

Az arteria carotis intima-media vastagság mérésének szerepe a cukorbeteg-gondozásban

Káplár Miklós dr.,¹ Pataki Fanni Bettina dr.¹

¹ Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Anyagcserebetegségek Tanszék

Kulcsszavak

- arteria carotis intima-media vastagság
- diabetes mellitus
- kardiovaszkuláris prevenció
- ultrahang

Összefoglalás

Az arteria carotis ultrahangvizsgálata egyszerű, nem invazív, könnyen reprodukálható és olcsó eljárás az atherosclerosis fennállásának és súlyosságának megítélésére. A szubklinikus atherosclerosis az érlemeszesedés folyamatának korai szakasza, melynek egyik komponense az artériafal intima-media rétegeinek megvastagodása. Az elmúlt években felmerült az arteria carotis ultrahangvizsgálatának kardiovaszkuláris betegségek előrejelzésére való alkalmassága. Több tanulmány megerősítette, hogy különböző mérési paraméterek, mint az intima-media vastagság, a plakkok megléte vagy hiánya, a plakkok száma, valamint területe a kardiovaszkuláris betegségek független előrejelzői lehetnek. Más közlemények kétségeket támasztottak az intima-media vastagság prediktív szerepével szemben.

A szerzők irodalmi áttekintést adnak az arteria carotis ultrahangvizsgálatával kapcsolatos legfontosabb ajánlásokról, a vizsgálat prediktív értékéről és korlátairól.

Key words

- cardiovascular prevention
- carotid artery intima-media thickness
- diabetes mellitus
- ultrasound

The role of carotid artery intima-media thickness measurement in diabetes care

Carotid ultrasonography is a simple, non-invasive, easy reproducible and inexpensive modality to assess the presence and severity of atherosclerosis. The thickening of the intima-media layers of the arterial wall is a component of the subclinical atherosclerosis, which is the early phase of the atherosclerotic process. In the last years the suitability of the carotid artery ultrasound in the prediction of cardiovascular

diseases emerged. More studies have supported that various carotid ultrasound measures, including carotid intima-media thickness, the presence or absence of carotid plaques, plaque number and plaque area can be used as independent predictors of cardiovascular diseases in diabetic and non-diabetic individuals. In some other studies the predictive role of the carotid intima-media thickness was not confirmed. Authors provide a literature review about the guidelines of the carotid artery ultrasound measurements, the predictive value and the limitations of this modality.

ATHEROGENESIS

Az atherosclerosis kialakulása fiatal korban kezdődik és lefolyása életünk végéig tart, az ennek következtében kialakuló szív- és érrendszeri megbetegedések világszerte a mortalitás vezető okai közé tartoznak. Az érlelmeszesedés ütemét és mértékét számos veleszületett és szerzett tényező befolyásolja. Az életmód alatt értendő táplálkozási szokások és fizikai aktivitás, a Framingham kockázati tényezők, mint a magasvérnyomás-betegség, az emelkedett vérzsír-szintek, a dohányzás és kiemelten a cukorbetegség erőteljesen hatnak az érlelmeszesedés folyamatára, melynek komplex patogenezisében sejtes elemek (endotél-, monocita-makrofág, trombocita, érfali simaizomsejtek), valamint oxidatív, immunológiai és protrombotikus folyamatok játszanak szerepet.¹

Az atherogenesis kiindulópontjai az endotél-diszfunkció és az endotélsejtek sérülése, aminek következtében permeabilitásuk nő, adhézió képességük fokozódik, leukociták, trombociták vándorolnak a véráramból a szubendotélialis régióba, illetve tapadnak az endotélsejtek felszínéhez.² Az endotéliumsérülés helyén az LDL csapdába esik, és különböző enzimek és reaktív oxigéngyökök jelenlétében oxidálódik. Az oxidált LDL hatására az endotélsejtek vaszkuláris (VCAM-1) és intercelluláris (ICAM-1) adhéziós molekulákat expresszálnak, a simaizomsejtek kemokineket és kemoattraktánsokat szekretálnak, melyek monocitákat, T-sejteket toboroznak a sérülés helyére. A monociták makrofágokká differenciálódnak, scavenger receptoraik segítségével felveszik az oxidált LDL-t, és habos sejtekké (foam cells) alakulnak.³

Az atherosclerosis folyamatában morfológiailag korán észlelhető eltérés az ún. „fatty streak” lézió, mely lipidekben, koleszterinben gazdag makrofágokból, azaz habos

sejtekből, T-sejtekből és kevés simaizomsejtből áll és nem domborodik az ér lumenébe.¹

SZUBKLINIKUS ATHEROSCLEROSIS

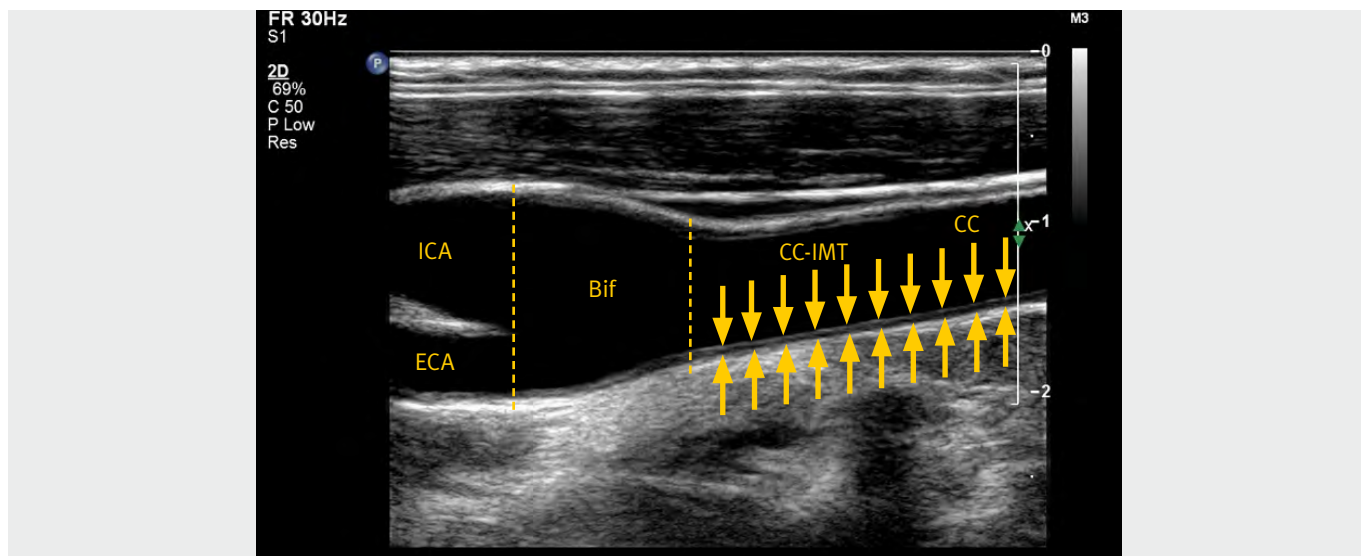
Az atherogenesis során az endotél-diszfunkció és -sérülés által előidézett, fentebb részletezett események hatására alakul ki a szubklinikus atherosclerosis. Az erek belső rétegét képező intima, melynek része a kiemelt élettani tulajdonságokkal bíró endotélium, és a mögötte elhelyezkedő media megvastagszik, a vazodilatáció sérül, a coronariakalcifikáció és az artériák falmerevsége fokozódik, elasticitásuk pedig csökken.⁴

ATHEROSCLEROSIS

Ha a szervezet endotéliumsérülésre adott reparatív célú gyulladásos válasza tartósan fennáll és a lipidekben gazdag makrofágok lerakódása folytatódik, a sejtek folyamatos apoptózisa és a felhalmozódó sejtörmelék következtében létrejön az ún. nekrotikus mag, melynek felszínén a gyulladás intenzitásától függően különböző vastagságú fibrózus sapka alakul ki. Ekkor már a léziót az érlumenbe emelkedő, nekrotikus magból és fibrózus sapkából álló plakknak nevezzük.⁵

AZ INTIMA-MEDIA VASTAGSÁG (IMT) FOGALMA

A szubklinikus atherosclerosis egyik prediktoraként tartjuk számon a carotis intima-media vastagságot,⁶ melynek mérése lehetőséget teremt az atherosclerosis korai



1. ábra. Az arteria carotisról készült UH-felvétel, melyen a carotis szegmentumok felosztása is megfigyelhető¹

stádiumban való felismerésére és elméletileg hozzájárulhat a kardiovaszkuláris események megelőzéséhez.

A szubklinikus atherosclerosis másik fontos jelzője a (coronaria) kalcifikáció, mellyel jelen közleményben nem foglalkozunk.

A cIMT definíciója és mérése egyszerűnek tűnik, mégis számos gyakorlati kérdés merül fel velük kapcsolatban, ami az eltérő definíciók és mérési módok standardizálásának szükségességét vetette fel. A cIMT fogalma alatt a vér-intima, illetve lumen-intima és media-adventitia határfelületek között mért távolságot értjük egy adott carotisszegmentumban.⁷

Az 1. ábra szemlélteti az arteria carotis egyes szegmentumait, melyek a következők: arteria carotis communis, bifurkáció vagy bulbus, arteria carotis externa és arteria carotis interna. Fontos továbbá a carotis communis bifurkáció előtti 1 cm-es szakasza, ahol rutinszerűen történik a cIMT meghatározása.

Az UH-felvételen a sárga nyilak által határolt sáv jelzi az intima-media vastagságot az arteria carotis communisban (C-IMT, CC-IMT vagy CCA-IMT).⁸ A képen látható, hogy a B-módban történő képalkotás során a carotis fala három rétegre különül el: egy hiperechogén, egy hipoechogén és ismét egy hiperechogén rétegre. Az ér lumenéhez közelebb eső két (hiperechogén és hipoechogén)

réteget együttesen intima-media komplexnek nevezzük. Ez a komplex felel meg definíció szerint a cIMT-nek.⁸

A cIMT mérése során rendszerint átlag-, illetve maximumértékeket adnak meg.

Maximumérték alatt értelemszerűen az adott carotisszakaszon mérhető legnagyobb IMT-értéket értjük. Az azonban kérdéses, hogy az IMT-be beleszámítandó-e a plakkok, vagy csak a plakkmentes érszakaszon mért IMT mérhető. Ez azért is lényeges, mert a plakk és az IMT patofiziológiája különbözhet. A plakk az ér lumenébe domborodó, lokalizált atheroscleroticus lézió, míg a megnövekedett IMT-érték egyaránt tükrözheti az atherosclerosis folyamatát, valamint a nem atheroscleroticus, kompenzatorikus artériafal-megvastagodást.⁸

Az átlag- és maximum-IMT-vel kapcsolatos eltérő állásfoglalásokat a későbbiekben ismertetjük.

A CIMT MÉRÉSÉRE, AZ ÁTLAG- ÉS MAXIMUM-IMT MEGHATÁROZÁSÁRA VONATKOZÓ AJÁNLÁSOK

A cIMT-mérést végezhetjük az arteria carotis közeli (az ultrahangfejhez közelebb eső – near wall) és/vagy távoli (az ultrahangfejtől távolabb eső – far wall) falán. Ismert tény, hogy a távoli falon mért IMT pontosabban reprezentálja

a valódi, biológiai IMT-t, mint a közeli falon mért érték. Ennek oka az, hogy a közeli fal adventitiájának echogenitása nehezítheti a media-adventitia határ vizualizálását.⁸

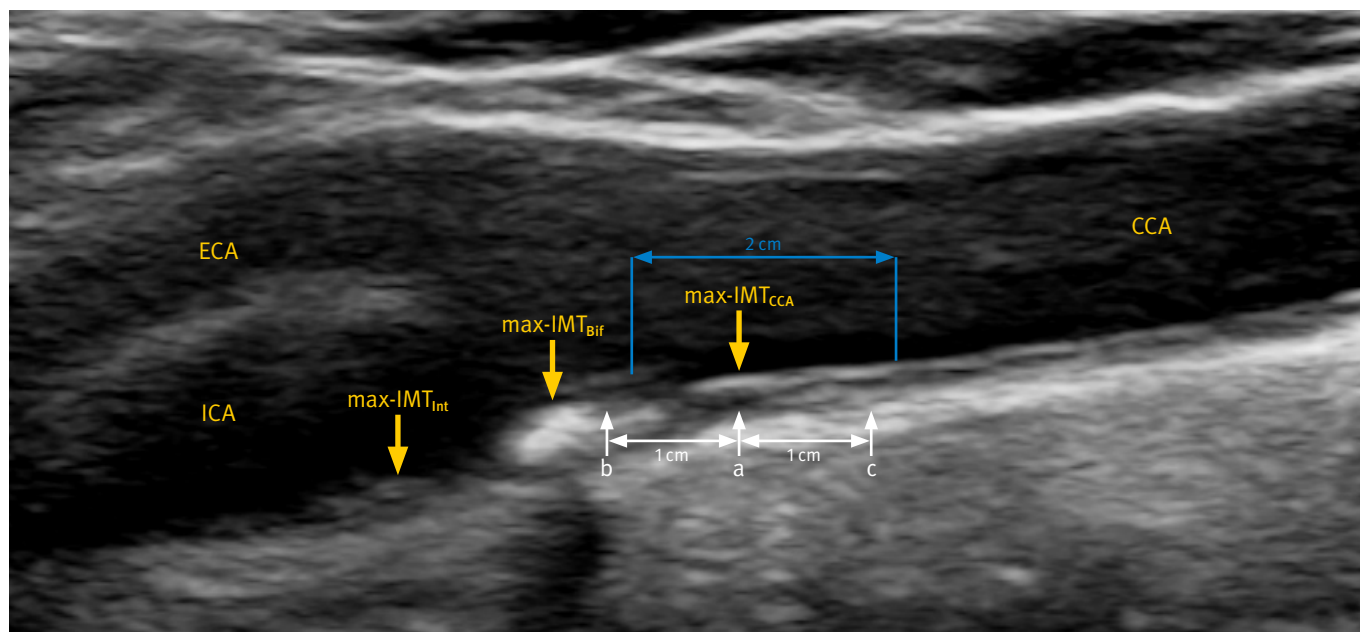
A cIMT számértéke nagyfokú variabilitást mutat annak függvényében, hogy melyik carotisszegmentumban mérünk, a közeli vagy távoli falon, csak az egyik vagy mindkét oldalon határozzuk meg azt, milyen szögből végezzük a mérést, speciális automata cIMT-mérő szoftverrel vagy anélkül dolgozunk, illetve hogy az észlelhető plakkot beleszámítjuk-e a cIMT értékébe.⁷

A cIMT meghatározásának módja országonként eltérő lehet. Emiatt az egyes tanulmányokban többnyire eltérő módszerekkel végzett cIMT-mérési eredményekről számolnak be, ezért az egyes vizsgálatokból levont következtetések is ellentmondásosak lehetnek. Az évek során több ajánlás is született az említett probléma kiküszöbölésére, de a mérési módszert illetően jelenleg még nincs egységes, nemzetközileg elfogadott irányelv.

Három, nemzetközileg elismert tudományos társaság – Japán Orvostudományi Ultrahang Társaság (JSUM),

1. táblázat. Különbségek az arteria carotis ultrahangmérésének definiálásában a japán, amerikai és európai irányelvek között

Irányelv	A carotisplakk definíciója	Átlag-IMT definíciója	Max-IMT definíciója	A plakk beleszámítása a cIMT értékébe
Japán Orvostudományi Ultrahang Társaság (JSUM), 2017	1 mm-t meghaladó maximális vastagságú lokalizált, kiemelkedő léziók, melyek inflexiós pontja az intima-media komplex felszínén található. Vaszkuláris remodelling esetén a plakkdefiníció használható függetlenül attól, hogy a lézió bedomborodik-e a lumenbe, vagy sem	A jobb és a bal arteria carotis communisban kettő vagy több ponton mért leolvasások átlaga, a bulbust leszámítva	A megfigyelésre alkalmas területeken mért max-CCA-, max-Bul-, max-ICA-értékek	Igen
Japán Neuroszonológiai Akadémia (JAN), 2006	Minden fali megvastagodás, ami $\geq 1,1$ mm	Az arteria carotis communis legvastagabb pontján és az attól disztálisan és proximálisan 1-1 cm-re lévő pontokon mért értékek átlaga: $(a+b+c)/3$	A megfigyelésre alkalmas területeken mért max-CCA-, max-Bul-, max-ICA-érték közül a legnagyobb	Igen
Amerikai Szívultrahang Társaság (ASE), 2008	A környező érfalnál legalább 50%-kal nagyobb fokális falmegvastagodás vagy $>1,5$ mm cIMT-értékkel jellemezhető fokális megvastagodás, ami bedomborodik a lumenbe és elkülöníthető a szomszédos területtől.	A két CCA távoli falának disztális 1 cm-en mért átlag-IMT-értékek átlaga; a két CCA távoli falán mért szegmentális átlag-IMT-értékek átlaga	Az egyes CCA-k disztális 1 cm-en mérhető regionális maximumérték; (átlag-maximum: a két CCA távoli falán mért szegmentális max-IMT-értékek átlaga)	Igen
Mannheimi carotis intima-media vastagság konszenzus, 2012-es frissítés	Az ér lumenébe legalább 0,5 mm-rel vagy a környező IMT-érték legalább 50%-ával bedomborodó fokális struktúra, vagy az intima-lumen és media-adventitia határfelületek között mért $>1,5$ mm-es vastagság	Nincs egyértelműen meghatározva, azonban az IMT-értékek mérése a CCA távoli falán, legalább 5 mm-rel annak disztális vége előtt ajánlott	Nincs egyértelműen meghatározva, azonban az IMT-értékek mérése a CCA távoli falán, legalább 5 mm-rel annak disztális vége előtt ajánlott	Nem



2. ábra: A carotisultrahang során mért paraméterek

Rövidítések: CCA: arteria carotis communis; ECA: arteria carotis externa; ICA: arteria carotis interna; IMT: intima-media vastagság; max-IMT_{CCA}/-IMT_{Bif}/-IMT_{Int}: CCA/Bif/interna szegmentumokban mért maximális IMT-értékek

Japán Neuroszonológiai Akadémia (JAN), Amerikai Szívultrahang Társaság (ASE) és a mannheimi carotis intima-media vastagság konszenzus (2012-es frissítés) plakkdefinícióra, az átlag- és maximum-IMT meghatározására vonatkozó ajánlásait az 1. táblázat tartalmazza és a 2. ábra szemlélteti.

A Japán Orvostudományi Ultrahang Társaság (JSUM) 2017-ben megfogalmazott állásfoglalása szerint az 1 mm-t meghaladó maximális vastagságú, lokalizált, kiemelkedő léziók nevezendők plakkoknak, melyek inflexiós pontja az intima-media komplex felszínén található. Vaszkuláris remodelling esetén a plakkdefiníció használható függetlenül attól, hogy a lézió bedomborodik-e a lumenbe, vagy sem. Az átlag-IMT értékét a jobb és a bal arteria carotis communis két vagy több pontján mért leolvasások átlaga adja, a bulbust leszámítva, a maximumértéket pedig a max-CCA, max-Bul, illetve max-ICA értéke adja.⁸

A Japán Neuroszonológiai Akadémia (JAN) 2006-ban megfogalmazott útmutatásaiból kiemelendő, hogy minden 1,1 mm-t elérő vagy meghaladó fali megvastagodás plakknak minősül. Az átlag-IMT meghatározását

az arteria carotis communis legvastagabb pontján és az attól disztálisan és proximálisan 1-1 cm-re lévő pontokon mért értékek átlaga – $(a+b+c)/3$ – szolgáltatja, a maximumértéket pedig a megfigyelésre alkalmas területeken mért max-CCA-, max-Bul-, illetve max-ICA-érték közül a legnagyobb.⁹

Fontos továbbá, hogy a cIMT-t végpontként használó klinikai vizsgálatokban elengedhetetlen a CCA távoli falának disztális 1 vagy 2 cm-es szakaszán, több ponton (10 pont) végzett mérés automatizált digitális érzékelési szoftverrel (2. ábra).⁹

Az Amerikai Szívultrahang Társaság (ASE) 2008-ban megfogalmazott konszenzusnyilatkozata szerint plakkokról a környező érfalnál legalább 50%-kal nagyobb fokális falmegvastagodás vagy 1,5 mm-t meghaladó cIMT-értékkel jellemezhető fokális megvastagodás esetén beszélünk, ami bedomborodik a lumenbe és elkülöníthető a szomszédos területtől. Az átlagértékek meghatározásának lehetőségeit a két CCA távoli falának disztális 1 cm-én mért átlag-IMT-értékek átlaga, illetve a két CCA távoli falán mért szegmentális átlag-IMT-értékek átlaga jelentik.

Hasonló elv alapján a maximumértékek alatt az egyes CCA-k disztális 1 cm-én mérhető regionális maximum-, valamint a két CCA távoli falán mért szegmentális maximum-értékek átlaga értendőek.¹⁰

Lényeges további szempont, hogy a mérést tapasztalt szonográfus végezze, legalább 7 MHz-es lineáris ultrahangfejjel. A B-módban történő mérés előnyben részesítendő az M-móddal szemben, a mért számértékeket pedig ajánlott összevetni a korra, nemre, illetve rasszra, etnikumokra jellemző percentilis értékekkel. Az egészséges populációra jellemző referenciaértékeket több észak-amerikai és európai keresztmetszeti tanulmány alapján határozták meg, amit összefoglalóan ismertetünk.¹⁰ Egyik ilyen kohorsz tanulmány az Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), mely során 386 megvastagodott cIMT-vel rendelkező személyt és ugyanennyi főből álló kontrollcsoportot hasonlítottak össze. Nemre, rasszra és életkorra végzett korrigálást követően megállapították, hogy carotis intima-media megvastagodás esetén az összkoleszterin-, az LDL-koleszterin- és a triglicerid-szint, valamint a vérnyomás és a dohányzás, az évente elszívott doboz cigaretták száma szignifikánsan magasabb volt a kontrollalanyokhoz képest, míg a HDL-koleszterin-szint alacsonyabb volt.¹¹ Az 1988-ban indult obszervációs Cardiovascular Health Study (CHS) 65 év feletti, CAD-ban szenvedő és stroke-on átesett betegekben kutatott olyan új, esetlegesen módosítható vagy protektív faktorok után, melyek kapcsolatban állhatnak a CAD és a stroke kialakulásával, azok folyamatával. Ehhez négy közösség (Forsyth megye, Észak-Karolina; Sacramento megye, Kalifornia; Washington megye, Maryland és Pittsburgh, Pennsylvania), mindegyikéből 1250 személyt beválogatva azonosították a szubklinikus megbetegedéseket (arteria carotis atherosclerosis, balkamra-megnagyobbodás, tranziens ischaemia), valamint a klinikailag igazolt CVD-t és az egyes CVD-kockázati tényezők (hipertónia, emelkedett koleszterinszint, glükózintolerancia) jelenlétét és súlyosságát.¹² Többek között azt is vizsgálták, mely faktorok jelzik előre szignifikánsan az 5 éven belüli halálozást. A vizsgált 78 jellemző közül 20 mutatott szignifikáns, független összefüggést a mortalitással, melyek közül a legfontosabbak az életkor, férfi nem, alacsony jövedelem, alacsony testsúly, mérsékelt vagy intenzív test-edzés hiánya, dohányzás, magas brachiális (>169 Hgmm)

és alacsony tibiális (127 Hgmm) szisztolés vérnyomás, diuretikumhasználat, hipertónia és pangásos szívelégtelenség hiányában, >7,2 mmol/l feletti éhomi vércukorszint, hypalbuminaemia, emelkedett kreatininszint, alacsonyabb EF, arteria carotis stenosis, pangásos szívelégtelenség.¹³ Az amerikai Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) tanulmány során 6500 45–84 év közötti, fehér, afro-amerikai, hispán és ázsiai személyt beválogatva célul tűzték ki a szubklinikus kardiovaszkuláris betegségek prevalenciájának és progressziójának vizsgálatát.¹⁴ A felsorolt négy etnikumra vonatkozóan referenciaértékeket határoztak meg, és számos közlemény jelent meg az egyes népcsoportokra jellemző megállapításokat összehasonlítva. A francia AXA tanulmányban mindkét oldalon a femoralis és carotis arteriákban is mértek IMT-t, majd ezen értékek nemmel, illetve egyes kardiovaszkuláris kockázati tényezőkkel (életkor, BMI, szisztolés/diasztolés hipertónia, totál- és HDL-koleszterin-szint, triglicerid-szint, vércukorszint-cukorbetegség, dohányzás, a bal kamrafal EKG-n észlelt megvastagodása, 10 éves coronariakockázat) való összefüggését vizsgálták és állapították meg szignifikáns kapcsolatot a 17–65 év közötti 326 férfit és 462 nőt számláló vizsgálati populációban.¹⁵ A Bogalusa Heart Study (BHS) során születéstől kezdve 38 éves korig tanulmányozták az egyes kardiovaszkuláris kockázati tényezőket egy 14000 egyént magába foglaló vizsgálati populációban. Megállapították, hogy minél több kockázati tényezővel rendelkezik egy fiatal felnőtt, annál nagyobb kiterjedésű atheroscleroticus coronarialéziók alakulnak ki.¹⁶ A Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) során egy 3383 főt számláló vizsgálati csoportban figyelték meg a kezdeti cIMT-értékek szegmentumspecifikus progresszióját és kutatták a kardiovaszkuláris kockázati tényezőkkel való összefüggésüket. Az IMT progressziója a ICA-ban szignifikánsan nagyobb volt a Bif és a CCA szegmentumokban mért értékekhez képest.¹⁷ A mért cIMT-érték mellett a vizsgálat szenzitivitásának növelése érdekében ajánlott az ECA-k vizsgálata is a plakkok dokumentálásával.¹⁰

A mannheimi cIMT-konszenzus 2012-es frissítésében megfogalmazottak alapján plakkokról az ér lumenébe legalább 0,5 mm-rel, vagy a környező IMT-érték legalább 50%-ával bedomborodó fokális struktúra, vagy az intima-lumen és media-adventitia határfelületek között mért 1,5 mm-t meghaladó vastagság esetén beszélünk.

Az átlag- és maximumértékekre vonatkozó javaslat szerint a mérés a CCA távoli falán, legalább 5 mm-rel annak disztális vége előtt ajánlott.⁸

A mannheimi konszenzus szerint nem, a többi szakmai társaság ajánlása szerint azonban a plakkok beleszámítandók a cIMT értékébe.

A CIMT ÉRTÉKELÉSE: ÁTLAG VAGY MAXIMUM, PLAKKOK FIGYELEMBEVÉTELE

A plakkok gyakrabban helyezkednek el a bifurkáció, valamint a carotis interna területén, a turbulens áramlás is jobban érvényesül ezekben a szegmentumokban, ezért a Bif- és ICA-IMT-értékek jobban tükrözik az atherosclerosis mértékét, mint a CCA-IMT. Az ICA-IMT és egyéb Bif- és ICA-értékek pontosabb prediktorai a CV eseményeknek, mint a CCA-IMT.⁸

Diabéteszes betegekben megfigyelték, hogy a maximum-IMT-értékek jobban előrejelezték a coronariastenosiszt, mint az átlag-IMT a CCA szegmentumban mérve.⁸

Az európai IMPROVE tanulmány szerint, ha a plakkokat beleszámítjuk a cIMT értékébe, akkor a cIMT nagyobb prediktív erővel rendelkezik annál, mintha a plakkokat önmagukban használjuk, vagy ha a cIMT-t plakkmentes területen mérjük.¹⁸

Megfontolandó, hogy a cIMT mellett a plakkok jelenlétét és méretét is figyelembe vegyük a CV kockázat becslésekor, ugyanis több közleményben is megfogalmazták, hogy a plakk jelenléte/hiánya, vastagsága, területe, illetve a plakkscore hasznosabb a jövőbeni CVD előrejelzésében a cIMT-nél. Ha a legnagyobb azonosítható plakk mellett a teljes plakktogether is meghatározzuk mindkét carotisban, tovább javulhat a kockázatbecslés.⁸

Az egyes paraméterek CVD-re vonatkozó prediktív értékét a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A CIMT ÉS A CORONARIABETEGSÉGEK KAPCSOLATA

A carotisfal vizsgálata jobban tükrözi az aktuális kardiovaszkuláris állapotot, mint a carotisszűkület mértékének meghatározása.¹⁰ A cIMT definícióját, illetve mérési módszerét illető inkonzisztencia ellenére több tanulmány is bizonyította, hogy a cIMT – függetlenül attól, hogy a plakk beleszámít-e az értékébe – összefüggést mutat a coronariaatherosclerosis és a miokardiális ischaemia jelenlétével és súlyosságával, valamint az anamnézisben szereplő CAD-dal. Emellett a legfrissebb eredmények alapján a carotis-UH-mérések a mérsékeltet meghaladó prediktív képességgel jelzik a CAD jelenlétét.⁸

A CIMT ÖSSZEFÜGGÉSE A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEKSEL

Az egyes tanulmányokban más-más CV események mint végpontok bekövetkeztét vizsgálták. A CV események alatt általában a fatális és nem fatális miokardiális infarktust, a stroke-ot, valamint a hirtelen szívhalált értjük.

Az irodalomban vita alakult ki arról, hogy mennyiben tekinthető/alkalmazható az IMT a CV események markerének. Több követéses vizsgálat és ezek metaanalízise is bizonyította, hogy a cIMT, valamint a plakkok a CV események független prediktorai.¹⁹ A 3. táblázat olyan kohorsz tanulmányokat mutat be, melyekben bizonyos CV kimenetek relatív kockázatát határozták meg a vizsgálati populációkban egyes carotis-UH-paraméterekkel összefüggésben.⁸

2. táblázat. Az egyes paraméterek prediktív értéke

Paraméterek	Prediktív képesség	
	Magasabb	Alacsonyabb
Átlag- vagy max-IMT	max-IMT	átlag-IMT
Plakk vagy cIMT	plakk	cIMT
Plakk beleszámítva a cIMT-be, vagy sem	beleszámítva	plakk nélkül
Teljes carotisfa vagy CCA önmagában	teljes carotisfa	CCA önmagában

3. táblázat. A kardiovaszkuláris betegség (MI), a sztrók és kardiovaszkuláris betegség (CVD) relatív kockázata a cIMT-vel összefüggésben az egyes prospektív vizsgálatokban

Tanulmány	Év	Vizsgálati populáció (n)	CV kimenetel (esemény)	Carotis-UH-paraméterek	Plakkok	Relatív kockázat (95%-os CI)
Kuopio Ischemic Heart Disease Study	1991	1288	MI	átlag-IMT (CCA)	nem meghatározott	2,17 (0,70–6,74) [IMT ≥ 1 vs < 1 mm]
				plakk	–	4,15 (1,51–11,47) [kis plakk]
Atherosclerosis Risk in Communities	1997	5552	MI	átlag-IMT (összesített)	–	6,71 (1,33–33,91) [stenotikus plakk]
					MI	1,85 (1,28–2,69)*2
	MI	5,07 (3,08–8,36)*2				
	sztrók	1,98 (1,24–3,15)*2				
2000	7865	sztrók	3,31 (1,88–5,81)*2 [> 1 mm, igen vs. nem]			
			sztrók	1,43 (1,16–1,78) per 1 SD (0,16 mm)*1		
1997	1373	MI	átlag-IMT (CCA)	nem	1,28 (1,15–1,44) [per 1 SD]*3	
			sztrók	meghatározott	1,15 (1,07–1,24) [súlyos plakk]*3	
2003	5479	sztrók	max-IMT (CCA, átlag)		1,95 (1,19–3,19) [legmagasabb kvartilis]*3	
2004	6389	MI	plakk		1,83 (1,27–2,62) [súlyos plakk]*3	
			MI		3,17 (1,96–5,12) [legmagasabb kvintilis]*1	
1999	4476	sztrók	max-IMT (CCA)	beleszámítva	2,76 (1,80–4,24) [legmagasabb kvintilis]*1	
			sztrók		1,84 (1,54–2,20) [legmagasabb tercilis]	
2007	5020	CVD	összesített-IMT (összesített)	–	1,38 (1,14–1,67) [magas rizikójú plakk]	
			plakk		2,05 (1,22–3,43) [legmagasabb tercilis]*1	
2005	5163	MI	átlag-IMT (CCA, jobb oldal)	beleszámítva	3,00 (1,57–3,75) [legmagasabb tercilis]*1	
			sztrók		1,18 (1,08–1,28) [per 1 SD]*1	
Carotid Atherosclerosis Progression Study	2006	5056	MI	átlag-IMT (CCA)		1,24 (1,13–1,36) [per 1 SD]*1
				átlag-IMT (Bif)	nem	1,11 (1,01–1,36) [per 1 SD]*1
				átlag-IMT (ICA)	meghatározott	1,16 (1,03–1,32) [per 1 SD]*1
				átlag-IMT (CCA)		1,21 (1,05–1,40) [per 1 SD]*1
sztrók	átlag-IMT (Bif)		1,17 (1,03–1,33) [per 1 SD]*1			
sztrók	átlag-IMT (ICA)					

CI: megbízhatósági tartomány (confidence interval); SD: standard deviáció

*1 Korra és nemre korrigálva

*2 Korra és rasszra korrigálva

*3 Tradicionális kockázati tényezőkre korrigálva

3. táblázat. (folytatás)

Tanulmány	Év	Vizsgálati populáció (n)	CV kimenetel (esemény)	Carotis-UH-paraméterek	Plakkok	Relatív kockázat (95%-os CI)
Tromsø Study	2007	6226	MI	átlag-IMT (összesített)	beleszámítva	1,73 (0,98–3,06) [legmagasabb kvartilis], férfiak
				átlag-IMT (összesített)	beleszámítva	2,86 (1,07–7,65) [legmagasabb kvartilis], nők ^{*3}
Framingham Offspring Study	2011	6584	isztkémiasztrók	átlag-IMT (összesített)	beleszámítva	1,08 (0,95–1,22) [per 1 SD], férfiak
				plakkterület	–	1,24 (1,05–1,48) [per 1 SD], nők ^{*3}
				átlag-IMT (CCA)	kizárva	1,23 (1,09–1,38) [per 1 SD], férfiak
Yoshida, et al.	2012	783 (T2DM)	CVD	átlag-IMT (ICA)	beleszámítva	1,13 (1,02–1,24) [per 1 SD] ^{*3}
				átlag-IMT (CCA)	beleszámítva	1,21 (1,13–1,29) [per 1 SD] ^{*3}
Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis	2013	6562	CVD	átlag-IMT (CCA)	beleszámítva	2,39 (1,19–4,81) [per 1 SD] ^{*1}
				max-IMT (ICA)	kizárva	1,21 (1,13–1,30) [per mm] ^{*3}
Katakami, et al.	2018	3263 (T2DM)	CVD	max-IMT (ICA) >1,5 mm	kizárva	1,48 (1,21–1,80) [per mm] ^{*3}
				átlag-IMT (CCA) (n=3260)	beleszámítva	1,08 (1,05–1,11) [per 0,1 mm]
				max-IMT (CCA) (n=2243)	beleszámítva	1,07 (1,04–1,10) [per 1,0 mm]
				max-IMT (összesített) (n=540)		1,08 (1,05–1,11) [per 0,1 mm]

CI: megbízhatósági tartomány (confidence interval); SD: standard deviáció

^{*1} Korra és nemre korrigálva^{*2} Korra és rasszra korrigálva^{*3} Tradicionális kockázati tényezőkre korrigálva

Yoshimitsu Yamasaki és munkatársai 287 japán diabéteszes betegben vizsgálták a cIMT-progresszió és a CAD/CHD kapcsolatát, eredményeik szerint a cIMT előre jelzi a jövőbeni nem fatális CAD kialakulását diabéteszes betegekben.²⁰ 2015-ben a PROG-IMT tanulmányi csoport 21 kohorszvizsgálat metaanalízisét végezte el, ami során összesen 3902 diabéteszes páciens adatait dolgozták fel. Azt találták, hogy az átlag- IMT_{CCA} -t vizsgálva a CV betegségek relatív kockázata 1,22, míg a $max-IMT_{CCA}$ esetében 1,23 volt tradicionális kockázati tényezőkre korrigálást követően. A relatív kockázat kissé magasabb volt diabéteszes páciensekben (1,22 vs. 1,15), ami – annak ellenére, hogy nem szignifikáns a különbség – arra utalhat, hogy a cIMT és a CVD kapcsolata diabétesz esetén egyértelműbb. Összefüggést a CVD-vel csak az aktuális cIMT-érték mutatott, a cIMT változása, progressziója nem.²¹

Újabban 5 kohorsztanulmány metaanalízise során összesen 3263 diabéteszes, de CVD-ben nem szenvedő páciens adatait vizsgálták meg. Megállapították, hogy az átlag- IMT_{CCA} (relatív kockázat minden 0,1 mm-es növekedésre vetítve 1,08) és a $max-IMT_{CCA}$, $max-IMT_{Bul}$, $max-IMT_{ICA}$ (relatív kockázat minden 0,1 mm-es növekedésre vetítve 1,08) értékek tünetmentes diabéteszes betegekben előrejelezhetik a későbbi CVD kialakulását tradicionális kockázati tényezőkre korrigálást követően is.²² Yoshida és munkatársai közölték, hogy a tradicionális kockázati faktorok a cIMT-vel kombinálva javították a CAD előrejelzését diabéteszesekben.²³

Az eredmények ellenére továbbra is vitatott, hogy a tradicionális kockázati tényezőkön túl a cIMT mennyire járul hozzá a CV kockázatbecsléshez. A MESA tanulmányban a CCA-IMT értéke nem szolgált jelentős prediktív információval a Framingham-féle kockázati tényezőkön felül a CAD vagy stroke előrejelzését illetően.²⁴ A CAPS tanulmányban a Framingham-féle kockázati tényezőkhöz hozzáadva a cIMT nem javította a kockázatbecslést.²⁵ Ezek ismeretében a 2013-as ACC/AHA és a 2016-os európai CVD-prevenációs irányelvek is megkérdőjelezték a cIMT hozzájárulását a kardiovaszkuláris kockázatbecsléshez.⁸

A kardiovaszkuláris tanulmányokban a súlyos kardiovaszkuláris események (MACE) előfordulását vizsgálják. A klasszikus, 3 pontos MACE az akut miokardiális infarktust (AMI), az ischaemiás stroke-ot és a kardiovaszkuláris halálózást tartalmazza. A 4 pontos MACE elemei

az összhálózás, a miokardiális infarktus és a stroke mellett az instabil angina vagy a revaszkularizáció, az 5 pontos forma pedig a szívelégtelenséget is magába foglalja.²⁶ Sillesen tanulmányában megállapította, hogy az IMT prediktív értéke a 3 pontos MACE-t mint elsődleges végpontot és a 4 pontos MACE-t mint másodlagos végpontot illetően nem volt szignifikáns, szemben a plakkvastagsággal és a plakkteherrel (utóbbi a carotis 1 cm-es szakaszáról milliméterenként készített, 10 képen mérhető plakkterületek összege).²⁷

A CIMT ÖSSZEFÜGGÉSE A CEREBROVASKULÁRIS ESEMÉNYEKSEL

A carotisban található plakkok az egyik legfőbb forrásai az agyi embolizációnak, emellett a carotisstenosis mértéke szorosan összefügg a cerebrális ischaemiás eseményekkel és a néma agyi érkatasztrófával (SCI/SBI – silent cerebral/brain infarction).⁸ A megnövekedett IMT az atheroscleroticus elváltozások korai prediktoraként szintén szoros kapcsolatban áll a cerebrovaszkuláris megbetegedésekkel.²⁸

A CCA-IMT kapcsolatát a stroke kockázatával, illetve annak előrejelzésével korábban megkérdőjelezték, mivel egyes tanulmányok ellentmondásos eredményekre jutottak. 2020-ban Kumar és munkatársai megvizsgálták, milyen kapcsolat áll fenn a CCA-IMT és az ischaemiás stroke kockázata között. A metaanalízis 16 tanulmányt, összesen 3475 ischaemiás stroke-esetet és 11826 kontrollszemélyt foglalt magában. Eredményeik alapján szignifikáns összefüggés van a megnövekedett CCA-IMT és az ischaemiás stroke kockázata között a kontrollalanyokhoz képest, így a cIMT diagnosztikus markerként alkalmas lehet a stroke-események előrejelzésére.²⁹

MÁJELZSÍROSODÁS/MÁJFUNKCIÓ ÉS A CIMT ÖSSZEFÜGGÉSE

Az obezitás-pandémia következtében a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) egyre nagyobb közegészségügyi problémát jelent, és a legfrissebb kutatások kimutatták, hogy kapcsolatban áll a CVD-vel, főleg az előrehaladottabb, nem

alkoholos steatohepatitis (NASH) formája.³⁰ Egyre több bizonyíték van arra, hogy az NAFLD nemcsak az ASCVD markere, hanem annak patogenezisében is részt vesz.³¹

Az elhízott és/vagy diabéteszes betegekben az NAFLD prevalenciája 40–70% közötti.³¹ Zsírtej esetén nemcsak a CV események gyakoribbak, hanem a CV mortalitás is kétszerese az általános populációénak. Az egyszerű steatosis 10–35%-kal, a NASH és cirrhosis kifejlődése pedig további 12–40, illetve 15%-kal növelik a CV kockázatot. A magasabb CV kockázat hátterében több patofiziológiai folyamat együttes hatását feltételezik, beleértve a szisztémás gyulladást, az endotéldiszfunkciót, az inzulinrezisztenciát, az oxidatív stresszt, a plakkformációt és a megváltozott lipidmetabolizmust. Ezek eredménye a fokozott atherosclerosis, a cardiomyopathia, aritmia, szívbillentyű-betegség kialakulása, végül pedig a megnövekedett CV mortalitás, ezekben a folyamatokban genetikai faktoroknak is szerepet tulajdonítanak.³⁰

Tíz tanulmány metaanalízise során megállapították, hogy az NAFLD kapcsolatban áll a szubklinikus atherosclerosis. Ezek közül 4 tanulmányban az NAFLD-t ultrahanggal, a szubklinikus atherosclerosis pedig cIMT-vel diagnosztizálták. Az NAFLD-ben szenvedő páciensek 35,1%-a mutatott patológiás cIMT-t, szemben az abban nem szenvedő egyénekkal, ahol ez 21,8% volt. A 4 tanulmány metaanalízise kimutatta, hogy az NAFLD feltűnően nagyobb valószínűséggel társult kóros cIMT-vel.³² Mivel az egyes tanulmányokban más-más carotis-UH-paramétereket vettek figyelembe és eltérő módon végezték a méréseket, a patológiás cIMT definíciója is különbözött.

I A CIMT SZEREPE A DIABÉTESZGONDOZÁSBAN

Az akcelerált atherosclerosis összhangban a cIMT-értékek szignifikánsan nagyobbak diabetes mellitusban és IGT-ben szenvedő egyéneknél az egészségesekkel összevetve.³³

Nyolc tanulmány metaanalízise során megállapították, hogy a követés során mért átlagos HbA_{1c}-érték, illetve a cIMT progressziója szorosan korrelál. Ez arra enged következtetni, hogy a HbA_{1c}-t csökkentve a cIMT progressziója is lassítható, mérsékelhető.³⁴

További eredmények azt mutatják, hogy a posztprandiális hiperglikémia fontos szerepet játszik a cIMT

progressziójában, ugyanis a posztprandiális vércukorszint-emelkedést mérséklő alfa-glükózidáz-inhibitorok (AGI) és gliptinek lassítják a cIMT progresszióját.⁸ A Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) randomizált, kontrollált vizsgálatba 341 CVD-ben nem szenvedő 2-es típusú diabéteszes beteget válogattak be és allokáltak egy alogliptin és egy konvencionális (DPP-4-inhibitorok kivételével bármely OAD) terápiában részesülő csoportba. A vizsgálat során az alogliptin cIMT-re kifejtett hatását tanulmányozták és hasonlították össze a konvencionális terápiával. Megállapították, hogy az alogliptin szignifikánsan mérsékelte a cIMT progresszióját szemben a konvencionális kezeléssel.³⁵ Egy másik vizsgálatban a szitagliptinnel hasonló eredményekre jutottak.³⁶

A Program of Vascular Evaluation under Glucose Control (PROLOGUE) tanulmányban ezzel szemben a szitagliptin nem mérsékelte a cIMT progresszióját.³⁷ A tanulmány post-hoc elemzése során viszont kiderült, hogy a gyógyszer a primer prevenció alcsoportban jelentős gátló hatást fejtett ki az átlag- és max-IMT értékére.³⁸

A GLP1-RA-készítmények közül a liraglutid IMT-re kifejtett hatását vizsgálták. A 18 hónapos megfigyelés alatt az IMT folyamatos, szignifikáns csökkenését állapították meg.³⁹

Napjainkban világszerte egyre csökken a pioglitazon szedők aránya. Mind a roziglitazon, mind a pioglitazon erőteljesen csökkenti a CRP-t és az IMT-t.⁴⁰

Az SGLT-2-inhibitorok hatása a cIMT progressziójára jelenleg még nem tisztázott, több vizsgálat is folyamatban van ennek megállapítására.

I ÖSSZEFOGLALÁS

Eddig számos tanulmány bizonyította, hogy a cIMT a CV események független kockázati tényezője. Bebizonyosodott, hogy a cIMT összefüggést mutat a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris megbetegedésekkel. Az NAFLD gyakorisága, illetve jelentősége az obezitás, valamint a diabetes terjedésével egyre nő. Zsírtej esetén egyértelműen gyakoribbak a CV események, és nem meglepő, hogy összefüggést találtak az NAFLD és a patológiás cIMT között.

A cIMT a szubklinikus atherosclerosis megbízható markere, prediktív értéke azonban mérsékelt, ezért a cIMT-nek jelenleg nincs közvetlen szerepe a diabéteszes betegek ellátásában, a kockázatbecslésben, ugyanakkor az eddigi eredmények alapján érdemes a cIMT kérdésével foglalkozni. Jelenleg is több vizsgálat zajlik a marker sajátosságainak megismerésére. Az IMT rendkívüli előnye, hogy a méréséhez szükséges UH-készülékek széles

körben elterjedtek és elérhetőek, használatuk olcsó és költséghatékony, a mérések könnyen reprodukálhatóak.

Ahhoz azonban, hogy tisztán lássuk az atherosclerosis, valamint az atheroscleroticus események és a cIMT közötti kapcsolatot, elengedhetetlen egy nemzetközileg elfogadott, egységes irányelv kidolgozása az IMT meghatározására és az ennek alapján végzett cIMT-mérés eredményein alapuló prospektív vizsgálatok végzése.

RÖVIDÍTÉSEK

ACC/AHA: Amerikai Kardiológiai Kollégium/Amerikai Kardiológiai Társaság (American College of Cardiology/American Heart Association); **ASCVD:** atheroscleroticus szív- és érrendszeri betegség (atherosclerotic cardiovascular disease); **Bif:** bifurkáció; **Bul:** bulbus; **CAD:** arteria coronaria betegség (coronary artery disease); **cIMT:** carotis IMT; **CCA:** arteria carotis communis (common carotid artery); **CV:** kardiovaszkuláris (cardiovascular); **CVD:** kardiovaszkuláris betegség (cardiovascular disease); **ECA:** arteria carotis externa (external carotid artery); **ICA:** arteria carotis interna (internal carotid artery); **IMT:** intima-media vastagság (intima-media thickness); **MACE:** súlyos nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény (major adverse cardiovascular event); **MI:** miokardiális infarktusz (myocardial infarction); **NAFLD:** nem alkoholos zsírmáj (nonalcoholic fatty liver disease); **NASH:** nem alkoholos steatohepatitis (nonalcoholic steatohepatitis)

IRODALOMJEGYZÉK

- Paragh Gy, Romics L: 13.1. A lipoprotein anyagcserezavarai. Az atherogenesis folyamata, kórképei (in: Leövey A, Nagy VE, Paragh Gy, Rácz K: Az endokrin anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve), Medicina Könyvkiadó Zrt. 2017; pp. 633-636.
- Mombouli J, Vanhoutte PM: Endothelial dysfunction: From physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31(1): 61-74. doi:10.1006/jmcc.1998.0844
- Beverly JK, Budoff MJ: Atherosclerosis: Pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation. *J Diabetes* 2020; 12(2): 102-104. doi:10.1111/1753-0407.12970
- Antoniou S, Naka KK, Papadakis M, et al.: Effect of glycemic control on markers of subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: A review. *World J Diabetes* 2021; 12(11): 1856-1874. doi:10.4239/wjcd.v12.i11.1856
- Aziz M, Yadav K: Pathogenesis of atherosclerosis a review. *Med Clin Rev* 2016; 2(3): 1-6. doi:10.21767/2471-299X.1000031
- Gatto L, Prati F: Subclinical atherosclerosis: How and when to treat it? *Eur Heart J Suppl* 2020; 22(Supplement_E): E87-E90. doi:10.1093/eurheartj/suaa068
- Ravani A, Pablo Werba J, Frigerio B, et al.: Assessment and relevance of carotid intima-media thickness (C-IMT) in primary and secondary cardiovascular prevention. *Curr Pharm Des* 2015; 21(9): 1164-1171. doi:10.2174/1381612820666141013121545
- Katakami N, Matsuoka TA, Shimomura I: Clinical utility of carotid ultrasonography: Application for the management of patients with diabetes. *J Diabetes Investig* 2019; 10(4): 883-898. doi:10.1111/jdi.13042
- Examination CU: The joint committee of "The japan academy of neurosonology" and "The japan society of embolus detection and treatment" on guideline for neurosonology. *Neurosonology* 2006; 19: 49-67.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, 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(2): 93-111. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011
- Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al.: Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: Associations with cardiovascular risk factors in the ARIC Study. *Am J Epidemiol* 1991; 134.3: 250-256. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116078
- Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al.: The cardiovascular health study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991; 1(3): 263-276. doi:10.1016/1047-2797(91)90005-w
- Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al.: Risk Factors for 5-Year Mortality in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998; 279(8): 585-592. doi:10.1001/jama.279.8.585
- Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, et al.: Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002; 156(9): 871-881. doi:10.1093/aje/kwfl13
- Garipey J, Salomon J, Denarié N, et al.: Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(4): 584-590. doi:10.1161/01.atv.18.4.584
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al.: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656. doi:10.1056/NEJM199806043382302
- Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, et al.: Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke* 2004; 35(9): 2150-2154. doi:10.1161/01.STR.0000136720.21095.f3

18. Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, et al.: Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: Results of the IMPROVE (carotid intima media thickness [IMT] and IMT-progression as predictors of vascular events in a high risk european population) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(16): 1489-1499. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.034
19. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al.: Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115(4): 459-467. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875
20. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al.: Carotid intima-media thickness in japanese type 2 diabetic subjects: Predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000; 23(9): 1310-1315. doi:10.2337/diacare.23.9.1310
21. Lorenz MW, Price JF, Robertson C, et al.: Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: Results from the PROG-IMT collaboration. *Diabetes Care* 2015; 38(10): 1921-1929. doi:10.2337/dcl4-2732
22. Katakami N, Mita T, Goshō M, et al.: Clinical utility of carotid ultrasonography in the prediction of cardiovascular events in patients with diabetes: A combined analysis of data obtained in five longitudinal studies. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(10): 1053-1066. doi:10.5551/jat.43141
23. Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, et al.: Combination of the framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(1): 178-180. doi:10.2337/dcl1-1333
24. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al.: Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012; 308(8): 788-795. doi:10.1001/jama.2012.9624
25. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, et al.: Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? ten-year results from the carotid atherosclerosis progression study (CAPS). *Eur Heart J* 2010; 31(16): 2041-2048. doi:10.1093/eurheartj/ehq189
26. Bosco E, Hsueh L, McConeghy KW, et al.: Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: A systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2021; 21(1): 1-18. doi:10.1186/s12874-021-01440-5
27. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, et al.: Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19(9): 1042-1050. doi:10.1093/ehjci/jex239
28. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al.: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke* 1995; 26(3): 386-391. doi:10.1161/01.str.26.3.386
29. Kumar P, Sharma R, Misra S, et al.: CIMT as a risk factor for stroke subtype: A systematic review. *Eur J Clin Invest* 2020; 50(11): e13348. doi:10.1111/eci.13348
30. Janssen A, Grobbee DE, Dendale P: Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27(10): 1059-1063. doi:10.1177/2047487319891783
31. Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al.: Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun* 2018; 2(4): 376-392. doi:10.1002/hep4.1155
32. Ampuero J, Gallego-Duran R, Romero-Gomez M: Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: Meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107(1): 10-16.
33. Brohall G, Oden A, Fagerberg B: Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: A systematic review. *Diabet Med* 2006; 23(6): 609-616. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01725.x
34. Yokoyama H, Katakami N, Yamasaki Y: Recent advances of intervention to inhibit progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke* 2006; 37(9): 2420-2427. doi:10.1161/01.STR.0000236632.58323.cd
35. Mita T, Katakami N, Yoshii H, et al.: Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: The study of preventive effects of alogliptin on diabetic atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care* 2016; 39(1): 139-148. doi:10.2337/dcl5-0781
36. Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, et al.: Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: The sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE) a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016; 39(3): 455-464. doi:10.2337/dcl5-2145
37. Oyama J, Murohara T, Kitakaze M, et al.: The effect of sitagliptin on carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes: The PROLOGUE randomized controlled trial. *PLoS Med* 2016; 13(6): e1002051. doi:10.1371/journal.pmed.1002051
38. Tanaka A, Yoshida H, Nanasato M, et al.: Sitagliptin on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes patients receiving primary or secondary prevention of cardiovascular disease: A subgroup analysis of the PROLOGUE study. *Int J Cardiol* 2018; 271: 331-335. doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.055
39. Rizzo M, Rizvi AA, Patti AM, et al.: Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 162. doi:10.1186/s12933-016-0480-8
40. Mazzone T, Meyer MP, Feinstein BS, et al.: Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2572-81. doi:10.1001/jama.296.21.joc60158