

編號: 6

九十年度台北市政府衛生局研究發展報告

計畫名稱：某區域醫院病患頸動脈內膜厚度與腦血管
危險因子的相關研究

計畫主持人：溫瑩蓉
台北市立中興醫院
中華民國九十年十二月

臺北市政府九十年度自行研究報告提要表

填表人：溫瑩蓉 電話：(02)25523234-6316
填表日期：九十一年一月

研究項目	某區域醫院病患頸動脈內膜厚度與腦血管危險因子的相關研究		
研究單位及人員	臺北市立中興醫院 神經內科溫瑩蓉醫師		
報告內容摘要	<p>初步先建立好本區域醫院的頸動脈超音電腦資料處理，再探討本區域醫院病患的平均頸動脈內膜厚度數值。本研究發現頸動脈粥狀硬化斑的盛行率為 68.3%。而且隨著年齡的增加平均總頸動脈的內膜厚度也隨之增加，而且男女無差別。平均總頸動脈的內膜厚(IMT)在本研究為 1.05mm。中風與總頸動脈內膜厚(IMT)的增加的相對危險性最高(P<0.005)。希望今後可利用頸動脈內膜厚度作為預防腦血管病變的篩檢工作之一，並由此更進一步推測血管病變的致病機轉與腦血管危險因子的關係。</p>	<p>建議事項</p> <p>由於目前住院醫師招攬不易以及工作項目分配不清，主治醫師除了負責基本臨床工作之外，尚有一線值班以及非本專科之業務。如此沈重的臨床工作之下，又不能編列研究助理，實難兼顧研究與臨床工作。為了提昇市立醫院學術研究的前題下，希望局裏明示鼓勵研究之適當配套措施，例如：</p>	<p>建議參採機關</p> <p>為提昇本省市立醫院的醫學學術地位，擬一、建議衛生局鼓勵醫師學術研究，二、建議衛生局研考室研擬鼓勵醫師學術研究的配套措施，三、建議衛生局護理機構明定醫師助理兼作研究助理的業務。</p>

註：建議參採機關欄，請研究者就每一建議事項填註參採機關

Abstract

B-mode ultrasound is a noninvasive method of examining the walls of peripheral arteries and provides measures of the intima-media thickness (IMT) (Belcaro G. 1996, O'Leary DH. 1999) of common carotid arteries and of plaques that may indicate early presymptomatic disease. The study was performed in one local hospital for half year. Data on cerebrocardiac risk factors was collected and further managed and analyzed by statistical methods. The mean IMT observed were 1.05 mm and similar in men and women. Carotid plaques were very common and affecting 68.3% of our study subjects. IMT is strongly associated with the risk factors of cerebrovascular accident. Further examination of these relationships in other study populations and prospective follow-up will help to determine which of these ultrasound measures are most useful in predicting clinical events.

摘要：

由頸動脈超音波的 B-Mode 來測量頸動脈內膜厚度，不但是屬於不侵略性的檢查，而且操作簡易，只需用到一般的超音波機器就可以測量到總頸動脈內膜厚度(IMT)(Belcaro G. 1996, O'Leary DH. 1999)。所以本研究初步先建立好本區域醫院的頸動脈超音電腦資料處理，再探討本區域醫院病患的平均頸動脈內膜厚度數值。病患來此區域醫院作頸動脈超音波時將同時記錄頸動脈內膜厚度，再收集其他腦血管危險因子的資料，用生物統計方法加以整合後來看頸動脈內膜厚度與腦中風血管危險因子的關係。本研究發現頸動脈粥狀硬化斑的盛行率為 68.3%。而且隨著年齡的增加平均總頸動脈的內膜厚度也隨之增加，而且男女無差別。平均總頸動脈的內膜厚(IMT)在本研究為 1.05mm。中風與總頸動脈內膜厚(IMT)的增加的相對危險性最高($P < 0.005$)。希望今後可利用頸動脈內膜厚度作為預防腦血管病變的篩檢工作之一，並由此更進一步推測血管病變的致病機轉與腦血管危險因子的關係。

關鍵字：腦血管疾病、血管超音波、動脈內膜厚度、血管粥狀硬化。

前言：

隨著經濟與醫療的進步，台灣已趨向老人化的社會，老人疾病預防與研究將是台灣下一世紀初醫療重要課題之一。因此一直危害著老人家的生命以及生活品質的腦血管疾病，也就是腦中風，不但位居國內十大死因的第二位，並且中風後的長期照護更是沈重的社會成本。另外隨著國人飲食習慣受歐美影響，腦血管病變的年齡層有下降的趨勢，大血管病變也將隨之增加，所以可預見的未來，大血管病變的患者將會增加。

無論是心血管或腦血管疾病的初期表現都是來自於血管的粥狀硬化，整個血管的粥狀硬化的過程是非常漫長而且是全身性的變化，其中要經過血管內皮細胞的破壞然後造成血管內膜增厚，最後才造成血管粥狀硬化。所以如果能早期發現血管內膜增厚，就能即早作好心血管或腦的血管疾病的預防。而血管內膜增厚是無法從血管攝影或核磁共振影像中看出來的(Glagov S, 1987)。但可以從血管超音波(two-dimensional B-mode ultrasonography)早期偵測出血管內膜是否有變厚，這種方便使用又不具侵入性的檢查方法，實在是早期預測心或腦血管疾病的利器。

血管超音波所測得的動脈內膜厚度(intima-media complex or thickness, IMT)是指血管壁內膜(intima)和中膜(media)厚度的總和。最方便被測量的血管是總頸動脈的動脈內膜厚度，因為它的好處是表潛、不易移動以及大小適中。所以目前都以總頸動脈的動脈內膜厚度作為動脈內膜厚度的代表。外國研究顯示動脈內膜厚度平均在 0.4 到 1.0mm 之間，每年大約以 0.01 至 0.3mm/年慢慢增加中(Salonen R. 1990, Crouse JR. 1995, Bond MG, 1989)。這些報告也顯示出總頸動脈內膜的增厚與心血管疾病的危險因子有關，例如年齡、男性、糖尿病、抽煙和血脂肪。所以總頸動脈 IMT 的測量是目前常被用來臨床評估血管粥狀硬化的工具(Grobbee DE, 1994)。

由於截至目前為止，現在醫學對急性腦中風仍沒有特效的治療方法，即使有也受限於狹窄的使用範圍，無法受惠於所有腦中風病人。因此現階段仍以預防腦中風的推行以及發展新而有效的急性治療為下一世紀重要方向。歐美已有完整的頸動脈內膜厚度研究，包括頸動脈內膜厚度的正常值、頸動脈內膜厚度與腦中風的關係、頸動脈內膜厚度與心血管病的關係、等等(Ebrahim S, Pauletto P, Hanefeld M, 1999)，很遺憾地，我們確缺乏這方面國人的資料。所以本研究的目的是利用簡易的頸動脈超音波，統計出台北某地區醫院總頸動脈 IMT 與血管硬化危險因子的基本流行學描述資料，希望提供此基本資料作為今後研究國人的頸動脈內膜厚度值，以及頸動脈內膜厚度與腦血管危險因子的關係，更進一步利用頸動脈內膜厚度作為預防腦血管病變的篩檢工作之一，甚至用來推測血管病變的致病機轉與腦血管危險因子的關係。

方法：

對象

受檢者來自從台北市某地區醫院作頸動脈超音波的患者，此資料包括基本資料，藥物使用情形，頸動脈超音波資料以及基本生化驗血結果等四大部份。詳細資料內容中受檢者基本資料有年齡、性別、居住區域、身高體重、血壓、原本的疾病情形與簡單生活習性；藥物使用與基本生化驗血結果則由病歷中得知是否有使用抗高血壓或血糖的藥物；頸動脈超音波資料由頸動脈超音波結果中查出總頸動脈內膜厚度的數值。

研究設計

本研究採用世代追蹤法，從 2001 年 1 月至 8 月，前來台北市此地區醫院作頸動脈超音波的患者，先由檢查者問取以及填寫受檢者基本資料，然後當天就作頸動脈超音波的檢查，其他資料則由病歷中查閱。所得資料鍵入電腦。

生化檢驗

受檢者抽取禁食血糖值、尿酸值以及血脂肪。總膽固醇與三酸肝油脂是由 Hitachi 747 分析儀經酵素檢定法驗得。HDL 是經由聚糖硫酸鎂(dextran sulfat magnesium) 沈澱後測得。

體質量指數

體質量指數(Body mass index or BMI)是指體重除以身高的平方所得的數值，一般作為體重指標。公式為：

$$\text{BMI} = \text{Wt}/\text{Ht}^2 \text{ (Garrow JS, 1985)}$$

依世界衛生組織 WHO 的規定：BMI 小於 18.5 為體重過輕，BMI 在 25.0 至 29.9 之間為體重過重，BMI 大於 30.0 為肥胖 (Willet W, 1999)。

危險因子的定義

高血壓定義為需要抗高血壓藥物治療的高血壓或先前已被醫師診斷為高血壓的患者。糖尿病定義為先前已被醫師診斷為糖尿病或有服用抗血糖藥物的患者，以及 8 小時禁食血糖大於 140 mg/dL。高血脂症的定義是指血漿總膽固醇量大於 210 mg/dL 或三酸肝油脂大於 200 mg/dL，以及需要降血脂藥物治療者。抽煙分為有抽煙與不抽煙，有抽煙的定義為過去或目前有抽煙的患者，不抽煙的定義為從來不抽煙的患者。

頸動脈超音波

由 HP 或 ATL 的 7.0-11.0 MHz 探頭作 B-mode 的檢查，檢查結果由神經科醫師判讀。總頸動脈 IMT 的測量方法是，取離頸動脈球(carotid bulb)10 至 15 mm 處的總頸動脈遠壁內膜厚度為 IMT 的數值，而且左右總頸動脈各取 IMT 的數值 (Salonen JT, 1993)，此處所指的 IMT 為左右總頸動脈的平均值；IMT 是指管腔內膜交接面(lumen-intima interface)和中層外膜交接面(media-adventitia interface)的距離(Pignoli P, 1986)。

統計方法

以 WINDOWS 98 的 EXCEL 作資料初步整理與分析，再用 Epi-infor2000 作進一步生物統計分析，包括描述流行病學的基本資料分析、卡方檢定、相關係數分析等。

結果：

本研究收集從 2001 年 1 月至 8 月，在台北市某地區醫院接受頸動脈超音波檢查的患者，其中收集到的有效資料為 205 份(或人數)。近半數的受檢者來自大同區、萬華區、和三重，其中有 20.7%來自大同區佔最多，次之為萬華區有 15.5%。受檢者中男性有 110 人佔 53.7%，女性有 95 人佔 46.3%；有半數的受檢者有高血壓的過去病史，約佔 50%；其次為抽煙約 32%，然後約 25%有高血脂(表一)的過去病史；約 1/3 的受檢者有抽煙或曾經抽過煙。受檢者的年齡以 70 歲的人數最多，平均年齡為 63 歲(表三)。受檢者的平均血壓在正常範圍內，但血脂肪值略高；體質量指數為正常至體重過重之間。平均總頸動脈的內膜厚(IMT)為 1.05 ± 0.32 mm(表二)，男性平均總頸動脈的內膜厚(IMT)為 1.09 ± 0.34 mm，女性平均總頸動脈的內膜厚(IMT)為 1.00 ± 0.29 mm(表四)。

資料顯示粥狀硬化斑的盛行率為 68.3%。而且隨著年齡的增加平均總頸動脈的內膜厚度也隨之增加(表三)。以平均總頸動脈的內膜厚度的四分位數分佈來看，男性、高血壓、糖尿病和抽煙的分佈較偏向於後 75%(表五)。就危險因子與總頸動脈的內膜厚(IMT)之相對危險性來看，中風與總頸動脈的內膜厚(IMT)的增加的相對危險性最高($P < 0.005$) (表四)(表六)。

表一. 受檢者的特性一

特性	百分比(%)
有效受檢人數值(N 人)	205
男性(%)	53.7
女性(%)	46.3
過去病史	
糖尿病(%)	20
高血壓(%)	50.7
高血脂(%)	25.4
抽煙(%)	32.4
中風(%)	17.6

表二. 受檢者的特性二

特性	平均數值(Mean±S.D.)
年齡(年)	62.89±12.87
BMI(Kg/M ²)	25.52±18.23
收縮壓(mmHg)	131±19.68
舒張壓(mmHg)	79.28±12.65
血漿總膽固醇量(mg/dL)	204.6±41.68
禁食血糖(mg/dL)	110.05±46.38
血漿三酸肝油脂量(mg/dL)	149.2±102.23
IMT(mm)	1.05±0.32

表三. 年齡分佈與 IMT

年齡	人數	IMT (mm)		
		Mean±S.D.	最小值	最大值
<20	1	-	-	-
20-29	1	-	-	-
30-39	7	0.819±0.113	0.64	0.95
40-49	21	0.853±0.196	0.63	1.3
50-59	49	0.968±0.306	0.635	2.25
60-69	49	1.016±0.221	0.65	1.65
70-79	60	1.175±0.35	0.695	2.25
80-89	15	1.366±0.363	0.824	2.0
>90	1	-	-	-

表四. 各影響因子中 IMT 的分佈

影響因子	IMT (mm)		
	Mean±S.D.	最小值	最大值
性別			
男性	1.09±0.34	0.63	2.25
女性	1.00±0.29	0.58	2.00
糖尿病			
有	1.13±0.33	0.71	1.95
無	1.03±0.32	0.58	2.25
高血壓			
有	1.10±0.33	0.63	2.25
無	1.00±0.31	0.58	2.1
高血脂			
有	1.01±0.28	0.64	2.00
無	1.01±0.34	0.58	2.25
中風			
有	1.29±0.45	0.70	2.25
無	1.00±0.26	0.64	2.00

表五. 各影響因子中 IMT 的四分位數(Quartile)所佔的百分比

影響因子	IMT 四分位數 %			
	四分位數 1 (<0.825mm)	四分位數 2 (0.825~0.98mm)	四分位數 3 (0.98~1.2mm)	四分位數 4 (>1.2mm)
性別				
男性	22.7	25.5	22.7	29.1
女性	25.9	23.2	29.5	17.9
糖尿病				
有	15.9	19.5	31.7	29.3
無	27.4	25.6	24.4	22.6
高血壓				
有	20.2	23.1	27.9	28.8
無	31.7	25.7	23.8	18.8
高血脂				
有	21.6	35.3	27.5	15.7
無	20.2	23.1	27.9	28.8
中風				
有	16.7	22.2	8.3	52.8
無	28	25	29.2	17.9
抽煙				
有	19.7	21.2	24.2	34.8
無	28.3	26.1	26.8	18.8
粥狀硬化斑				
有	24.3	23.6	23.6	28.6
無	29.2	26.2	30.8	13.8

表六. 危險因子與 IMT 的相對危險性

危險因子	OR	95%信賴區間	P 值
糖尿病	1.4203	0.6603~3.0552	0.368
高血壓	1.7496	0.9089~3.3683	0.092
高血脂	0.4946	0.2144~1.1408	0.094
中風	5.1412	2.3942~11.0399	0.000009

以大於 IMT 的第四分位數(Quartile)視為 IMT 增厚。

討論：

在以群眾為基礎之心血管疾病危險因子的世代研究 ARIC(Atherosclerosis Risk in Communities)中顯示,所謂”正常”的頸動脈血管壁厚度在女性約為 0.75mm,在男性為 0.9mm (Heiss G, 1991),男性血管壁比女性厚(Burke GL, 1991);所謂”不正常”的血管指頸動脈遠壁厚度大於 2.5mm 或總頸動脈血管壁厚度大於 1.6mm (Burke GL, 1991)。在本研究中平均總頸動脈的內膜厚(IMT)為 1.05 ± 0.32 mm,男性平均總頸動脈的內膜厚(IMT)為 1.09± 0.34 mm,女性平均總頸動脈的內膜厚(IMT)為 1.00± 0.29 mm,以大於平均總頸動脈內膜厚度的第四分位數 1.2 mm 為所謂”不正常”的血管;都較以上群眾基礎研究數值來得大,可能是研究對象取於醫院的原故。

國外已有許多關於總頸動脈 IMT 的群眾研究(表七),這些研究顯示,IMT 的增厚與年齡、血壓、抽煙、高血脂有關,年齡和血壓又與血管的粥狀硬化有關,所以 IMT 增厚與血管粥狀硬化有關的假說是可以成立的。本研究也確實顯現出,隨著年齡增加 IMT 也隨之增厚。在國外一個大型研究計劃裏,追蹤 2322 位無症狀受檢者 6 年,所得的結果是粥狀硬化斑與心肌梗塞有關(Ebrahim S, 1999)。在 ARIC 研究中追蹤 4 至 7 年,顯示粥狀硬化斑與心肌梗塞有些微關係(Chambless LE, 1997)。但是在 Rotterdam 研究中,卻發現粥狀硬化斑與心肌梗塞無關,只與中風有些微關係(Bots, 1997)。在本研究中發現 IMT 增厚與中風有關。

粥狀硬化斑包括兩種病理學變化:一、是平滑肌的增厚,二、是粥狀硬化的形成。所以明確的定義出粥狀硬化斑和 IMT 有助於偵測疾病的危險因子,並且可以研究頸動脈病理變化與臨床疾病的關係。這種非侵略性的頸動脈超音波檢查方法非常適合於篩檢大量無症狀群眾,而且花費不高。今後如再以藥物介入性的研究來探討對 IMT 的影響,其意義會更大;例如發現降血脂藥物可以降 IMT 的增厚,但降血壓的藥物並不影響 IMT 的厚度(Crouse JR, 1993)。

本研究的限制是受檢者對危險因子或過去病史上有回憶性或描述上的誤差,因為本研究所記錄的危險因子或過去病史,一部份是靠受檢者自述或依據醫師先前的診斷而來的。不過從我們的研究顯示,當受檢者 IMT 增厚或有粥狀硬化斑,再加上其他心血管危險因子時,就可以對這些無症狀的受檢者作好預防的工作,包括生活型態的改變或是藥物的治療。

表七. 國外關於總頸動脈 IMT 的群眾研究

國外研究	方法	結果
MONICA 計劃, 德國(1984) Gostomzyk, 1988	使 Biosound 的 8-MHz 探頭	N=1338, 年齡為 25-65 歲, 粥狀硬化的盛行率 22.8%。IMT 與年齡、糖尿病、膽固醇有關
ARIC 研究, 美國(1987) Heiss, 1991	未明確說明使用的方法和儀器, 也未指明測量的位置。把 IMT>1.6mm 視為不正常。	N=772; 平均年齡 57 歲。正常 IMT:F=0.6mm M=0.66mm。IMT 與年齡、收縮壓、舒張壓、BMI、抽煙、膽固醇、收入和 Education 有關。
Koupio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, 芬蘭(1987) Salonen, 1991	使用 ATL Ultramark IV 的 10-MHz 探頭。採總頸動脈的遠壁。	N=1224, 年齡為 42-60 歲的男性; IMT 為 0.48-4.09mm。IMT 與年齡、收縮壓、LDL、血糖有關。
Cardiovascular Health Study(1988) O'Leary, 1996	使用 Toshiba SSA-270A 的 6.7-MHz 探頭。	N=5176, 年齡>65 歲。IMT:F=0.96mm, M=1.04mm。IMT 與年齡、收縮壓、抽煙、膽固醇、血糖有關。
San Daniele 計劃, 義大利(1989) Prati, 1992	使用 Angioview 600 的 7.5-MHz 探頭。	N=1348, 年齡為 18-99 歲, 粥狀硬化的盛行率:F=26%, M=35%。IMT 與年齡、收縮壓、抽煙、膽固醇有關。
Seven Countries study, 芬蘭(1989) Salonen, 1994	使用 ATL Ultramark IV 的 7.5-MHz 探頭。	N=182, 年齡為 70-89 歲, 粥狀硬化的盛行率:93%。平均 IMT 為 1.5mm。IMT 與抽煙、膽固醇有關。
Suita study, 日本(1989) Mannami, 1997	使用 Toshiba SSA-250A 的 7.5-MHz 探頭。IMT 取離頸動脈球 10mm 處, 以 IMT>1.1mm 當作粥硬化。	N=1445, 平均年齡 63 歲, 粥狀硬化的盛行率:F=45%, M=57%。IMT:F=0.89mm, M=0.92mm。IMT 與年齡、收縮壓、BMI、抽煙、膽固醇和血糖有關。
Rotterdam 研究, 挪威(1990) Bots, 1993(Ebrahim S, 1999)	使用 ATL Ultramark IV 的 7.5-MHz 探頭。IMT 取離頸動脈球 10mm 處。	N=1000, 平均年齡 69 歲, IMT:F=0.79mm, M=0.81mm。IMT 與年齡、收縮壓、BMI、抽煙有關。
Bruneck 研究, 義大利(1990) Bonora, 1997	使用 ATL Ultramark 8。	N=888, 平均年齡 59 歲, 粥狀硬化的盛行率 F=36%, M=48%。IMT:F=0.65mm, M=0.69mm。IMT 與年齡、收縮壓、膽固醇和血糖有關。
EVA 研究(1991) Bonithon-Kopp, 1996(Ebrahim S, 1999)	使用 Aloka SSD-650 的 7.5-MHz 探頭。	N=1271, 平均年齡 65 歲, 粥狀硬化的盛行率:F=16.5%, M=25.6%。IMT:F=0.65mm, M=0.69mm。IMT 與年齡、收縮壓、固醇和糖尿病有關。
Edinburgh Artery study(1992) Allan, 1997	使用 ATL 9 的 10-MHz 探頭。IMT 取離頸動脈球 20mm 處。	N=1156, 年齡為 60-79 歲平均年齡 63 歲, IMT:F=0.79mm, M=0.85mm。IMT 在男性與血液濃度有關。
British Regional Heart Study Ebrahim S, 1999	使用 HDI 3000 的 7-4-MHz 探頭。IMT 取離頸動脈球 15mm 處。	N=7735, 年齡為 55-70 歲, 粥狀硬化的盛行率:F=58%, M=57%。IMT:F=0.89mm, M=0.92mm

參考文獻：

Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: the Edinburgh Artery Study. *Stroke*. 1997;28:348-353.

Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med*. 1989;86:33-36

Belcaro G, Nicolaides AN, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Barsotti A. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:851-856.

Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;72:501-503.

Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Barnes RW, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Increased carotid wall thickness associated with prevalent disease: the ARIC study. *Circulation*. 1991;48:II-335.

Bonora E, Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna R, Muggeo M. Relationship between insulin and carotid atherosclerosis in the general population: the Bruneck Study. *Stroke*. 1997;28:1147-1152.

Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid artery wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am j Epidemiol*. 1997;146:483-494.

Crouse JR III. B-mode ultrasound in clinical trials: answers and questions. *Circulation*. 1993;88:319-321.

Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol*. 1995;75:455-459.

Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaidis AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GDO. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke*. 1999;30:841-850.

Garrow JS and Webster J. Quetelet's index (W/H^2) as a measure of fatness. *International journal of obesity* 1985;9,147-153.

Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375

Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 1991;134:250-256.

Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relations to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita Study. *Stroke*. 1997;28:518-525.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, Tracy R, Gardin JM, Price TR, Furberg CD. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke*. 1996;27:224-231.

Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-1406

Pauletto P, Da Ros PS, Pagliara V, Santipolo N, Baccillieri S, Casiglia E, Mormino P, Pessina AC. Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives. *Arterioscler Thromb Vas Biol*. 1999;19:1231-1237.
Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio GA, Touboul PJ.

Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke*. 1992;23:1705-1711.

Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis*. 1990;81:33-40

Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J intern Med*. 1991;229:225-231.

Salonen R, Tervahauta M, Salonen JT, Pekkanen J, Nissinen A, Karvonen MJ. Ultrasonographic manifestations of common carotid atherosclerosis in elderly eastern Finnish men: prevalence and associations with cardiovascular diseases and risk factors. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1631-1640.

Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87:II-56-II-65.

Willett W et al. Guidelines for healthy weight. *New England Journal of Medicine* 1999; 341:427-434.