerosis. The measurements are suitable for large population studies as well as intervention studies, in which the markers of atherosclerosis are used as surrogate end points for clinical cardiovascular disease, a concept that relies on their ability to predict future cardiovascular clinical end points.

Both IMT and total plaque area (TPA) are associated with future risk of ischemic strokes and MI.^{1–6} Although highly intercorrelated, measurements of IMT and plaque area probably reflect different biological aspects of and stages in the development of atherosclerosis. The associations between cardiovascular risk factors and IMT, different segments of IMT, and plaque characteristics are differential, as are the associations between the various ultrasonographic markers and clinical cardiovascular disease.⁷ Whereas focal plaques are likely to represent manifestations of atherosclerosis, IMT can be measured when no focal disease is present. IMT is measured as a continuous variable,

which may be an advantage in analyses compared to plaque measured as a categorical variable (present/absent). Measurement of TPA as a sum of all plaque areas in ≥ 1 arterial segments is an alternative approach. It has been argued that measurements of TPA are a more sensitive and more representative measure of the atherosclerotic burden than IMT.⁸

Although several large-scale population-based studies measured IMT and plaque number and/or plaque thickness, the Tromsø Study, to the best of our knowledge, is the only population-based study with measurements of both TPA and IMT. The study therefore is well-suited to assess the impact of the 2 markers of atherosclerosis on stroke risk in the same individuals. The purpose of the present study was to evaluate whether TPA and IMT were predictive of first-ever ischemic stroke during 10 years of follow-up.

Materials and Methods

Study Population

The study subjects were persons who participated in ultrasound screening of the carotid artery in the fourth survey of the Tromsø

Received June 9, 2010; accepted November 3, 2010.

From the Departments of Clinical Medicine (E.B.M., S.H.J.) and Community Medicine (T.W., K.H.B., M.L.L., I.N.), Faculty of Health Sciences, University of Tromsø, Tromsø, Norway; Departments of Neurology and Clinical Neurophysiology (E.B.M., S.H.J.) and Cardiology (K.H.B., M.L.L.), University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway.

Correspondence to Ellisiv Børgeberg Mathiesen, Department of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Tromsø, N-9037 Tromsø, Norway. E-mail ellisiv.mathiesen@uit.no

© 2011 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.589754

Study in 1994 to 1995. All inhabitants aged 25 and older were invited to a first visit. All men aged 55 to 74 years, women aged 50 to 74 years, and 5% to 10% samples of the remaining 5-year birth cohorts aged 25 and older were invited to a second visit; 7965 persons (76%) attended. Ultrasound examination of the right carotid artery was performed at the second visit in 6727 subjects. The survey was conducted by the University of Tromsø in collaboration with the National Health Screening Service. The study was approved by the Regional Committee for Medical and Health Research Ethics, the Data Inspectorate, and the Norwegian Directorate of Health. Subjects who did not consent to medical research (n=40), subjects not officially registered as inhabitants of Tromsø at the date of enrollment (n=6), and persons with previous ischemic stroke (n=97) were excluded. The remaining 6584 persons were followed-up from the date of ultrasound examination until December 31, 2005, and incident ischemic strokes were recorded. Mean follow-up was 9.6 years (median, 10.8 years). All participants gave written informed consent.

Carotid Ultrasound Measurements

Details about the ultrasound methods and reproducibility have been published previously.^{9,10} High-resolution B-mode ultrasonography was performed with a duplex scanner (Acuson Xp10 128; ART-upgraded) equipped with a 7.5-MHz linear array transducer. The far wall (FW) and near wall of the right common carotid artery (CCA), bifurcation (bulb), and internal carotid artery (6 locations) were scanned for the presence of plaques. A plaque was defined as a localized protrusion into the vessel lumen with thickening of the vessel wall of >50% compared to the adjacent IMT. Still images were recorded for each plaque and digitized using the Matrox Meteor II frame grabber card and Matrox Intellicam version 2.07 software at a resolution of 768×576 pixels. With the software Adobe Photoshop version 7.0, the following steps were performed. Each plaque was outlined with the Lasso tool, and the plaque area was calculated as pixel values. For the resolution used in the present study, a plaque area of 167 pixels corresponded to 1 mm². In subjects with >1 plaque, TPA was calculated as the sum of all plaque areas. Automated measurement of IMT was performed in the FW of the CCA (CCA-FW-IMT), near wall of the CCA, and the FW of the bulb.¹⁰ Measurements of IMT were performed in 10-mm segments, and mean IMT from the 3 preselected images was calculated for each location. If present in the predefined location of interest, then plaques were included in the IMT measurements. As recommended by the Mannheim consensus, we used the CCA-FW-IMT in the analyses¹¹ in addition to the average of the mean IMT measured in all 3 locations (mean IMT).

Cardiovascular Risk Factors

Information on cardiovascular risk factors at baseline was obtained by physical examination, nonfasting blood samples, and self-administered questionnaires. Blood pressure was recorded with an automatic device (Dinamap Vital Signs Monitor 1846) by trained personnel. After a 2-minute rest in a sitting position, 3 readings separated by 1-minute intervals were taken from the right upper arm. The average of the 2 last readings was used in the analyses. Nonfasting serum total cholesterol was analyzed by enzymatic colorimetric methods (CHOD-PAP; Boehringer-Mannheim). Serum high-density lipoprotein cholesterol was measured after the precipitation of lower-density lipoprotein with heparin and manganese chloride. Lipid levels were measured twice with an interval of 4 to 12 weeks, and the averages of these values were used in the analyses. Information about smoking habits, prevalent diabetes mellitus, angina pectoris, previous MI, and use of antihypertensive drugs was collected from questionnaires. Coronary heart disease was defined as previous MI and/or prevalent angina. Diabetes was defined as self-reported diabetes and/or regular use of insulin or oral antidiabetic medications.

Definition and Ascertainment of End Points

The national 11-digit identification number allowed linkage to national and regional diagnosis registers and ensured a complete

Table 1. Risk Factor Levels* in Men and Women at Baseline: The Tromsø Study

	Men (n=3240)	Women (n=3344)	P for Sex Difference
Age, yr	59.6 (10.0)	60.7 (10.3)	<0.0001
Ultrasound measures of atherosclerosis			
Plaque present	1726 (53.3)	1521 (45.5)	<0.0001
Plaque area, mm ² †	4.18 (2.42)	3.68 (2.01)	<0.0001
Mean intima-media thickness, mm	0.894 (0.199)	0.830 (0.173)	<0.0001
Total cholesterol, mmol/L	6.54 (1.17)	6.91 (1.30)	<0.0001
High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1.38 (0.38)	1.66 (0.42)	<0.0001
Systolic blood pressure, mm Hg	144.8 (20.3)	145.1 (24.3)	<0.0001
Current smoking	1121 (34.6)	1039 (31.1)	0.002
Coronary heart disease	492 (15.2)	294 (8.8)	<0.0001
Diabetes	103 (3.2)	109 (3.3)	NS
Antihypertensive treatment	420 (13.0)	445 (13.3)	NS

NS indicates not significant.

*Means (SD) or numbers (%).

†Median (interquartile range). Subjects without plaque excluded.

follow-up status for all-cause mortality. Information about the outcome ischemic stroke was obtained through linkage to the diagnosis registry at the University Hospital of North Norway (diagnoses from the outpatient clinic included), which is the only hospital in the region, and to the National Causes of Death Registry at Statistics Norway. Adjudication of hospitalized and out-of-hospital first-ever ischemic strokes was performed by an independent end-point committee and based on data from hospital and out-of-hospital journals, autopsy records, and death certificates. Event ascertainment followed a detailed protocol according to established diagnostic criteria. Each case was reviewed separately. An ischemic stroke was defined according to the WHO definition¹² only when CT or MRI scans had ruled out brain hemorrhage. Individuals who had died or emigrated from Tromsø were identified through the Population Register of Norway. Follow-up time was assigned from the date of examination in 1994 to 1995 until December 31, 2005 or first ischemic stroke. Data were censored for date of registered emigration or death from causes other than first-ever ischemic stroke.

Statistical Analyses

Characteristics of the study population are presented as means (SD) or numbers (percentages). Differences between groups were assessed by Student *t* tests for continuous variables and by Pearson χ^2 test for categorical variables. TPA was square-root-transformed to approximate normal distribution. Sex-specific quartiles of IMT and TPA were computed, and event rates according to plaque and IMT status were calculated. The risk of first-ever ischemic stroke was compared by life table analysis and Kaplan–Meier survival analysis with IMT and TPA as continuous terms and in quartiles of IMT and plaque area. Sex-specific Cox proportional hazards regression models were used to estimate hazard ratios (HR) for ischemic stroke with 95% CI as a function of ultrasound measurements and other cardiovascular risk factors in separate analyses for men and women. In analyses of IMT, the lowest quartile was treated as the reference, whereas the plaque-free group was used as reference in analyses of plaque area. Interaction between sex and plaque area and sex and IMT were assessed by including cross-product terms for these variables in separate models with adjustment for age and sex and in fully adjusted models. The proportional hazard assumption was evaluated by graphical inspection of log(–log) survival curves. In logistic regression analysis, we fitted receiver-

Table 2. HR* of Ischemic Stroke in Men and Women, Age-Adjusted: The Tromsø Study

	Men HR (95% CI)	<i>P</i>	Women HR (95% CI)	<i>P</i>
Age, years	1.09 (1.07–1.10)	<0.0001	1.13 (1.10–1.16)	<0.0001
Ultrasound measures of atherosclerosis				
Plaque present	1.69 (1.26–2.26)	0.0005	1.52 (1.08–2.12)	<0.02
Plaque area, mm ² †	1.37 (1.26–1.54)	<0.0001	1.33 (1.14–1.56)	0.0004
Mean intima-media, mm	1.23 (1.10–1.38)	0.0003	1.39 (1.18–1.63)	<0.0001
Total cholesterol, mmol/L	1.15 (1.00–1.33)	0.05	0.97 (0.82–1.14)	NS
High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	0.90 (0.78–1.04)	NS	0.86 (0.73–1.01)	NS
Systolic blood pressure, mm Hg	1.02 (1.01–1.03)	<0.0001	1.02 (1.01–1.02)	<0.0001
Use of blood-pressure lowering drugs	1.55 (1.13–2.12)	0.007	1.66 (1.17–2.36)	0.005
Current smoking	1.33 (1.01–1.73)	0.04	1.36 (0.96–1.92)	NS
Coronary heart disease	2.00 (1.50–2.66)	<0.0001	1.50 (1.00–2.79)	0.05
Diabetes	2.32 (1.41–3.81)	0.0009	3.10 (1.91–5.04)	<0.0001

HR indicates hazard ratio; NS, not significant.

*For a 1-SD increase in continuous variables or presence vs absence of categorical variables.

†For a 1-SD increase in the square-root-transformed variable.

operating characteristic curves and estimated the area under the receiver-operating characteristic curve in models with age, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, systolic blood pressure, use of blood pressure-lowering drugs, current smoking,

prevalent diabetes, and coronary heart disease, and with the addition of TPA, IMT, or both. The SAS software package was used (SAS version 9.1). A 2-sided $P < 0.05$ was considered statistically significant.

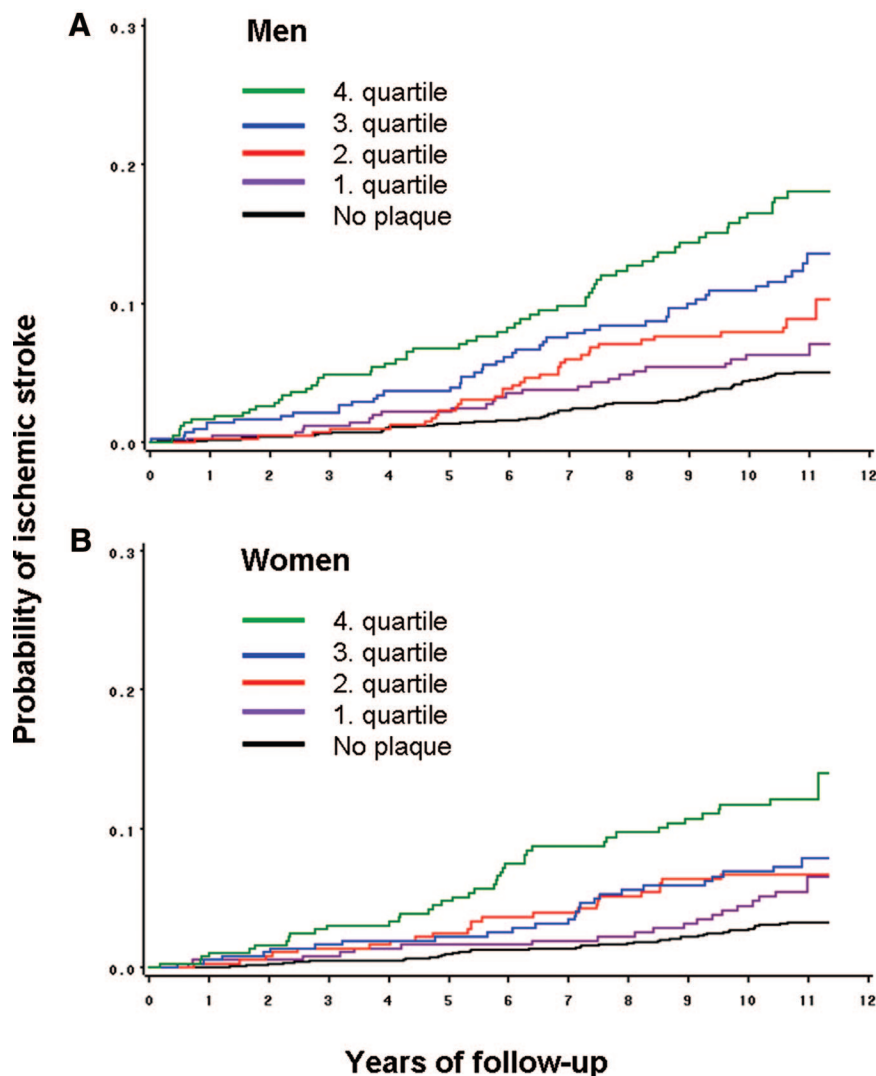


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of the probability of ischemic stroke during follow-up by total plaque area in (A) men and (B) women. The Tromsø Study.

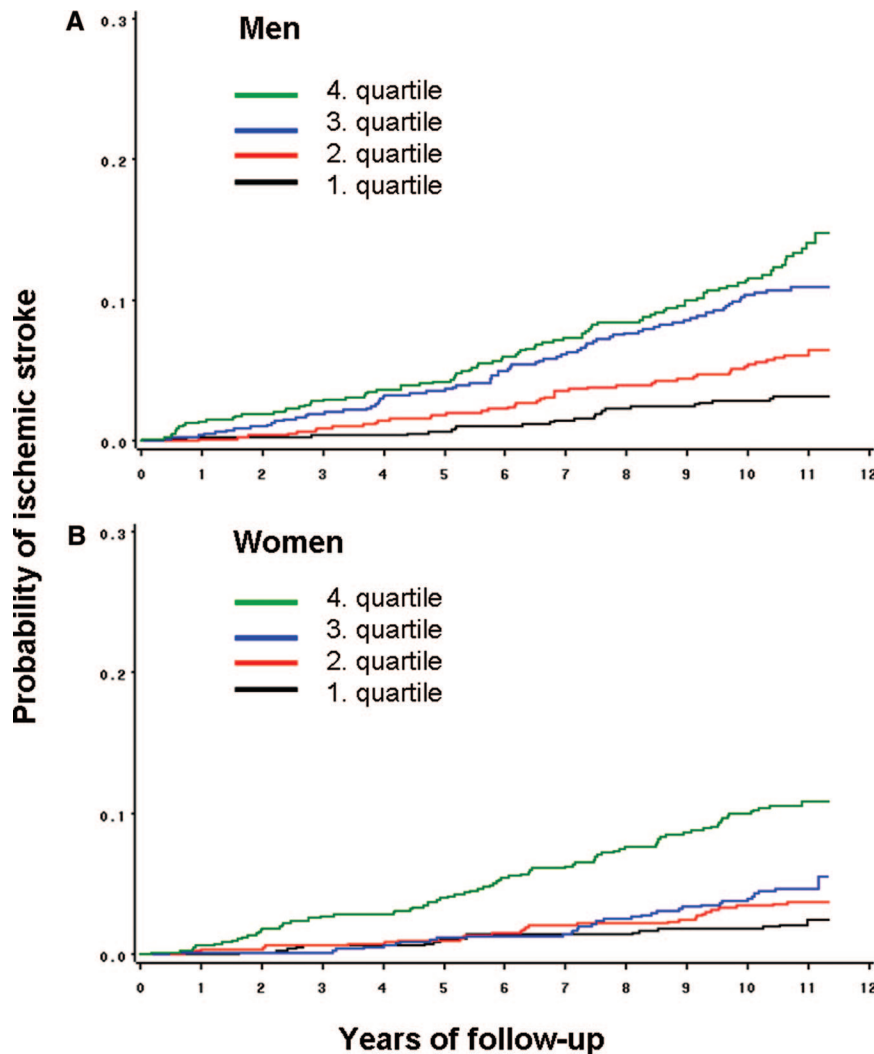


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of the probability of ischemic stroke during follow-up by quartiles of mean intima-media thickness in (A) men and (B) women. The Tromsø Study.

Results

IMT was measured in 3223 men and 3313 women (Table 1). Carotid artery plaques were found in 1726 men (53%) and 1521 women (46%). Because of technical difficulties, plaque area could not be measured in 15 men and 11 women with plaque. Men had larger TPA and a thicker intima-media layer than women.

First-ever stroke occurred in 235 (7.3%) men and 162 (4.8%) women during follow-up. The overall event rate for ischemic stroke per 1000 person-years was 6.3. In univariable and age-adjusted analyses, the risk of incident ischemic stroke was associated with the ultrasound measures of atherosclerosis, age, systolic blood pressure, antihypertensive drug treatment, prevalent diabetes, and prevalent coronary heart disease (Table 2, Figures 1 and 2). Total cholesterol and current smoking were associated with ischemic stroke in men only, whereas high-density lipoprotein cholesterol was not associated with stroke in either sex (Table 2).

TPA was significantly associated with ischemic stroke in age-adjusted and multivariable models adjusted for age, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, systolic blood pressure, use of blood pressure-lowering drugs, current smoking, prevalent diabetes, and coronary heart disease. The

multivariable-adjusted HR for a 1-SD increase in square-root-transformed TPA was 1.23 (95% CI, 1.09–1.38; $P=0.0009$) in men and 1.19 (95% CI, 1.01–1.41; $P=0.04$) in women. The multivariable-adjusted HR in the highest quartile of TPA was 1.73 (95% CI, 1.19–2.52; $P=0.002$) in men and 1.62 (95% CI, 1.04–2.53; $P=0.03$) in women as compared to persons without plaque (Table 3). In men, there was a significant linear trend for increased risk with increasing TPA, whereas this was less clear in women (Table 3).

Mean IMT was significantly associated with ischemic stroke in both men and women in unadjusted and age-adjusted analysis (Figure 2, Table 4). In multivariable-adjusted analyses, the HR for 1 SD increase in mean IMT was 1.08 (95% CI, 0.95–1.22; $P=0.2$) in men and 1.24 (95% CI, 1.05–1.48; $P=0.01$) in women. There were no significant trends for higher risk across quartiles of mean IMT. No significant independent associations were observed between CCA-FW-IMT and ischemic stroke. When both mean IMT and TPA were included in the multivariable models, the HR for a 1-SD increase in TPA was 1.18 (95% CI, 1.06–1.32) in men and 1.10 (95% CI, 0.93–1.30) in women. For a 1-SD increase in mean IMT, the HR was 0.95 (95% CI, 0.81–1.0) in men and in 1.17 (95% CI, 0.97–1.42) in women. However,

Table 3. Risk of Ischemic Stroke According to Plaque Status (No Plaque and Quartiles of Total Plaque Area) by Sex: The Tromsø Study

	Quartiles of Total Plaque Area					P, Linear Trend
	No Plaque	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
Men						
N	1514	427	428	428	428	
Person-years follow-up	14 824	4079	3993	3797	3476	
N events (%)	67 (4.4)	25 (5.9)	34 (7.9)	46 (10.7)	61 (14.3)	<0.0001
Event rate per 1000 person-years	4.5	6.1	8.5	12.1	17.5	<0.0001
Unadjusted HR (95% CI)	1.00	1.34 (0.85–2.11)	1.87 (1.24–2.82)‡	2.69 (1.85–3.91)¶	3.96 (2.81–5.59)¶	<0.0001
Age-adjusted HR (95% CI)	1.00	1.04 (0.66–1.65)	1.37 (0.90–2.07)	1.89 (1.29–2.76)‡	2.40 (1.67–3.44)¶	<0.0001
Multivariable-adjusted* HR (95% CI)	1.00	1.00 (0.63–1.59)	1.18 (0.77–1.79)	1.46 (0.99–2.15)	1.73 (1.19–2.52)§	0.002
Women						
N	1823	378	378	377	377	
Person-years follow-up	18 400	3701	3671	3567	3387	
No. events (%)	54 (3.0)	19 (5.0)	23 (6.1)	25 (6.6)	41 (10.9)	<0.0001
Event rate per 1000 person-years	2.9	5.1	6.3	7.0	12.1	<0.001
Unadjusted HR (95% CI)	1.00	1.79 (1.06–3.01)†	2.18 (1.34–3.55)‡	2.42 (1.51–3.90)§	4.26 (2.83–6.37)¶	<0.0001
Age-adjusted HR (95% CI)	1.00	1.26 (0.74–2.12)	1.35 (0.82–2.21)	1.45 (0.89–2.34)	2.11 (1.38–3.22)§	0.001
Multivariable-adjusted* HR (95% CI)	1.00	1.21 (0.71–2.08)	1.34 (0.82–2.21)	1.30 (0.79–2.13)	1.62 (1.04–2.53)†	0.06

HR, hazard ratio.

*Adjusted for age, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, systolic blood pressure, use of blood pressure-lowering drugs, current smoking, prevalent diabetes, and coronary heart disease.

† $P<0.05$.‡ $P<0.01$.§ $P<0.001$.¶ $P<0.0001$.

the results must be interpreted with caution because of relatively high correlation between TPA and mean IMT ($r=0.60$; $P<0.001$).

We used Cox proportional hazards analyses with interaction terms for sex and plaque area and sex and IMT to test whether sex was an effect modifier in the association between carotid atherosclerosis and ischemic stroke. The interaction term for plaque area was not significant in the sex-adjusted and age-adjusted models ($P=1.0$) or in the fully adjusted model ($P=0.8$). The interaction term for IMT was significant in age-adjusted and sex-adjusted analysis ($P=0.04$), but not in multivariable analysis ($P=0.2$).

In a model with age, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, systolic blood pressure, use of blood pressure-lowering drugs, current smoking, prevalent diabetes, and coronary heart disease, the area under the receiver-operating characteristic curve was 0.739. The area under the receiver-operating characteristic curve did not increase substantially when TPA (area under the receiver-operating characteristic curve=0.746), IMT (area under the receiver-operating characteristic curve=0.744), or both (area under the receiver-operating characteristic curve=0.747) were added to the model.

Discussion

In the present study, TPA in the carotid artery independently predicted 10-year risk of ischemic stroke in both men and women. IMT was predictive of ischemic stroke in women when assessed as an average of the mean IMT in the FW and near wall of the CCA and in the FW of the bifurcation and

with plaques included. CCA-FW-IMT was not associated with future ischemic stroke after adjustment for other cardiovascular risk factors.

Previous studies have found differential associations between IMT and plaque measurements and clinical end points. In the Rotterdam study, plaque thickness predicted MI better than IMT.² We previously found that TPA was a stronger predictor of MI than CCA-FW-IMT.⁴ In a clinical study, TPA was superior to IMT in its ability to reduce the likelihood of clinically significant underlying coronary heart disease.¹³ In the EVA Study, plaque presence, but not IMT, was associated with presence of severe cerebral white matter lesions after 4 years of follow-up.¹⁴ IMT has been found to be a better predictor of stroke than of MI,² which has been explained by the strong relationship between IMT and hypertension and the substantial proportion of strokes related to hypertensive small vessel disease. However, in a recent meta-analysis, Lorenz et al¹⁵ found that IMT performed only slightly better as a predictor of stroke than of MI. Other studies have found that plaque measurements, such as area, volume, and echogenicity, are predictive of stroke risk.^{3,13,16}

Several factors could explain why TPA seems to be a better predictor than IMT with regard to ischemic stroke. Whereas plaque is the biological hallmark of atherosclerosis, reflecting subendothelial deposition of cholesterol as well as infiltration of inflammatory cells, a diffuse thickening of the intima-media layer may be caused by other pathogenetic mechanisms. The endothelial layer and subendothelial matrix (tunica intima) constitute only 20% of the IMT, and the remaining 80% consists of smooth muscle cells (tunica media). IMT is strongly associ-

Table 4. Risk of Ischemic Stroke According to Quartiles of Mean Intima-Media Thickness, by Sex: The Tromsø Study

	Quartiles of Intima-Media Thickness				P, Linear Trend
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
Men					
N	808	804	811	800	
Person-years follow-up	8060	7764	7355	7011	
N events (%)	23 (2.9)	44 (5.5)	75 (9.3)	90 (11.3)	<0.0001
Event rate per 1000 person-years	2.9	5.7	10.2	12.8	<0.0001
Unadjusted HR (95% CI)	1.0	2.0 (1.21–3.32)‡	3.67 (2.30–5.85)¶¶	4.66 (2.95–7.36)¶¶	<0.0001
Age-adjusted HR (95% CI)	1.0	1.29 (0.77–2.16)	1.94 (1.18–3.18)‡	2.16 (1.31–3.56)‡	0.0003
Multivariable-adjusted* HR (95% CI)	1.0	1.14 (0.68–1.92)	1.49 (0.90–2.46)	1.41 (0.84–2.35)	0.2
Women					
N	825	830	829	829	
Person-years follow-up	8322	8262	8145	7853	
N events (%)	17 (2.1)	28 (3.4)	35 (4.2)	80 (9.7)	<0.0001
Event rate per 1000 person-years	2.0	3.4	4.3	10.2	<0.0001
Unadjusted HR (95% CI)	1.0	1.67 (0.91–3.04)	2.12 (1.19–3.78)†	5.07 (3.00–8.55)¶¶	<0.0001
Age-adjusted HR (95% CI)	1.0	0.88 (0.48–1.62)	0.89 (0.49–1.61)	1.63 (0.93–2.86)	0.008
Multivariable-adjusted* HR (95% CI)	1.0	0.82 (0.44–1.52)	0.76 (0.42–1.40)	1.26 (0.71–2.25)	0.1

HR indicates hazard ratio.

*Adjusted for age, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, systolic blood pressure, use of blood pressure-lowering drugs, current smoking, prevalent diabetes, and coronary heart disease.

† $P < 0.05$.‡ $P < 0.01$.§ $P < 0.001$.¶ $P < 0.0001$.

ated with age and hypertension. Age-related arterial stiffness and hypertension increase the shear forces acting on the vessel surface, causing hyperplasia of the smooth muscles in the media layer. Increased IMT therefore may not necessarily reflect the atherosclerotic process.¹⁷ Although many ischemic strokes are caused by hypertensive small vessel disease, a substantial proportion is caused by atherosclerosis in precerebral or intracerebral large and medium arteries. Plaque growth occurs longitudinally along the carotid axis of flow at a rate >2-times faster than it thickens,¹⁸ which may make TPA relatively more sensitive as a measure of atherosclerosis. The Mannheim consensus recommends that IMT should be measured in segments without plaque¹¹; thus, the most advanced atherosclerotic lesions will not be included in the IMT measurements. Atherosclerotic plaques occur predominantly at sites of nonlaminar turbulent flow in the carotid artery typically in the bifurcation and the proximal internal segment. Because high-precision IMT measurements are more easily obtained in segments in the FW of the distal part of the CCA, many researchers prefer to measure IMT in this arterial segment, but this approach will not capture atherosclerotic manifestations downstream in the artery. In the present study, IMT measured solely in the FW of the distal CCA did not predict stroke, whereas measurements that included the carotid bifurcation were associated with stroke in women. The inclusion of plaques in the IMT measurements probably accounts for the differential effect on stroke risk for the CCA-FW-IMT and the average IMT of measurements in all 3 segments. In our population, the plaque prevalence in the CCA-FW was only 3% compared to 36% in the FW of the bulb.

We found significant associations between IMT and stroke in women, but not in men. Stronger association between carotid atherosclerosis and MI has been shown previously,⁴ but information on sex differences with regard to the association between IMT and stroke risk is scarce and should be further investigated in prospective studies.

The risk estimates for TPA were lower in our study than in a previous clinical study of patients referred to an atherosclerosis prevention clinic.³ This is probably explained by the population-based design of our study, with lower risk factor levels and less advanced atherosclerosis. The majority of participants in our study had small plaques, ≈5% had carotid stenosis, and <1% had high-grade stenosis of >70% of the lumen.¹⁹ Rather than a cause of ischemic stroke, TPA can be regarded as a marker of increased risk.

Adding TPA, IMT or both to risk prediction models did not increase the predictive value substantially. This is in line with previous results from the Rotterdam Study on IMT in risk prediction of MI and stroke.²⁰ This indicates that neither IMT nor TPA is useful as a screening tool in a stroke-free population-based cohort. However, previous studies found that plaque measurement can improve stroke risk prediction in high-risk individuals, and repeated assessments of TPA have been used to monitor the effect of preventive measures in patients with known risk factors for cardiovascular disease.^{3,21} Prati et al²² found that IMT and plaque presence added little to individual risk prediction by the Framingham Stroke Risk Score but improved risk prediction in high-risk subjects. In the Northern Manhattan Study, those in the highest quartile of plaque thickness and with high Framing-

ham Risk Score had a 10-year risk of combined vascular events of 30.7%, whereas the risk was 25% in those with low Framingham Risk Score and plaque.⁶

Our study has some weaknesses. Information on ischemic strokes was collected through linkage to the diagnosis register at the University Hospital of North Norway and the National Causes of Death Register at Statistics Norway, which could have led to underestimation of nonfatal strokes not referred to the hospital, especially in the elderly. Risk factor changes during follow-up were not accounted for. We measured TPA and IMT only in the right carotid artery, whereas measurements on both sides might have been more representative of the individual's plaque and IMT status. A previous study found significantly thicker IMT in the left CCA segment compared to that of the right, but no differences were found in IMT in the bulb or internal carotid artery segments or plaque prevalence between the left and right carotid.²³ Strengths of the study are the population-based and longitudinal design, long follow-up time, rigorous case validation, high participation rate, and few losses to follow-up.

Conclusions

In conclusion, the study results suggest that TPA is a stronger predictor than IMT for risk of first-ever ischemic stroke. Measurement of TPA is a noninvasive and not more complex or time-consuming method than IMT measurement, and it should be considered when choosing ultrasound methodology in epidemiological and clinical studies.

Acknowledgments

The authors are deeply grateful for the valuable help and advice from the late Professor Egil Arnesen, former principal investigator of the Tromsø Study, who for many years was a supervisor for all the authors and who took active part in this work up until his death in December 2009.

Sources of Funding

The carotid ultrasound part of the Tromsø Study was supported by grants from the Norwegian Research Council (4th and 5th survey) and from the Norwegian ExtraFoundation for Health and Rehabilitation through EXTRA funds (5th survey). The authors report no conflicts of interest.

Disclosures

Ellisiv B. Mathiesen conceived and designed the research; acquired, analyzed, and interpreted the data; performed statistical analyses; and drafted the manuscript. Stein H. Johnsen, Maja-Lisa Løchen, and Inger Njølstad acquired the data and made critical revisions to the manuscript. Tom Wilsgaard performed statistical analyses and made critical revisions to the manuscript. Kaare H. Bønaa conceived and designed the research, acquired the data, handled funding, and made critical revisions to the manuscript.

References

- 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.
- 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.
- Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33:2916–2922.
- Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, Njølstad I, Arnesen E. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke*. 2007;38:2873–2880.
- Touboul PJ, Labreuche J, Vicaute E, Amarenco P, GENIC Investigators. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke*. 2005;36:1741–1745.
- Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2008;70:1200–1207.
- Spence JD. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque-patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nat Clin Pract Neuro*. 2006;2:611–619.
- Spence JD. Measurement of intima-media thickness vs. carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies. *Int J Stroke*. 2006;1:216–221.
- Fosse E, Johnsen SH, Stensland-Bugge E, Joakimsen O, Mathiesen EB, Arnesen E, Njølstad I. Repeated visual and computer-assisted carotid plaque characterization in a longitudinal population-based ultrasound study: the Tromsø Study. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32:3–11.
- Stensland-Bugge E, Bønaa KH, Joakimsen O. Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromsø Study. *Stroke*. 1997;28:1972–1980.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Mearns S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. 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.
- WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:105–114.
- Brook RD, Bard RL, Patel S, Rubenfire M, Clarke NS, Kazerooni EA, Wakefield TW, Henke PK, Eagle KA. A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having underlying significant coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:656–662.
- Pico F, Dufouil C, Lévy C, Besançon V, de Kersaint-Gilly A, Bonithon-Kopp C, Ducimetière P, Tzourio C, Alperovitch A. Longitudinal study of carotid atherosclerosis and white matter hyperintensities: the EVA-MRI cohort. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14:109–115.
- 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;115:459–467.
- Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromsø Study. *Circulation*. 2001;103:2171–2175.
- Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:177–181.
- Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, Jennings JR. Psychological stress and the progression of carotid artery disease. *J Hypertens*. 1997;15:49–55.
- Mathiesen EB, Joakimsen O, Bønaa KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12:44–51.
- del Sol AI, Moons KGM, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Grobbee DE, Breteler MMB, Witteman JCM, Bots ML. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32:1532–1538.
- Spence JD, Hackam DG. Treating arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis. *Stroke*. 2010;41:1193–1199.
- Prati P, Tosetto A, Vanuzzo D, Bader G, Casaroli M, Canciani L, Castellani S, Touboul PJ. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. *Stroke*. 2008;39:2470–2476.
- Foerch C, Buehler A, von Kegler S, Sitzer M. Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hypertension*. 2003;42:e17.

Carotid Plaque Area and Intima-Media Thickness in Prediction of First-Ever Ischemic Stroke: A 10-Year Follow-Up of 6584 Men and Women: The Tromsø Study

Ellisiv B. Mathiesen, Stein Harald Johnsen, Tom Wilsgaard, Kaare H. Bønaa, Maja-Lisa Løchen and Inger Njølstad

Stroke. 2011;42:972-978; originally published online February 10, 2011;
doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589754

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2011 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/42/4/972>

Data Supplement (unedited) at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2012/02/28/STROKEAHA.110.589754.DC1.html>

<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2016/04/07/STROKEAHA.110.589754.DC2.html>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:

<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Stroke* is online at:

<http://stroke.ahajournals.org/subscriptions/>

Abstract

初発虚血性脳卒中の予測における頸動脈プラーク面積および内中膜複合体厚 — 6,584 例の男女の 10 年間追跡調査 : Tromsø 研究

Carotid Plaque Area and Intima-Media Thickness in Prediction of First-Ever Ischemic Stroke — A 10-Year Follow-Up of 6584 Men and Women: The Tromsø Study

Ellisiv B. Mathiesen, MD, PhD^{1,3}; Stein Harald Johnsen, MD, PhD^{1,3}; Tom Wilsgaard, PhD²; Kaare H. Børnaa, MD, PhD^{2,4}; Maja-Lisa Løchen, MD, PhD^{2,4}; Inger Njølstad, MD, PhD²

¹ Departments of Clinical Medicine and ² Community Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Tromsø, Tromsø, Norway; ³ Departments of Neurology and Clinical Neurophysiology and ⁴ Cardiology, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway.

背景および目的：頸動脈プラークおよび内中膜複合体厚 (IMT) は虚血性脳卒中の危険因子として認められているが、それぞれの予測値は議論が分かれ、研究間でばらつきがある。この縦断的な集団ベース研究は、頸動脈のプラーク面積および IMT に関連した虚血性脳卒中のリスクを評価することを目的とした。

方法：1994 ~ 1995 年の集団健康調査に参加した 25 ~ 84 歳の男性 3,240 例および女性 3,344 例を対象に、右頸動脈の IMT および総プラーク面積を超音波検査で測定した。病院および全国の診断登録との連携を通じて初発虚血性脳卒中を同定し、2005 年 12 月 31 日まで追跡調査した。

結果：初発虚血性脳卒中が男性の 7.3% (235 例) および女性の 4.8% (162 例) に発生した。平方根変換したプラーク

面積の 1 SD 上昇のハザード比は、その他の心血管系危険因子について補正すると、男性では 1.23 (95% CI: 1.09 ~ 1.38, $p = 0.0009$), 女性では 1.19 (95% CI: 1.01 ~ 1.41, $p = 0.04$) であった。プラーク面積の上位四分位 対 プラークなしの多変量補正ハザード比は、男性では 1.73 (95% CI: 1.19 ~ 2.52, $p = 0.004$), 女性では 1.62 (95% CI: 1.04 ~ 2.53, $p = 0.03$) であった。IMT の 1 SD 上昇の多変量補正ハザード比は、男性では 1.08 (95% CI: 0.95 ~ 1.22, $p = 0.2$), 女性では 1.24 (95% CI: 1.05 ~ 1.48, $p = 0.01$) であった。多変量解析において IMT の四分位間で脳卒中リスクの差はみられなかった。

結論：本研究では、初発虚血性脳卒中の予測因子として総プラーク面積のほうが IMT より強力であるように思われる。

Stroke 2011; 42: 972-978

表 2 男女の虚血性脳卒中の HR*, 年齢で補正 : Tromsø 研究

	男性 HR (95% CI)	p 値	女性 HR (95% CI)	p 値
年齢 (歳)	1.09 (1.07 ~ 1.10)	< 0.0001	1.13 (1.10 ~ 1.16)	< 0.0001
アテローム性動脈硬化症の超音波計測				
プラークあり	1.69 (1.26 ~ 2.26)	0.0005	1.52 (1.08 ~ 2.12)	< 0.02
プラーク面積 (mm ²) [†]	1.37 (1.26 ~ 1.54)	< 0.0001	1.33 (1.14 ~ 1.56)	0.0004
平均内中膜複合体厚 (mm)	1.23 (1.10 ~ 1.38)	0.0003	1.39 (1.18 ~ 1.63)	< 0.0001
総コレステロール (mmol/L)	1.15 (1.00 ~ 1.33)	0.05	0.97 (0.82 ~ 1.14)	NS
HDL コレステロール (mmol/L)	0.90 (0.78 ~ 1.04)	NS	0.86 (0.73 ~ 1.01)	NS
収縮期血圧 (mm Hg)	1.02 (1.01 ~ 1.03)	< 0.0001	1.02 (1.01 ~ 1.02)	< 0.0001
血圧降下剤の使用	1.55 (1.13 ~ 2.12)	0.007	1.66 (1.17 ~ 2.36)	0.005
現在の喫煙	1.33 (1.01 ~ 1.73)	0.04	1.36 (0.96 ~ 1.92)	NS
冠動脈心疾患	2.00 (1.50 ~ 2.66)	< 0.0001	1.50 (1.00 ~ 2.79)	0.05
糖尿病	2.32 (1.41 ~ 3.81)	0.0009	3.10 (1.91 ~ 5.04)	< 0.0001

HR: ハザード比, NS: 有意差なし。

* 連続変数の 1 SD 上昇またはカテゴリ変数の存在 対 非存在について。

[†] 平方根変換した変数の 1 SD 上昇について。

Площадь атеросклеротической бляшки в сонных артериях и толщина комплекса интима-медиа в прогнозировании первого ишемического инсульта. Десятилетнее исследование 6584 мужчин и женщин Tromsø

Источник. E.B. Mathiesen, S.H. Johnsen, T. Wilsgaard, K.H. Børnaa, M.-L. Løchen, I. Njølstad. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke. A 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø study. *Stroke*. 2011;42:4:972–978

Дополнительная информация доступна on-line по адресу: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/full/STROKEAHA.110.589754/DC1>. Departments of Clinical Medicine and Community Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Tromsø, Tromsø, Norway; Departments of Neurology and Clinical Neurophysiology and Cardiology, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway.

Предпосылки и цель исследования. Площадь атеросклеротической бляшки и толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) являются известными прогностическими факторами риска развития ишемического инсульта, но прогностическая ценность их определения остается предметом споров и по результатам исследований различается. Цель настоящего продольного популяционного исследования заключалась в оценке риска развития ишемического инсульта в зависимости от площади атеросклеротической бляшки и ТИМ сонной артерии. **Методы.** С помощью ультразвукового обследования измеряли площадь атеросклеротических бляшек и ТИМ у 3240 мужчин и 3344 женщин в возрасте от 25 до 84 лет, принявших участие в исследовании состояния здоровья населения в период с 1994 по 1995 г. Случаи развития первого ишемического инсульта устанавливали по госпитальным и национальным реестрам зарегистрированных диагнозов, период наблюдения продолжался до 31 декабря 2005 г. **Результаты.** Ишемический инсульт развился у 7,3% ($n=235$) мужчин и 4,8% ($n=162$) женщин. При увеличении преобразованной в квадратный корень площади бляшки на 1 стандартное отклонение (СО) отношение рисков составило 1,23 (95% доверительный интервал [ДИ] от 1,09 до 1,38; $p=0,0009$) у мужчин и 1,19 (95% ДИ от 1,01 до 1,41; $p=0,04$) у женщин после внесения поправок на другие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. После внесения поправок на множество факторов риска, отношение шансов [ОШ] для площади бляшки в верхней квартили по сравнению с отсутствием бляшки составило 1,73 (95% ДИ от 1,19 до 2,52; $p=0,004$) у мужчин и 1,62 (95% ДИ от 1,04 до 2,53; $p=0,03$) у женщин. После внесения поправок на множество факторов риска ОШ при увеличении ТИМ на 1 СО составило 1,08 (95% ДИ от 0,95 до 1,22; $p=0,2$) у мужчин и 1,24 (95% ДИ от 1,05 до 1,48; $p=0,01$) у женщин. По результатам многофакторного анализа различий в риске развития инсульта в зависимости от квартили ТИМ не выявили. **Выводы.** В настоящем исследовании общая площадь атеросклеротической бляшки была более четким предиктором развития первого ишемического инсульта, чем ТИМ.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка сонной артерии (carotid plaque), ультразвуковое исследование сонных артерий (carotid ultrasound), толщина комплекса интима-медиа (intima-media thickness), ишемический инсульт (ischemic stroke)

Неинвазивная ультразвуковая оценка толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) и площади атеросклеротических бляшек широко применяется для оценки выраженности атеросклероза. Такой способ обследования подходит для крупных популяционных исследований, а также для интервенционных исследований, в которых маркеры атеросклероза используют в качестве суррогатных конечных точек для сердечно-сосудистых заболеваний. Этот подход основан на способности этих маркеров прогнозировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

ТИМ и общая площадь атеросклеротической бляшки (ОПБ) ассоциированы с риском развития ишемического инсульта и инфаркта миокарда [1–6]. Хотя эти показатели коррелируют между собой, ТИМ и ОПБ, вероятно, отражают различные биологические аспекты и этапы развития атеросклероза. Связи между факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ТИМ, ТИМ в различных сегментах сосудов и характеристиками бляшек отличаются, равно как и ассоциации между различными

ультразвуковыми данными и наличием заболевания сердечно-сосудистой системы [7]. В то время как бляшки являются проявлением атеросклероза, ТИМ можно оценить в отсутствии этих локальных патологических изменений. ТИМ считают непрерывной переменной, что может быть преимуществом при проведении анализов, в которых бляшку оценивают как категориальную переменную (наличие/отсутствие). Альтернативным подходом является измерение ОПБ как суммы площадей всех бляшек в одном и более сегментах артерии. Существует мнение, что ОПБ является более чувствительными и более репрезентативным показателем тяжести атеросклероза, чем ТИМ [8].

Хотя в нескольких крупномасштабных популяционных исследованиях проводили измерение ТИМ и числа и/или толщины бляшек, исследование Tromsø, насколько нам известно, является единственным популяционным исследованием, в котором одновременно проводили измерение ОПБ и ТИМ. В связи с этим исследование позволяет оценить влияние двух маркеров атеросклероза на риск развития инсульта у одних и тех же лиц. Цель исследования заключалась в оценке прогностической ценности определения ОПБ и ТИМ в отношении риска развития первого инсульта по результатам 10-летнего периода наблюдений.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ВЫБОРКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Субъектами исследования стали лица, принявшие участие в ультразвуковом скрининге сонной артерии в четырехэтапном исследовании Tromsø в период с 1994 по 1995 г. На первоначальное обследование пригласили всех жителей города в возрасте от 25 лет и старше. На второе обследование пригласили всех мужчин в возрасте от 55 до 74 лет, женщин в возрасте от 50 до 74 лет, а также 5–10% лиц из других групп в возрасте от 25 лет и старше; второе обследование прошли 7965 (76%) человек. Ультразвуковое исследование (УЗИ) правой сонной артерии выполнили во время второго визита 6727 лицам. Исследование было проведено сотрудниками Университета Tromsø в сотрудничестве с Национальной службой скрининга министерства здравоохранения. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике медицинских исследований, отделом контроля данных и Норвежским директором здравоохранения. Пациентов, не давших согласия на участие в исследовании ($n=40$), и лиц, которые не были официально зарегистрированы как жители города Tromsø на момент зачисления в исследование ($n=6$), а также людей с ишемическим инсультом в анамнезе ($n=97$) исключили. За оставшимися 6584 лицами вели наблюдение со дня ультразвукового обследования до 31 декабря 2005 г. и регистрировали случаи развития ишемического инсульта. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 9,6 года (медиана 10,8 года). Все участники дали письменное информированное согласие.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СОННОЙ АРТЕРИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные об особенностях методики УЗИ и воспроизводимости метода были опубликованы ранее [9, 10]. Ультразвуковое исследование в В-режиме с высоким разрешением проводили с помощью дуплексного сканера (Acuson XP10 128; ARTupgraded), оснащенного 7,5-МГц ультразвуковым линейным датчиком. Сканировали дальнюю стенку (ДС), ближнюю стенку (БС) правой общей сонной артерии (ОСА), бифуркацию (луковицу) и внутреннюю сонную артерию (6 участков) на предмет наличия бляшек. Критерием наличия бляшки было обнаружение локального выпячивания стенки в просвет сосуда с ее утолщением более чем на 50% по сравнению с ТИМ на соседнем участке. Записали статические изображения каждой бляшки и оцифровали с помощью Matrox Meteor II frame grabber card и программного обеспечения Matrox Intellicam v. 2.07 при разрешении 768×576 пикселей. Используя программное обеспечение Adobe Photoshop v. 7.0, выполнили следующие шаги. Контуры каждой бляшки выделили с помощью инструмента лассо и площадь бляшки рассчитали по числу пикселей. При разрешении, которое использовали в настоящем исследовании, площадь бляшки, равная 167 пик-

селям, соответствовала 1 мм². При наличии более одной бляшки, ОПБ рассчитали как сумму площадей всех бляшек. Провели автоматизированное измерение ТИМ на ДС ОСА (ОСА-ДС-ТИМ), на ближней стенке ОСА и на ДС луковицы [10]. Измерения ТИМ проводили на 10-мм сегментах, и для каждой локализации рассчитали среднюю ТИМ по результатам ее измерения на 3 предварительно выбранных изображениях. Если выявляли бляшки в определенных, представляющих интерес участках, их учитывали при расчете ТИМ. В соответствии с рекомендациями консенсуса Мангейм, в дополнение к усредненной ТИМ, измеренной на всех 3 участках (средняя ТИМ), в анализах использовали ОСА-ДС-ТИМ [11].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Данные о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в начале исследования собирали при проведении физикального обследования, изучении анализов крови натошак и заполнении разработанных нами анкет. Уровень артериального давления (АД) регистрировали с помощью автоматического устройства (Dinamap Vital Signs Monitor 1846) обученные медсестры. После 2-минутного отдыха в положении сидя 3 раза измеряли уровень АД с 1-минутным интервалом. В анализе использовали среднее значение между двумя последними показателями. Уровень общего холестерина натошак анализировали с помощью ферментативных колориметрических методов (CHOD-PAP, Boehringer-Mannheim). Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови определяли после преципитации липопротеинов низкой плотности под действием гепарина и хлористого марганца. Уровень липидов определяли дважды с интервалом от 4 до 12 недель, а в анализе использовали средние значения. Информацию о статусе курения, наличии тяжелого сахарного диабета, стенокардии, наличии в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ), использования гипотензивных препаратов получили при анализе анкетных данных. Критерием наличия ишемической болезни сердца (ИБС) были ИМ в анамнезе и/или тяжелое течение стенокардии. Критерием наличия сахарного диабета считали указание на заболевание сахарным диабетом и/или регулярное использование инсулина или пероральных антидиабетических препаратов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И УСТАНОВЛЕНИЕ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК

Национальный 11-значный идентификационный номер, присвоенный каждому жителю, позволил установить связь между национальным и региональным реестрами диагнозов и обеспечил получение полной информации о состоянии здоровья пациента в период последующих наблюдений и о показателях смертности. Данные об исходе в виде развития ишемического инсульта получили путем изучения связи между реестром диагнозов в Университетской клинике Северной Норвегии (включая диагнозы амбула-

торных пациентов), которая является единственной клиникой в регионе, а также Национальным реестром причин смерти Статистического управления Норвегии. Оценку госпитальных и внегоспитальных впервые развившихся ишемических инсультов проводил независимый комитет по конечным точкам на основе данных стационарных и амбулаторных карт пациентов, данных о результатах вскрытия, а также свидетельств о смерти. Верификацию ишемических инсультов проводили по подробному протоколу в соответствии с установленными диагностическими критериями. Каждый случай рассматривали отдельно. Ишемический инсульт диагностировали, согласно определению ВОЗ [12], только в случае, если по результатам КТ или МРТ исключали внутримозговое кровоизлияние. Лиц, которые скончались или эмигрировали из Tromsø, выявляли в реестре населения Норвегии. Продолжительность периода наблюдений установили от момента проведения обследования в 1994–1995 гг. до 31 декабря 2005 г. или до развития первого ишемического инсульта. Подвергались цензуре данные о дате зарегистрированной эмиграции или смерти от других причин, отличных от впервые развившегося ишемического инсульта.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Характеристики выборки исследования представлены в виде среднего значения (СЗ) или относительных величин (процентов). Различия между группами оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для непрерывных переменных и критерия хи-квадрат Пирсона для категориальных переменных. Значения ОПБ возводили в квадратный корень для приближения к нормальному распределению. Вычислили квартили ТИМ и ОПБ, связанные с возрастом, и рассчитали вероятность развития ишемических осложнений в соответствии с показателями площади бляшки и ТИМ. Сравнивали риск развития первого инсульта с помощью таблиц смер-

тности по поколениям и анализа выживаемости по Каплану-Майеру с учетом ТИМ и ОПБ в качестве непрерывных переменных и в зависимости от квартили ТИМ и площади бляшек. Модели пропорциональной регрессии рисков Кокса по возрастным группам использовали для оценки отношения шансов (ОШ) развития ишемического инсульта с 95% ДИ в зависимости от данных УЗИ и наличия других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по подгруппам в зависимости от пола. В анализах нижнюю квартиль ТИМ рассматривали в качестве референсного значения, в то время как при анализе площади бляшки в качестве референсной группы использовали данных группы лиц без атеросклеротических бляшек. Связь между полом и площадью бляшек и полом и ТИМ оценивали путем включения условия векторного произведения этих переменных в отдельные модели с внесением поправок на возраст и пол, и в модели с внесением поправок на все факторы. Предположение о пропорциональном риске оценивали с помощью графического исследования $\log(-\log)$ кривых выживаемости. Для проведения логистического регрессионного анализа построили рабочие характеристические кривые и рассчитали площадь под рабочей характеристической кривой в моделях с учетом возраста, содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, уровня систолического АД, использования гипотензивных препаратов, анамнестических данных о курении в настоящее время, тяжелого сахарного диабета и ИБС и с добавлением ОПБ, ТИМ или обоих показателей. Использовали пакет программного обеспечения SAS (SAS v. 9.1). Двухсторонние значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ТИМ измерили у 3223 мужчин и 3313 женщин (таблица 1). Атеросклеротические бляшки в сон-

Таблица 1. Исходные значения факторов риска* у мужчин и женщин: исследование Tromsø

Факторы риска	Мужчины (n=3240)	Женщины (n=3344)	Значение <i>p</i> при оценке различий в зависимости от пола
Возраст, годы	59,6 (10,0)	60,7 (10,3)	<0,0001
Ультразвуковые признаки атеросклероза			
наличие бляшки, <i>n</i> (%)	1726 (53,3)	1521 (45,5)	<0,0001
площадь бляшки, мм ² **	4,18 (2,42)	3,68 (2,01)	<0,0001
средняя толщина комплекса интима-медиа, мм	0,894 (0,199)	0,830 (0,173)	<0,0001
Содержание общего холестерина, ммоль/л	6,54 (1,17)	6,91 (1,30)	<0,0001
Содержание липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,38 (0,38)	1,66 (0,42)	<0,0001
Уровень систолического артериального давления, мм рт. ст.	144,8 (20,3)	145,1 (24,3)	<0,0001
Курение в настоящее время, <i>n</i> (%)	1121 (34,6)	1039 (31,1)	0,002
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	492 (15,2)	294 (8,8)	<0,0001
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	103 (3,2)	109 (3,3)	НЗ
Использование гипотензивных препаратов, <i>n</i> (%)	420 (13,0)	445 (13,3)	НЗ

Примечание. НЗ – незначимо. * – стандартное отклонение (СО) или относительное значение (%); ** – медиана (межквартильный размах). Лиц без атеросклеротических бляшек исключили из исследования.

ной артерии обнаружили у 1726 (53%) мужчин и 1521 (46%) женщин. Из-за технических сложностей, площадь бляшки не удалось измерить у 15 мужчин и 11 женщин. У мужчин по сравнению с женщинами ОПБ и толщина комплекса интима-медиа были больше. За период наблюдений зарегистрировали развитие первого инсульта у 235 (7,3%) мужчин и 162 (4,8%) женщин. Общая вероятность развития ишемического инсульта на 1000 человеко-лет составила 6,3. По результатам однофакторного анализа и анализа с внесением поправок на возраст, риск развития ишемического инсульта был ассоциирован с ультразвуковыми признаками атеросклероза, возрастом, уровнем систолического АД, использованием гипотензивной медикаментозной терапии, тяжелым сахарным диабетом и ИБС (таблица 2, рис. 1 и 2). Содержание общего холестерина и статус курения в настоящее время были ассоциированы с развитием ишемического инсульта только у мужчин, в то время как уровень холестерина и липопротеинов высокой плотности не был ассоциирован с развитием инсульта у лиц обоего пола (таблица 2).

ОПБ была в значительной степени ассоциирована с развитием ишемического инсульта в моделях с внесением поправок на возраст и в многофакторных моделях с внесением поправок на возраст, уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, уровень систолического АД, использование гипотензивных препаратов, статус курения в настоящее время, тяжелый сахарный диабет и ИБС. Скорректированное ОШ, по результатам многофакторных анализов, при увеличении преобразованной в квадратный корень ОПБ на 1 стандартное отклонение (СО) составило 1,23 (95% ДИ от 1,09 до 1,38; $p=0,0009$) у мужчин и 1,19 (95% ДИ от 1,01 до 1,41; $p=0,04$) у женщин. По результатам многофакторных анализов, скорректированное отношение шансов (ОШ) в верхней четверти ОПБ составило 1,73 (95% ДИ от 1,19 до 2,52; $p=0,002$) у мужчин и 1,62 (95% ДИ от 1,04

до 2,53; $p=0,03$) у женщин по сравнению с лицами без бляшек (таблица 3). Среди мужчин отметили значимую линейную тенденцию к повышению риска развития инсульта при увеличении ОПБ, в то время как у женщин она была менее выражена (таблица 3).

По результатам нескорректированного анализа и анализа с внесением поправок на возраст, средняя ТИМ была достоверно ассоциирована с развитием ишемического инсульта у мужчин и женщин (рис. 2, таблица 4). В многофакторных анализах с внесением поправок на множество факторов ОШ при увеличении ТИМ на 1 СО составило 1,08 (95% ДИ от 0,95 до 1,22; $p=0,2$) у мужчин и 1,24 (95% ДИ от 1,05 до 1,48; $p=0,01$) у женщин. Не выявили значимых тенденций к повышению риска развития инсульта в зависимости от квартили среднего значения ТИМ. Между ОСА-ДС-ТИМ и развитием ишемического инсульта также не выявили значимых независимых ассоциаций. Когда среднюю ТИМ и ОПБ включили в многофакторные модели, ОШ при увеличении ОПБ на 1 СО составило 1,18 (95% ДИ от 1,06 до 1,32) у мужчин и 1,10 (95% ДИ от 0,93 до 1,30) у женщин. При увеличении средней ТИМ на 1 СО ОШ составило 0,95 (95% ДИ от 0,81 до 1,0) у мужчин и 1,17 (95% ДИ от 0,97 до 1,42) у женщин. Тем не менее результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за относительно высокой корреляции между ОПБ и средней ТИМ ($r=0,60$, $p<0,001$).

Анализ пропорциональных рисков Кокса при условии наличия зависимости между полом пациента и площадью бляшки и между полом и ТИМ использовали для проверки, является ли пол эффективным модификатором связи между атеросклерозом сонных артерий и риском развития ишемического инсульта. Эффект взаимодействия для площади бляшки не был значимым в моделях с внесением поправок на пол и возраст ($p=1,0$) или в модели с внесением поправок на все факторы

Таблица 2. Отношение шансов* для риска развития ишемического инсульта после внесения поправок на возраст у мужчин и женщин: исследование Tromsø

Факторы риска	Мужчины ОШ (95% ДИ)	Значение p	Женщины ОШ (95% ДИ)	Значение p
Возраст, годы	1,09 (1,07–1,10)	<0,0001	1,13 (1,10–1,16)	<0,0001
Ультразвуковые признаки атеросклероза				
наличие бляшки	1,69 (1,26–2,26)	0,0005	1,52 (1,08–2,12)	<0,02
площадь бляшки, мм ² **	1,37 (1,26–1,54)	<0,0001	1,33 (1,14–1,56)	0,0004
средняя толщина комплекса интима-медиа, мм	1,23 (1,10–1,38)	0,0003	1,39 (1,18–1,63)	<0,0001
Содержание общего холестерина, ммоль/л	1,15 (1,00–1,33)	0,05	0,97 (0,82–1,14)	НЗ
Содержание липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0,90 (0,78–1,04)	НЗ	0,86 (0,73–1,01)	НЗ
Уровень систолического артериального давления, мм рт. ст.	1,02 (1,01–1,03)	<0,0001	1,02 (1,01–1,02)	<0,0001
Использование гипотензивных препаратов	1,55 (1,13–2,12)	0,007	1,66 (1,17–2,36)	0,005
Курение в настоящее время	1,33 (1,01–1,73)	0,04	1,36 (0,96–1,92)	НЗ
Ишемическая болезнь сердца	2,00 (1,50–2,66)	<0,0001	1,50 (1,00–2,79)	0,05
Сахарный диабет	2,32 (1,41–3,81)	0,0009	3,10 (1,91–5,04)	<0,0001

Примечание. ОШ – отношение шансов, НЗ – незначимо. * – для увеличения непрерывных переменных на 1 СО или сравнения наличия и отсутствия категориальных переменных; ** – для увеличения на 1 СО трансформированной в квадратный корень переменной.

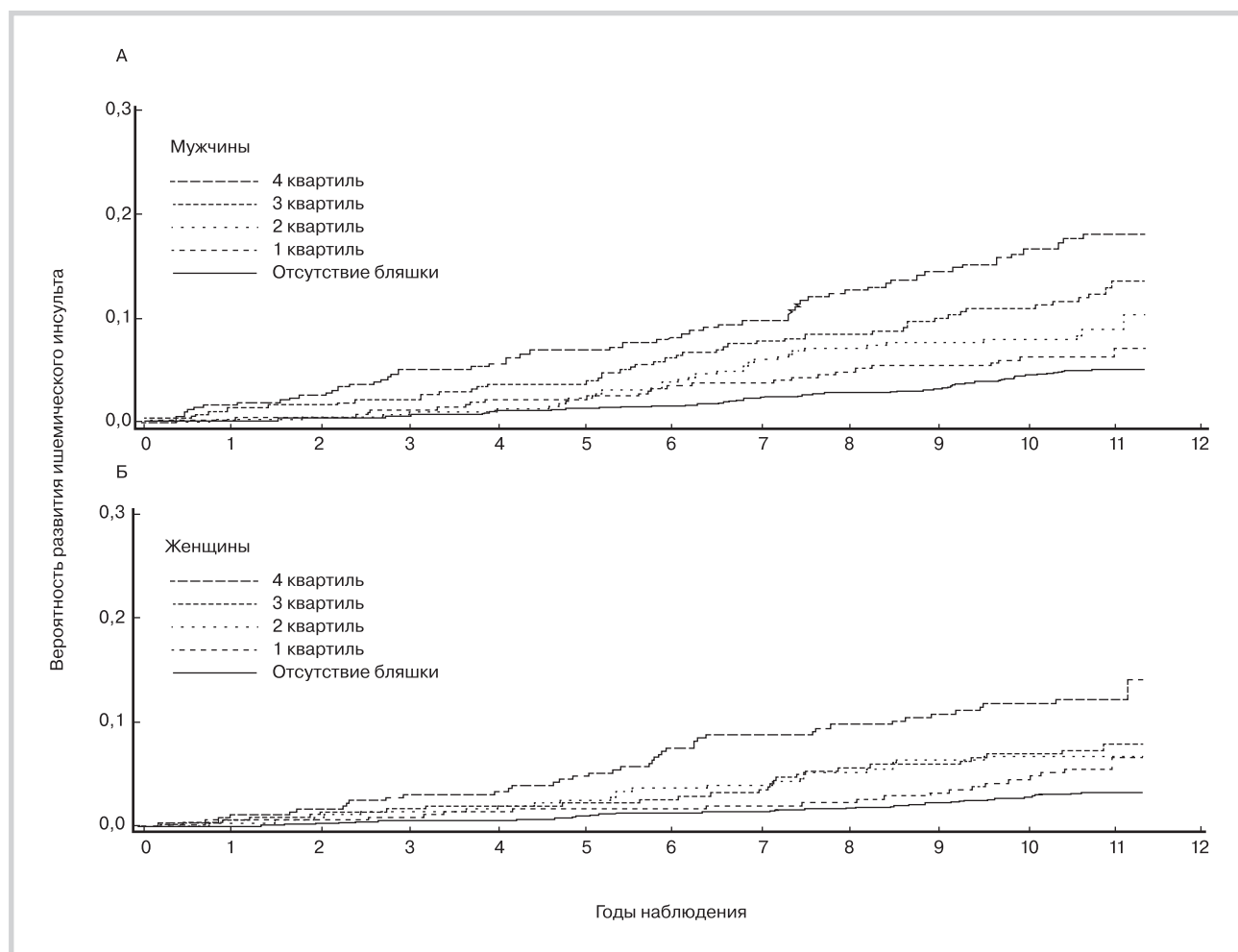


Рисунок 1. Кривые Каплана-Майера для вероятности развития ишемического инсульта в течение периода наблюдения в зависимости от общей площади бляшек у мужчин (А) и женщин (Б): исследование Tromsø

($p=0,8$). Эффект взаимодействия для ТИМ был значимым по результатам анализов с внесением поправок на возраст и пол ($p=0,04$), но не по результатам многофакторного анализа ($p=0,2$).

В модели с учетом возраста, содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, уровня систолического АД, использования гипотензивных препаратов, статуса курения в настоящее время, наличия тяжелого сахарного диабета и ИБС площадь под рабочей характеристической кривой составила 0,739. Площадь под рабочей характеристической кривой несущественно увеличилась при добавлении в модель ОПБ (площадь под рабочей характеристической кривой 0,746), ТИМ (площадь под рабочей характеристической кривой 0,744) или обоих показателей (площадь под рабочей характеристической кривой 0,747).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании ОПБ сонной артерии была независимым предиктором увеличения риска

развития ишемического инсульта у мужчин и женщин в течение 10 лет. ТИМ была предиктором развития ишемического инсульта у женщин при оценке, учитывающей усреднение среднего значения ТИМ на ДС, на ближней стенке ОСА, на ДС бифуркации. После внесения поправок на другие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ОСА-ДС-ТИМ не была ассоциирована с развитием ишемического инсульта в будущем.

В ранее проведенных исследованиях продемонстрировали различие связей между ТИМ и характеристиками атеросклеротических бляшек и клиническими проявлениями ишемии. В исследовании Rotterdam толщина бляшек была более четким предиктором развития ИМ, чем ТИМ [2]. Ранее мы обнаружили, что ОПБ была более значимым предиктором развития ИМ, чем ОСА-ДС-ТИМ [4]. По результатам клинического исследования, значение ОПБ более значимо, чем ТИМ способствует уменьшению вероятности развития клинически значимой ИБС [13]. В исследовании EVA наличие бляшек, а не значение ТИМ было ассоциировано

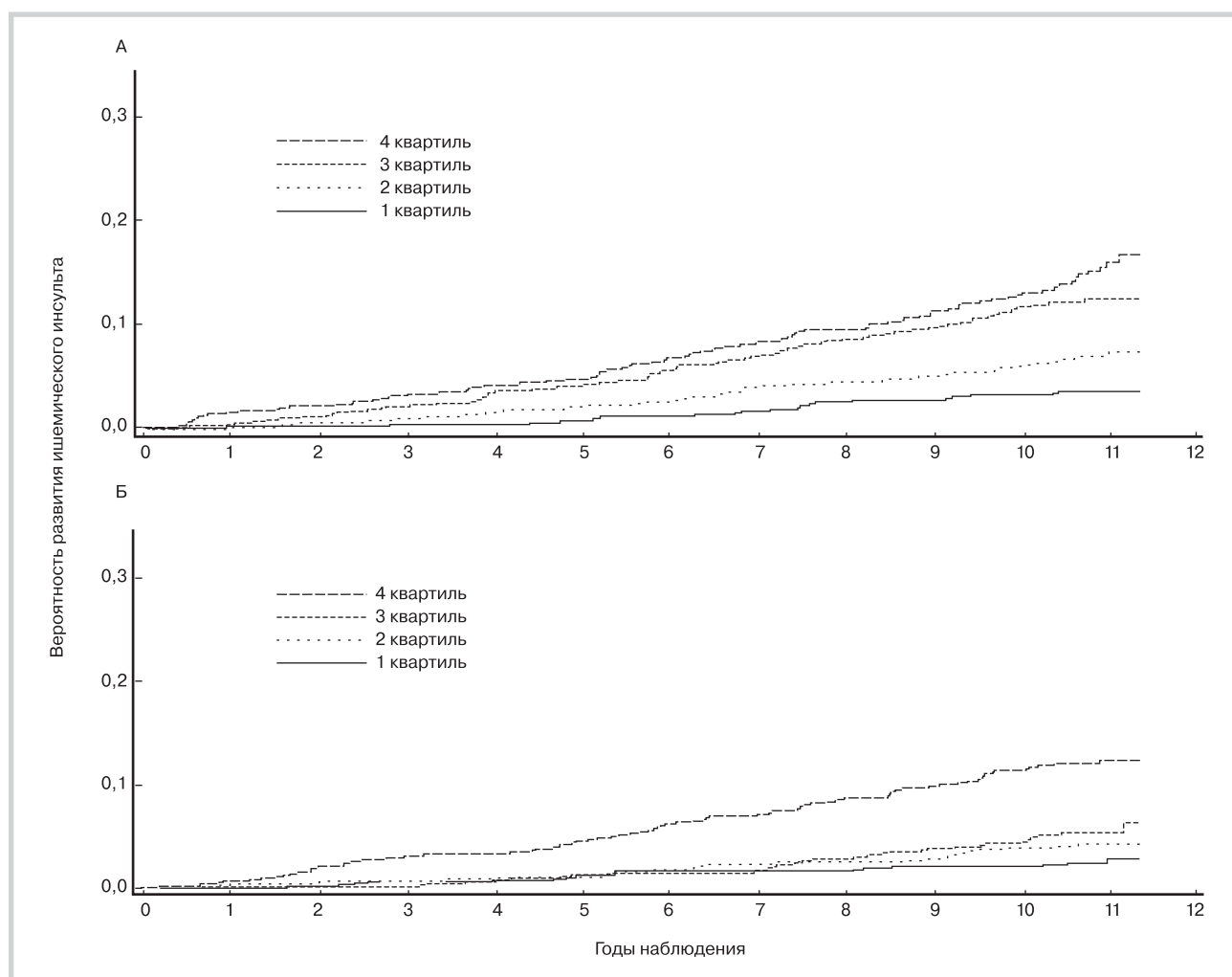


Рисунок 2. Кривые Каплана-Майера для вероятности развития ишемического инсульта в течение периода наблюдений в зависимости от квантили значений средней толщины комплекса интима-медиа у мужчин (А) и женщин (Б): исследование Tromsø

с развитием тяжелого поражения белого вещества головного мозга при 4-летнем периоде наблюдений [14]. Было установлено, что ТИМ является более четким предиктором развития инсульта, чем ИМ [2], что объяснили более тесной связью между ТИМ и артериальной гипертензией, а также значительной долей инсультов, связанных с гипертонической микроангиопатией. Однако в последнем мета-анализе M.W. Lorenz и соавт. [15] обнаружили, что прогностическая ценность ТИМ в отношении риска развития инсульта лишь немного выше, чем в отношении риска развития ИМ. В других исследованиях продемонстрировали, что характеристики бляшек, такие как площадь, объем и экзогенность являются предикторами развития инсульта [3, 13, 16].

Ряд факторов может объяснить, почему ОПБ является более четким предиктором повышенного риска развития ишемического инсульта, чем ТИМ. В то время как бляшка является биологическим признаком атеросклероза, отражающим субэндоте-

лиальное отложение холестерина, а также инфильтрацию воспалительными клетками, диффузное утолщение слоя интима-медиа может возникать в результате действия и других патогенетических механизмов. Эндотелиальный слой и субэндотелиальная матрица (внутренняя оболочка) составляют только 20% ТИМ, а остальные 80% представлены гладкомышечными клетками (средняя оболочка). ТИМ тесно связана с возрастом и артериальной гипертензией. Возрастные изменения жесткости стенки артериол и артериальная гипертензия вызывают увеличение поперечной силы, действующей на сосуд, что приводит к гиперплазии гладких мышц комплекса интима-медиа. Следовательно, увеличение ТИМ не обязательно отражает выраженность атеросклеротического процесса [17]. Хотя многие ишемические инсульты связаны с гипертонической микроангиопатией, причиной развития значительной части инсультов является атеросклероз экстрамозговых или внутримозговых крупных и средних артерий. Рост бляшки вдоль

Таблица 3. Риск развития ишемического инсульта в зависимости от состояния атеросклеротической бляшки (отсутствие бляшки и кватили общей площади бляшки) в соответствии с полом: исследование Tromsø

Параметры	Квартили общей площади бляшки					Значение <i>p</i> , линейная тенденция
	Отсутствие бляшки	Квартиль 1	Квартиль 2	Квартиль 3	Квартиль 4	
Мужчины						
Число лиц, <i>n</i>	1514	427	428	428	428	
Продолжительность периода наблюдений, человеко-лет	14824	4079	3993	3797	3476	
Число зарегистрированных событий, <i>n</i> (%)	67 (4,4)	25 (5,9)	34 (7,9)	46 (10,7)	61 (14,3)	<0,0001
Частота развития инсульта на 1000 человеко-лет	4,5	6,1	8,5	12,1	17,5	<0,0001
Нескорректированное ОШ (95% ДИ)	1,00	1,34 (0,85–2,11)	1,87 (1,24–2,82)*	2,69 (1,85–3,91)	3,96 (2,81–5,59)	<0,0001
ОШ с внесением поправок на возраст (95% ДИ)	1,00	1,04 (0,66–1,65)	1,37 (0,90–2,07)	1,89 (1,29–2,76)†	2,40 (1,67–3,44)	<0,0001
ОШ с внесением поправок на множество факторов* ОШ (95% ДИ)	1,00	1,00 (0,63–1,59)	1,18 (0,77–1,79)	1,46 (0,99–2,15)	1,73 (1,19–2,52)§	0,002
Женщины						
Число лиц, <i>n</i>	1823	378	378	377	377	
Продолжительность периода наблюдений, человеко-лет	18400	3701	3671	3567	3387	
Зарегистрированные события, <i>n</i> (%)	54 (3,0)	19 (5,0)	23 (6,1)	25 (6,6)	41 (10,9)	<0,0001
Частота развития инсульта на 1000 человеко-лет	2,9	5,1	6,3	7,0	12,1	<0,001
Нескорректированное ОШ (95% ДИ)	1,00	1,79 (1,06–3,01)†	2,18 (1,34–3,55)*	2,42 (1,51–3,90)§	4,26 (2,83–6,37)¶	<0,0001
ОШ с внесением поправок на возраст (95% ДИ)	1,00	1,26 (0,74–2,12)	1,35 (0,82–2,21)	1,45 (0,89–2,34)	2,11 (1,38–3,22)§	0,001
ОШ с внесением поправок на множество факторов* ОШ (95% ДИ)	1,00	1,21 (0,71–2,08)	1,34 (0,82–2,21)	1,30 (0,79–2,13)	1,62 (1,04–2,53)†	0,06

Примечание. ОШ – отношение шансов. * – с внесением поправок на возраст, содержание общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, уровень систолического артериального давления, использование гипотензивных препаратов, курение в настоящее время, тяжелый сахарный диабет и ишемическую болезнь сердца † – $p < 0,05$, ‡ – $p < 0,01$, § – $p < 0,001$, ¶ – $p < 0,0001$.

Таблица 4. Риск развития ишемического инсульта в зависимости от кватили значений средней толщины комплекса интима-медиа в соответствии с возрастом: исследование Tromsø

Параметры	Квартили толщины интима-медиа				Значение <i>p</i> , линейная тенденция
	Квартиль 1	Квартиль 2	Квартиль 3	Квартиль 4	
Мужчины					
Число лиц, <i>n</i>	808	804	811	800	
Продолжительность периода наблюдений, человеко-лет	8060	7764	7355	7011	
Зарегистрированное число инсультов, <i>n</i> (%)	23 (2,9)	44 (5,5)	75 (9,3)	90 (11,3)	<0,0001
Частота развития инсульта на 1000 человеко-лет	2,9	5,7	10,2	12,8	<0,0001
Нескорректированное ОШ (95% ДИ)	1,0	2,0 (1,21–3,32) [‡]	3,67 (2,30–5,85) [§]	4,66 (2,95–7,36) [§]	<0,0001
ОШ с внесением поправок на возраст (95% ДИ)	1,0	1,29 (0,77–2,16)	1,94 (1,18–3,18) [‡]	2,16 (1,31–3,56) [‡]	0,0003
ОШ с внесением поправок на множество факторов, (95% ДИ)*	1,0	1,14 (0,68–1,92)	1,49 (0,90–2,46)	1,41 (0,84–2,35)	0,2
Женщины					
Число лиц, <i>n</i>	825	830	829	829	
Продолжительность периода наблюдений, человеко-лет	8322	8262	8145	7853	
Зарегистрированное число инсультов, <i>n</i> (%)	17 (2,1)	28 (3,4)	35 (4,2)	80 (9,7)	<0,0001
Частота развития инсульта на 1000 человеко-лет	2,0	3,4	4,3	10,2	<0,0001
Нескорректированное ОШ (95% ДИ)	1,0	1,67 (0,91–3,04)	2,12 (1,19–3,78) [†]	5,07 (3,00–8,55) [§]	<0,0001
ОШ с внесением поправок на возраст (95% ДИ)	1,0	0,88 (0,48–1,62)	0,89 (0,49–1,61)	1,63 (0,93–2,86)	0,008
ОШ с внесением поправок на множество факторов, (95% ДИ)*	1,0	0,82 (0,44–1,52)	0,76 (0,42–1,40)	1,26 (0,71–2,25)	0,1

Примечание. ОШ – отношение шансов. * – с внесением поправок на возраст, содержание общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, уровень систолического артериального давления, использование гипотензивных препаратов, статус курения в настоящее время, тяжелый сахарный диабет и ишемическую болезнь сердца. † – $p < 0,05$, ‡ – $p < 0,01$, § – $p < 0,001$, ¶ – $p < 0,0001$.

оси кровотока в сонной артерии происходит более чем в 2 раза быстрее, чем ее утолщение [18], что может сделать ОПБ более чувствительным показателем атеросклероза. Мангеймский консенсус рекомендует измерять ТИМ в сегментах без бляшек [11]; таким образом, самые выраженные атеросклеротические изменения не будут учитываться в измерении ТИМ. Атеросклеротические бляшки возникают преимущественно в местах неламинарного, турбулентного кровотока в сонной артерии, как правило, в бифуркации и проксимальном сегменте внутренней сонной артерии. Поскольку высокоточные измерения ТИМ легче проводить в сегментах на ДС дистальной части ОСА, многие исследователи предпочитают измерять ТИМ в этом сегменте артерии, но этот подход не позволяет зафиксировать атеросклеротические проявления в нижележащих сегментах артерии. В настоящем исследовании ТИМ, измеренная только на ДС дистальной части ОСА, не была предиктором развития инсульта, в то время как ТИМ в бифуркации сонной артерии была ассоциирована с развитием инсульта у женщин. Включение бляшек в измерение ТИМ, вероятно, объясняет дифференциальное влияние на риск развития инсульта ОСА-ДС-ТИМ и средней ТИМ, измеренной во всех трех сегментах. В популяции нашего исследования распространенность бляшек на ОСА-ДС составила только 3% по сравнению с 36% на ДС луковицы.

Обнаружили значимую связь между ТИМ и риском развития инсульта у женщин в отличие от мужчин. Ранее была продемонстрирована более значимая связь между атеросклерозом сонных артерий и риском развития ИМ [4], но данных о половых различиях в отношении связи между ТИМ и риском развития инсульта не хватает. Следует провести дальнейшее изучение этого вопроса в проспективных исследованиях.

В данном исследовании показатели риска для ОПБ были ниже, чем в ранее проведенном клиническом исследовании пациентов, направленных в клинику для профилактики атеросклероза [3]. Вероятно, это объясняется популяционным дизайном нашего исследования, более низким уровнем факторов риска и менее выраженным атеросклерозом у наших пациентов. У большинства участников нашего исследования были небольшие бляшки, приблизительно у 5% из них был стеноз сонных артерий и менее чем у 1% – выраженный стеноз более 70% просвета сосуда [19]. ОПБ можно рассматривать в качестве маркера повышенного риска развития ишемического инсульта.

Добавление ОПБ, ТИМ или обоих показателей в модели прогнозирования риска не привело к существенному увеличению прогностической ценности. Этот факт согласуется с результатами исследования Rotterdam по изучению роли измерения ТИМ в прогнозировании риска развития ИМ и инсульта [20]. Это указывает на то, что измерение ТИМ или ОПБ не являются полезным скрининговым инструмен-

том в популяционной когорте лиц без инсульта. Тем не менее в предыдущих исследованиях показали, что измерение бляшки позволяет улучшить прогнозирование риска развития инсульта в группе лиц с высоким риском его развития, а повторные измерения ОПБ использовали для мониторинга эффективности профилактических мероприятий у пациентов с известными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3, 21]. Р. Prati и соавт. [22] обнаружили, что включение показателей ТИМ и наличия бляшек не привело к значительному изменению в прогнозировании индивидуального риска по Фрамингемской шкале оценки риска развития инсульта (Framingham Stroke Risk Score), но позволило улучшить прогнозирование ишемических заболеваний у лиц с высоким уровнем риска. В исследовании Northern Manhattan Study у лиц с показателем толщины бляшки в верхней квантили и высокой оценкой по Фрамингемской шкале оценки риска развития инсульта 10-летний риск развития комбинированных сосудистых событий составил 30,7%, тогда как у пациентов с низкой оценкой по Фрамингемской шкале оценки риска развития инсульта и меньшей толщиной бляшки он составил 25% [6].

В нашем исследовании были некоторые недостатки. Данные об ишемических инсультах собирали посредством изучения реестра диагнозов Университета Северной Норвегии и Национального реестра причин смерти Статистического управления Норвегии, что могло привести к недооценке нефатальных инсультов, лечение которых не проводили в условиях стационара, особенно у пожилых людей. Не учитывались изменения факторов риска в течение периода наблюдения. Оценку ОПБ и ТИМ проводили только в правой сонной артерии, в то время как измерения с обеих сторон позволили бы получить более четкое представление о ТИМ и состоянии бляшек у отдельных пациентов. Предыдущее исследование показало, что ТИМ значительно больше в сегментах левой ОСА по сравнению с правой ОСА, но различий в ТИМ в луковице или внутренних сегментах сонной артерии или распространенности бляшек между левой и правой сонными артериями не обнаружили [23]. К сильным сторонам исследования относятся популяционный и продольный дизайн, продолжительность периода наблюдений, точное подтверждение случаев, высокий уровень участия, а также небольшие потери для последующего наблюдения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, результаты исследования позволяют предположить, что ОПБ является более четким предиктором риска развития первого ишемического инсульта, чем ТИМ. Измерение ОПБ является неинвазивным и не более сложным или трудоемким методом, чем измерение ТИМ, это следует учитывать при выборе методики УЗИ в эпидемиологических и клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

- O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson S.K. 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.
- Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hofman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96:1432–1437.
- Spence J.D., Eliasziw M., DiCicco M., Hackam D.G., Galil R., Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke.* 2002;33:2916–2922.
- Johnsen S.H., Mathiesen E.B., Joakimsen O., Stensland E., Wilsaard T., Løchen M.L., Njølstad I., Arnesen E. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke.* 2007;38: 2873–2880.
- Touboul P.J., Labreuche J., Vicaute E., Amarenco P., GENIC Investigators. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke.* 2005;36:1741–1745.
- Rundek T., Arif H., Boden-Albala B., Elkind M.S., Paik M.C., Sacco R.L. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2008;70:1200–1207.
- Spence J.D. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque-patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nat Clin Pract Neuro.* 2006;2:611–619.
- Spence J.D. Measurement of intima-media thickness vs. carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies. *Int J Stroke.* 2006;1:216–221.
- Fosse E., Johnsen S.H., Stensland-Bugge E., Joakimsen O., Mathiesen E.B., Arnesen E., Njølstad I. Repeated visual and computer-assisted carotid plaque characterization in a longitudinal population-based ultrasound study: the Tromsø Study. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32:3–11.
- Stensland-Bugge E., Bønaa K.H., Joakimsen O. Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromsø Study. *Stroke.* 1997;28:1972–1980.
- Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., Amarenco P., Bornstein N., Csiba L., Desvarieux M., Ebrahim S., Fatar M., Hernandez Hernandez R., Jaff M., Kownator S., Prati P., Rundek T., Sitzer M., Schminke U., Tardif J.C., Taylor A., Vicaute E., Woo K.S., Zannad F., Zureik M. 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.
- WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol.* 1988;41:105–114.
- Brook R.D., Bard R.L., Patel S., Rubenstein M., Clarke N.S., Kazerooni E.A., Wakefield T.W., Henke P.K., Eagle K.A. A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having underlying significant coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:656–662.
- Pico F., Dufouil C., Le'vy C., Besanc'on V., de Kersaint-Gilly A., Bonithon-Kopp C., Ducimetie're P., Tzourio C., Alpe'rovitch A. Longitudinal study of carotid atherosclerosis and white matter hyperintensities: the EVA-MRI cohort. *Cerebrovasc Dis.* 2002;14:109–115.
- Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L., Rosvall M., Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115:459–467.
- Mathiesen E.B., Bønaa K.H., Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromsø Study. *Circulation.* 2001;103:2171–2175.
- Finn A.V., Kolodgie F.D., Virmani R. Correlation between carotid intimal/ medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:177–181.
- Barnett P.A., Spence J.D., Manuck S.B., Jennings J.R. Psychological stress and the progression of carotid artery disease. *J Hypertens.* 1997;15: 49–55.
- Mathiesen E.B., Joakimsen O., Bønaa K.H. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis.* 2001;12:44–51.
- del Sol A.I., Moons K.G.M., Hollander M., Hofman A., Koudstaal P.J., Grobbee D.E., Breteler M.M.B., Witteman J.C.M., Bots M.L. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke.* 2001;32:1532–1538.
- Spence J.D., Hackam D.G. Treating arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis. *Stroke.* 2010;41: 1193–1199.
- Prati P., Tosoletto A., Vanuzzo D., Bader G., Casaroli M., Canciani L., Castellani S., Touboul P.J. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. *Stroke.* 2008; 39:2470–2476.
- Foerch C., Buehler A., von Kegler S., Sitzer M. Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hypertension.* 2003;42:e17.