

Grosor íntima-media y estudios de función endotelial

P. Irimia Sieira, J. Gállego Pérez de Larraya y E. Martínez-Vila

PUNTOS CLAVE

- El estudio del grosor íntima-media (GIM) y las diferentes técnicas que miden la disfunción endotelial pueden ser útiles para redefinir el riesgo vascular de pacientes asintomáticos.
- La placa de ateroma se ha definido por consenso como un engrosamiento focal en la pared arterial que protruye hacia la luz y que es mayor de 0,5 mm o superior al 50% del valor del GIM adyacente, o cuando el GIM es $> 1,5$ mm.
- La medición del GIM se realiza preferentemente en la pared distal de la arteria carótida común.
- El estudio de la función endotelial mediante la vasodilatación dependiente del endotelio o vasodilatación mediada por flujo se realiza ocluyendo transitoriamente (5 min) la arteria braquial (con un manguito de tensión) y comparando el diámetro de la arteria en situación basal y un minuto después de deshinchar el manguito.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica e ictus) constituyen la primera causa de muerte en España, de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística. En los últimos años existe un interés creciente en identificar a aquellos sujetos asintomáticos que tienen mayor riesgo de presentar un episodio vascular. El estudio de la pared arterial mediante técnicas de ecografía permite identificar y cuantificar la presencia de aterosclerosis subclínica y podría ser útil para definir el riesgo vascular, ajustar la estrategia preventiva y valorar evolutivamente la respuesta a los tratamientos. Entre los métodos no invasivos que permiten estudiar la aterosclerosis subclínica destaca el estudio del grosor íntima-media (GIM) y de la función endotelial que se tratan en detalle a continuación.

ATEROSCLEROSIS

Anatomía de la pared vascular normal

Los elementos básicos de la pared arterial son las células endoteliales, las fibras musculares lisas y la matriz extracelular que contiene elementos elásticos, colágeno y proteoglicanos. Todos ellos se disponen en capas concéntricas: la íntima, la media y la adventicia.

La íntima es la capa adyacente a la luz del vaso. Está constituida por una monocapa de células endoteliales de revestimiento. El endotelio participa de forma activa en el mantenimiento de la homeostasia vascular mediante la secreción y liberación de diferentes sustancias vasoactivas. Una de las funciones más importantes del endotelio es la regulación del tono vascular mediante la producción de moléculas vasodilatadoras como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina (PGI₂) y sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y la angiotensina II.

La íntima está separada de la capa media por una lámina elástica interna. La media o capa muscular está formada por fibras musculares lisas dispuestas en espiral o circularmente, sobre todo en las arterias medianas que distribuyen la sangre a los órganos, lo que permite una rápida vasodilatación o vasoconstricción según las necesidades de perfusión de éstos. Por fuera de todas estas capas se encuentra la adventicia, una capa envolvente de tejido conjuntivo que contiene fibras nerviosas y *vasa vasorum* dispersos.

Aterosclerosis carotídea subclínica

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria difusa de la pared arterial que se caracteriza por un proceso dinámico de remodelado, con engrosamiento progresivo de la capa íntima y formación de placas de ateroma.¹ Antes de que se puedan detectar placas ateromatosas o de que se observen manifestaciones clínicas, se produce un engrosa-

miento de la pared arterial y pérdida de la capacidad del endotelio para regular el tono vascular. La ecografía en modo B es una técnica no invasiva que permite estudiar por un lado los cambios morfológicos iniciales de la pared arterial, en forma de engrosamiento del calibre íntima-media (o GIM), y también las alteraciones de la función endotelial en pacientes asintomáticos.²⁻⁴

Ecografía en la evaluación del riesgo vascular

Existen diversos métodos para calcular el riesgo cardiovascular. El más utilizado es el uso de escalas que calculan la probabilidad de presentar un episodio cardiovascular en un determinado tiempo a partir de ecuaciones o tablas de predicción del riesgo cardiovascular, basadas fundamentalmente en los resultados del estudio Framingham.⁵⁻⁷ Sin embargo, la estimación del riesgo vascular mediante estos métodos basados en presencia de determinados factores de riesgo puede resultar imprecisa en aquellos sujetos que han sido clasificados en el grupo de riesgo intermedio⁸ o que tienen un único factor de riesgo (como ocurre en las dislipidemias familiares). En todos ellos, el estudio marcadores no invasivos de aterosclerosis subclínica como GIM y las diferentes técnicas que miden la disfunción endotelial puede ser útiles para redefinir el riesgo vascular y ajustar la estrategia preventiva.^{2, 8-10}

El aumento del GIM medido mediante ecografía en modo B se correlaciona con la presencia de factores de riesgo vascular,¹¹ y constituye por sí mismo un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica e ictus.^{12, 13} Además, con la medición secuencial del GIM carotídeo se puede valorar la progresión de la aterosclerosis o su modificación en estudios de intervención.^{14, 15}

Las alteraciones en la vasodilatación en la arteria braquial ante diferentes estímulos también se correlaciona con la presencia de fac-

tores de riesgo vascular,³ predice el riesgo de episodios cardiovasculares en sujetos asintomáticos¹⁰ y se asocia a peor pronóstico en pacientes con ictus agudo.¹⁶

Los datos sobre la posible relación entre el GIM carotídeo y la disfunción endotelial estudiada mediante técnicas no invasivas son contradictorios.^{17, 18} Aparentemente los estudios de función endotelial y la medición del GIM reflejan diferentes fases del proceso de aterosclerosis y por esta razón no hay una clara relación entre ellos.

GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO

Grosor íntima-media carotídeo y placa de ateroma

La exploración ecográfica de la pared de una arteria superficial muestra dos líneas ecogénicas (Fig. 7-1) que se corresponden histopatológicamente con las interfases luz-íntima y media-adventicia.^{2, 19} La distancia entre esas dos líneas ecogénicas representa el engrosamiento combinado de la capa íntima y media de la pared arterial, y se define como GIM. La medición del GIM con ecografía en modo B tiene una buena correlación con la anatomía patológica de la arteria.²⁰⁻²² La resolución de las técnicas de ultrasonografía no permite la medición del grosor de la capa íntima de

forma aislada y por esta razón se miden de forma simultánea la capa íntima y la media.

Es imprescindible distinguir entre GIM y placa de ateroma. La placa de ateroma se ha definido por consenso^{2, 19} como un engrosamiento focal en la pared arterial que protruye hacia la luz y que es mayor de 0,5 mm o superior al 50% del valor del GIM adyacente, o cuando el GIM es > 1,5 mm (Fig. 7-2).

Metodología de medición del grosor íntima-media

Existe una gran heterogeneidad de criterios en la metodología de medición del GIM, considerando dónde se realiza, cómo se realiza la medición y cómo se expresa su resultado.

Medición en la arteria carótida común o en otros segmentos

El GIM puede determinarse en tres segmentos carotídeos diferentes (Fig. 7-3): arteria carótida común (ACC) (1 cm proximal al bulbo carotídeo); bifurcación carotídea (1-2 cm), y arteria carótida interna (ACI) (1 cm distal a la bifurcación). La extensión de cada segmento carotídeo se define en relación con el punto de división del flujo sanguíneo.^{2, 14, 19}

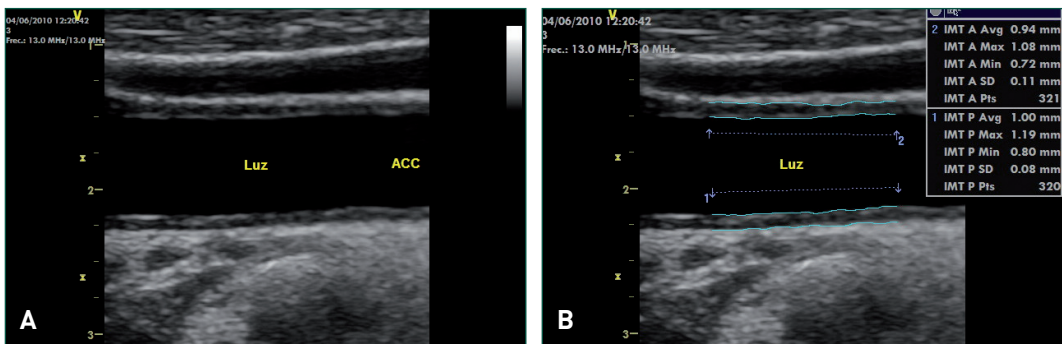


Figura 7-1. Imagen mediante ecografía en modo B. **A)** Corte longitudinal de arteria carótida común (ACC). **B)** Se aprecia el grosor íntima-media (IMT) en pared distal (1) y proximal (2). El sistema automático proporciona el valor medio (Avg), máximo (Max) y mínimo (Min).

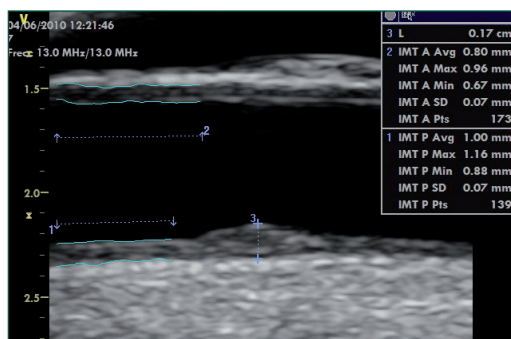


Figura 7-2. Imagen mediante ecografía en modo B. Corte longitudinal de arteria carótida común. Se aprecia el grosor íntima media (IMT) en pared distal (1) y proximal (2). El sistema automático proporciona el valor medio (Avg), máximo (Max) y mínimo (Min). Existe una placa de ateroma que mide 0,17 cm (3).

La medición del GIM es posible en la ACC en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, las mediciones en la bifurcación carotídea, y sobre todo en la ACL, son técnicamente más difíciles. En algunas series no era posible medir el GIM en la bifurcación en el 36% de los casos y hasta en el 69% de los sujetos cuando la medición se realizaba en la carótida interna.²³ En la actualidad, con el uso de protocolos de medición especializados puede llegar a medirse el GIM en los segmentos distales en prácticamente el 90% de los pacientes.¹⁴ En la actualidad, en los consensos de expertos se recomienda realizar la medición del GIM preferentemente en la ACC.^{2, 19}

Medición en la pared proximal o distal

En cada segmento arterial las mediciones del GIM pueden efectuarse en la pared proximal y en la pared distal que se definen así por su proximidad con el transductor de ultrasonidos (Figs. 7-1 y 7-3). La medición en la pared proximal es técnicamente más difícil, y la precisión de la medición es dependiente de que el ajuste de la ganancia del equipo sea adecuado. Por esta razón se recomienda que las mediciones se realicen en la pared distal de la arteria.

Medición del grosor íntima-media (Tabla 7-1)

La exploración ecográfica debe realizarse con un equipo dúplex color utilizando un transductor lineal de alta resolución de > 7 MHz de frecuencia para la obtención de la imagen en tiempo real. En general se recomienda emplear un formato de imagen rectangular, y un único foco con una profundidad de insonación de entre 30-40 mm, sin aplicación del *zoom*.

El territorio carotídeo se evalúa de forma estandarizada con el paciente en decúbito supino. Deben examinarse tres segmentos predeterminados de las arterias de ambos lados, libres de placas de ateroma. Los vasos deben estudiarse preferentemente con ecografía en modo B (aunque podría usarse el modo M, no se recomienda) y Doppler color mediante secciones longitudinales, con rotación de la cabeza 45° hacia el lado contralateral al explorado, con el cuello en situación neutra y en dirección anteroposterior.

El GIM, definido como la distancia existente entre las interfases luz-íntima y media-

Tabla 7-1. Metodología de medición del grosor íntima-media

Equipo
Dúplex color con sonda > 7 MHz de frecuencia
Imagen
Ecografía en modo B
Imagen en corte longitudinal, en formato rectangular
Foco único
Profundidad de insonación: 30-40 mm, sin <i>zoom</i>
Grosor íntima-media
Signo de la doble línea a lo largo de 10 mm
Medición en fase diastólica (onda R del ECG)
Medición de forma automática

Debe conocerse la variabilidad interobservador e intraobservador.

adventicia, se evalúa en la pared proximal y distal de los diferentes segmentos carotídeos de ambos lados. Para ello se emplean las imágenes longitudinales en las que mejor se visualicen simultáneamente las interfases de pared distal y proximal («signo de la doble línea») a lo largo de al menos 10 mm en la arteria carótida común y 5-10 mm en la bifurcación y la arteria carótida interna.^{2, 19} En estudios de investigación se recomienda medir el GIM en una determinada fase del ciclo cardíaco (al final de la diástole), coincidiendo con la onda R del electrocardiograma (ECG).

Una vez obtenida la imagen el GIM la medición de la distancia existente entre la interfase luz-íntima y media-adventicia puede realizarse de forma manual (en general se recomienda tomar al menos 6 mediciones) o preferentemente de forma automática con un programa informático de detección de las interfases luz-íntima y media-adventicia. Estos programas identifican de forma automática los bordes reales de las interfases mediante un algoritmo de detección del gradiente de intensidad de la señal de ultrasonidos, y proporciona instantáneamente el valor medio y máximo de numerosas mediciones realizadas a lo largo de una distancia de al menos 5-10 mm. El examinador debe comprobar en cada ocasión que las líneas marcadas por el sistema se corresponden con la interfase luz-íntima y media-adventicia. La utilización de estos sistemas automáticos no sólo reduce considerablemente el tiempo de medición, sino que, por su mayor fiabilidad, también reduce la variabilidad en las mediciones.

En estudios de investigación es imprescindible que los diferentes laboratorios vasculares conozcan la variabilidad interobservador e intraobservador de las mediciones del GIM carotídeo y para ello se calcula el coeficiente de correlación intraclase. Valores menores de 0,4 indican una baja reproducibilidad, entre 0,4 y 0,75 una reproducibilidad moderada, y mayores de 0,75 una excelente reproducibilidad.

Modos de expresar el resultado de la medición del grosor íntima-media

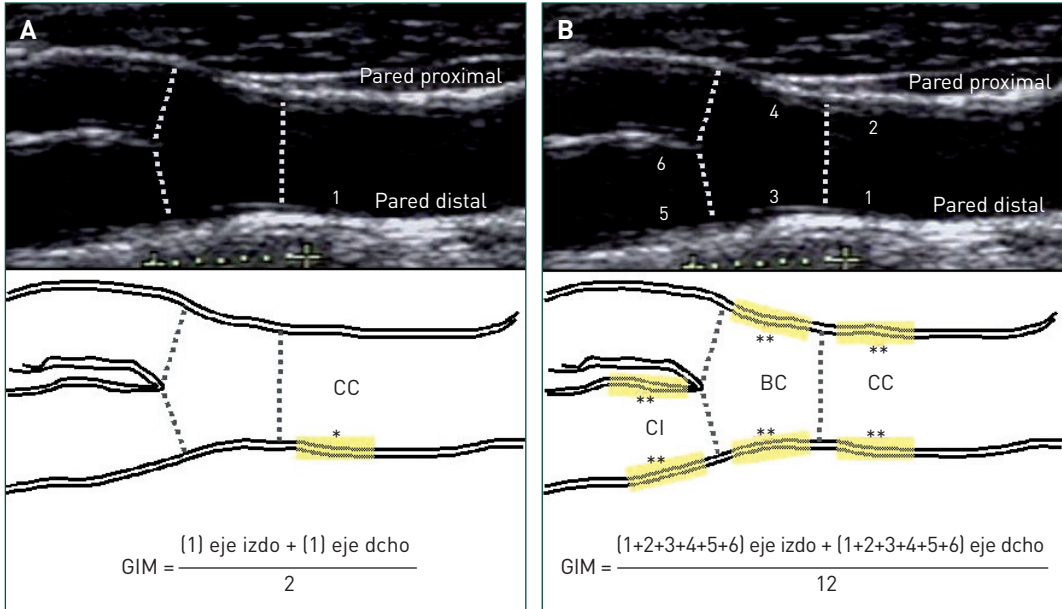
El resultado de la medición del GIM puede expresarse como grosor medio o como grosor máximo. El grosor medio hace referencia al valor medio de múltiples mediciones realizadas en un mismo segmento arterial, mientras que el grosor máximo es el valor máximo de entre todas las mediciones realizadas en el mismo segmento arterial (Fig. 7-3).

Los dos protocolos más aceptados para determinar el GIM carotídeo son el valor medio del GIM en la ACC (*mean common*) o bien la media de los valores máximos obtenidos en diferentes segmentos carotídeos (*mean maximum*). El valor medio del GIM en la ACC (*mean common*) se obtiene calculando la media de múltiples mediciones realizadas en carótida común (habitualmente sólo en la pared distal). Para calcular el *mean maximum* debe realizarse la media de los valores máximos de GIM obtenidos en las paredes proximal y distal de todos segmentos carotídeos (ACC, bifurcación y ACI) de ambos ejes.

Existen argumentos a favor y en contra de cada uno de estos dos métodos de determinación del GIM carotídeo.¹⁴ La medición de la media de valores de GIM en ACC es un método más sencillo, rápido y reproducible, está menos condicionado por la presencia de placas de ateroma (que están habitualmente en bifurcación y ACI), y permite obtener el GIM en la mayoría de sujetos. Por otra parte, aunque las mediciones en la bifurcación carotídea y ACI sean técnicamente más difíciles, el segundo método (*mean maximum*) podría reflejar mejor el grado y la progresión de la aterosclerosis, ya que ésta es un proceso inflamatorio difuso y no localizado.²⁴

Valores normales y patológicos de grosor íntima-media carotídeo

Con el fin de facilitar las diferentes aplicaciones prácticas del GIM carotídeo, tanto



* Valor medio de GIM. ** Valor máximo de GIM.

Figura 7-3. Metodología de medición del grosor íntima-media (GIM). El GIM puede medirse en arteria carótida común (ACC), bifurcación carotídea (BC) y carótida interna (ACI), tanto en la pared distal como en la proximal. El resultado puede expresarse como valor medio del GIM en la ACC **[A]** o bien la media de los valores máximos obtenidos en diferentes segmentos carotídeos **[B]**.

en el ámbito investigador como en la práctica clínica, es importante establecer unos puntos de corte por encima de los cuales el GIM se considere anormal o patológico. Algunas guías señalan que cualquier valor de GIM por encima de 0,9 mm debe ser considerado patológico,⁸ aunque es más correcto considerar patológicos aquellos valores por encima del percentil 75 del valor normal correspondiente a sujetos sanos de la misma edad y sexo^{2, 25}.

El umbral de normalidad se ha establecido sobre la base de la distribución (histograma) de los valores del GIM en la población sana adoptando por consenso como punto de corte para un valor patológico todos aquellos valores que estén por encima del percentil 75 correspondiente al valor normal. El GIM carotídeo aumenta con la edad y, por lo general, es mayor en hombres que en mujeres y, por ello, los valores de normalidad se definen por separado para cada sexo y para diferentes

rangos de edad.^{2, 25} La distribución de los valores del GIM en la población española proviene de un único estudio observacional realizado con 125 mujeres y 125 hombres sanos con edades comprendidas entre los 20 y 81 años en los que se midió el GIM en la pared distal de la ACC, y todos los valores por encima del percentil 75 se consideran patológicos (Tabla 7-2).²⁵

ESTUDIOS DE FUNCIÓN ENDOTELIAL

La función endotelial puede estudiarse de forma no invasiva valorando los cambios de diámetro que se producen en la arteria braquial como respuesta a un estímulo vasodilatador.^{4, 26} La disfunción endotelial, estudiada mediante técnicas no invasivas, puede definirse como la incapacidad del endotelio para responder con una dilatación normal o completa ante un estímulo vasodilatador.

Tabla 7-2. Distribución de los valores del percentil 75 (75p) del grosor íntima-media en la pared distal de arteria carótida común en una cohorte comunitaria española (valor medio y valor máximo)

Grupos de edad (años)						
		≤ 35	36-45	46-55	56-55	> 65
GIMC medio (mm)	Varones (p75)	0,55	0,68	0,74	0,73	0,89
	Mujeres (p75)	0,53	0,58	0,70	0,69	0,82
GIMC máximo (mm)	Varones (p75)	0,70	0,81	0,93	0,90	1,10
	Mujeres (p75)	0,60	0,60	0,80	0,84	1,02

GIMC: grosor íntima-media carotídeo.

La vasodilatación dependiente del endotelio, o vasodilatación mediada por flujo, se induce mediante un estímulo mecánico. El estímulo consiste en provocar un aumento de flujo sanguíneo dentro de la arteria braquial que incrementa la denominada tensión de cizallamiento (*shear stress*), libera NO endotelial y provoca finalmente vasodilatación. El grado de vasodilatación es directamente proporcional a la cantidad de NO que libera el endotelio.

La vasodilatación independiente del endotelio se induce mediante un estímulo farmacológico. El estímulo consiste en la administración de nitroglicerina sublingual que tiene efecto directo sobre la musculatura lisa y provoca vasodilatación.

Metodología de medición de la función endotelial

Realización de la medición (Tabla 7-3)

Para la realización de estudios de función endotelial el sujeto debe estar en ayunas durante al menos 8 h. El estudio debe realizarse en una habitación tranquila en la que la temperatura está controlada. Deben retirarse con anterioridad todas las medicaciones vasoactivas (durante el tiempo correspondiente a cuatro vidas medias), y evitar la ingesta de

cafeína, dietas ricas en grasa o vitamina C y el consumo de tabaco en las 6 h previas a la realización del estudio.

La exploración ecográfica debe realizarse con un equipo dúplex color utilizando un transductor lineal de alta resolución de > 7 MHz de frecuencia (preferentemente utilizando sondas multifrecuencia de entre 7-12 MHz).

El sujeto debe colocarse en decúbito supino, con el brazo en una posición confortable. La arteria braquial se identifica por encima de la fosa antecubital, utilizando preferentemente ecografía en modo B, mediante secciones longitudinales en las que mejor se visualicen simultáneamente las in-

Tabla 7-3. Metodología de medición del diámetro de la arteria braquial

Equipo
Dúplex color con sonda > 7 MHz de frecuencia
Imagen
Ecografía en modo B
Imagen en corte longitudinal, en formato rectangular
Valoración del diámetro de arteria braquial
Medición en fase diastólica (onda R del ECG)

Debe conocerse la variabilidad interobservador e intraobservador.

terfases luz-íntima de pared distal como proximal al final de la diástole (coincidiendo con la onda R del ECG). Una vez obtenida la imagen la medición del diámetro puede realizarse de forma manual o mediante un programa de medición automática^{3, 4} (Tabla 7-3).

Es fundamental, al igual que ocurre con la medición del GIM carotídeo, que los diferentes laboratorios vasculares conozcan la variabilidad interobservador e intraobservador de sus mediciones.

Vasodilatación dependiente del endotelio o vasodilatación mediada por flujo

En primer lugar se mide el diámetro de la arteria braquial y la velocidad de flujo en situación basal. Se marca en la piel el lugar donde se coloca el transductor y se tratan de localizar diferentes estructuras anatómicas

que sirvan como referencia para que todas las mediciones posteriores se realicen en el mismo segmento arterial. Posteriormente se coloca un manguito de presión arterial en el brazo (Fig. 7-4). El manguito puede colocarse por encima de la fosa antecubital o en el antebrazo. En general se tolera mejor la colocación del manguito en el antebrazo. El manguito se hincha hasta alcanzar una presión arterial al menos 50 mm Hg por encima de la presión arterial sistólica, lo que garantiza que la arteria braquial esté ocluida. Se mantiene hinchado durante 5 min y posteriormente se desinfla, lo que induce un aumento del flujo sanguíneo en la arteria braquial, que incrementa la tensión de cizallamiento (*shear stress*) provocando la vasodilatación de la arteria braquial. El incremento máximo del diámetro de la arteria braquial se produce a los 60 s de haber deshinchado el manguito, y será entonces cuando se deba obtener una nueva

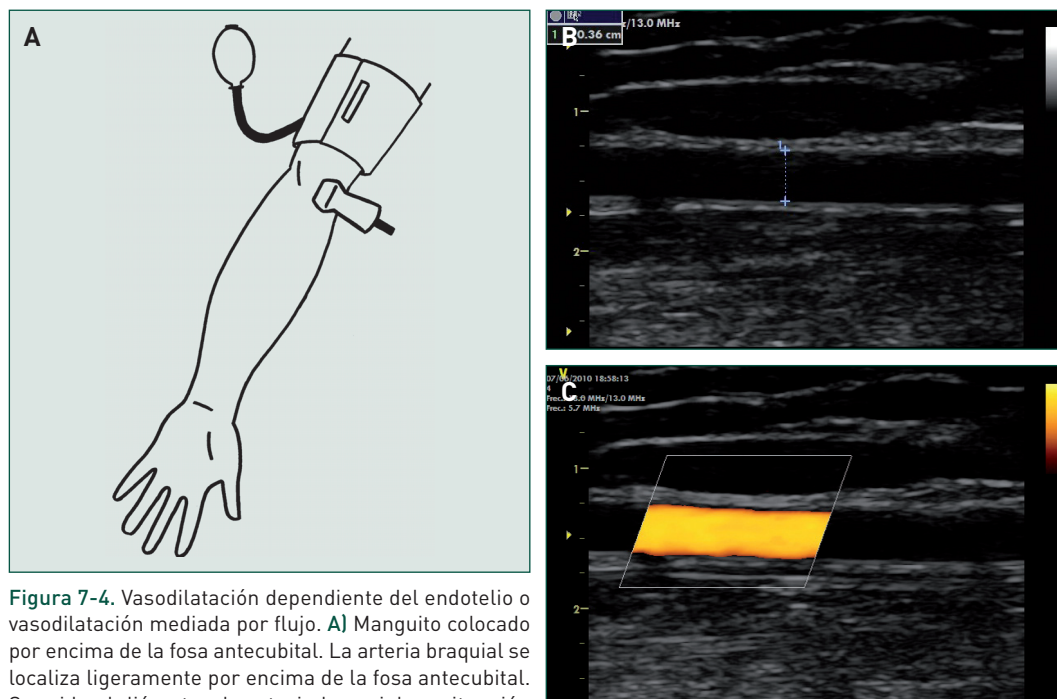


Figura 7-4. Vasodilatación dependiente del endotelio o vasodilatación mediada por flujo. **A)** Manguito colocado por encima de la fosa antecubital. La arteria braquial se localiza ligeramente por encima de la fosa antecubital. Se mide el diámetro de arteria braquial en situación basal, se infla en manguito (5 min, a presión > 50 mm Hg de la presión arterial sistólica) y se mide de nuevo el diámetro de la arteria braquial al minuto de deshinchar el manguito (que se incrementa un 10% en condiciones normales). La imagen de ecografía muestra la medición del diámetro en arteria braquial **(B)** y el flujo en el interior de la arteria **(C)** en situación basal.

imagen.⁴ Los cambios en el diámetro son mayores cuando el manguito se coloca por encima de la fosa antecubital. Aproximadamente el 70% de la vasodilatación observada en los primeros 60 s se debe a la liberación de NO. La máxima velocidad de flujo se obtiene a lo largo de los primeros 15 s desde que se deshincha el manguito de presión.

Se considera que la respuesta fisiológica ante este estímulo vasodilatador en sujetos sanos, con arterias de un diámetro menor o igual a 6 mm, consiste en alcanzar un porcentaje de dilatación de aproximadamente un 10%.²⁷

Vasodilatación independiente del endotelio

Transcurridos 10 min después de la hipermia reactiva, la arteria recupera su situación basal. Para mediar la vasodilatación independiente del endotelio se administra una dosis única de nitroglicerina sublingual (0,4 mg). El incremento máximo del diámetro de la arteria braquial se produce 3-4 min después de la administración de nitroglicerina.⁴ La nitroglicerina no debe administrarse a sujetos con antecedentes de bradicardia o hipotensión.

CONCLUSIONES

- La ecografía permite la valoración de los cambios iniciales inducidos por el proceso arteriosclerótico en la pared de la carótida, y la presencia de disfunción del endotelio. La metodología del estudio debe realizarse de forma estandarizada siguiendo las re-

comendaciones de los diferentes consensos publicados al respecto.^{2, 4, 19} Los neurólogos deben familiarizarse con estas técnicas, aunque su mayor utilidad sea para el estudio de sujetos con riesgo vascular pero asintomáticos.

REFERENCIAS

1. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999; 340:115-26.
2. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008; 21:93-111; quiz 89-90.
3. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. American Society of Echocardiography Report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med*, 2006; 11:201-11.
4. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39:257-65.
5. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*, 1991; 121(1 Pt 2):293-8.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003; 24:987-1003.
7. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol*, 2003; 56:253-61.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25:1751-62.
9. Smith SC, Jr., Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. *Circulation*. 2000;101:111-6.
10. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*, 2009; 120:502-9.
11. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*, 2000; 31:2426-30.
12. 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.
13. 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; 115:459-67.
14. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*, 2003; 34:2985-94.

15. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008; 5:280-8.
16. Santos-García D, Blanco M, Serena J, Arias S, Millan M, Rodríguez-Yanez M, et al. Brachial arterial flow mediated dilation in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol*, 2009; 16:684-90.
17. Yeboah J, Burke GL, Crouse JR, Herrington DM. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*, 2008; 197:840-5.
18. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Ronnema T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*, 2004; 110:2918-23.
19. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*, 2007; 23:75-80.
20. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1986; 74:1399-406.
21. Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb*, 1994; 14:261-4.
22. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13:482-6.
23. del Sol AI, Moons KG, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Grobbee DE, et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke*, 2001; 32:1532-8.
24. Espeland MA, Evans GW, Wagenknecht LE, O'Leary DH, Zaccaro DJ, Crouse JR, et al. Site-specific progression of carotid artery intimal-medial thickness. *Atherosclerosis*, 2003; 171:137-43.
25. Junyent M, Gilabert R, Nunez I, Corbella E, Vela M, Zambon D, et al. Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort. *Med Clin (Barc)*, 2005; 125:770-4.
26. Csiba L. Endothelial function testing. *Front Neurol Neurosci*, 2006; 21:27-35.
27. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992; 340:1111-5.