



ORIGINAL ARTICLE

혈장 총호모시스테인 농도와 경동맥죽상판 양측 발생

전북대학교 의학전문대학원 전북대학교병원 신경과

소기윤 나성인 이찬혁 정슬기

Plasma Concentration of Total Homocysteine and Bilaterality of Carotid Atherosclerotic Plaque

Ki-Youn So, MD, Sung-In Na, MD, Chan-Hyuk Lee, MD, Seul-Ki Jeong, MD, PhD

Department of Neurology, Chonbuk National University Hospital, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

ABSTRACT

Background: An increased concentration of plasma total homocysteine (tHcy) was known to be associated with increased vascular events. The present study aimed to see whether plasma tHcy could be associated with bilaterality of atherosclerotic plaques in carotid arteries. **Methods:** Two hundred and fifty four patients who examined both carotid ultrasonogram and blood chemistries from January 2007 to March 2008 were included in the present study. The bilaterality of atherosclerotic plaques along carotid arterial segments at both the right and left sides were determined, and categorized into three according to the presence of plaques: none, either-sided (right or left), and both-sided (right and left). Statistical analysis included analysis of covariate and logistic regression adjusting for all the possible confounders including age, sex, and vascular risk factors. **Results:** Mean (\pm standard deviation) age of the study participants were 66.9 (\pm 12.4 yrs) and the proportion of women was 31.5%. About 88 patients (34.6%) showed either-sided carotid plaques and 72 (28.3%) both-sided plaques. Plasma tHcy showed significantly increasing trends across the three categories ($p=0.044$), with the highest values of tHcy in the patients with both-sided carotid plaques. Multivariable logistic regression analysis showed that plasma tHcy was independently associated with both-sided carotid plaques, with odds ratio of 1.06 (95% CIs, 1.01-1.11), even after adjusting for the potential confounders. **Conclusions:** The higher concentration of plasma tHcy was significantly and independently associated with both-sided distributions of carotid plaques.

Journal of Neurosonology 7(1):14-18, 2015

Key Words: Carotid artery, Homocysteine, Atherosclerosis, Ultrasonography

■ 서 론

경동맥은 팽대부(bulb)를 중심으로 내경동맥(internal carotid artery)과 외경동맥(external carotid artery)으로 분지되는 해부학적 특성으로 인해 죽상판(atherosclerotic plaque) 호발 부위

로 알려져 있다.¹ 보통 심부에 위치하는 대부분의 동맥과 달리 피부 1-2 cm 이내에 위치하고 있는 경동맥은 초음파 검사를 통해 비교적 용이하게 죽상판의 유무를 검진 할 수 있다.^{2,3} 경동맥죽상판의 분포나 심한 정도는 심뇌혈관질환의 예측인자로 사용되며,⁴ 혈관질환 외에도 알츠하이머병

Received April 29, 2015 / Accepted September 23, 2015

Address for correspondence: Seul-Ki Jeong, MD, PhD

Department of Neurology, Chonbuk National University Hospital, Chonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea

Tel: +82-63-2501590, Fax: +82-63-2519363, E-mail: jeongsk@bnu.ac.kr

환자의 인지기능저하(cognitive decline)를 가속하는 인자로 알려져 있다.^{5,6}

호모시스테인은 대개 혈장 총호모시스테인 농도(plasma concentration of total homocysteine, tHcy)를 측정하여 임상에 활용된다. 1969년 McCully⁷가 고호모시스테인 혈증 환자에서 심한 동맥경화 발생을 보고한 이후, 혈장 총호모시스테인 농도와 혈관질환과의 관계가 꾸준히 보고되었다. 혈장 총호모시스테인 농도는 동맥경화증의 독립적 위험인자이며, 대표 혈관 위험인자인 고혈압, 제 2형 당뇨병, 고지혈증 등과 밀접한 연관이 있는 것으로 보고되었다.^{8,9} 고호모시스테인혈증은 또한 뇌혈관질환이나 인지장애 및 뇌혈류저항성 증가 등과 독립적 연관성이 보고되었다.^{9,10,11}

본 연구에서는 혈장 총 호모시스테인(tHcy) 농도와 경동맥죽상판 분포의 연관성을 살펴 보았다. 즉, 혈장 총호모시스테인 농도가 높을수록 경동맥죽상판이 양측성으로 넓게 발생하여 전체 죽상판 부하가 커질 수 있다고 가정하였다. 경동맥죽상판의 분포가 넓을수록 혈관질환이나 인지장애에 더 큰 영향을 미칠 수 있다고 생각하였기 때문이다. 본 연구를 위해 경동맥 이중초음파(carotid duplex ultrasonography) 검사를 수행한 환자를 대상으로 혈장 총호모시스테인 농도를 측정하여 이들의 상관관계를 살펴보고, 독립적 연관성 여부를 확인하기 위해 혼란변수(potential confounders)를 고려하여 분석하였다.

■ 대상 및 방법

1. 연구대상

현재 연구의 대상은 2007년 1월부터 2008년 3월까지 전북대학교병원 뇌졸중 센터 뇌혈류 초음파 검사실(Neurovascular Ultrasound Laboratory)에서 경동맥 이중초음파검사를 시행한 외래 및 입원 치료를 받은 환자들이다. 본 연구는 후향적 검사로 동기관의 윤리위원회로부터 승인을 받았다.

2. 위험인자와 허혈성 뇌졸중 평가

환자 병력청취를 통해서 허혈뇌졸중, 고혈압, 제2형 당뇨병, 고지혈증 및 약물 복용력(acetylsalicylic acid 및 statins)을 포함한 환자의 임상정보를 수집하였다. 흡연력은 현재 흡연, 과거 흡연 그리고 비흡연으로 분류하였다. 허혈뇌졸중 환자는 24시간 이상의 국소 신경학적 이상이 있는 과거력이 확인된 환자이면서 뇌 컴퓨터단층촬영 또는 자기공명영상검사로 병변이 확인되고 뇌허혈에 의한 징후나 증상이 있는 환자로 정의하였다. 고혈압은 혈압 140/90 mmHg 이상이거나 고혈압 약을 복용하는 경우로 정의하였다.¹² 당뇨병은 이미 진단되어 조절 중이거나 입원 환자의 경우 두 번 이상, 외

래 환자의 경우 한 번 이상 측정된 공복혈당이 ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)인 경우로 정의하였다.¹³ 고지혈증은 과거에 진단받았거나 현재 약물치료 중인 경우 또는 총 콜레스테롤(total cholesterol) ≥ 6.2 mmol/L (240 mg/dL)이거나 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL) ≥ 4.1 mmol/L (160 mg/dL)으로 정의하였다.

3. 초음파를 이용한 경동맥죽상판 측정

경동맥 초음파 검사는 고해상도 5 to 12 MHz (12L5) 선형 탐촉자(Terason t3000, Teratech Corporation, Burlington, MA, USA)를 이용한 초음파 기구로 신경과 전문의가 측정하였다. 양측(좌측과 우측) 총경동맥, 경동맥 팽대부, 내경동맥 순으로 경동맥 이중초음파를 실시하였다. 두 혈관을 종단적으로 접근하여 초음파 빔(beam)을 수직으로 조사하고 경동맥의 각 분절(segment)를 구분하였다.¹⁴ 경동맥죽상판은 중막-외막(media-adventitia) 사이에서 내막-내강(intima-lumen) 사이가 1.5 mm 이상 두께의 구조물 또는 내막-중막 두께(intima-media thickness)가 주변의 50% 이상이거나 내강(lumen)으로 적어도 0.5 mm 이상 침범한 국소적인 구조물로 정의하였다.¹⁴

아울러 본 연구에서는 총경동맥, 경동맥 팽대부, 내경동맥에서 관찰되는 죽상판에 따라 연구 대상자를 세 가지로 분류하였다: (1) 죽상판이 없는 경우; 없음(none), (2) 죽상판이 좌측 또는 우측 한쪽에만 있는 경우; 편측(either-side), (3) 죽상판이 양측에 모두 있는 경우; 양측(both-side) 등으로 정하였다. 기타 경동맥죽상판의 초음파 특성으로 에코발생도(echogenicity)와 표면상태(smoothness) 등을 측정하였다. 에코발생도는 고강도에코(echogenic), 저강도에코(echolucent) 및 석회화(calcified)로 분류하였고, 표면상태는 매끄러움(smooth), 불규칙(irregular) 및 궤양성(ulcerated) 등으로 분류 기록하였다.

4. 혈장 총호모시스테인(tHcy) 농도 측정

혈장 총호모시스테인 농도는 Abbott AzSYM System (Abbott Diagnostics, Abbott Par, IL, USA)을 사용하여 자동화 형광편광면역분석법(automated fluorescence polarization immunoassay)으로 측정하였다. 혈장 총호모시스테인 수치는 급성기 뇌졸중 환자는 입원 중에 측정하였고, 뇌졸중이 없는 환자는 외래 기반으로 경동맥 초음파검사 시행 당일 채취하였다. 혈액 검체는 12시간 금식 후에 새벽에 채취되어 Hitachi 7600-110 analyzer (Hitachi High-Technologies Corporation, Tokyo, Japan)로 분석하였다.

Table 1. Characteristics of patients

	Distributions of carotid artery plaques			p value ^a
	None (n = 94)	Either-sided (n = 88)	Both-sided (n = 72)	
Age, y	64.8±12.6	69.5±9.9	71.0±8.6	<0.001
Women, %	35.1	31.8	26.4	0.215
Smoker, ex- and current, %	30.9	18.2	25.0	0.296
Hypertension, %	62.8	55.7	56.9	0.216
Type 2 diabetes mellitus, %	19.1	15.9	16.7	0.751
Ischemic stroke, %	55.3	44.3	56.9	0.984
Medication-aspirin, %	70.2	60.2	61.1	0.166
Medication-statin, %	28.7	25.0	33.3	0.899
LDL cholesterol, mg/L	114.3±12.6	111.3±30.3	110.3±41.8	0.771

Means±standard deviations (SD) or percentages were expressed.

LDL; low density lipoprotein.

^ap values by analysis of variance (ANOVA) or chi-square test for trend as appropriate.

5. 배제 기준

다음과 같은 환자는 죽상판의 특성을 정확하게 파악할 수 없어 배제하였다. 1) 경동맥재관류술(스텐트 또는 내막 절제술)을 시행받은 환자, 2) 우경동맥 또는 좌경동맥의 완전폐색의 소견을 보인 환자, 3) 혈장 호모시스테인이 측정되지 않았거나 비공복시에 측정된 환자는 연구대상에서 제외하였다.

6. 통계학적 분석

경동맥죽상판의 분포에 따른 임상특성은 평균±표준편차(standard deviation) 또는 백분율로 표현하였다. 연속변수(continuous variables)는 분산분석(analysis of variance)으로, 범주형 변수(categorical variables)는 카이 제곱 검정(chi-square test)을 시행하였다. 경동맥죽상판의 특성은 양측성 발생 여부에 따라 분류하고, 카이제곱검정을 실시하였다. 혈장 총 호모시스테인 농도와 경동맥죽상판 분포와의 연관성은 일반선형모델(general linear model)로 검정하였다. 아울러 양측성 경동맥죽상판과 혈장 총호모시스테인 농도와의 연관성을 다변량 로지스틱 회귀분석하였다. 통계분석은 SPSS (software version 17.0, SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용했다.

■ 결 과

상기 기간 동안 전북대학교병원 뇌혈관 초음파 검사실에서 320명의 환자를 대상으로 경동맥 초음파검사를 실시하였다. 이 중 20명(6.3%)의 환자는 경동맥재관류술(스텐트 혹은 내막절제술)을 시행받았고, 17명(5.3%)은 우경동맥 완전폐색, 8명(2.5%)은 좌경동맥 완전폐색 소견을 보였고 이들은 최종분석에서 제외하였다. 아울러 21명(6.6%)이 혈장

Table 2. Characteristics of carotid artery plaque

	Distributions of carotid artery plaques		p value
	Either-sided	Both-sided	
Right carotid plaque	n = 51	n = 72	
Echogenicity, %			
Echogenic	52.9	56.9	0.763
Echolucent	13.7	9.7	
Calcified	33.3	33.3	
Surface, %			
Smooth	82.4	84.7	0.531
Rough	13.7	13.9	
Ulcerated	3.9	1.4	
Left carotid plaque	n = 37	n = 72	
Echogenicity, %			
Echogenic	67.6	40.3	0.017
Echolucent	2.7	11.1	
Calcified	29.7	48.6	
Surface, %			
Smooth	94.6	86.1	0.312
Rough	2.7	11.1	
Ulcerated	2.7	2.8	

호모시스테인을 측정하지 않았거나, 비공복시에 측정되어 제외되었다. 상기 66명(20.6%)을 제외한, 경동맥 초음파검사 및 혈장 총호모시스테인 농도가 적절하게 시행 및 측정된 254명(79.4%)을 최종 분석하였다. 경동맥죽상판 분포에 따른 인구학적 특성을 Table 1에 제시하였다. 죽상판이 있는 군에서 연령이 의미 있게 높았으나, 기타 성별, 흡연율, 뇌졸중 여부, 위험인자 및 약물 투여 등은 두 군에서 유의

Table 3. Adjusted mean values (\pm SE) of plasma concentration of total homocysteine (tHcy) according to distributions of carotid bulb plaques

	Adjusted mean values of plasma concentration of tHcy (μ mol/L) according to distributions of carotid bulb plaques			p value (between groups)	p value (linear trend)	Partial eta squared, %
	None	One-sided	Both-sided			
Crude	11.1 \pm 0.6	11.2 \pm 0.7	13.7 \pm 0.7	0.015	0.013	3.3
Model 1	11.3 \pm 0.7	11.2 \pm 0.7	13.7 \pm 0.8	0.039	0.044	3.0
Model 2	11.2 \pm 0.7	11.1 \pm 0.8	13.6 \pm 0.8	0.044	0.039	3.0

Model 1 adjusted age, sex, smoking, hypertension, type 2 diabetes, and ischemic stroke; Model 2 included variables in the model 1 and LDL cholesterol, and current use of aspirin and statin.

Table 4. Multivariate association between both sided carotid plaque and total homocysteine

Plasma tHcy (μ mol/L)	Both sided carotid artery plaques		p value
	Odds ratio	95% Confidence intervals	
Crude	1.06	1.01-1.11	0.009
Model 1	1.06	1.01-1.11	0.026
Model 2	1.06	1.01-1.11	0.026

Model 1 adjusted age, sex, smoking, hypertension, type 2 diabetes, and presence of stroke; Model 2 included variables in the model 1 and LDL cholesterol, and current use of aspirin and statin.

한 차이를 보이지 않았다.

경동맥죽상판의 초음파 특성을 Table 2에 제시하였다. 우측 경동맥죽상판만 관찰되는 일측군(51명)과 양측에 죽상판이 있는 양측군 간에는 죽상판 초음파 특성에 유의한 차이는 없었다. 그러나 좌측 경동맥죽상판의 경우는 의미 있는 차이가 관찰되었다. 즉, 좌측 경동맥죽상판만 있는 일측군(37명)에 비해 양측군은 저장도에코도 및 석회화 비율이 의미 있게 높았으나 표면특성은 군 간 차이 없었다. 혈장 총호모시스테인 농도와 경동맥죽상판은 통계적으로 유의한 연관성을 보였다(Table 3). 아울러 이러한 연관성은 연령, 성별 및 혈관 위험인자, 뇌졸중 여부 등을 보정하여도 독립적 연관성을 보였다. Table 3의 모든 보정인자를 포함한 경우, 혈장 총호모시스테인 농도의 경동맥죽상판 양측성 여부에 대한 설명력은 약 3.0%였다. 양측 경동맥죽상판과 혈장 총호모시스테인과의 연관성을 로지스틱 회귀분석한 결과, 혈장 총호모시스테인 1 μ mol/L 증가당 odds ratio (OR) 1.06 (95% confidence intervals, 1.01-1.11)을 보였고, 이는 다른 인자를 보정하여도 독립적 연관성이 유지되었다(Table 4).

고찰

본 연구에서 혈장 총호모시스테인의 농도와 경동맥죽상판 부하(plaque burden)의 독립적 연관성이 관찰되었다. 즉, 혈장 총호모시스테인의 농도가 증가할수록 경동맥죽상판

은 양측으로 분포하는 경향이 관찰되었고, 이는 여러 인자를 보정하여도 독립적 연관성을 보였다. 경동맥죽상판 표면특성(surface irregularity)과 에코도(echogenicity) 모두 일측성 분포와 양측성 분포를 비교하였을 때 의미 있는 차이를 보이지 않았으나, 좌/우측 각각의 일측성 분포와 양측성 분포를 비교하였을 때는 죽상판 에코도와 석회화 여부 등은 좌측 경동맥죽상판이 일측성으로 보이는 경우보다 양측성인 경우 더 에코도가 낮고, 석회화 비율이 높은 것으로 나타났다. 이는 경동맥죽상판이 양측성으로 있는 경우 이는 좌측에만 국한되나 죽상판 성상이 위험에 취약하다고 할 수 있다. 경동맥죽상판 형성에 따른 일측성/양측성 분류가 임상에서 경동맥죽상판 부하를 판단하는 간단한 선별 항목으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다. 한 선행연구에서는 이중초음파를 이용하여 경동맥죽상판을 스캔한 후 그 단면적을 측정하여 죽상판 부하를 정량화 하였다.⁴ 이렇게 정의한 경동맥죽상판 부하(carotid plaque burden)는 관상동맥경화와 독립적 연관성을 보여, 관상동맥질환의 예측지표로 보고되었다. 그러나, 다른 선행연구에서는 죽상판의 성상과 임상지표와의 연관성이 일관성 있게 보고되지 않았고, 다만 죽상판의 존재 여부가 가장 중요한 인자로 보고되었다.¹⁵

혈장 총호모시스테인(tHcy) 농도의 증가는 경동맥 협착과 같은 뇌혈관질환, 치매 그리고 뇌혈류 저항성 증가와 독립적인 연관성이 보고되었다.^{9,10,11} 혈장 총호모시스테인의 농도는 죽상판의 성상에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 고호모시스테인 혈증 환자의 경동맥에서 저밀도 죽상판(low-density or echolucent plaque)과 고밀도 죽상판(high-density or echogenic plaques, calcified plaque) 위험률이 증가한다고 보고되었다.¹⁵ 또한, 혈장 총호모시스테인 농도 증가와 경동맥죽상판(advanced carotid plaque)의 진행 여부에 관한 연구에서 의미 있는 연관성이 관찰되었다. 즉, 혈장 총호모시스테인의 농도가 높을수록 중증 경동맥죽상판(advanced carotid plaque)의 위험도가 높았고(OR 1.28, confidence interval [CI] 1.09-1.51), 특히 남자 환자에서 더 뚜렷했다(OR 1.41,

CI 1.17-1.70).¹⁶ 이는 혈장 호모시스테인이 혈관 염증과 석회화에 영향을 미쳐 동맥경화가 발생한다고 생각되지만 정확한 기전은 알려져 있지 않다. 다만 호모시스테인이 응고 인자, 조직인자 발현, 혈소판 응집 등에 영향을 미치고 항응고 단백질인 트롬보모듈린(thrombomodulin)과의 결합을 저해하여 죽상관 형성을 가속화하는 것으로 추측된다.¹⁷ 본 논문에서 보여준 혈장 총호모시스테인 농도의 증가와 경동맥 죽상관의 독립적 연관성 또한 이를 지지하는 결과라 하겠다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 본 연구는 단면 연구로 혈장 총호모시스테인 농도의 증가와 경동맥죽상관 분포의 상관관계를 보였으나, 생물학적 인과 관계를 보여 줄 수는 없다. 두 번째로 경동맥 초음파를 실시한 환자 중 경동맥재관류술을 시행받은 환자, 우경동맥과 좌경동맥 완전폐색 환자와 혈장 호모시스테인이 측정되지 않은 66명의 환자를 대상군에서 제외하여 본 연구결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 그러나, 대개 혈관 상태가 좋지 않은 많은 환자군이 제외되었음에도 본 연구 결과에서 보듯 혈장 총호모시스테인과 경동맥죽상관 분포의 독립적 연관성을 보여, 통계적 신뢰도가 오히려 높다고 생각된다. 세 번째로 비타민이나 영양제 섭취 여부 등에 대한 자료가 없고, 이들의 혈장 농도도 현 연구에서는 얻어지지 않았다. 그러나 한국에서는 엽산 강화 정책이 시행되지 않고 있으며, 특히 영양제 섭취 시에도 비타민 B군은 다소 제한되어 있어 영양 보충제에 의한 교란효과는 작을 것으로 사료된다.

요약

본 연구에서 혈장 총호모시스테인 농도 증가는 경동맥죽상관 부하와 독립적 연관성을 보였다. 이는 고호모시스테인혈증이 죽상관의 성상이나 크기에 영향을 준다는 선행 연구 결과와 더불어 죽상관 부하에도 영향을 준다고 결론 지을 수 있다. 고호모시스테인혈증이 죽상관의 발생에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각되는 소견이다. 향후 생물학적 인과관계를 밝히기 위한 전향적 연구 및 대규모 연구가 필요한 것으로 보인다.

REFERENCES

- Lee SW, Antiga L, Spence JD, Steinman DA. Geometry of the carotid bifurcation predicts its exposure to disturbed flow. *Stroke* 2008;39:2341-2347.
- Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1786-1794.
- Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236:567-573.
- Sillescu H, Muntendam P, Adourian A, Entrekian R, Garcia M, Falk E, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:681-689.
- Wendell CR, Waldstein SR, Ferrucci L, O'Brien RJ, Strait JB, Zonderman AB. Carotid Atherosclerosis and Prospective Risk of Dementia. *Stroke* 2012;43:3319-3324.
- Silvestrini M, Viticchi G, Falsetti L, Balucani C, Vernieri F, Cerqua R, et al. The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression. *J Alzheimers Dis* 2011;25:719-726.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J pathol* 1969; 56:111.
- Jang Y, Cho EY, Lee JH, Chung S. Relationship between plasma homocysteine levels and cardiovascular risk factors in healthy men. *Korean Circ J* 1999;29:135-145.
- Jeong SK, Seo JY, Cho YI. Homocysteine and internal carotid artery occlusion in ischemic stroke. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17:963-969.
- Sasaki T, Watanabe M, Nagai Y, Hoshi T, Takasawa M, Nukata M, et al. Association of plasma homocysteine concentration with atherosclerotic carotid plaques and lacunar infarction. *Stroke* 2002; 33:1493-1496.
- Lim MH, Cho YI, Jeong SK. Homocysteine and pulsatility index of cerebral arteries. *Stroke* 2009;40:3216-3220.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Cheryl Dennison-Himmelfarb, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36 Supplement 1:S67-S74.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis* 2006;23:75-80.
- David DM, Moussa I, Elkind MS, Sacco RL, Rundek T. The short-term effect of atorvastatin on carotid plaque morphology assessed by computer-assisted gray-scale densitometry: a pilot study. *Neurol Res* 2011;33:991-994.
- Yang X, Zhou Y, Liu C, Gao X, Wang A, Guo Y, et al. Homocysteine and Carotid Plaque Stability: A Cross-Sectional Study in Chinese Adults. *PloS One* 2014;9:e94935.
- Alsulaimani S, Gardener H, Elkind MS, Cheung K, Sacco RL, Rundek T, et al. Elevated homocysteine and carotid plaque area and densitometry in the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2013; 44:457-461.