

# Факторы, связанные с наличием прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза у мужчин и женщин старше 40 лет

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0004

© В.В. Генкель, А.С. Кузнецова, Е.В. Лебедев, И.И. Шапошник

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Для цитирования: Генкель Вадим Викторович – <http://orcid.org/0000-0001-5902-3803>; Кузнецова Алла Сергеевна – <https://orcid.org/0000-0002-0357-5702>; Лебедев Евгений Владимирович – <https://orcid.org/0000-0002-7954-2990>; Шапошник Игорь Иосифович – <http://orcid.org/0000-0002-7731-7730>. Факторы, связанные с наличием прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза у мужчин и женщин старше 40 лет. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;4(45):33–40.  
DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0004

## Абстракт

**Цель исследования:** изучить частоту обнаружения каротидных атеросклеротических бляшек (АСБ) с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм, а также установить клинико-лабораторные предикторы наличия данного типа поражения сонных артерий.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 435 пациентов в возрасте 40–75 лет различного кардиоваскулярного риска (КВР), направленных лечащим врачом на дуплексное сканирование (ДС) артерий каротидного бассейна с целью уточнения КВР и/или скрининга гемодинамически значимого поражения сонных артерий. При обнаружении АСБ определяли ее толщину (высоту) в месте самого выступающего участка бляшки, фиксируя максимальное значение из всех максимальных высот имеющих у пациента АСБ.

**Результаты.** По данным исходной оценки КВР пациентов при включении в исследование 74 (17,0%) человека были отнесены к категории низкого КВР, 120 (27,6%) – умеренного КВР, 84 (19,3%) – высокого КВР, 157 (36,1%) – очень высокого КВР. Каротидные АСБ были выявлены в 73,6% случаев, а АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм – в 19,8%. По данным многофакторного анализа независимую предиктивную ценность в отношении наличия АСБ  $\geq 2,5$  мм продемонстрировали возраст (ОР 1,261; 95% ДИ: 1,050–1,515;  $p = 0,013$ ) и СД 2 типа (ОР 16,03; 95% ДИ: 1,096–234,5;  $p = 0,043$ ). АСБ  $\geq 2,5$  мм были выявлены у 56 (24,0%) мужчин и 30 (14,8%) женщин ( $p = 0,009$ ). Были выявлены существенные различия между мужчинами и женщинами в факторах, связанных с наличием АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм. Так, у мужчин в отличие от женщин статистически значимыми предикторами АСБ  $\geq 2,5$  мм являлись курение и уровень фибриногена. С другой стороны, у женщин в отличие от мужчин предиктивную ценность демонстрировали абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гиперурикемия и снижение СКФ.

**Заключение.** У пациентов в возрасте 40–75 лет различного КВР АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм выявлялись в 19,8% случаев. По данным многофакторного анализа независимыми предикторами наличия каротидных АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм являлись возраст и СД 2 типа. Профиль факторов, связанных с наличием данных АСБ, существенно различался у мужчин и женщин.

**Ключевые слова:** каротидный атеросклероз, кардиоваскулярный риск, атеросклеротическая бляшка.

**Factors associated with the presence of prognostically unfavorable carotid atherosclerosis in men and women over age 40**

V. V. Genkel, A. S. Kuznetsova, E. V. Lebedev, I. I. Shaposhnik

"South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

### Abstract

**Objective:** to investigate the frequency of carotid atherosclerotic plaques (CP) with a maximum height  $\geq 2.5$  mm and to establish clinical and laboratory predictors of this type of carotid atherosclerosis.

**Materials and Methods.** The study included 435 patients aged 40-75 years of different cardiovascular risk (CVR) referred by the attending physician for duplex scanning (DS) of carotid arteries to clarify CVR and/or to screen hemodynamically significant carotid artery disease. When an CP was detected, its thickness (height) was determined at the site of the most protruding plaque area, fixing the maximum value of all maximum heights available in the CP patient.

**Results.** According to the baseline CVR assessment of patients at study inclusion, 74 (17.0%) were classified as low CVR, 120 (27.6%) as moderate CVR, 84 (19.3%) as high CVR, and 157 (36.1%) as very high CVR. CP detected in 73.6% of cases, and CP with a maximum height of  $\geq 2.5$  mm detected in 19.8%. On multivariate analysis, age (OR 1.261; 95% CI 1.050–1.515;  $p = 0.013$ ) and type 2 DM (OR 16.03; 95% CI 1.096–234.5;  $p = 0.043$ ) demonstrated independent predictive value for the presence of CP  $\geq 2.5$  mm. CP  $\geq 2.5$  mm were detected in 56 (24.0%) men and 30 (14.8%) women ( $p = 0.009$ ). Significant differences founded between men and women in factors associated with the presence of CP with a maximum height of  $\geq 2.5$  mm. Thus, in men, in contrast to women, smoking and fibrinogen levels were statistically significant predictors of CP  $\geq 2.5$  mm. On the other hand, abdominal obesity, hypertriglyceridemia, hyperuricemia and decreased eGFR were predictive values in women in contrast to men.

**Conclusion.** In patients aged 40-75 years with various CVD, CP with a maximum height  $\geq 2.5$  mm detected in 19.8% of cases. According to multivariate analysis, age and type 2 diabetes mellitus were independent predictors of carotid CP with a maximum height  $\geq 2.5$  mm. The profile of factors associated with the presence of these CP differed significantly in men and women.

**Keywords:** carotid atherosclerosis, cardiovascular risk, atherosclerotic plaque.

### Введение

Неинвазивная визуализация атеросклеротического поражения сосудов с помощью дуплексного сканирования (ДС) является одним из наиболее широко используемых подходов к стратификации кардиоваскулярного риска (КВР) [1, 2]. Количественная оценка бремени (нагруженности) атеросклероза сонных артерий (plaque burden) позволяет улучшить оценку риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как у пациентов низкого и умеренного КВР, так и у пациентов с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) [3, 4]. Максимальная высота атеросклеротической бляшки (АСБ) представляет собой один из наиболее простых, воспроизводимых и не требующих существенных временных затрат показателей бремени каротидного атеросклероза [5]. В клинических исследованиях была показана диагностическая и прогностическая ценность данного показателя. Так, максимальная высота АСБ  $\geq 1,54$  мм позволяет с чувствительностью 93% и специфичностью 49% прогнозировать наличие у пациентов стенозов коронарных артерий более 50% по диаметру [6]. В проспективном исследовании Sillesen H. et al., включавшем 6102 пациента без установлен-

ных АССЗ, увеличение максимальной высоты АСБ, соответствующее второй (1,84 мм) или третьей (2,55 мм) тертили, было связано с увеличением относительного риска (ОР) возникновения крупных сердечно-сосудистых событий за три года наблюдения более чем в 2 раза [7].

В 2020 году Американским обществом эхокардиографии (American Society of Echocardiography) были опубликованы клинические рекомендации по оценке каротидных АСБ с целью стратификации КВР [5]. Впервые была предложена система градации АСБ на основании их максимальной высоты, при этом к АСБ максимальной (третьей) степени рекомендовано относить АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм. АСБ данной градации являются наиболее прогностически неблагоприятными и свидетельствуют о 10-летнем КВР по Фрамингемской шкале  $\geq 20\%$  [5, 8]. Частота встречаемости каротидных АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм в различных категориях пациентов точно не установлена. Изучение факторов, связанных с наличием прогностически неблагоприятного поражения сонных артерий, может способствовать улучшению отбора пациентов для проведения ДС с целью стратификации КВР.

**Цель исследования:** изучить частоту обнаружения каротидных АСБ с максимальной

высотой  $\geq 2,5$  мм, а также установить клинико-лабораторные предикторы наличия данного типа поражения сонных артерий.

## Материалы и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 40–75 лет различного кардиоваскулярного риска (КВР), направленных лечащим врачом на дуплексное сканирование (ДС) артерий каротидного бассейна с целью уточнения КВР и/или скрининга гемодинамически значимого поражения сонных артерий. Оценку КВР проводили в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [1, 9].

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №10 от 27.10.2018). Необходимым условием для включения пациента в исследование было подписанное информированное согласие. Критериями невключения в исследование являлись следующие клинические состояния: тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), злокачественные новообразования, психические заболевания, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами.

Всем пациентам проводили забор крови в утренние часы натощак. Определяли следующие показатели: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), гликированный гемоглобин, креатинин с последующим расчетом СКФ по формуле СКD-EPI, мочевиная кислота, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), фибриноген.

Всем пациентам проводили дуплексное сканирование (ДС) артерий каротидного бассейна. Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии (ОСА) с бифуркацией ОСА, внутренние сонные артерии (ВСА), наружные сонные артерии (НСА). АСБ считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм, или на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, либо на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [10]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда. Процент стеноза определяли согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). В случае выявления АСБ, стенозирующих просвет сосудов, определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МаксСтСА). При обнаружении АСБ определяли ее толщину (высоту) в месте самого выступающего участка бляшки, фиксируя максимальное значение из всех максимальных высот, имеющих у пациента АСБ [5]. Исследование проводили на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере Samsung Medison ЕКО7 (Республика Корея).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали логистический регрессионный анализ, позволяющий выявить зависимость бинарной категориальной переменной от одной или ряда других переменных, как непрерывных, так и категориальных. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование были включены 435 пациентов различного КВР, клиническая характеристика которых представлена в таблице 1.

Таким образом, каротидные АСБ были выявлены в 73,6% случаев, а АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм – в 19,8% (табл. 2). По данным однофакторного логистического регрессионного анализа были установлены факторы, связанные с наличием АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм в исследуемой когорте пациентов (табл. 3).

По данным многофакторного анализа, в который были включены факторы, идентифицированные в результате однофакторного анализа, независимую предиктивную ценность в отношении наличия АСБ  $\geq 2,5$  мм продемонстрировали возраст (ОР 1,261; 95% ДИ: 1,050-1,515;  $p = 0,013$ ) и СД 2 типа (ОР 16,03; 95% ДИ: 1,096-234,5;  $p = 0,043$ ).

Также был проведен анализ, направленный на выявление возможных различий в предикторах наличия прогностически неблагоприятных каротидных АСБ у мужчин и женщин, включенных в исследование (рис. 1).

АСБ  $\geq 2,5$  мм были выявлены у 56 (24,0%) мужчин и 30 (14,8%) женщин ( $p = 0,009$ ). Были выявлены существенные различия между мужчинами и женщинами в факторах, связанных с наличием АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм. Так, у мужчин в отличие от женщин статистически значимыми предикторами АСБ  $\geq 2,5$  мм являлись курение и уровень фибриногена. С другой стороны, у женщин в отличие от мужчин предиктивную ценность демонстрировали абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гиперурикемия и снижение СКФ.

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика участников исследования

Показатели	Пациенты (n = 435)
Возраст, годы, Me (ИИ)	55,0 (46,0; 61,0)
Мужчины/женщины, n (%)	233 (53,5) / 202 (46,5)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (ИИ)	28,1 (25,0; 31,1)
Ожирение, n (%)	147 (33,8)
Абдоминальное ожирение, n (%)	272 (62,5)
Курение, n (%)	103 (23,7)
Ишемическая болезнь сердца (ИБС), n (%)	145 (33,3)
Постинфарктный кардиосклероз (ПИК), n (%)	69 (15,8)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	58 (13,3)
СД 2 типа, n (%)	88 (22,2)
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	311 (71,5)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), n (%)	107 (24,6)
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	127 (29,2)
Дезагреганты, n (%)	163 (37,5)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	160 (36,8)
Ингибиторы РААС, n (%)	210 (48,3)
Диуретики, n (%)	56 (12,8)
Статины, n (%)	172 (39,5)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	62 (14,2)
Инсулинотерапия, n (%)	28 (6,43)
ОХС, ммоль/л, Me (ИИ)	5,48 (4,63; 6,47)
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (ИИ)	3,33 (2,52; 4,30)
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (ИИ)	1,28 (1,08; 1,59)
ТГ, ммоль/л, Me (ИИ)	1,40 (1,00; 1,97)
Гипертриглицеридемия, n (%)	146 (33,6)
ВчСРБ, мг/л, Me (ИИ)	2,03 (0,90; 3,35)
Фибриноген, г/л, Me (ИИ)	3,30 (2,82; 3,97)
Гликированный гемоглобин, %, Me (ИИ)	5,48 (5,00; 6,00)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Me (ИИ)	68,0 (57,0; 81,0)
Мочевая кислота, мкмоль/л, Me (ИИ)	307,6 (239,0; 380,3)
Гиперурикемия, n (%)	39 (8,96)

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

**Таблица 2.** Результаты дуплексного сканирования артерий каротидного бассейна

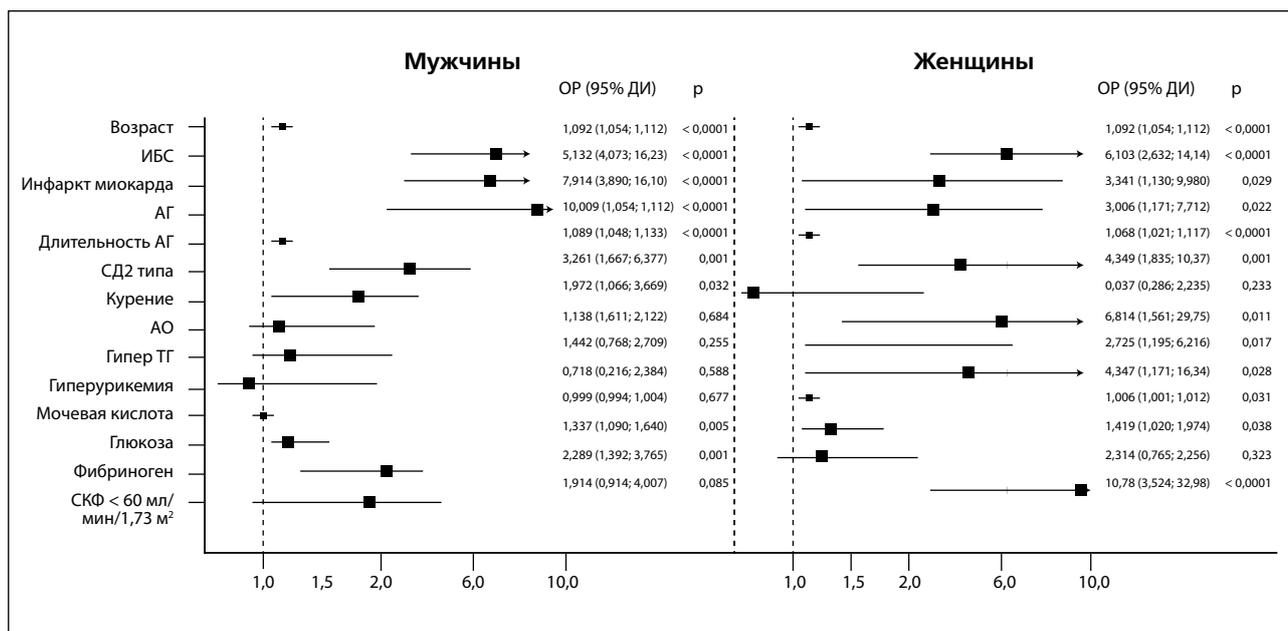
Показатели	Пациенты (n = 435)
АСБ в сонных артериях, n (%)	320 (73,6)
МаксСтСА, %, Me (ИИ)	27,0 (0,00; 38,0)
Стенозы СА $\geq$ 50%, n (%)	46 (10,6)
Максимальная высота АСБ, мм, Me (ИИ)	1,98 (1,60; 2,58)
Максимальная высота АСБ $\geq$ 2,5 мм, n (%)	86 (19,8)
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (ИИ)	1,28 (1,08; 1,59)
ТГ, ммоль/л, Me (ИИ)	1,40 (1,00; 1,97)
Гипертриглицеридемия, n (%)	146 (33,6)
ВчСРБ, мг/л, Me (ИИ)	2,03 (0,90; 3,35)
Фибриноген, г/л, Me (ИИ)	3,30 (2,82; 3,97)
Гликированный гемоглобин, %, Me (ИИ)	5,48 (5,00; 6,00)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Me (ИИ)	68,0 (57,0; 81,0)
Мочевая кислота, мкмоль/л, Me (ИИ)	307,6 (239,0; 380,3)
Гиперурикемия, n (%)	39 (8,96)

Примечания: АСБ – атеросклеротическая бляшка; ОСА – общая сонная артерия; СА – сонные артерии.

**Таблица 3.** Факторы, связанные с наличием атеросклеротической бляшки  $\geq$ 2,5 мм

Показатель	Относительный риск	95%-доверительный интервал		p
		Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	
Мужской пол	1,855	1,131	3,043	0,014
Возраст, на 1 год	1,095	1,063	1,127	<0,0001
ИБС	7,351	4,325	12,495	<0,0001
Реваскуляризация миокарда	4,723	2,597	8,591	<0,0001
ПИК	6,565	3,708	11,626	<0,0001
АГ	5,132	2,396	10,933	<0,0001
Длительность АГ, на 1 год	1,082	1,051	1,114	<0,0001
СД 2 типа	3,754	2,216	6,357	<0,0001
Курение	1,768	1,046	2,988	0,033
Индекс пачка-лет, на 1 ед.	1,027	1,010	1,044	0,002
ТГ >1,7 ммоль/л	1,919	1,167	3,156	0,010
Глюкоза, на 1 ммоль/л	1,382	1,163	1,642	<0,0001
Гликированный гемоглобин, на 1%	1,204	1,005	1,442	0,044
Фибриноген, на 1 ммоль/л	1,811	1,278	2,566	0,001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	2,641	1,577	4,423	<0,0001

Примечания: ПИК – постинфарктный кардиосклероз; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

**Рисунок 1.** Факторы, связанные с наличием атеросклеротической бляшки  $\geq 2,5$  мм, в зависимости от пола

## Обсуждение

Необходимость и целесообразность выявления субклинического атеросклероза как модификатора КВР является доказанной и широко используется в клинической практике [11]. В соответствии с клиническими рекомендациями Американского общества эхокардиографии стратификация КВР при выявлении субклинического атеросклероза сонных артерий должна проводиться с учетом степени стенозирования сосуда и максимальной высоты АСБ [5]. При выявлении АСБ, имеющих высоту более 2,5 мм, рекомендовано относить пациента к категории высокого КВР независимо от ультразвуковой морфологии АСБ.

Основными результатами проведенного исследования являются следующие: 1) у пациентов в возрасте 40-75 лет различного КВР АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм были выявлены у каждого пятого пациента; 2) независимыми предикторами наличия каротидных АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм являлись возраст и СД 2 типа; 3) профиль факторов, связанных с наличием каротидных АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм, существенно различался у мужчин и женщин.

Абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия и гиперурикемия составляют кластер патогенетически связанных метаболических факторов, связанных с развитием и прогрессированием атеросклероза [12–14]. Диагностическая и прогностическая значимость метаболического синдрома и его отдельных компонентов различается у мужчин и женщин. Именно у женщин метаболический синдром в большей степени связан с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15]. Также ранее в ряде клинических исследований

было показано, что гиперурикемия ассоциируется с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов у женщин, но не у мужчин. В исследовании Barbieri L. et al., включавшем 2 442 мужчины и 1 078 женщин, перенесших коронароангиографию, увеличение уровня мочевой кислоты (более 374 мкмоль/л) являлось предиктором наличия стенозов коронарных артерий  $\geq 50\%$  у женщин (ОР 1,29, 95% ДИ: 1,03–1,62;  $p = 0,03$ ), но не у мужчин [16]. В работе Zheng X. et al. гиперурикемия независимо ассоциировалась с увеличением сосудистой жесткости у женщин, но не у мужчин [17]. Кроме того, у пациентов с острым коронарным синдромом гиперурикемия также связана с увеличением ОР крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в большей степени у женщин [18].

Данные о диагностической и прогностической ценности фибриногена в зависимости от пола противоречивы. В ряде исследований было показано, что уровень фибриногена является предиктором нестабильных АСБ в коронарных артериях и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после реваскуляризации нижних конечностей только у женщин [19, 20]. В других работах, напротив, были выявлены взаимосвязи между уровнем фибриногена и поражением сонных артерий только у мужчин [21, 22]. В представленном исследовании курение также ассоциировалось с наличием АСБ  $\geq 2,5$  мм только у мужчин. Возможно, это связано небольшим количеством курящих женщин, включенных в исследование (19 женщин (9,40%) против 84 (36,0%) мужчин ( $p < 0,0001$ )). Известно, что курение ассоциируется с увеличением содержания фибриногена и других циркулирующих маркеров активации системы

гемостаза и воспаления [23-25]. Предположительно, тесные связи между курением и уровнем фибриногена также могли объяснять тот факт, что диагностическая значимость уровня фибриногена была установлена только у мужчин.

## Заключение

У пациентов в возрасте 40-75 лет различного КВР АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм выявлялись в 19,8% случаев. По данным многофакторного анализа независимыми предикторами наличия каротидных АСБ с максимальной высотой  $\geq 2,5$  мм являлись возраст и СД 2 типа. Профиль факторов,

связанных с наличием данных АСБ, существенно различался у мужчин и женщин.

## Финансовая поддержка и конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и дополнительных источников финансирования.

## Financial support and conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest and no additional sources of funding.

## Список литературы

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KG, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Nezu T, Hosomi N. Usefulness of Carotid Ultrasonography for Risk Stratification of Cerebral and Cardiovascular Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(10):1023-1035. doi: 10.5551/jat.RV17044.
3. Ershova AI, Balakhonova TV, Ivanova AA, Meshkov AN, Boytsov SA, Drapkina OM. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of carotid and femoral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):75-81. Russian. (Ершова А.И., Балахонова Т.В., Иванова А.А., Мешков А.Н., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):75-81. doi:10.15829/1728-8800-2020-2441).
4. Paraskevas KI, Sillesen HH. Carotid atherosclerosis markers and adverse cardiovascular events. *Int J Cardiol*. 2020;307:178. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.10.047.
5. Jobri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, Kim ESH, Park MM, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):917-933. doi: 10.1016/j.echo.2020.04.021.
6. Jobri AM, Behl P, Hétu MF, Haqqi M, Ewart P, Day AG, et al. Carotid Ultrasound Maximum Plaque Height-A Sensitive Imaging Biomarker for the Assessment of Significant Coronary Artery Disease. *Echocardiography*. 2016;33(2):281-289. doi: 10.1111/echo.13007.
7. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mebran R, Fuster V. 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.
8. Jobri AM, Lajkocz KA, Grubic N, Islam S, Li TY, Simpson CS, et al. Maximum plaque height in carotid ultrasound predicts cardiovascular disease outcomes: a population-based validation study of the American society of echocardiography's grade II-III plaque characterization and protocol. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(5):1601-1610. doi: 10.1007/s10554-020-02144-5.
9. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2):181-205. doi: 10.1177/2047487319893035.
10. Sprynger M, Rigo F, Moonen M, Aboyans V, Edvardsen T, de Alcantara ML, et al.; EACVI Scientific Documents Committee. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(11):1195-1221. doi: 10.1093/ehjci/jej103.
11. Gatto L, Prati F. Subclinical atherosclerosis: how and when to treat it? *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl E):E87-E90. doi: 10.1093/eurheartj/suaa068.
12. Shirasawa T, Ochiai H, Yoshimoto T, Nagahama S, Watanabe A, Yoshida R, Kokaze A. Cross-sectional study of associations between normal body weight with central obesity and hyperuricemia in Japan. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):2. doi: 10.1186/s12902-019-0481-1.
13. Rospleszcz S, Dermyski D, Müller-Peltzer K, Strauch K, Bamberg F, Peters A. Association of serum uric acid with visceral, subcutaneous and hepatic fat quantified by magnetic resonance imaging. *Sci Rep*. 2020;10(1):442. doi: 10.1038/s41598-020-57459-z.

14. Liu F, Du GL, Song N, Ma YT, Li XM, Gao XM, Yang YN. Hyperuricemia and its association with adiposity and dyslipidemia in Northwest China: results from cardiovascular risk survey in Xinjiang (CRS 2008–2012). *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):58. doi: 10.1186/s12944-020-01211-z.
15. Visbram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jurgensen T, et al.; MORGAM Project. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS One.* 2014;9(9):e107294. doi: 10.1371/journal.pone.0107294.
16. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Marino P, SuryaPranata H, De Luca G; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of sex on uric acid levels and its relationship with the extent of coronary artery disease: A single-centre study. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):241-248. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.030.
17. Zheng X, Wei Q, Long J, Gong L, Chen H, Luo R, et al. Gender-specific association of serum uric acid levels and cardio-ankle vascular index in Chinese adults. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):80. doi: 10.1186/s12944-018-0712-x.
18. Kawabe M, Sato A, Hoshi T, Sakai S, Hiraya D, Watabe H, et al. Gender differences in the association between serum uric acid and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol.* 2016;67(2):170-176. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.009.
19. Hiramoto JS, Owens CD, Kim JM, Boscardin J, Belkin M, Creager MA, Conte MS. Sex-based differences in the inflammatory profile of peripheral artery disease and the association with primary patency of lower extremity vein bypass grafts. *J Vasc Surg.* 2012;56(2):387-395. doi: 10.1016/j.jvs.2012.01.059.
20. Li T, Wang F, Peng R, Pei S, Hou Z, Lu B, et al. Sex-related differences in the association between plasma fibrinogen and non-calcified or mixed coronary atherosclerotic plaques. *Biol Sex Differ.* 2018;9(1):51. doi: 10.1186/s13293-018-0210-x.
21. Kawase Ishibara K, Kokubo Y, Yokota C, Hida E, Miyata T, Toyoda K, et al. Effect of Plasma Fibrinogen, High-Sensitive C-Reactive Protein, and Cigarette Smoking on Carotid Atherosclerosis: The Suita Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(10):2385-2389. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.039.
22. Kofoed SC, Wittrup HH, Sillesen H, Nordestgaard BG. Fibrinogen predicts ischaemic stroke and advanced atherosclerosis but not echolucent, rupture-prone carotid plaques: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J.* 2003;24(6):567-576. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00467-0.
23. Ramanathan G, Araujo JA, Gornbein J, Yin F, Middlekauff HR. Cigarette smoking is associated with dose-dependent adverse effects on paraoxonase activity and fibrinogen in young women. *Inhal Toxicol.* 2014;26(14):861-865. doi: 10.3109/08958378.2014.965559.
24. Muddathir ARM, Abd Alla MI, Khabour OF. Waterpipe Smoking Is Associated with Changes in Fibrinogen, FVII, and FVIII Levels. *Acta Haematol.* 2018;140(3):159-165. doi: 10.1159/000492740.
25. King CC, Piper ME, Gepner AD, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Longitudinal Impact of Smoking and Smoking Cessation on Inflammatory Markers of Cardiovascular Disease Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(2):374-379. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308728.