

PLACCHE ATEROSCLEROTICHE CAROTIDEE ED ISPESSIMENTO MEDIO-INTIMALE. CAMBIA LA PREVENZIONE PRIMARIA?

*E. Gronda, P. Bassi**

**Divisione di Cardiologia, IRCCS Multimedica di Sesto San Giovanni.
Ospedale Classificato San Giuseppe di Milano,
Dipartimento Cardiovascolare Interaziendale, Gruppo MultiMedica.**

***Unità Operativa di Neurologia e Unità di cura dello Stroke,
Ospedale Classificato San Giuseppe di Milano.
Gruppo MultiMedica.**

L'ispessimento della parete arteriosa (in inglese *intima media thickness*, IMT) della carotide extracranica misurabile con metodo ultrasonografico è da tempo riconosciuto come un efficace indicatore di aterosclerosi precoce e predittivo di eventi cardiovascolari¹.

La disponibilità di apparecchiature sonografiche adeguate ha esteso grandemente la possibilità di eseguire in modo sistematico la misurazione dello spessore di parete mio-intimale a livello della carotide comune e della porzione prossimale della carotide interna. La sonografia ha permesso di osservare che il valore dello spessore dell'intima media è soggetto a variazione crescente con le fasce di età, che è maggiore nel sesso maschile e che in media aumenta di un valore uguale o inferiore a 0.03 mm/anno².

La misurazione sistematica dell'IMT ha consentito di estendere l'osservazione della presenza di aterogenesi vascolare subclinica, riscontrando che la progressione dell'ispessimento può essere ritardata con la modificazione dei fattori di rischio, con la somministrazione di statine e con la somministrazione combinata di colestipolo e di niacina^{3,4}.

Lo studio di ampie popolazioni in cui si è misurato l'IMT e si sono seguiti gli eventi nel tempo, ha permesso di riconoscere anche che l'IMT è un indicatore indipendente di eventi cardiovascolari, in particolare a livello cerebrovascolare e coronarico in soggetti a rischio medio-basso, come evidenziato nello studio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)⁵.

Altri studi hanno indicato che l'IMT si comporterebbe come predittore di stroke più efficace dell'infarto miocardico stesso, tuttavia la rilevanza di questo fenotipo nel predire eventi cardiovascolari è, almeno in parte, dovuta alla tipologia di popolazione studiata^{6,7}.

Nell'accezione comune, l'IMT è considerato come precursore della placca ateromasica carotidea che rifletterebbe l'evoluzione di uno stadio della malattia con maggiore estensione e gravità. In effetti, l'area totale di placca rappresenta

meglio dell'IMT l'entità della malattia da atheroma, e per questo ha un potere predittivo maggiore al riguardo degli eventi cardiovascolari⁸.

L'orientamento più recente, tuttavia, suggerirebbe che nei pazienti che presentano l'incremento dell'IMT sia presente un substrato genetico e biologico diverso da quello dei portatori di placca con differente correlazione verso la malattia cardiovascolare. Si tratterebbe di due diversi fenotipi del processo aterosclerotico piuttosto che di quadri evolventi di un unico fenotipo^{9,10}.

Dal punto di vista istopatologico, l'IMT è costituita per l'80% dalla tonaca media del vaso (cellule muscolari lisce) e dal 20% di parete intimale costituita da lamina endoteliale, a volte caratterizzata dall'iniziale deposizione medio intimale di colesterolo, dalla lamina basale e dalla matrice sotto endoteliale.

L'ateroma, che invece evolve in aterosclerosi, è largamente un processo intimale caratterizzato dall'ampia deposizione di colesterolo associata a processo infiammatorio e ad infiltrazione cellulare.

Da un punto di vista fisiopatologico, l'IMT rappresenta principalmente una risposta ipertrofica all'insulto ipertensivo che sembra più specificamente correlato a variazioni locali dello shear stress e rappresenta una componente di partenza del rimodellamento arterioso nelle fasi iniziali dell'aterosclerosi^{11,12}.

La placca aterosclerotica rappresenta, invece, uno stadio più tardivo dell'aterogenesi correlato al processo ossidativo metabolico dell'endotelio e quindi alla disfunzione endoteliale, all'esordio del processo infiammatorio ed/o alla proliferazione delle cellule muscolari lisce^{11,12}.

Dal punto di vista epidemiologico, le placche riscontrate a livello del bulbo carotideo o della carotide interna sono maggiormente correlate all'ipercolesterolemia ed al fumo, e per questo sembrano essere un predittore maggiore di infarto del miocardio, mentre l'IMT risulta maggiormente correlata all'ipertensione ed allo stroke ischemico - lacunare^{11,12}.

Un recente studio, condotto allo scopo di analizzare il diverso impatto prognostico dell'IMT nei riguardi della placca ostruttiva carotidea, ha indicato che sia l'IMT che la placca sono indipendentemente predittivi di eventi cardiovascolari, con riferimento all'esordio del primo evento di stroke ischemico non cardioembolico, tuttavia il maggior rischio è a carico dei portatori di stenosi carotidea (HR, 3.02 vs 1.86). Con l'eccezione della frequenza delle procedure di rivascularizzazione carotidea, non vi sono state altre significative differenze nel follow-up per quanto riguarda le recidive di stroke e gli altri eventi cardiovascolari, compresa la mortalità¹³.

Questi dati confermerebbero come l'IMT sia un fattore predittivo indipendente dell'esito cardiovascolare nei soggetti che non presentano una significativa stenosi carotidea.

Entrambi i quadri clinici e strumentali, IMT e placca, possono coesistere nello stesso paziente, ma l'incidenza degli eventi cardiovascolari, diversi dallo stroke ischemico suggeriscono che, nel continuum della patologia vascolare, l'ispessimento intimale rappresenti non tanto il semplice quadro vascolare precursore dell'ateroma, ma un diverso fenotipo del danno, con implicazioni potenzialmente diverse¹¹⁻¹³.

In generale, la misurazione dell'IMT consente di migliorare la predizione del rischio e la riclassificazione del paziente a rischio medio basso. Nella popolazione dello studio ARIC con rischio medio di eventi cardiovascolari compreso tra il 10 ed il 20% a 10 anni, l'aggiunta della misurazione dell'IMT e dei dati sulla pre-

senza di placca, ai comuni fattori di rischio ha consentito di riclassificare in modo più appropriato il 9.9% dei pazienti¹⁴.

I dati sono consistenti anche con i risultati del Rotterdam Study che ha arruolato una popolazione di 3.996 soggetti senza eventi precedenti. Dallo studio è emerso che l'IMT e la presenza di calcificazioni dell'aorta erano entrambi i maggiori indicatori indipendenti di stroke nel follow-up¹⁵.

Questi dati spiegano abbastanza bene la perdita di valore predittivo dell'IMT nelle popolazioni delle fasce di rischio più elevate.

È da osservare che nonostante la crescente evidenza che indica l'IMT come marcatore di malattia aterosclerotica anche in pazienti privi di malattia cardiovascolare, le più recenti linee guida internazionali per l'esecuzione dell'ecografia carotidea non lo pongono tra gli indici di cui si è appropriata la determinazione routinaria, né l'eventuale misurazione seriale può essere utilizzata come indice di esito o di efficacia terapeutica. In base alle stesse linee guida, non vi è neppure indicazione alla misurazione dell'IMT nei soggetti portatori di stenosi carotidea¹⁶.

Solo le linee guida dell'“ACCF/AHA Guidelines for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults”, pubblicate nel 2010, pongono la misurazione dell'IMT come raccomandazione di Classe II con livello di evidenza “a”, in soggetti a rischio cardiovascolare medio basso, sottolineando la stretta necessità dell'approccio metodologico rigorosamente standardizzato da parte di un operatore esperto e dotato di adeguata strumentazione ecografica, ma anch'esse negano l'impiego come indice per la guida della terapia e la valutazione della sua efficacia¹⁷.

Ispezzimento intimale ed ipertensione arteriosa: un legame pericoloso non solo per le arterie

Nei pazienti arruolati nello studio SPAF III in cui era stata documentata la presenza di placche carotidee ed aortiche, queste ultime si sono rivelate fattori di rischio indipendente per lo stroke ischemico nei soggetti con fibrillazione atriale non correlata a malattia valvolare¹⁸.

L'irregolarità del volume sistolico espulso a seguito della variabilità del ciclo cardiaco, della perdita della contrazione atriale e dell'irregolarità del ritmo cardiaco in corso di fibrillazione atriale potrebbe fornire il modello per analizzare la relazione esistente tra l'irregolarità del ritmo, anomalia dello shear stress ed aterogenesi¹⁸.

La conferma dell'esistenza di questo pericoloso legame viene anche dall'analisi dei dati dello studio di Rotterdam, condotto su 4.407 pazienti in età maggiore di 55 anni in cui era stata preventivamente esclusa la presenza di precedente infarto del miocardio, di coronaropatia critica e di fibrillazione atriale.

In questa popolazione l'IMT e la presenza di placca carotidea sono stati usati come indice di aterosclerosi generalizzata. Nel follow-up di 7-5 anni, si sono verificati 269 casi incidenti di fibrillazione atriale.

Il rischio maggiore dell'insorgenza di fibrillazione si è prevalentemente dimostrato correlato con l'IMT (rischio relativo, 1.90; 95% limite di confidenza, 1.20-3.00, per il quartile di ispessimento più elevato versus quello minore) e con la severità della placca carotidea (rischio relativo, 1.49; 95% intervallo di confidenza, 1.06-2.10, severa versus assente). Il rischio in quest'analisi si esprimeva maggiormente nelle donne¹⁹.

È interessante sottolineare che un recente studio sulla fisiopatologia del danno ipertensivo ha dimostrato che la dilatazione dell'atrio sinistro, in una popolazione d'ipertesi, è significativamente correlata a numerosi indicatori di danno cardiovascolare tra i quali l'IMT. Sebbene all'analisi multivariata solo lo shear stress test, l'indice di massa corporea, la durata dell'ipertensione e l'ipertrofia del ventricolo sinistro si siano dimostrati indicatori indipendenti, la conclusione è stata che la presenza di dilatazione atriale è uno specchio del danno cardiovascolare multiplo e, quindi, nella valutazione del danno anche l'IMT andrebbe considerato²⁰. Questo dato conferma quanto già osservato in merito al rapporto tra IMT e fattori di rischio cardiovascolare, cioè la più bassa correlazione con la malattia coronarica e la forte correlazione con l'età e con l'ipertensione arteriosa^{1,9,10}, il che ne fa, allo stato delle attuali conoscenze, un buon rilevatore dell'età biologica del soggetto in esame ed un parametro appropriato su cui basare l'indicazione al trattamento ipertensivo, ma non adatto a verificarne l'efficacia^{16,17}.

L'IMT dovrebbe essere considerato, piuttosto, come un indicatore di danno potenzialmente multilaterale anche a carico dell'atrio e dovrebbe indurre ad una sorveglianza cardiovascolare più precoce ed estesa. Il suo incremento nel tempo, oltre la variazione attesa per l'età, esprimerebbe la progressione del danno e la necessità di un intervento terapeutico più efficace.

La placca colpevole

Poiché la stenosi prodotta dalla placca presenta una labile relazione con gli eventi ischemici cerebrali omolaterali, sono state prese in considerazione altre caratteristiche della placca stessa come potenziali indicatori di vulnerabilità e di possibile stroke.

Nei soggetti asintomatici, il soffio carotideo si è associato ad embolismo nell'emisfero omolaterale in meno della metà degli eventi di stroke registrati²¹.

Una buona associazione, invece, è stata rilevata con la morfologia della placca definita dalla presenza di eco-lucenza che deriva dall'alto contenuto di lipidi e dall'emorragia intraplacca²².

Anche se per l'espressione del rischio d'ischemia cerebrale, la presenza di processi molecolari e cellulari nella placca può esprimere aspetti assai più importanti del grado di ostruzione presente, tuttavia il grado di stenosi, misurato con il metodo ecografico, rimane la maggiore determinante clinica della gravità della patologia e costituisce il criterio decisionale principale.

L'analisi quantitativa dell'ecocolor Doppler sembra correlare con il quadro istologico presente nella placca in termini di: emorragia, iperplasia fibromuscolare, componente di calcio e lipidi. Tutte queste componenti insieme consentono di identificare la placca instabile²³.

Una placca scarsamente ecogena è frequentemente associata ad infarto cerebrale sottocorticale e corticale di sospetta origine embolica, mentre una placca iperecogena più frequentemente si associa a lesioni diffuse della sostanza bianca, definite con il termine di infarto lacunare e dei gangli basali. Questa lesione è ritenuta a genesi emodinamica, conseguente alla vasculopatia arteriosa ostruttiva dei vasi intracranici distali²⁴.

Per caratterizzare le placche sono state utilizzate la risonanza magnetica del parenchima cerebrale con mezzo di contrasto (MRI), eseguita con apparecchia-

ture a campo magnetico di 1.5- e 3.0-Tesla di potenza, la MRI vascolare e la tomografia assiale computerizzata (TAC). In studi ancora preliminari le placche con pareti sottili o rotte, con contenuto relativamente elevato di lipidi o necrotico e l'insieme dello spessore della placca stessa sono stati associati ad eventi ischemici cerebrali seguenti in pazienti con stenosi tra il 50 ed il 75%²⁵.

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è in grado di riscontrare la presenza di attività metabolica nella parete vascolare che circonda la placca. Inoltre, l'aumento della captazione di 18F-fluorodesossiglucosio misurato in modo non invasivo dalle immagini PET, si ritiene rispecchi il quadro infiammatorio presente²⁶.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'assunzione di statine può modificare la composizione della placca, ma nonostante questi progressi nella conoscenza sulla fisiopatologia, sulla biochimica e sulla struttura della placca, mancano ancora studi prospettici che consentano di stabilire l'imminenza dell'esordio dei sintomi dovuti alla patologia ostruttiva vascolare carotidea e vertebrale.

Il trattamento della placca carotidea per profilassi primaria deve essere medico, chirurgico o interventistico?

L'appropriata terapia medica riduce rapidamente il rischio di uno stroke successivo anche nei pazienti che hanno già subito un attacco ischemico transitorio o uno stroke minore, avvicinandosi a quello presente in un soggetto asintomatico. Ciò nonostante la maggior parte delle endo aterectomie carotidee e degli stent endocarotidei vengono applicati in soggetti asintomatici²⁷. Proprio quest'aspetto sottolinea la carenza delle conoscenze attuali sulla gestione della malattia carotidea, nell'ottica di prevenire lo stroke.

La moderna terapia medica diretta a contrastare il processo infiammatorio, aterosclerotico e l'attivazione delle piastrine costituisce un efficace mezzo di prevenzione dello stroke in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare²⁸ ed è probabilmente in grado di ridurre il potenziale beneficio aggiuntivo della terapia di rivascularizzazione²⁹.

Vi è tuttavia da considerare che la rivascularizzazione, quando sia presentata come priva di rischio ed in grado di ridurre anche solo dall'11% al 7% l'incidenza di eventi a 5 anni, è largamente preferita dai pazienti³⁰. Ne consegue che l'identificazione dei soggetti a relativamente basso rischio periprocedurale ed a più alto rischio di stroke nel medio-lungo termine è una componente cruciale della strategia per stabilire il percorso terapeutico ottimale.

I recenti dati dello studio randomizzato CREST, che ha messo a confronto l'endoaterectomia con la rivascularizzazione con stent³¹ non hanno dimostrato significative differenze di esito delle procedure.

Sebbene la morbilità e mortalità a 30 giorni sia un importante fattore per la valutazione di efficacia della terapia in una popolazione ad incidenza di eventi nota, nello studio CREST i limiti di confidenza delle due curve per la libertà da eventi si sovrappongono in più punti. La rivascularizzazione interventistica sembra da preferire in soggetti con precedenti di chirurgia e o con precedenti di terapia radiante cervicale.

La procedura chirurgica è, invece, gravata nel postoperatorio da maggiore incidenza d'infarto miocardico, rispetto alla procedura interventistica (Hazard Ratio per l'interventistica vs la chirurgia 0.50, 95% CI 0.26 - 0.94, $p < 0.03$), mentre que-

st'ultima è gravata da maggiore incidenza di eventi cerebrovascolari (Hazard Ratio per l'interventistica vs la chirurgia di 1.79; limiti di confidenza 1.14 verso 2.82; $p < 0.01$); tuttavia l'uso di un presidio in grado di prevenire l'embolizzazione intra procedurale (ombrello) sembra capace di ridurre il rischio embolico. Sebbene i dati del registro USA delle procedure condotte per trattare la placca carotidea siano in parte criticabili, perché desunti dall'auto riferimento prestato dagli operatori e non documentati con appropriato audit, tuttavia si rileva che nei soggetti di età avanzata (>80 anni) il rischio embolico della procedura interventistica è del 3% a confronto dell'1% di rischio presentato dalla chirurgia.

In conclusione, si può dire che alcuni fattori di rischio perioperatorio sono condivisi tra le due tecniche di rivascularizzazione (ad esempio: l'età maggiore di 75 anni, l'esperienza dell'operatore, la recente sindrome coronarica acuta, la presenza di altra patologia cardiovascolare associata). Altri fattori specifici sono più rilevanti per l'interventistica con stent, come la presenza di lesioni fortemente calcifiche e l'estesa tortuosità del vaso. Uguale discorso per l'endoarterectomia chirurgica, per cui il rischio aumenta invece con la presenza di scompenso cardiaco, la posizione molto alta o molto bassa della lesione nel vaso, l'occlusione del vaso controlaterale, la presenza di un precedente esito chirurgico omo-laterale o di terapia radiante. A questo va aggiunto che le indicazioni attuali derivano da assunzioni di beneficio basate su risultati della terapia medica molto datati.

Recenti dati pubblicati sul trattamento mediante angioplastica e stent della placca a livello della carotide intracranica in pazienti sintomatici hanno confermato questo aspetto³². L'esito della procedura interventistica, confrontato con la terapia medica farmacologica ottimizzata, è stato del tutto sfavorevole all'interventistica, condizionando l'interruzione precoce dello studio per eccesso di eventi sfavorevoli nel braccio trattato con angioplastica. Questo braccio ha presentato un'incidenza di stroke o decesso del 14.7% (stroke non fatale, 12.5%; stroke fatale, 2.2%) contro il 5.8% nel braccio trattato con terapia medica (stroke non fatale, 5.3%; decesso non correlato a stroke, 0.4% $P=0.002$). Ciò a conferma che l'efficacia della terapia medica sembra essere assai migliore di quella sin qui accreditata.

Conclusioni sulla terapia profilattica primaria della placca

Ad oggi non esiste una risposta univoca alla prevenzione primaria in presenza di una placca carotidea asintomatica. In particolare, rimane probabile l'alta efficacia della terapia farmacologica con antiaggregante piastrinico ed ipolipemizzante orale associati ad uno stretto controllo della pressione arteriosa. Questa cura, probabilmente, è non meno efficace delle cure interventistiche, ma mancano dati provenienti dagli studi controllati.

Si può ragionevolmente ritenere che il trattamento interventistico preventivo andrebbe lasciato a quei casi che presentano una placca instabile e stenosante ed a quelli con placca altamente stenosante (ostruzione $>70\%$ del lume vascolare), ma per trattare questi casi il Centro che opera deve disporre di una casistica con complicazioni peri o post-operatorie molto bassa, inferiore al 2%.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *O'Leary DL, Polak GF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson S Jr, for the cardiovascular health study collaborative research group.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340:14-2
- 2) *Lim TK, Lim Edwisesidi G, Kooner J, Senior R.* Normal value of carotid intima media thickness- a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:112-116
- 3) *Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW et al.* Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993; 88:20
- 4) *Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB et al.* Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90:1679-87
- 5) *Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX et al.* Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000; 151:478-87
- 6) *Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaidis AN et al.* Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30:841-850
- 7) *Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML et al.* 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; 38:2873-80
- 8) *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
- 9) *Johnsen SH, Mathiesen EB.* Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2009; 11:21-27
- 10) *Pollex RL, Hegele R.* Genetic determinants of carotid ultrasound traits. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8:206-215
- 11) *Johnsen SH, Mathiesen EB.* Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2009; 11:21-27
- 12) *Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR.* Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220 (1):128-33
- 13) *Roquer J, Segura T, Serena J, Cuadrado-Godia E, Blanco M, García-García J, Castillo J, on behalf of the ARTICO Study.* Value of Carotid Intima-Media Thickness and Significant Carotid Stenosis as Markers of Stroke Recurrence. *Stroke* 2011; 42:3099-3104
- 14) *Nambi V, Chambless L, Folsom A et al.* Carotid intima-media thickness and the presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600-7
- 15) *Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ.* Comparison Between Measures of Atherosclerosis and Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34:2367-73
- 16) 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SV Writing Committee Members, Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S. et al. NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons Society, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and Vertebral Artery Disease: A Report of the American

- College of Cardiology S Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vascular Surgery. *Stroke* 2011, 42:e464-e540: (originally published online) January 31, 2011 doi: 0.1161/STR.0b013e3182112cc2
- 17) *Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:e50-103
 - 18) *The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography.* Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128:639-647
 - 19) *Heeringa J, van der Kuip DAM, Albert Hofman et al.* Subclinical Atherosclerosis and Risk of Atrial Fibrillation: The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2007; 167(4):382-387
 - 20) *Xu J-Z, Wu S-Y, Yan Y-Q et al.* Left atrial diameter, flow-mediated dilation of brachial artery and target organ damage in Chinese patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 2011; 1-7
 - 21) *Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P et al.* Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981; 245:1442-5
 - 22) *Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A et al.* Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke* 2005; 36:253-7
 - 23) *Lal BK, Hobson RW, Pappas PJ et al.* Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg* 2002; 35:1210-7
 - 24) *Tegos TJ, Sabetai MM, Nicolaidis AN et al.* Patterns of brain computed tomography infarction and carotid plaque echogenicity. *J Vasc Surg* 2001; 33:334-9
 - 25) *Takaya N, Yuan C, Chu B et al.* Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI-initial results. *Stroke* 2006; 37:818-23
 - 26) *Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG et al.* In vivo 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1818-24
 - 27) *Halm EA, Tuhrim S, Wang JJ, Rojas M, Hannan EL, Chassin MR.* Has evidence changed practice? Appropriateness of carotid endarterectomy after the clinical trials. *Neurology* 2007; 68:187-194
 - 28) *Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Szarek M, Waters DD, Libby P, Ganz P.* Inflammation, statin therapy, and risk of stroke after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:142-147
 - 29) *Rothwell PM.* Carotid stenting: more risky than endarterectomy and often no better than medical treatment alone. *Lancet* 2010; 375:957-959
 - 30) *Halliday A, Harrison M, Hayter E et al.* 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1074-84
 - 31) *Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ et al.* Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:985-997
 - 32) *Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP et al.* Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365:993-1003