Salvatore Novo

ATEROSCLEROSI PRECLINICA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

con la collaborazione di

Gisella Rita Amoroso e Giuseppina Novo

Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare,
Scuola di Specializzazione in Cardiologia e U.O.C. di Cardiologia
A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" dell'Università di Palermo

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl
EDMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Servizio scientifico offerto alla Classe Medica dalla Neopharmed S.p.A.
Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori
e non necessariamente quelli della Neopharmed S.p.A.
Ogni farmaco menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto
delle caratteristiche del prodotto fornito dalla casa produttrice

© Copyright 2007

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl
EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES - Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(compresi i microfilm e le copie fotostatiche)
senza il permesso scritto dell'editore.

INDICE

Introduzione 5

Fattori di rischio e aterosclerosi 8

Fattori di rischio tradizionali modificabili 9
1. Dislipidemia 9
2. Fumo 11
3. Ipertensione arteriosa 11
4. Diabete mellito 13
5. Sedentarietà 14
6. Sovrappeso - Obesità 14
7. Tipo comportamentale A e B di Rosenman e Friedman e Stress 14
8. Alcool 15

Fattori di rischio tradizionali non modificabili 15
1. Familiarità per MCV 15
2. Età 16
3. Genere 16

Fattori di rischio emergenti 16
1. La sindrome metabolica 16
2. Markers di flogosi e bioumorali 18
Proteina C-Reattiva (dosaggio quantitativo ad alta sensibilità) 18
Fibrinogeno 20
3. Omocisteina 21
4. Lipoproteina (α) 22
5. Infezioni 22

Dai fattori di rischio agli algoritmi di rischio e alle carte del rischio 24
a) La carta Framingham 28
b) La carta della Società Europea di Cardiologia 29
c) Carta Italiana dell'Istituto Superiore di Sanità (Progetto Cuore) 30

L'aterosclerosi preclinica 34
1. Aumento dello spessore medio-intimale (IMT) e placca carotidea asintomatica (PCA) 34
2. Indice di Pressione Caviglia-Braccio (ABI) 38
3. La disfunzione endoteliale 39
4. Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) 44

Aterosclerosi preclinica e aterosclerosi pluridistrettuale 50
a) Ispessimento medio-intimale e placca carotidea asintomatica 50
b) Indice di pressione caviglia-braccio (ABI) 53
c) Disfunzione endoteliale 55

Aterosclerosi preclinica e rischio di eventi cerebro e cardio-vascolari 57
a) Ispessimento medio-intimale e placca carotidea sintomatica 57
b) Indice di pressione caviglia-braccio (ABI) 61
c) Disfunzione endoteliale 61
d) Tomografia assiale computerizzata cardiaca 63

Il trattamento del paziente con aterosclerosi preclinica: al di là della Carta del Progetto Cuore 65

Conclusioni 67

Bibliografia 68

INTRODUZIONE

Negli ultimi 15 anni una riduzione, corretta per l'età, del 55% dei tassi di mortalità per malattie cardiovascolari (MCV), ottenuta nei paesi industrializzati, dimostra come tali patologie siano influenzate enormemente dalle misure di prevenzione e dai miglioramenti terapeutici avvenuti in questi anni (1). Nonostante tali considerazioni di ordine epidemiologico, però, le malattie cardiovascolari rimangono, oggi, la principale causa di mortalità nei paesi industrializzati e una tra le più importanti fonti di morbilità, invalidità ed ospedalizzazione (2). Nel 2005, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato circa 17,5 milioni di morti per malattie cardiovascolari, pari al 30% della mortalità totale; di questi, 7,6 milioni sono risultati associabili alla malattia coronarica e circa 5,7 milioni ad accidenti cerebrovascolari (ictus) (1, 2). I tassi di prevalenza cambiano notevolmente in relazione all'area geografica considerata: risultano particolarmente elevati nell'Europa orientale; mentre nell'Europa del mediterraneo, e soprattutto in Francia, Spagna e Italia, la situazione è migliore.

In base ai dati raccolti dalla Società Europa di Cardiologia, un gruppo di nazioni, tra cui Francia, Spagna e Italia, ha la più bassa mortalità per MCV in Europa, con un trend decrescente da circa 20 anni; altri paesi del centro Europa, come Polonia e Ungheria, invece, dove pure si riscontra un trend decrescente, hanno un livello di mortalità per MCV più elevato. Infine, territori come la Bulgaria e l'Ucraina mostrano non soltanto una percentuale di mortalità per MCV molto elevata, ma anche un trend crescente.

Secondo le previsioni elaborate dalla WHO, si ritiene che le MCV saranno la più comune causa di mortalità su scala mondiale a partire dal 2015. Questo enorme impatto sociale giustifica la necessità di intraprendere programmi di prevenzione della malattia costantemente aggiornati, la cui elaborazione non può certamente prescin-

FIGURA 1-2 - Tassi di mortalità cardiovascolare corretti per età ricavati dall'Euro Heart Survey di Epidemiologia della Società Europea di Cardiologia nel 2004 (3).

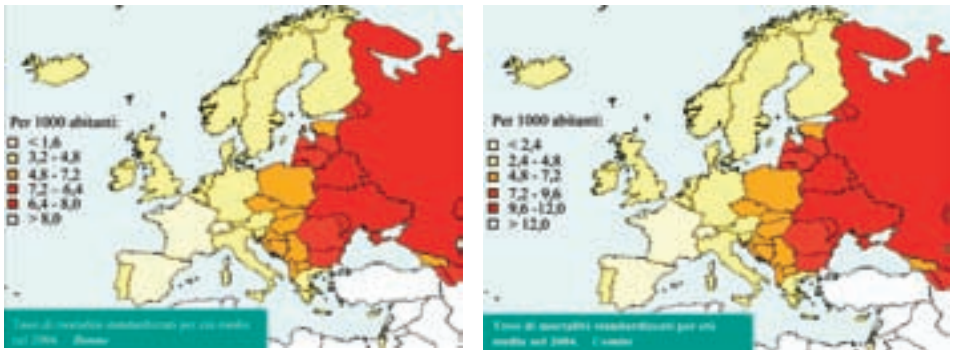
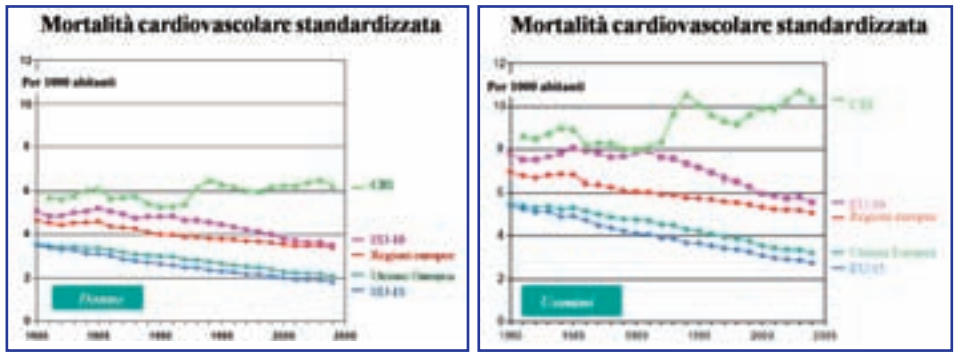


FIGURA 3-4 - Andamento dei tassi di mortalità cardiovascolare dal 1980 al 2005 ricavati dall'Euro. Heart Survey di Epidemiologia della Società Europea di Cardiologia del 2004. Eur Heart J 2006. Regioni Europee: i 52 paesi che fanno parte dell'OMS; EU-15: i 15 Stati membri dell'Unione Europea prima dell'01-05-2004; EU-10: i 10 Stati membri che si sono uniti all'Unione Europea il 01-05-2004; CIS: 12 Paesi tra i 15 che facevano parte dell'URSS (3).



dere dalle conoscenze fisiopatologiche di base che spiegano la storia naturale di tutta una serie di condizioni patologiche che comunque presentano un comune substrato etiopatogenetico, ossia la malattia aterosclerotica. Le MCV riconoscono come causa principale l'aterosclerosi un processo patologico dall'evoluzione tipicamente "insi-

FIGURA 5 - Evoluzione del processo aterosclerotico.

diosa" nel senso che tende a svilupparsi nel corso di molti anni in maniera del tutto asintomatica e subdola, al punto tale che i primi segni o sintomi clinici si manifestano quando il processo si trova già in una fase avanzata certamente più difficile da gestire sia nella propria evoluzione, sia riguardo alle conseguenze che da esso possono derivare.

Il postulato principale di partenza risiede proprio nella consapevolezza che le diverse manifestazioni cliniche rappresentano un segnale, assai importante ed eclatante ma assolutamente tardivo, emblema di una compromissione della funzionalità vascolare che, in realtà, ha avuto inizio molto tempo prima. Su questi presupposti si fonda l'elaborazione di efficaci strategie di prevenzione primaria: è fondamentale intervenire in una fase iniziale della malattia quando ancora il danno è non è iniziato o è abbastanza limitato e, pertanto, potenzialmente suscettibile di correzione. Se individuare, correggere e controllare i fattori di rischio (FR) si sono rivelate, in questi ultimi anni, ottime strategie di prevenzione finalizzate, quanto più possibile, a prevenire la nascita della malattia o, in ogni caso, a rallentarne l'evoluzione, è altresì vero che l'identificazione e il monitoraggio di una condizione di *"Aterosclerosi preclinica"* rappresenta un livello di indagine più elevato perché, a prescindere dalla presenza di uno o più FR, essa assume la dignità di autentico marker precoce di danno vascolare, rivela una trasformazione strutturale che è già in atto e diviene espressione della suscettibilità individuale a sviluppare la malattia aterosclerotica. In pratica, un paziente fumatore se presenta evidenza obiettiva di ispessimento medio-intimale diffuso o di ridotta perfusione periferica acquisisce un rischio cardiovascolare maggiore di quello prevedibile esclusivamente dall'analisi del singolo fattore di rischio presente.

FATTORI DI RISCHIO E ATEROSCLEROSI

I fattori di rischio (FR) sono specifiche caratteristiche, o condizioni, riscontrate in pazienti sani, statisticamente correlate all'insorgenza di un determinato quadro patologico e la cui correzione si associa, sempre sulla base di importanti evidenze epidemiologiche, ad una riduzione di incidenza, negli anni successivi, della malattia in esame. Riconoscendo ad ognuno di essi una certa plausibilità scientifica si evidenzia un rapporto di causalità diretta tra il FR e lo sviluppo, la progressione della lesione aterosclerotica e le manifestazioni cliniche ad essa correlate. Dal 1950 ad oggi si sono succeduti differenti studi clinico-epidemiologici prospettici, ideati proprio con l'obiettivo di definire le condizioni che possono predisporre o meno allo sviluppo della malattia aterosclerotica e correlarle al rischio di eventi a lungo termine. Lo studio prospettico su comunità "Framingham Heart Study", successivamente il "Seven Countries Study", poi il MRFIT, il MONICA, il PROCAM hanno raggiunto risultati variabili tra loro, in considerazione delle differenti popolazioni studiate, ma concordanti nell'indicare una correlazione tra FR presenti e incidenza di eventi cerebro- e cardiovascolari, fatali e non fatali, nelle popolazioni studiate. Il riscontro di un FR, in un determinato soggetto, quindi, aumenta la probabilità che una condizione patologica ad esso associata si sviluppi. Tale correlazione cresce, secondo una scala logaritmica, con il numero dei FR e la sua validità è confermata dal fatto che sul concetto o idea di FR oggi si sviluppano le principali strategie di prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. I fattori di rischio interagiscono in modo fattoriale e non semplicemente additivo e il rischio di morte per infarto miocardico o ictus

TABELLA 1 - I fattori di rischio della malattia Aterosclerotica. Rosengren A et al. INTERHEART Study (245).

Tradizionali		*Emergenti*
Modificabili	Non modificabili	
Dislipidemia	Familiarità per ATS	Sindrome Metabolica
Fumo	Età	Marker di flogosi
Diabete Mellito	Sesso	Proteina C Reattiva
Sedentarietà		Fibrinogeno
Sovrappeso		Omocisteina
Alcool		Lp (a)
Consumo di frutta e verdura		Fattori psicosociali
		Stato infettivo

aumenta all'aumentare del loro numero anche quando essi sono apparentemente di scarso significato clinico. Per questo motivo, negli anni più recenti, è stato introdotto il concetto di rischio cardiovascolare globale (RCVG) cha prescinde dalla severità del singolo FR e considera il rischio derivante alla sommatoria di tanti fattori di rischio di livello differente. È quindi importante una precoce individuazione dei FR al fine di definire il profilo di RCVG di ogni singolo paziente e di correggere quanto prima quei fattori che sono suscettibili di un intervento. Sulla base di studi epidemiologici prospettici sono costruiti dapprima algoritmi e successivamente sono state elaborate tabelle o carte del rischio che esprimono la probabilità di subire un evento cerebro- o cardiovascolare in relazione a un punteggio che tiene conto della concomitanza di più FR e della loro severità.

I fattori di rischio della malattia aterosclerotica si distinguono in Tradizionali ed Emergenti:

a) **Tradizionali (modificabili e non modificabili):** sono i fattori di rischio classicamente associati alla malattia aterosclerotica. Essi vengono comunemente distinti in:

- *Modificabili:* ovvero suscettibili di correzioni, di ordine soprattutto quantitativo, mediante modificazioni comportamentali o interventi di tipo farmacologico. Essi comprendono: dislipidemie, diabete, ipertensione, fumo di sigaretta, soprappeso/obesità, sedentarietà o inattività fisica, stress, l'alcool, consumo di frutta e verdura.
- *Non modificabili:* ovvero condizioni che, se presenti, non possono essere suscettibili di alcun cambiamento come: età, genere, familiarità per MCV, fattori psicosociali.

b) **Emergenti:** si tratta di condizioni per le quali solo da pochi anni è stato riconosciuto un rapporto di causalità diretta con la malattia aterosclerotica, che in molti casi necessita di ulteriori conferme epidemiologiche; inoltre, non esiste, ancora oggi, dimostrazione che correggendo i FR emergenti diminuiscano i nuovi casi di malattia e, per alcuni, non vi è ancora la possibilità di correggerli con trattamento farmacologico.

FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI MODIFICABILI

1. *Dislipidemia*

Il termine "dislipidemia" fa riferimento ad una condizione nella quale elevate concentrazioni di frazioni lipidiche sono presenti nel sangue. A prescindere dalle diverse forme di dislipidemia oggi note, un aumento persistente dei livelli dei lipidi plasmatici (colesterolo totale, C-LDL, TG) e una riduzione dei livelli di C-HDL aumentano il rischio di sviluppare MCV.

Importanti studi epidemiologici si sono susseguiti nel tempo e tutti hanno contribuito a definire la dislipidemia in quanto FR indipendente predittivo per tutti gli eventi cardiovascolari. Le indagini condotte sull'ampia coorte di Framingham (oltre 5.000 abitanti) hanno dimostrato, per la prima volta, una chiara correlazione tra CT

TABELLA 2 - Linee Guida NCEP ATP III (aggiornamento 2004) Grundy et al. NCEP Report Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines (4).

Categoria di rischio	*Pubblicazione*	*Obiettivo C-LDL (mg/dl)*	*Valore di C-LDL a cui considerare la terapia farmacologica (mg/dl)*
CHD ed equivalenti di rischio di CHD (rischio a 10 anni >20%)	NCEP ATP III	<100	≥130 (100-129 con farmaci opsionali)
	Aggiornamento	<100 obiettivo opzionale < 70	≥100 (terapia farmacologica contemporaneamente alle modificazioni terapeutiche dello stile di vita) <100 consigliare terapia farmacologica
≥2 fattori di rischio (rischio a 10 anni ≤20%)	NCEP ATP III	<130	≥130 per un rischio a 10 anni = 10-20% ≥160 per un rischio a 10 anni <10%
	Aggiornamento	<130 obiettivo opzionale <100 per gruppo con rischio 10-20%	≥130 per un rischio a 10 anni = 10-20% (terapia farmacologica contemporaneamente alle modificazioni terapeutiche dello stile di vita) 100-129 considerare terapia farmacologica ≥160 per un rischio a 10 anni <10%
0-1 fattori di rischio	NCEP ATP III	<160	≥190 (160-189 terapia ipolipemizzante opzionale)
	Aggiornamento	Nessuna modifica	Nessuna modifica

totale e rischio di coronaropatia (CAD) mettendo in evidenza che ogni incremento dell'1% di CT era associato un aumento d'incidenza di CAD pari al 2-3%. Altri importanti studi come MRFIT, Seven Countries Study e PROCAM hanno ulteriormente convalidato queste affermazioni su altre popolazioni indagandone anche aspetti più specifici come le correlazioni tra C-LDL o TG e CAD. Gli autori del PROCAM hanno, inoltre, dimostrato un'associazione significativa e indipendente tra livelli serici di TG e incidenza di eventi coronarici maggiori affermando che nella popolazione generale i TG rappresentano un fattore di rischio per CAD in entrambi i sessi, indipendentemente dai livelli di colesterolo-HDL e LDL. Si ritiene che un elevato livello di C-LDL sia il principale FR per CAD e che più elevati sono i livelli di CT e C-LDL maggiore è il rischio di un evento cardiovascolare. D'altro canto, non esiste un valore minimo di colesterolo sotto il quale si perda questa importante correlazione. L'ipercolesterolemia e soprattutto la presenza di LDL ossidate, giustifica un aumento della permeabilità endoteliale, fa aumentare i fenomeni di transcitosi e favorisce l'accumu-

lo di lipoproteine nella parete vascolare. In prevenzione primaria viene raccomandata infatti, nella popolazione generale, la riduzione dell'assunzione di grassi saturi, soprattutto animali, con la dieta, con l'obbiettivo di mantenere i livelli di C-LDL <160 mg/dl in assenza di altri FR o <130 mg% in quei pazienti, a rischio moderato, con due o più FR.

In prevenzione secondaria è consigliato un target di C-LDL <100 mg/dl per i pazienti che hanno già una diagnosi di cardiopatia ischemica o una "malattia equivalente" per Rischio cardiovascolare globale (RCVG) (diabete, arteriopatia obliterante periferica, aneurisma dell'aorta addominale, pregresso ictus o stenosi carotidea >50%). Inoltre, secondo le nuove raccomandazioni, in sottogruppi a rischio particolarmente alto si raccomanda di mantenere i valori di C-LDL <70 mg/dl (4).

I valori di Trigliceridi (TG) sono considerati elevati se superiori a 150 mg/dl a digiuno e i valori di colesterolo HDL (C-HDL) bassi se <40 mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna (4). Livelli target leggermente differenti per il Colesterolo totale (CT) e per il Colesterolo LDL (C-LDL) vengono riportati nelle ultime Linee Guida sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari (MCV) della Società Europea di Cardiologia recentemente pubblicate (5).

2. *Fumo*

È tra i più importanti FR cardiovascolare. I fumatori scontano un rischio almeno tre volte superiore rispetto ai non fumatori. All'aumentare del numero delle sigarette fumate cresce proporzionalmente il rischio coronarico: esso si riduce rapidamente (2-5 anni) per i soggetti che rinunciano al fumo. Oltre al rischio di infarto miocardico e di ictus cerebrale, il fumo è associato anche ad un incremento molto importante dell'incidenza di arteriopatia obliterante degli arti inferiori ed è in grado di influenzarne, in modo assai sfavorevole, l'evoluzione verso l'ischemia critica e l'amputazione (6). Il rischio di mortalità per patologie cardiovascolari nei fumatori aumenta da tre a nove volte rispetto ai non fumatori. Il fumo "sinergizza" con altri FR (diabete, ipertensione) nell'aumentare esponenzialmente la mortalità cardiovascolare. L'associazione è meno evidente nella donna che nell'uomo; tuttavia, in donne di oltre 35 anni che assumono contraccettivi orali, il fumo comporta certamente un netto aumento del rischio cardiovascolare.

3. *Ipertensione arteriosa*

Il mantenimento di elevati regimi pressori arteriosi nel tempo è correlato ad una rapida progressione della malattia aterosclerotica e ad un maggiore rischio di infarto miocardico, di ictus cerebrale e di eventi cardiovascolari in genere. L'ipertensione arteriosa accelera il processo aterosclerotico sia per le trasformazioni che conseguono direttamente allo stress meccanico subito dalla parete vascolare sia per le modificazioni ormonali associate, come la produzione di Angiotensina II, che indirettamente svolgono un ruolo patogenetico altrettanto importante; essa si associa ad un aumentato dispendio energetico per le fibrocellule cardiache e quindi ad una situazione di sovraccarico lavorativo continuo che non può essere fronteggiata a lungo dai meccanismi fisiologici di compenso portando ad una lenta e progressiva riduzione della

TABELLA 3 - Stratificazione del rischio in quattro categorie. Linee Guida sulla diagnosi ed il trattamento dell'Ipertensione Arteriosa (8).

	Pressione arteriosa (mmHg)				
Altri fattori di rischio, danno d'organo o malattia	NORMALE PAS 120-129 O PAD 80-84	NORMALE ALTA PAS 130-139 o PAD 85-89	IA GRADO 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	IA GRADO 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	IA GRADO 3 PAS >/= 180 o PAD >/= 110
Nessun fattore di rischio	Rischio nella media	Rischio nella media	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato
1-2 fattori di rischio	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto molto elevato
3 o più fattori di rischio, SM, DO o Diabete	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto molto elevato
Malattia cardiovascolare o renale conclamata	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica; CV: cardiovascolare; IA: ipertensione arteriosa. Rischio basso, moderato, elevato e molto elevato si riferisce al rischio di eventi CV fatali o non fatali a 10 anni. Il termine "aggiunto" indica che nelle diverse categorie il rischio è superiore alla media; DO: danno d'organo subclinico; SM: sindrome metabolica. La linea tratteggiata indica che la definizione di ipertensione arteriosa può essere flessibile, poichè dipende dal livello di rischio CV globale.

riserva funzionale del muscolo cardiaco. In altri termini, l'aumento persistente del post-carico costringe il miocardio a svolgere un lavoro basale più dispendioso del normale e lo rende incapace di soddisfare ogni eventuale condizione di maggiori richieste metaboliche del tessuto, a maggior ragione se coesistono altri fattori di rischio che esercitano un effetto additivo sul rischio di cardiopatia ischemica. Il paziente iperteso richiede un riconoscimento precoce, un attento monitoraggio e un trattamento mirato. Nei casi in cui l'ipertensione sia associata a ipercolesterolemia, diabete, obesità, iperfibrinogenemia o al fumo di sigaretta, il rischio cardiovascolare aumenta esponenzialmente, pertanto, è assolutamente necessario tentare un approccio terapeutico integrato con la correzione di tutti i fattori di rischio. I segni e i sintomi dell'ipertensione sisto-diastolica o sistolica isolata non sono specifici ma il suo riconoscimento e il suo attento controllo riducono l'incidenza di complicanze cardiovascolari.

Le linee guida del *Joint National Committee VII,* riprese dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), hanno permesso di indicare come pressione arteriosa ottimale quella che non raggiunge livelli superiori ai 120/80 mmHg e hanno classificato in differenti gradi l'ipertensione. Tali dati sono stati confermati anche nelle

TABELLA 4 - Valori normali e patologici di glicemia a digiuno a in fase post-prandiale (246).

Normalità	*Sangue capillare*	*Plasma venoso*
Glicemia a digiuno (*)	<100	<110
OGTT (75 gr) alla seconda ora	<140	<140
(*) valori a digiuno tra 111 e 125 mg/dl (plasma venoso) suggeriscono di eseguire una OGTT		
Alterata glicemia a digiuno		
Glicemia a digiuno	100-109	110-125
Ridotta tolleranza al glucosio		
Glicemia a digiuno	<110	<126
OGTT (75 gr) alla seconda ora	140-199	140-199
Diabete Mellito (tranne diabete gestazionale)		
Glicemia a digiuno	>=110	>=126
OGTT (75 gr) alla seconda ora	>=200	>=200

recenti Linee Guida Congiunte della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'Ipertensione arteriosa (7, 8).

Il VII rapporto del Joint National Committee afferma che nei soggetti che abbiano superato i 50 anni di età, una pressione arteriosa sistolica superiore a 140 mmHg costituisce un fattore di rischio più importante di una pressione diastolica aumentata.

4. ***Diabete mellito***

Il diabete mellito influenza a tal punto l'evoluzione del processo aterosclerotico che in uno "statement" dell'American Heart Association è stato definito come "condizione equivalente a malattia coronarica". Indipendentemente da altri FR il diabete è associato ad un maggiore rischio di infarto del miocardio, di ictus e di arteriopatia obliterante periferica. Da ciò deriva che il diabetico deve essere trattato aggressivamente sia mantenendo bassi i livelli di glicemia a digiuno (<120 mg/dl), post-prandiali (<180 mg/dl) e di emoglobina glicosilata A1c (HbA1c) (<6,5-7%), sia ricercando e correggendo i FRs cardiovascolare associati quali l'iperlipidemia, il fumo e l'ipertensione, sia applicando strategie terapeutiche di prevenzione secondaria (target di C-LDL <100 mg/dl) (4). Il rischio è analogo nel diabete insulino-dipendente e in quello non insulino-dipendente ed è particolarmente evidente nei soggetti giovani e nelle donne; a questo va aggiunto che assumono importanza rilevante anche tutte le condizioni che "anticipano" il diabete conclamato come la resistenza all'insulina, la ridotta tolleranza ai carboidrati, le anomalie emostatiche.

Il paziente diabetico presenta un incremento dell'attività piastrinica, elevati livelli

di fibrinogeno e del PAI-1; ha più frequentemente disfunzione endoteliale evidenziata da ridotta vasodilatazione flusso mediata all'avambraccio (FMD) ed è più predisposto a sviluppare calcinosi parietale dei vasi arteriosi di medio calibro, che se non rientra nell'Aterosclerosi vera e propria partecipa certamente ad aggravarne le manifestazioni perché riduce l'elasticità di parete.

5. ***Sedentarietà***

Studi epidemiologici prospettici hanno mostrato che uno stile di vita sedentario è associato a maggior rischio di morte cardiovascolare e coronarica. Un modesto cambiamento della pratica quotidiana di attività fisica in soggetti di età media e avanzata può avere un effetto benefico sulla mortalità di qualunque origine e in particolare sul rischio di eventi coronarici non fatali. L'attività fisica, lieve, costante e regolare, oltre a consentire una riduzione del peso corporeo, incrementa i valori di C-HDL, riduce quelli di C-LDL e contribuisce a mantenere più bassa la glicemia nei diabetici ed i valori di pressione arteriosa (9).

6. ***Sovrappeso - Obesità***

Il sovrappeso e soprattutto l'obesità sono fattori di rischio importanti per le malattie cardiovascolari. Questa associazione è particolarmente significativa nei giovani e negli adulti di mezza età mentre declina apparentemente in età senile. Il sovrappeso e l'obesità possono essere stabiliti facendo riferimento all'Indice di Massa Corporea (IMC) o Body Mass Index (BMI), o alla circonferenza vita, che oggi si è visto essere un marker più affidabile di rischio, in quanto correla con il grasso viscerale. Esistono tabelle ben definite e standardizzate che rapportano i valori di BMI e la circonferenza vita al rischio cardiovascolare, all'insorgenza di diabete di tipo II e all'ipertensione. Per la circonferenza addominale, sono stati proposti diversi valori di riferimento dalle differenti società scientifiche. Secondo la NCEP ATP III in riferimento alla diagnosi di sindrome metabolica i valori di circonferenza vita di riferimento sono: >88 cm nella donna e >102 cm nell'uomo (4, 10).

7. ***Tipo comportamentale A e B di Rosenman e Friedman e Stress***

Nel tentativo di identificare nuovi fattori di rischio che potessero aiutare a comprendere meglio la genesi multifattoriale della malattia ateromasica è stata posta molta attenzione allo studio dei fattori psicosociali e del ruolo che lo stress oggi può svolgere in questo ben preciso contesto. Un interessante lavoro condotto da Rosenman, Friedman e collaboratori, verso la fine degli anni settanta, ha introdotto il concetto di "pattern comportamentale coronarico" come condizione favorente lo sviluppo della malattia aterosclerotica. Un'analisi dettagliata riguardo le caratteristiche comportamentali proprie di ciascun individuo consente di differenziare il soggetto ansioso, sempre sotto tensione, definito, secondo la classificazione di Friedman, come "tipo A", dal soggetto "tipo B" in cui questi tratti fenotipici risultano completamente assenti. Osservazioni sperimentali nel corso degli anni hanno dimostrato che il riscontro di un fenotipo A risulta associato con maggiore frequenza alla malattia aterosclerotica e

a tutte le sue manifestazioni cliniche. Studi longitudinali hanno dimostrato che i pazienti tipo A sviluppano un tasso di eventi CV doppio rispetto ai soggetti tipo B indipendentemente da variabili come l'età, il fumo, la familiarità per MCV, l'ipertensione e le dislipidemie. Uguali considerazioni possono essere fatte per lo stress che secondo molti autori può essere considerato un fattore di rischio vero e proprio. Alla base di tutte queste osservazioni si nasconderebbero meccanismi fisiopatologici riguardanti la costante presenza di una stimolazione simpatica provata da maggiori concentrazioni urinarie di cataboliti specifici delle catecolamine. L'iperattività adrenergica potrebbe essere correlata ad una maggiore aggregabilità piastrinica, ad alterazioni metaboliche del tessuto miocardico o a fenomeni completamente differenti come quelli aritmogeni. Alla luce delle moderne acquisizioni di ordine patogenetico, poi, una persistente stimolazione simpatica potrebbe essere facilmente correlata a condizioni di disfunzione dell'endotelio. Tutte queste considerazioni vengono confermate da ampi studi autoptici, che dimostrano un maggiore coinvolgimento aterosclerotico in pazienti classificati come tipo A secondo Friedmann (11), e da osservazioni numerose che riscontrano proprio in pazienti tipo A una maggiore prevalenza di stenosi coronariche, di indicatori di aterosclerosi precoce e multifocale (12).

8. ***Alcool***

Differenti studi di popolazione hanno evidenziato un'importate relazione esistente tra il consumo eccessivo di alcool e la mortalità per cause cardiovascolari (13, 14). Confronti tra popolazioni differenti rivelano che esiste una forte relazione inversa tra i tassi di incidenza della malattia aterosclerotica e l'abuso di alcolici. È noto da diverso tempo che modiche quantità di buon vino rosso (circa mezzo bicchiere al giorno) possono essere considerate protettive grazie agli effetti antiossidanti di sostanze in esso presenti (rosveratrolo e altri polifenoli). Una riduzione della mortalità per malattia coronarica pari al 20% è stata osservata in persone che bevevano circa 1 U di vino al giorno. Tali riduzione è riconducibile agli effetti benefici sul pattern lipidico (aumento HDL e Apo A1), su fattori emostatici (riduzione fibrinogeno) e sull'aggregabilità piastrinica ma anche su alterazioni metaboliche come la compromessa secrezione insulinica in pazienti diabetici (15, 16). Un abuso eccessivo di alcool è invece correlato ad una maggiore incidenza di ipertensione e rischio di accidenti cerebrali di tipo emorragico come evidenziato da trials, anche molto ampi, su popolazioni del nord Europa tristemente famose per l'eccessivo consumo di bevande alcoliche anche tra giovani (17).

FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI NON MODIFICABILI

1. ***Familiarità per MCV***

È noto che la cardiopatia ischemica tende a ripresentarsi nello stesso nucleo familiare. Per questo motivo una storia familiare positiva per cardiopatia ischemica giustifica una maggiore attenzione ai FR, in particolar modo nei casi in cui è presente

storia di cardiopatia ischemica precoce (quale un evento coronarico nel padre/fratello prima dei 55 anni o nella madre/sorella prima dei 60 anni).

2. ***Età***

Il processo di aterogenesi comincia precocemente nella vita ed evolve nel tempo. Diversi studi autoptici hanno dimostrato l'esistenza di lesioni aterosclerotiche non soltanto in giovani ma anche addirittura in feti umani concepiti da madri ipercolesterolemiche (18). Dopo la nascita, il rischio coronarico aumenta con l'età, in particolare, infatti, si considerano "a rischio" i soggetti maschi di età superiore a 45 anni e le donne di età superiore a 55 anni. L'infarto miocardico acuto colpisce spesso soggetti di età inferiore ai 65 anni, e in molti casi anche soggetti con età al di sotto dei 40 anni, tanto da rappresentare la più frequente causa di morte tra gli uomini al di sopra dei 35 anni nel mondo occidentale.

3. ***Genere***

Il rischio di cardiopatia ischemica è più alto negli uomini che nelle donne, specialmente nei giovani adulti, sebbene la differenza tenda ad assottigliarsi dopo la menopausa. Ciò nonostante bisogna valutare nelle donne giovani, specialmente se fumatrici, l'effetto potenziante di alcune preparazioni di contraccettivi orali. Inoltre recentemente sta emergendo come il rischio cardiovascolare venga troppo frequentemente sottostimato nelle donne e come tale sottostima costituisca un vero e proprio fattore di rischio per il sesso femminile.

FATTORI DI RISCHIO EMERGENTI

1. ***La sindrome metabolica***

È uno squilibrio metabolico che, secondo la definizione fornita dalla NCEP-ATP III (14), forse la più seguita, può essere diagnosticato qualora coesistano nello stesso individuo almeno tre delle seguenti alterazioni metaboliche:

- elevazione dei trigliceridi >150 mg/dl;
- bassi livelli di colesterolo HDL <40 mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna;
- ipertensione con PAO >130/85 mmHg;
- glicemia a digiuno tra >100 mg/dl e <125 mg/dl;
- circonferenza vita >102 cm nell'uomo e >88 cm nella donna.

Si tratta di una condizione che racchiude in sè condizioni predisponenti già note, come fattori di rischio per malattia cardiovascolare, ma la cui coesistenza aumenta in modo esponenziale l'incidenza di malattia coronarica, carotidea o comunque periferica in genere e raddoppia gli eventi cardiovascolari nei 12 anni successivi la prima diagnosi. Ricercatori dell'Università di Kuopio in Finlandia hanno studiato la relazione tra sindrome metabolica e malattia coronarica, malattia cardiovascolare, e mortalità per tutte le cause. Sono stati studiati 1209 finlandesi di età compresa tra 42 e 60 anni per un periodo osservazionale di 13 anni.

TABELLA 5 e **6 -** Classificazioni della Sindrome Metabolica (4).

NCEP-ATP III Criteria
Almeno tre dei seguenti criteri:
- Glucosio a digiuno >110 mg/dL*
- Obesità addominale, presa come circonferenza vita: Uomini >102 cm, Donne >88 cm
- Trigliceridi >150 mg/dL
- HDL-C <40 mg/dL negli uomini o <50 mg/dL nelle donne
- Pressione arteriosa >130/>85 mm Hg o soggetti in terapia medica antipertensiva

*La versione rivista e raccomandata dalla NHA/NHLBI fa riferimento a valori soglia di glicemia a digiuno inferiori (<100 mg/dl).

WHO Criteria
Insulino resistenza identificata da uno dei seguenti criteri:
- Diabete Mellito di II Tipo, alterata glicemia a digiuno (impaired fasting glucose, IFG), alterata tolleranza al glucosio (impaired glucose tolerance, IGT)
- Glicemia a digiuno >110 mg/dL.
- Più altri due dei seguenti:
- Obesità addominale (BMI >30 kg/m 2 e/o rapporto vita/fianchi >0,9 negli uomini o >0,85 nelle donne)
- Ipertensione arteriosa (>140 mm Hg sistolica o >90 mm Hg diastolica) o terapia medica antipertensiva
- Dislipidemia: Trigliceridi >150 mg/dL (>1.7 mmol/L); HDL-C <35 mg/dL (<0.9 mmol/L) negli uomini o <39 mg/dL (<1,0 mmol/L) nelle donne

TABELLA 7 e **8 -** Classificazioni della Sindrome Metabolica (4).

SIPREC
(altre alterazioni cliniche e biochimiche incluse nella SM, non richieste correntemente per la diagnosi della sindrome)
- alterata distribuzione del tessuto adiposo corporeo
- alti livelli di leptina e bassi livelli di adiponectina
- steatosi epatica
- pattern lipidico pro aterogeno: alti livelli di Apolipoproteina B e piccole particelle di HDL
- infiltrazione grassa delle fibrocellule muscolari
- alti livelli di acidi grassi liberi
- disfunzione endoteliale
- microalbuminuria
- ipertrofia ventricolare sinistra
- ispessimento e rigidità arteriosa
- iperuricemia
- stato proinfiammatorio
- stato protrombotico
- sindrome dell'ovaio policistico
- acanthosis nigricans

IDF
- Circonferenza vita >94 cm (uomini) o 80 cm (donne)
- e > 2 dei seguebti fattori di rischio:
- Trigliceridi >150 mg/dl
- HDL <40 mg/dl (uomini) or <50 mg/dl (donne) o terapia ipolipemizzante.
- Glucosio >100 mg/dl
- Pressione arteriosa >130/>85 mm Hg o terapia medica antipertensiva.

Dai dati raccolti, la sindrome metabolica è risultata associata ad un rischio statisticamente significativo per la mortalità globale (hazard ratio, HR = da 1,90 a 2,10) e per la mortalità cardiovascolare (HR da 2,60 a 3,00) a prescindere dalla preesistenza di malattie cardiovascolari e/o diabete. L'impiego di inibitori di HMG-coA riduttasi ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari nella stessa popolazione nel follow up a lungo termine (19, 20).

L'ultrasonografia, in particolare, rivela precocemente, nei pazienti affetti da sindrome metabolica, presenza di aterosclerosi carotidea. Uno studio condotto da Hassenen et al mette in relazione la presenza di sindrome metabolica con la maggiore progressione di ispessimento medio intimale (IMT) carotideo, anche dopo correzione dei differenti fattori di rischio, mettendo in risalto che la sindrome metabolica fornisce informazioni aggiuntive riguardo la progressione di aterosclerosi preclinica andando ben oltre i fattori di rischio convenzionali e consentendo una migliore predizione di eventi cardiovascolari (21, 22). La precoce identificazione, il precoce trattamento e la prevenzione della sindrome metabolica rappresentano, dunque, punti cardine nella gestione corretta del paziente con malattia aterosclerotica.

2. *Markers di flogosi e bioumorali*

Le nozioni più recenti sulla fisiopatologia del processo aterosclerotico sottolineano l'importanza etiologica del processo flogistico e il coinvolgimento di numerosi mediatori che assumono un crescente significato anche nella pratica clinica in quanto markers di malattia. Si tratta di molecole o mediatori in genere molto diversi tra loro sia strutturalmente sia funzionalmente, fra i quali i più adoperati in quanto facilmente dosabili e poco costosi sono:

a) *Proteina C-Reattiva (dosaggio quantitativo ad alta sensibilità)*

La Proteina C-reattiva (PCR) è prodotta dal fegato in risposta a stimoli di varia natura, in particolare alcune citochine come IL-1, IL-6 e il TNF alpha, liberate dai focolai di flogosi. Essa sembra agire direttamente da promotore d'aterosclerosi incrementando la fagocitosi e la chemiotassi; tuttavia, una sua aumentata produzione può essere influenzata da diversi fattori quali lo stato fisico del paziente, l'età, il fumo di sigaretta, il sesso e la concentrazione dei lipidi plasmatici. La determinazione di valori elevati di tale indice di flogosi, associata a incremento dei valori di C-LDL, sembra avere valore predittivo di rischio coronarico in pazienti apparentemente sani. Alti livelli di PCR possono essere correlati alla presenza di macrofagi attivati e di T linfociti all'interno della placca. Queste modificazioni sembrano essere correlate all'instabilità della placca da cui deriva la rottura con conseguente evento ischemico (23-26).

In altri studi clinici su vasta popolazione bassi livelli di C-LDL e PCR correlavano con bassa incidenza di eventi coronarici, rispetto alla popolazione di soggetti con valori elevati degli stessi parametri (27). Infatti, un follow-up di 5 anni in soggetti sani ha potuto mettere in evidenza il fatto che soggetti con un valore basso di PCR alla prima determinazione avevano una minore incidenza di eventi cardiovascolari,

FIGURA 6 - La cascata infiammatoria. Interleuchina 1 (IL-1), Tumor Necrosis Factor α (TNF α), ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1), Selectine, Integrine, Heat Shock Proteins, Interleuchina 6 (IL-6), PCR (Protein C Reattiva), Serum Amyloid A (SAA).

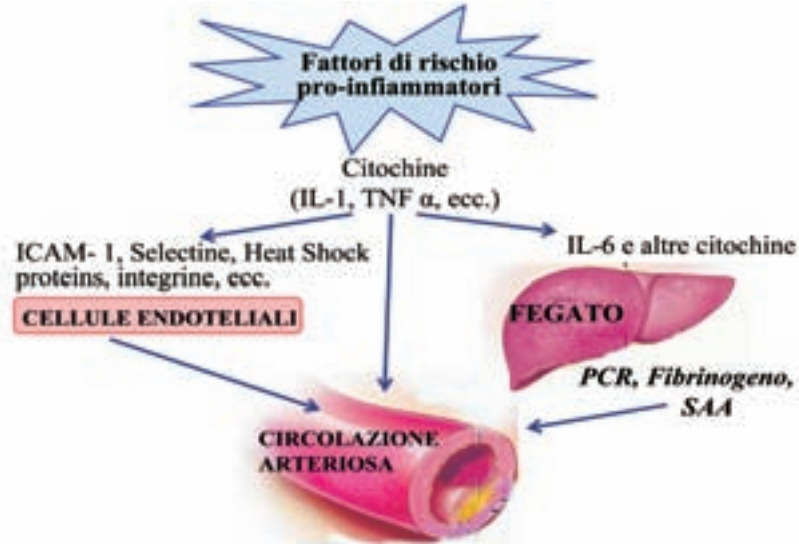


FIGURA 7 - Importanza di differenti citochine ai fini della stimolazione della produzione di Fibrinogeno e PCR.

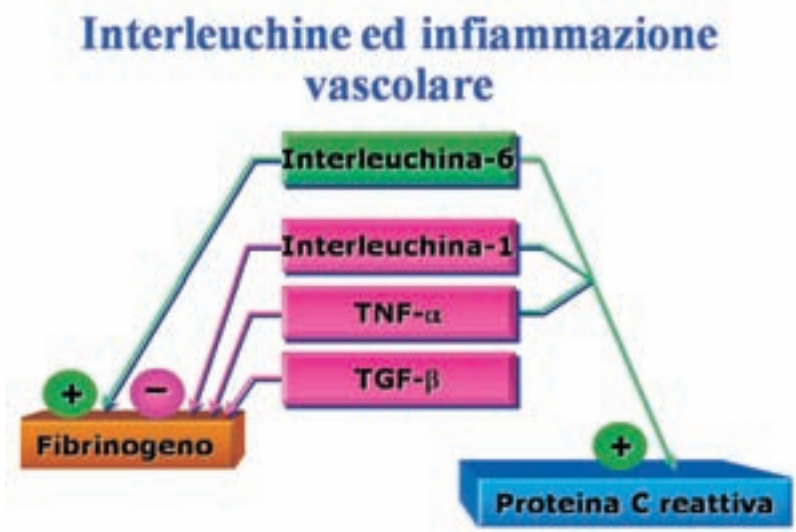
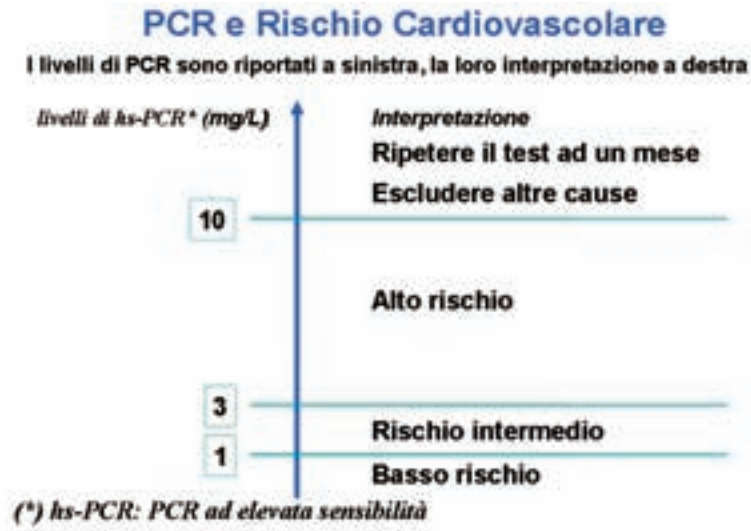


TABELLA 9 - Livelli di Proteina C Reattiva Rischio Cardiovascolare in accordo allo "Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association" (31).



rispetto a soggetti con valori aumentati (28, 29). Incrementati livelli di PCR e fibrinogeno ematico sono stati riscontrati in pazienti affetti da sindrome metabolica per i quali è stato rilevato anche un proporzionale incremento di rischio di aterosclerosi carotidea, coronarica e di eventi cerebrovascolari (22, 27). Infine, anche tra i soggetti ospedalizzati per sindrome coronarica acuta quelli con valori di PCR elevati avevano un outcome peggiore (28, 29).

Recentemente l'American Heart Association (AHA) e il Center for Disease Control (CDC), hanno pubblicato uno statement nel quale sono considerati a basso rischio i soggetti con PCR <1 mg/L, a rischio intermedio quelli con livelli compresi fra 1 e 3 mg/L e ad alto rischio quelli con valori >3 mg/L ma <10 mg/L. Se i valori sono aumentati al di là di 10 mg/L, bisogna escludere la presenza di una malattia infiammatoria sistemica (31).

b) *Fibrinogeno*

Una significativa associazione tra iperfibrinogenemia e recidiva di eventi coronarici è stata osservata con buona attendibilità statistica, indicando che tale fattore bioumorale può avere valore predittivo indipendente sulla prognosi dei pazienti con malattia aterosclerotica, in particolare, coronarica (32, 33). Una meta-analisi di Maresca et al. ha dimostrato che il rischio di malattia coronarica è stimato più del doppio se si confrontano gli elevati livelli di fibrinogeno con quelli bassi (34). I livelli elevati di fibrinogeno, con valori medi di 371 mg/dl, come pure la formula leucocitaria, de-

terminati alla dimissione, sono parti essenziali nel calcolo del rischio cardiovascolare globale assoluto (RCVG) per la carta del rischio di mortalità GISSI-Prevenzione nel post-infarto (35).

3. *Omocisteina*

Secondo alcuni studi il rischio cardiovascolare, in soggetti sani, aumenta di almeno 3 volte quando presentino elevati valori di omocisteina circolante (36). Sulla base di queste osservazioni l'iperomocisteinemia viene considerata un fattore indipendente di rischio aterosclerotico ed aterotrombotico. Tuttavia non è ancora chiaro quali livelli di omocisteinemia considerare come cut-off di riferimento nel determinismo del rischio di eventi cardiovascolari. Le concentrazioni sieriche limite, considerate da molti, cono circa 11,4 µmol/l per gli uomini e 10,4 µmol/l per le donne. La relazione fra iperomocisteinemia e rischio cardiovascolare diviene manifesta per valori di omocisteina superiori a 15 µmol/litro e aumenta gradualmente. L'iperomocisteinemia moderata è associata ad un rischio elevato di cardiopatia ischemica e vasculopatia cerebrale e periferica; mentre l'aumento dell'omocisteina sierica di circa 5 µmol/l sembra equivalere, in termini di rischio coronarico, ad un aumento di circa 20 mg/dL di colesterolemia totale (37, 38). Molti lavori scientifici hanno dimostrato una correlazione tra i livelli di omocisteina plasmatica e l'estensione anatomica delle patologie vascolari carotidee, coronariche, aortiche e dei vasi periferici (39-41). Una metanalisi presentata da Boushey et al su 27 studi differenti ha mostrato che un incremento di 5 µmol/litro di omocisteina plasmatica aumenta il rischio cardiovascolare di 1,6 volte (95% C.I., 1,4-1,7) per gli uomini e di 1,8 volte (95% C.I., 1,3-1,9) per le donne (42). Nelle pazienti con omocistinuria e iperomocisteinemia severa, dovuta a deficit di cistationina ß-Sintetasi (CBS), metilen tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR) o ad errori congeniti del metabolismo della vitamina B l'evento trombotico primario riguarda prevalentemente le vene ed assai raramente le arterie (43).

Pertanto, riguardo l'omocistinuria, i momenti patogenetici sembrano essere primariamente legati a fenomeni trombotici e non aterosclerotici della parete vasale sia venosa che arteriosa (44). In antitesi a queste osservazioni, altri studi confermano un certo potenziale proaterogeno che coinvolge la tossicità endoteliale, una maggiore proliferazione delle cellule muscolari lisce e una incrementata produzione di collagene. I livelli di omocisteina crescono gradualmente nel plasma e concentrazioni crescenti si accompagnano ad un danno maggiore in termini di estensione e, dunque, di severità della malattia aterosclerotica (42).

Da questi presupposti sembrerebbe possibile desumere che qualunque condizione porti a concentrazioni persistentemente elevate di omocisteina induce parallelamente un aumentato rischio cardiovascolare. L'iperomocisteinemia può derivare da basse concentrazione seriche od intraeritrocitarie di folati (43, 44), da un deficit di Vitamina B12 (45, 46), da una ridotta funzionalità renale (47, 48) e da alterazioni genetiche oggi sempre più numerose come il genotipo TT per il polimorfismo della metilen-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR) associato ad un ridotto intake di folati. Infine una iperomocisteinemia lieve-moderata può essere un fattore di rischio per

malattia tromboembolica (44, 49). Sono stati descritti meccanismi patogenetici come fenomeni di downregulation della trombomodulina e upregulation del fattore tissutale in sede endoteliale e macrofagica (50-52). In condizioni di omocistinuria, in cui le concentrazioni plasmatiche dell'omocisteina superavano i 100 µmol/l, studi autoptici confermavano numerosi eventi trombotici, in realtà sia venosi sia arteriosi, in epoche precoci e anche in assenza di coinvolgimento aterosclerotico evidente (52).

4. ***Lipoproteina (α)***

La apolipoproteina (α) nel sangue veicola parte delle LDL formando lipoproteina ossidabile, che in collaborazione con un substrato enzimatico in comune con il plasminogeno potrebbe divenire sostanza protrombotica. Nonostante l'associazione della presenza elevata di lipoproteina nel sangue e la malattia coronarica sia stata riscontrata in alcuni studi, non è stata ancora dimostrata correlazione alcuna tra i due eventi. Inoltre, allo stato attuale non vi sono farmaci in grado di ridurre i valori di Lp (α) (53).

5. ***Infezioni***

In molti soggetti, quando l'assenza dimostrata di fattori di rischio conosciuti non giustifica la presenza di lesioni aterosclerotiche, è chiamata in causa la teoria infettiva. Alcuni dati osservazionali recenti, infatti, hanno richiamato l'attenzione sulla possibilità che la presenza di agenti infettivi possa avere un ruolo nella eziologia della malattia coronarica acuta. Diversi agenti infettivi sono stati isolati da placche ateromatose in assenza o presenza di positività sierologica per Helicobacter pylori, Herpes simplex virus, Citomegalovirus e Chlamydia pneumoniae. Quest'ultimo agente patogeno, che infetta globalmente almeno il 50% della popolazione mondiale nell'arco della vita, causa circa il 10% delle polmoniti ed il 5% delle faringiti ed ha ruolo certo in molte affezioni respiratorie asmatiche e nella bronchite cronica. Indagini immunologiche hanno potuto associare significativamente la presenza di anticorpi anti-Chlamydia all'aterosclerosi coronarica, all'infarto miocardico, all'aterosclerosi carotidea e alle vasculopatie cerebrali, a dimostrazione di una probabile infezione pregressa ed, in particolare, all'agente patogeno è stato attribuito un ruolo nella instabilità della placca ateromasica, essendo stato riscontrato un tasso più elevato di anticorpi anti-chlamydia nei soggetti affetti da recente IMA rispetto ai pazienti con angina stabile (54, 55).

Dalle coronarie e dalle placche ateromasiche in corso di rilievi autoptici o su prelievi chirurgici di arteria è stata isolata la Chlamydia pneumoniae anche in soggetti sierologicamente negativi per infezione da Chlamydia. Le sedi più frequenti di isolamento dell'agente patogeno sono state le placche carotidee e coronariche con frequenza variabile dal 10% al 100%. Il meccanismo patogenetico che collega l'infezione da Chlamydia alle malattie cardiovascolari non è ancora completamente chiarito. Secondo alcuni studi di ricerca clinica la significativa presenza statistica dell'agente patogeno nelle lesioni ateromatose dei soggetti affetti da coronaropatia e vasculopatie, in genere in contrapposizione alla rara presenza nei tessuti dei soggetti sani, la

progressione di malattia aterosclerotica che viene indotta dal patogeno in esperimenti su animali ed i primi risultati della terapia anti-Chlamydia su pazienti selezionati inducono a confermare un ruolo della Chlamydia nella patogenesi della malattia vascolare (56). Altri lavori di ricerca invece, condotti su larga base di popolazione e per tempi sufficientemente lunghi (15 anni), non indicano alcuna evidente correlazione tra infezione dovuta all'agente patogeno e malattia coronarica che ritengono invece casuale, stante la diffusione della malattia stessa, pur non escludendo che l'infezione possa essere causa scatenante di un episodio coronarico acuto in un paziente con pregressa coronaropatia (57). Terapie sperimentali con somministrazione di Azitromicina anche per lunghi periodi (6 mesi) a pazienti con sierologia positiva non hanno condotto, né a breve né a lungo termine, a significativi risultati in riduzione di eventi cardiovascolari o riduzione della progressione dell'aterosclerosi (58). Comunque il ruolo dell'infiammazione, da causa batterica e non, nella patogenesi dell'aterosclerosi, anche se in atto non completamente spiegato, rimane un campo di studio e di ricerca che fa prevedere future possibili ricadute terapeutiche.

DAI FATTORI DI RISCHIO AGLI ALGORITMI DI RISCHIO E ALLE CARTE DEL RISCHIO

Il riscontro di uno o più FR è associato allo sviluppo della malattia aterosclerotica e alle sue manifestazioni cliniche. In altri termini, i FR identificano individui asintomatici che con maggiore probabilità svilupperanno ATS perché sono portatori di condizioni patogeneticamente correlate ad essa secondo uno specifico rapporto di causalità. Sulla base di questi presupposti e con lo specifico obiettivo di quantizzare il peso di ciascun FR nello sviluppo del processo ATS, è stato introdotto il concetto di "Rischio cardiovascolare globale" (RCVG) che rappresenta, in pratica, un metodo semplice ed obiettivo di identificazione degli individui a rischio cardiovascolare aumentato perché definisce la probabilità che si sviluppi un evento CV maggiore (Infarto del miocardio o Ictus) a 10 anni in pazienti che non hanno mai manifestato precedenti eventi cardiovascolari. Si tratta di un sistema di valutazione a punti determinato grazie a complessi algoritmi matematici, ricavati da vasti studi epidemiologici

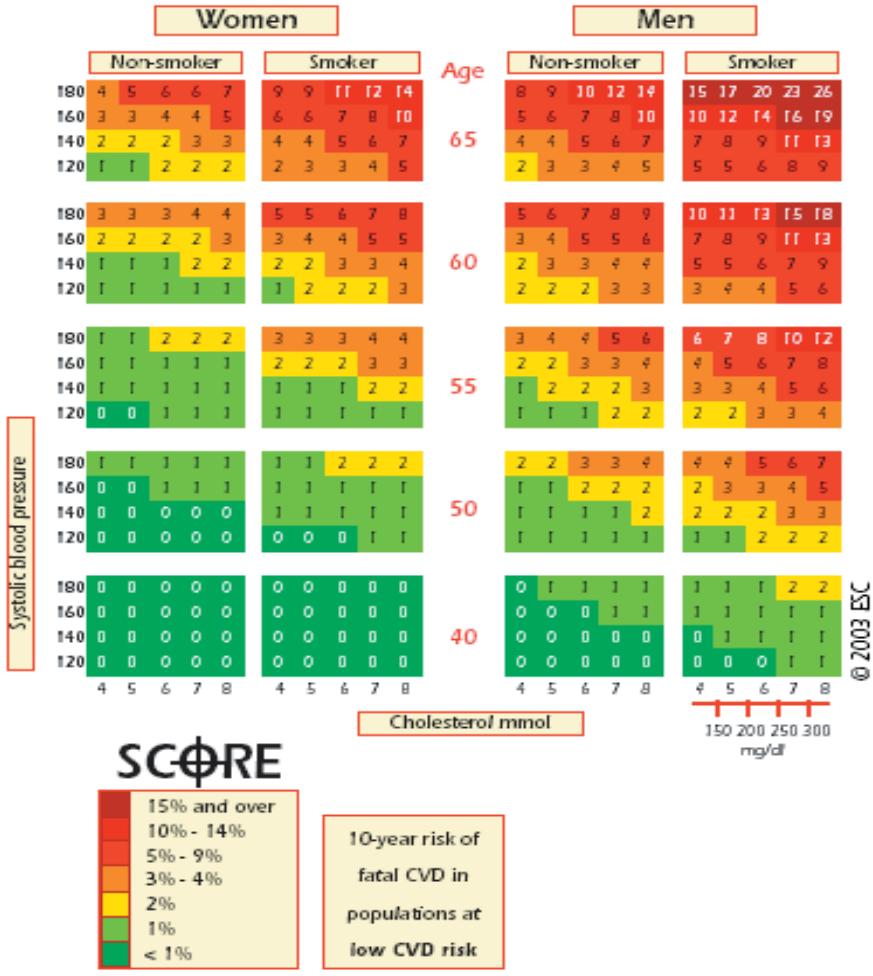
FIGURA 8 - Il rischio cardiovascolare globale assoluto.

TABELLA 10a - La Carta del rischio di Framingham (64).

TABELLA 10b - La Carta del rischio di Framingham (64).

osservazionali e basati sul riscontro e sull'analisi simultanea dei principali fattori di rischio noti per la malattia aterosclerotica (59). L'attendibilità e l'affidabilità di questo metodo per il calcolo del RCVG scaturiscono dal fatto che esso utilizza equazioni e modelli matematici opportunamente elaborati a questo scopo. Equazioni di regressione e altre tecniche di analisi multivariata sono state impiegate per indagini su ampie coorti o trials randomizzati e forniscono una stima migliore del RCVG rispetto a quella ricavata dall'analisi singola di uno o più fattori di rischio o dalla semplice somma aritmetica di questi. Il RCVG può essere ricavato approssimativamente

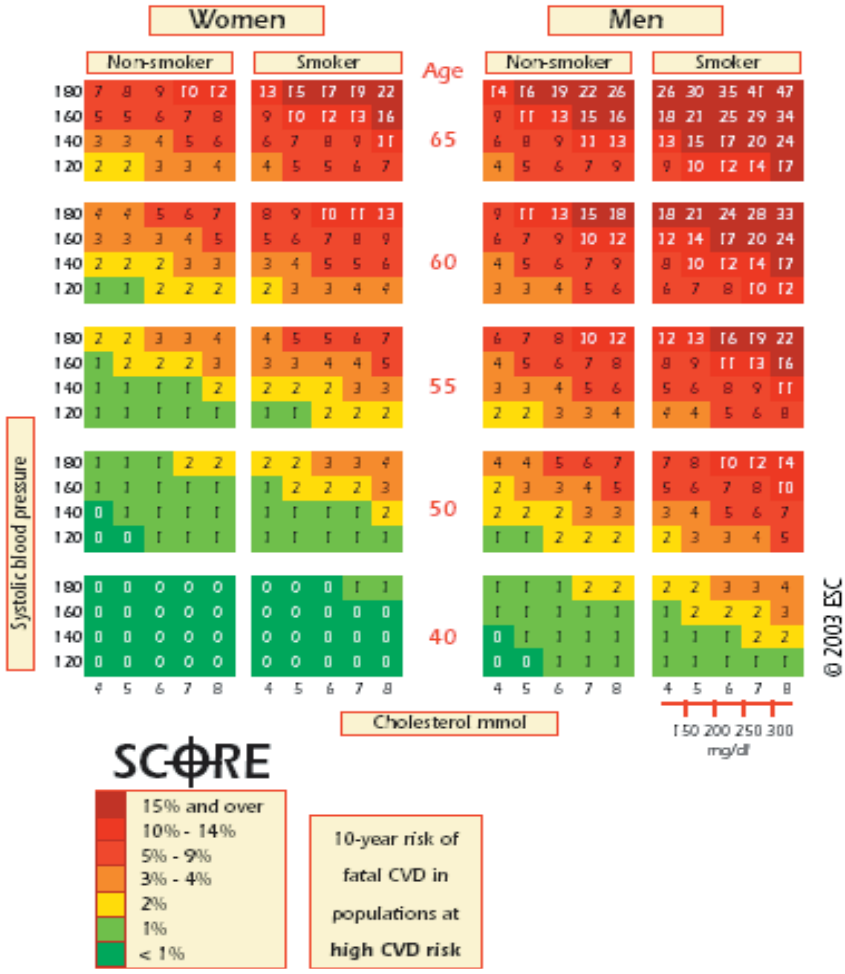
TABELLA 11 - La Carta del rischio EuroScore della Società Europea di Cardiologia per popolazioni a basso rischio (66).



mediante tabelle cartacee standardizzate o grafici contenuti nelle "carte del rischio cardiovascolare" o attraverso l'analisi di calcolatori elettronici che ne forniscono una stima più precisa eseguendo rapidamente i corretti algoritmi di calcolo dopo avere inserito i fattori di rischio da considerare.

Con l'uso delle carte del rischio è possibile una valutazione sia del *rischio assoluto* inteso come probabilità di andare incontro nei successivi 10 anni a eventi cardiovascolari maggiori (come la morte improvvisa, la morte cardiaca non improvvisa, l'infarto non fatale e l'ictus), sia del *rischio relativo* inteso come il rapporto tra il

TABELLA 12 - La Carta del rischio EuroScore della Società Europea di Cardiologia per popolazioni ad alto rischio (66).



rischio assoluto di un soggetto e quello dell'individuo "medio" di uguale età, etnia, genere, ecc.

Ambedue le tipologie di valutazione sono importanti: il rischio assoluto dà una valutazione quantitativa valida per il singolo individuo, quello relativo permette invece una valutazione comparativa rispetto al resto della popolazione. Oggi vengono utilizzati, nei differenti paesi, sistemi di calcolo differenti sia per il tipo o numero di FR analizzati sia per il tipo di popolazione su cui sono state condotte le analisi epidemiologiche (59-63). In questo modo è possibile definire il RCVG tenendo conto delle caratteristiche particolari di una popolazione e riducendo i limiti che queste forme di calcolo possono presentare: includono un numero pur sempre limitato di fattori di rischio, considerano soggetti appartenenti ad alcune fasce di età o di un unico genere, utilizzano il modello di regressione logistica che richiede periodi di follow-up prestabiliti (e.g., 10 anni), non fanno differenza tra eventi che si verificano a 1 anno e quelli che si presentano dopo 5 o 10 anni e sono stati valutati prospetticamente solo in poche popolazioni.

a) *La carta Framingham*

La carta del rischio di Framingham rappresenta il primo metodo di calcolo del rischio cardiovascolare introdotto negli USA nel 1991 (64). Come gli altri sistemi di calcolo divulgati, fornisce una stima del rischio assoluto di eventi maggiori (infarto, ictus, morte improvvisa) a 10 anni in soggetti che non hanno precedenti cardiovascolari (prevenzione primaria). Il risk score nasce da algoritmi matematici ricavati da analisi multivariate condotte sull'ampia coorte dello studio Framingham e fa riferimento a fattori di rischio tradizionali, quali l'età, il sesso, l'ipertensione sistolica, il diabete mellito, l'ipercolesterolemia e l'abitudine al fumo, e ad altri fattori di rischio detti "putativi" in quanto associati ad aumento complesso, indipendente e causale del rischio (ipertrigliceridemia, ecc.) (65). Vi sono, inoltre, condizioni predisponenti (obesità, inattività fisica, familiarità per cardiopatia ischemica, ecc.) che possono concorrere allo sviluppo dei fattori causali e di rischio putativi. Lo score di Framingham si basa su un ampia popolazione di uomini e donne tra i 30 e i 74 anni seguita per un lungo periodo di tempo e la sua validità per il calcolo del rischio CV nella popolazione americana è stata confermata da ampi e differenti trials. In generale, le equazioni di Framingham forniscono una stima affidabile del rischio in soggetti di età media, siano essi americani o afro-americani sebbene l'ipertensione (soprattutto nelle donne Afro-Americane) sia, a volte, sottostimata come fattore di rischio e il diabete mellito non sempre venga associato al grado di rischio che effettivamente comporta.

L'affidabilità del calcolo sembra essere minore riguardo agli uomini e alle donne con meno di 30 anni o più di 65 così come negli uomini di origine non americana. La stima risulta meno precisa anche in pazienti con diabete, ipertensione severa e ipertrofia ventricolare sinistra per il semplice motivo che un numero relativamente piccolo di partecipanti allo studio presentava questi fattori di rischio. Per potere disporre di pratici strumenti di calcolo le equazioni di Framingham sono oggi disponibili sia

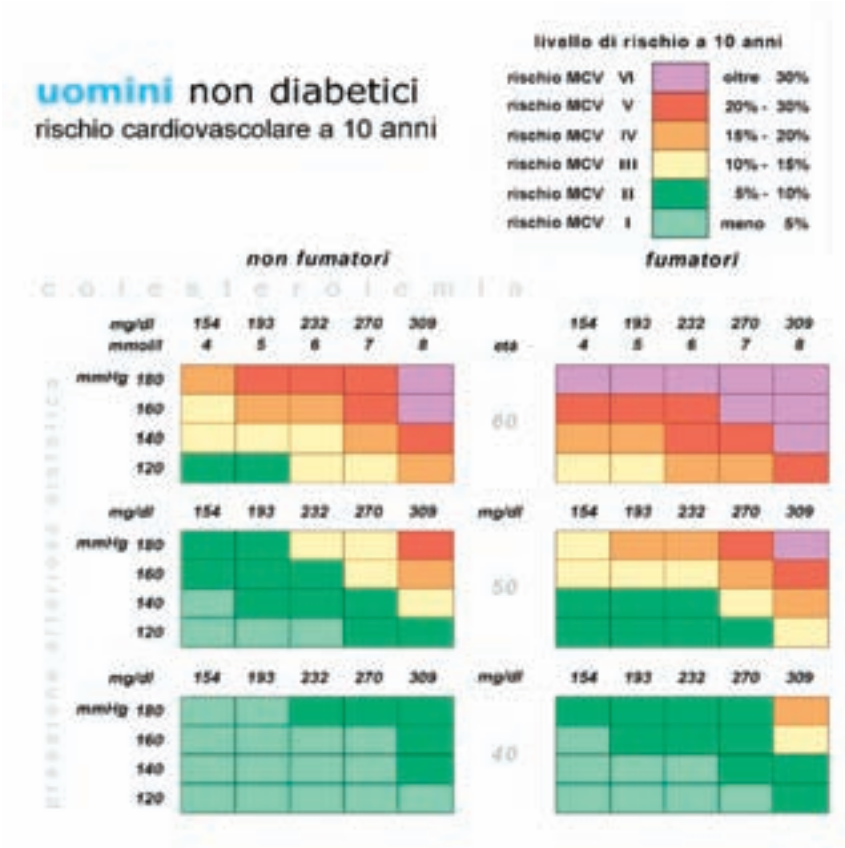
mediante tabelle o grafici (le cosiddette "carte del rischio"), sia mediante calcolatori elettronici che forniscono automaticamente il calcolo dopo avere inserito i fattori di rischio presenti.

b) *La carta della Società Europea di Cardiologia*

Nel 2003 la Società Europea di Cardiologia, in collaborazione con la Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa e la Società Europea dell'Aterosclerosi, ha pubblicato nuove linee guida di prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari introducendo la "carta europea del rischio cardiovascolare". Sono stati elaborati negli anni algoritmi di calcolo diversi basati su dati ricavati esclusivamente da coorti europee al fine di realizzare una stratificazione del rischio che fosse specifica per questa popolazione e per le sue abitudini socioculturali.

Lo studio SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) è nato con la specifica

TABELLA 13 - La Carta del rischio del Progetto Cuore per Uomini non diabetici (67).



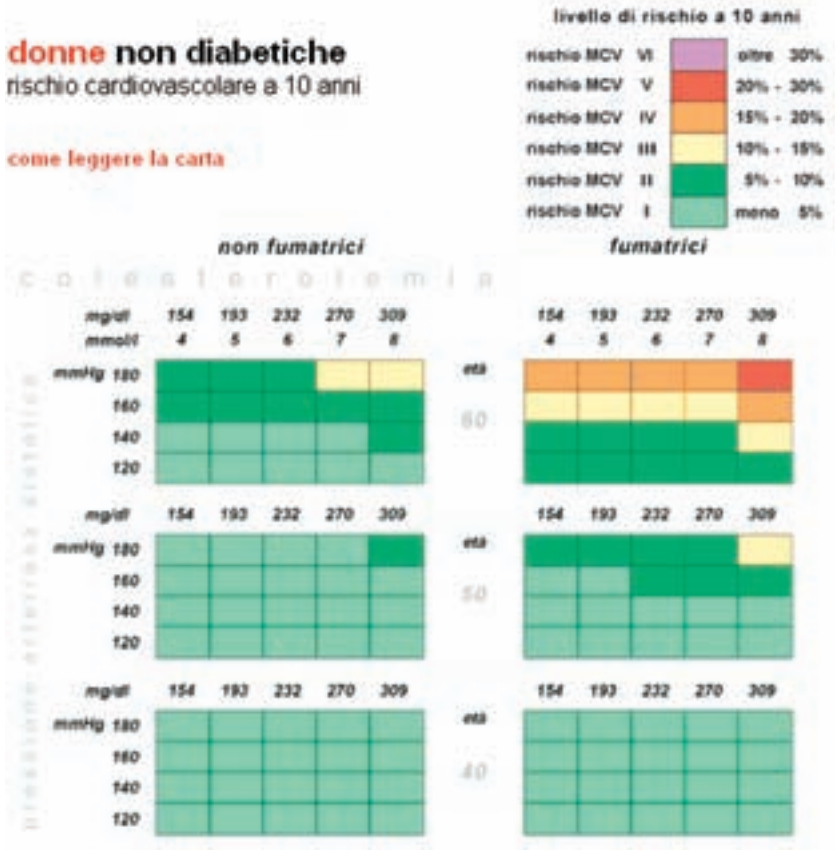
finalità di analizzare i risultati di 12 studi di coorte (66). Nel rispetto dei presupposti di partenza i paesi europei sono stati raggruppati in due differenti aree in virtù delle differenze riguardanti abitudini e stili di vita.

Queste specifiche carte del rischio, infatti, tengono conto di una grande area *"ad alto rischio"* corrispondente all'Europa settentrionale e di una piccola area, situata attorno al bacino mediterraneo, definita come area "*a basso rischio"*.

c) *Carta Italiana dell'Istituto Superiore di Sanità (Progetto Cuore)*

La carta Italiana del Progetto Cuore è lo score di rischio ritenuto valido in Italia e considerato specifico per la stratificazione del rischio cardiovascolare perché connesso alle abitudini e agli stili di vita della popolazione Italiana. Il Progetto Cuore, ha costruito un database di fattori di rischio cardiovascolare utilizzando i dati di alcuni studi longitudinali interamente italiani iniziati fra la metà degli anni '80 e la metà

TABELLA 14 - La Carta del rischio del Progetto Cuore per Donne non diabetiche (67).



degli anni ’90 e ha realizzato il follow-up della mortalità e morbosità cardiovascolare per calcolare il rischio globale assoluto (primo evento coronarico o cerebrovascolare maggiore) nella popolazione italiana, differenziandolo per uomini e donne. Rispetto ad altri studi simili condotti in passato presenta alcuni elementi distintivi che migliorano la qualità del calcolo: coorti di numerosità elevata che includono anche le donne, derivanti da popolazioni di differenti aree geografiche del paese seguite per mortalità totale, specifica per causa e per eventi cardiovascolari maggiori, fatali e non fatali (infarto del miocardio, ictus, morte coronarica, morte improvvisa e interventi di rivascolarizzazione).

La Carta Italiana del Progetto Cuore consente la determinazione del RCVGA analizzando in modo specifico sei FRs della malattia aterosclerotica:

- *Età*. Il calcolo del risk score può essere effettuato solo per soggetti di età compresa tra 40 e 69 anni. Questa fascia di età è stata scelta sia perché è la più numerosa

TABELLA 15 - La Carta del rischio del Progetto Cuore per Uomini diabetici (67).

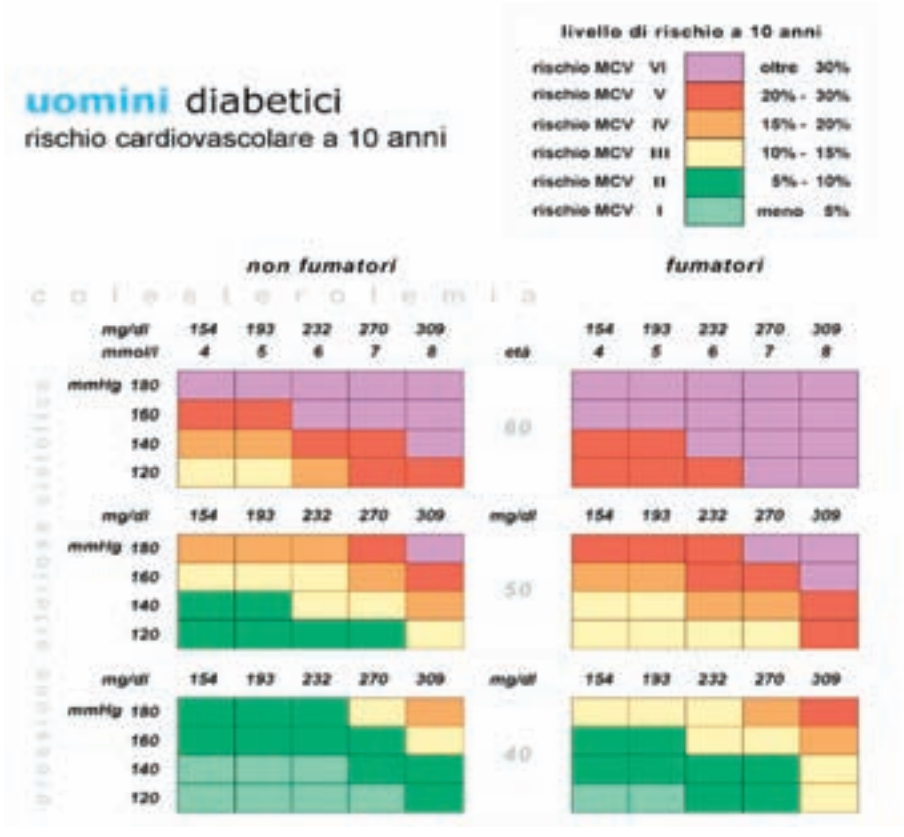
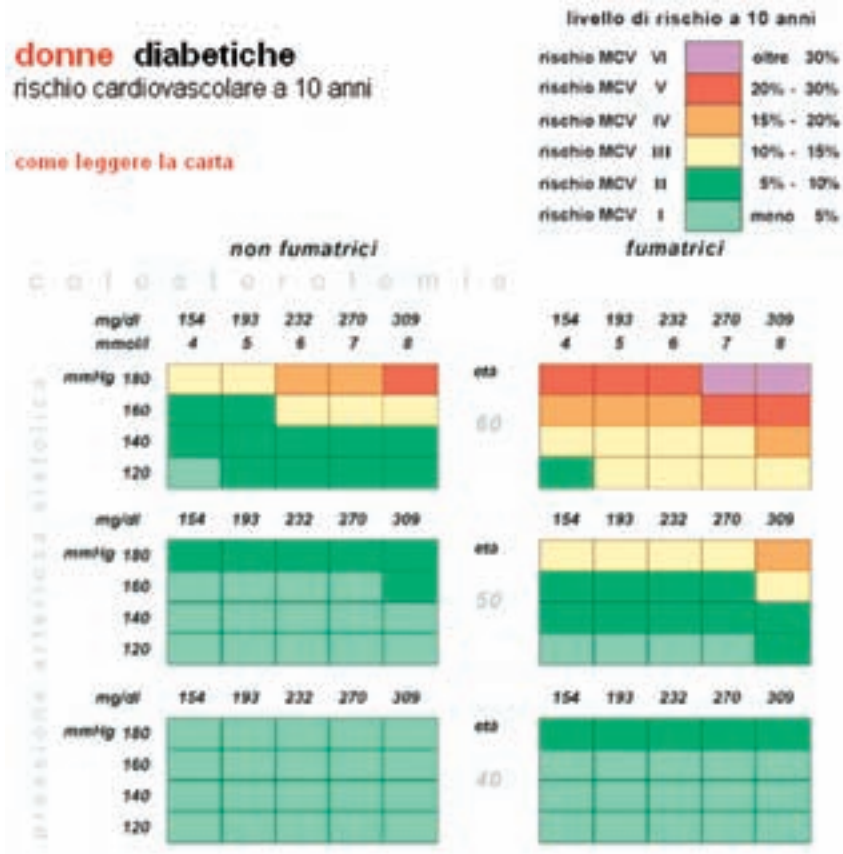


TABELLA 16 - La Carta del rischio del Progetto Cuore per Donne diabetiche (67).



per numero di eventi identificati, sia perché è la fascia di riferimento delle altre carte del rischio. In tale fascia di età inoltre i fattori di rischio risentono ancora poco dei processi legati all'invecchiamento.

- Il *genere* è espresso in due categorie, uomini e donne.
- *Diabete*. L'identificazione dei soggetti diabetici è stata effettuata considerando come valore limite di riferimento, in almeno due misurazioni successive nell'arco di una settimana, una concentrazione di glucosio a digiuno uguale o superiore a 126 mg/dl (7 mmol/l) oppure una glicemia alla seconda ora dopo carico orale di glucosio superiore a 200 mg/dl (11 mmol/l) o ancora il riscontro di un trattamento con ipoglicemizzanti orali o insulina o una storia clinica personale di diabete.
- *Ipertensione Arteriosa*. La pressione arteriosa sistolica, espressa in mmHg, rappresenta la pressione sistolica come media di due misurazioni consecutive secondo la metodologia standardizzata; viene suddivisa in quattro intervalli:

- ≤ di 129 mmHg
- da 130 a 149 mmHg
- da 150 a 169 mmHg
- ≥ a 170 mmHg.

Sulla base di queste considerazioni sono stati considerati ipertesi soggetti con pressione arteriosa sistolica >130 mmHg o in trattamento con farmaci antipertensivi (4, 5).

- *Dislipidemia.* La colesterolemia è espressa in mg/dl (o in mmol/l). Si considerano dislipidemici:
  - soggetti con valori di colesterolo totale a digiuno superiori a 200 mg/dl se non diabetici, superiori a 180 mg/dl se diabetici.
  - Soggetti con valori di colesterolo LDL superiori a 140 mg/dl se non diabetici, superiori a 130 mg/dl se diabetici.
- *L'abitudine al fumo di sigaretta* è espressa in due categorie, fumatori e non fumatori. Si definisce fumatore chi fuma regolarmente ogni giorno (anche una sola sigaretta) oppure ha smesso da meno di 12 mesi.

Sono state elaborate 4 carte diverse in base alle caratteristiche del soggetto: uomo diabetico, uomo non diabetico, donna diabetica, donna non diabetica. È necessario posizionarsi sulla colonna fumatore o non fumatore, riportarsi nella decade di età e scegliere il livello corrispondente al valore di pressione arteriosa sistolica e di colesterolemia (67-69).

Il punteggio individuale del rischio cardiovascolare può essere calcolato usando un calcolatore elettronico disponibile sul sito web del progetto Cuore www.cuore.iss.it.

L'ATEROSCLEROSI PRECLINICA

Innovazioni di tipo diagnostico-strumentale, sviluppate negli ultimi anni, hanno modificato l'approccio al paziente con malattia aterosclerotica ed oggi risulta possibile elaborare una definizione più precisa dell'estensione della malattia già in una fase precoce del processo. L'aterosclerosi è un processo flogistico cronico che interessa la parete vasale arteriosa determinando una trasformazione strutturale che si sviluppa attraverso la successione di differenti fasi evolutive. Sebbene il processo possa interessare contemporaneamente diversi distretti vascolari, si tratta di una flogosi sistemica il cui sviluppo sembra ben interpretabile dal punto di vista patogenetico e quindi, per certi versi, prevedibile soprattutto riguardo le prime sedi di sviluppo della malattia (70, 71). Le tappe iniziali identificano una condizione nota come *"Aterosclerosi preclinica"* ovvero una fase in cui la flogosi di parete, pur alterando l'anatomia complessiva del vaso, non ne compromette la funzionalità al punto da rimanere clinicamente silente. La patogenesi della malattia aiuta a capire che l'*Aterosclerosi preclinica* è solo una fase iniziale che, se lasciata alla sua libera evoluzione, nel tempo svilupperà manifestazioni cliniche specifiche (72). Questo ben chiaro quadro patogenetico spiega perché, nell'approccio al paziente con malattia aterosclerotica, è importante indagare proprio queste prime fasi della malattia che diventano, in ambito clinico, il target fondamentale per una diagnosi precoce e per il raggiungimento di migliori risultati in ambito terapeutico e/o prognostico.

I segni di aterosclerosi preclinica oggi possono essere indagati mediante approcci differenti:

- lo studio ultrasonografico con colordoppler delle arterie carotidi che permette l'identificazione di alterazioni specifiche di parete quali l'*aumento dello spessore medio-intimale (Intima-media tickness, IMT)* o la *placca asintomatica carotidea (asimptomatic carotid plaque, ACP);*
- la misurazione *dell'Indice di Pressione Caviglia-Braccio (Ankle-brachial index, ABI);*
- la valutazione non invasiva della *funzione endoteliale,* intesa come risposta vasodilatante ad una condizione di iperafflusso post ischemico o *(flow-mediated dilatation, FMD)*;
- il Calcium score oronario (CSC) e la valutazione del circolo oronario con Tomografia computerizzata multidetettore.

1. *Aumento dello spessore medio-intimale (IMT) e placca carotidea asintomatica (PCA)*

Il rimodellamento che caratterizza il coinvolgimento aterosclerotico della strutture vascolari può essere messo facilmente in evidenza grazie all'indagine ultrasono-

grafica. L'esame ecografico, in questo specifico contesto, consente la visualizzazione delle strutture vascolari e, con l'ausilio della tecnica Doppler, in particolare, rileva alterazioni velocimetriche di flusso che confermano o meno la presenza della stenosi aiutando, in tal caso, a quantificarne la severità. È una metodica a basso costo, non invasiva e facilmente riproducibile, sebbene sia, come tutte le indagine ecografiche, fortemente operatore dipendente. La sonda emana un fascio di ultrasuoni (US) che, attraversando i vari tessuti, viene da questi riflesso in relazione alla resistenza specifica che essi offrono, diretta espressione delle loro proprietà strutturali. Gli echi riflessi e ricevuti da un sistema elettronico vengono da questo rielaborati e quindi visualizzati al monitor in base alle diverse tonalità di gradazione del grigio che diventano così un'espressione sommaria del grado di resistenza specifico offerto da ogni singolo tessuto e permettendone, altresì, un rapido confronto: a titolo di esempio, si passa da componenti fluide totalmente anecogene (es. sangue) a strutture compatte iperecogene (es. calcio).

La struttura vascolare presenta, in sezione longitudinale, un aspetto caratteristico "a binario": l'anecogenicità della corrente ematica spicca tra due linee parallele dall'ecogenicità variabile rappresentate dai versanti opposti della parete; ciascuno di essi è, poi, ulteriormente suddivisibile in lamine parallele di ecogenicità differente che riflettono l'ordinata ripartizione in tuniche parietali. Lo "spessore intima-media" è lo spazio compreso tra le interfacce ad ecogenicità maggiore media-avventizia e intima-media; esso corrisponde, dunque, per definizione, al versante più interno della parete vascolare ed è quello che per primo va incontro ad ispessimento qualora venga interessato dal processo aterosclerotico; il rimodellamento strutturale può essere seguito in successive fasi di progressione fino alla formazione della placca ateromasica vera e propria. In pratica, nonostante queste trasformazioni di parete possano coinvolgere qualsiasi struttura vascolare arteriosa dell'organismo, il distretto carotideo presenta livelli tali di sensibilità/specificità e facilità di misurazione da essere considerato un attendibile parametro di monitoraggio (73-90).

In accordo alle Linee Guida ESH-ESC (European Society Hypertension-European Society of Cardiology) del 2007 sulla gestione del paziente con Ipertensione Arteriosa (8), lo spessore intima media è normale se inferiore a 0, 9 mm; tra 0,9 e 1,5 mm si considera come IMT aumentato, se superiore a 1,5 mm identifica una Placca Carotidea Asintomatica (PCA). Un'acquisizione armonica e un'analisi affidabile della immagini carotidee sono requisiti importanti per potere confrontare i risultati dei vari studi epidemiologici e clinici nel mondo. Il Consensus di Mannheim sull'ispessimento medio intimale carotideo (2004-2006) pubblicato su *Cerebrovascular Diseases* quest'anno è nato proprio nel tentativo di standardizzare le tecniche di misurazione dei parametri ultrasonografici.

La standardizzazione di tali metodologie è, del resto, un requisito fondamentale per studiare validamente l'impatto dei FR e migliora il potere degli studi clinici randomizzati potendo favorire la realizzazione di un completo database per indagini statistiche più complesse come le metanalisi (91, 92). Ovviamente, trattandosi di una metodica operatore dipendente, come tutte le metodiche che adoperano gli ultrasuo-

ni, è di grande importanza che l'operatore che esegue l'esame ecocolorDoppler abbia avuto un training adeguato in un Centro di riconosciuta competenza.

Riguardo alla prevalenza di IMT nella popolazione e alle differenze che possono esistere a proposito per diverse categorie di soggetti è interessante citare il lavoro di Howard et al. che, nel 1993, analizzando la coorte dello studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), hanno notato come l'ispessimento parietale medio risultava compreso tra 0,5 e 1 mm in tutte le età, mentre poco meno del 5% dei partecipanti allo studio presentava valori oltre i 2 mm.

Quest'ultimo gruppo di soggetti presentava un maggiore ispessimento parietale a livello della biforcazione carotidea piuttosto che a livello della carotide comune. I valori riscontrati a livello dell'ACC erano più variabili. La proporzione di individui con maggiore ispessimento parietale era più grande alla biforcazione e più piccola all'ACC e gli uomini avevano maggiori ispessimenti rispetto alle donne. Analisi cross-sezionali suggerivano che l'incremento correlato all'età dell'IMT medio era maggiore nelle donne alla biforcazione per entrambi i generi, maggiore per gli uomini nell'ACI e simile in entrambi i sessi a livello dell'ACC. Da queste stime fornite per i percentili di ispessimento parietale gli autori pensano di potere ricavare utili normogrammi per età, razza e genere (93).

Con l'età, il normale aspetto ecografico della parate arteriosa si modifica: si ispessisce uniformemente, soprattutto nei segmenti vascolari rettilinei. L'ordinata organizzazione in tuniche parietali viene alterata da processi di proliferazione cellulare che vanno meglio definiti sotto il nome di *Arteriosclerosi.* L'IMT acquisisce, allora, un significato specifico perché è la manifestazione "anatomica" diretta di un cambiamento vascolare che, se correttamente interpretato, diventa spia precoce di danno. Da una sintesi attenta e ragionata nasce allora la corretta interpretazione del dato che diventa, per il medico, "arma vincente" con cui combattere la malattia. Se l'immagine ecografica è la visualizzazione diretta della parete del vaso, l'IMT è il segno che "qualcosa comincia a cambiare" nelle sue normali caratteristiche e l'aspetto più interessante è che tutto questo significa potere intervenire in una fase iniziale della malattia e potere raggiungere uno degli obiettivi prioritari della medicina di oggi ovvero la precocità della diagnosi.

L'indagine ultrasonografica dell'arteria carotide prevede la visualizzazione della carotide comune (ACC), della sua biforcazione e dell'arteria carotide interna (ACI) ed esterna (ACE). Le tecniche ultrasonografiche impiegate sono in continua evoluzione e forniscono, oggi, risoluzioni spaziali sempre migliori. Sebbene oggi si discuta sulla superiorità dell'immagine tridimensionale rispetto a quella bidimensionale e si disponga di tecnologie assolutamente all'avanguardia è superfluo ricordare che una corretta esecuzione tecnica è fondamentale in qualunque tipo di approccio ecografico.

La misurazione dell'IMT è ottenuta con maggiore facilità in un'area libera da eventuali placche dove è più semplice individuare l'aspetto "a doppia linea" della parete vascolare. Questo tipo di approccio rende le misurazioni più facili, più accurate e riproducibili e può essere standardizzato da analisi computerizzate.

L'IMT può essere misurato a livello della carotide comune, del bulbo e della carotide interna.

Le lesioni ateromasiche più avanzate (placca, stenosi, occlusione) presentano caratteristiche ultrasonorafiche specifiche che ne consentono una rapida identificazione a prescindere dalla coesistenza o meno di ispessimento parietale. Tuttavia, esistono condizioni intermedie tra IMT aumentato e formazione della placca vera e propria che non sempre risultano di facile identificazione all'indagine ultrasonografica. Tali condizioni sono comuni in corrispondenza di sedi precise come la biforcazione dell'ACC e l'origine dell'ACI, mentre solo occasionalmente si osservano nell'ACC. Importanti evidenze epidemiologiche hanno mostrato che sebbene sia l'IMT che la PCA siano correlati entrambi a comuni FR, la storia naturale e il significato prognostico sono differenti. Gli autori del documento di consenso raccomandano le seguenti definizioni per la caratterizzazione ultrasonografica dell'IMT e della PCA:

- IMT è ecograficamente caratterizzato da un pattern a doppia linea per entrambe le pareti dell'arteria carotide comune in sezione longitudinale. Ciascuna parete arteriosa è formata da due linee parallele formate dalla maggiore ecogenicità delle due barriere anatomiche: l'interfaccia lume-intima e quella media-avventizia.
- La placca è una lesione focale che protrude verso il lume vascolare per almeno 1,5 mm o per oltre il 50% del restante spessore parietale, o ancora, che dimostra un ispessimento >1,5 mm tra l'interfaccia lume-intima e quella media-avventizia.

Secondo numerosi studi l'IMT correla con l'età ed è accelerato della presenza degli stessi FRs noti per la malattia aterosclerotica. Un nostro lavoro pubblicato nel 1997 ha confermato queste osservazioni dimostrando una netta correlazione tra l'aterosclerosi carotidea e FR come, in particolare, l'ipertensione, il diabete mellito, il fumo, la dislipidemia, i fattori genetici ereditari, ecc. (94); l'IMT, dunque, può essere certamente espressione diretta dei cambiamenti relativi all'invecchiamento fisiologico ma anche di specifiche condizioni patologiche come nel caso specifico di manifestazione aterosclerotica. Un'enorme conferma scientifica proviene dagli studi epidemiologici, sia trasversali, sia longitudinali e a follow-up di durata variabile, che valutano, su ampie popolazioni, proprio la relazione esistente tra i singoli parametri ecografici di aterosclerosi carotidea e presenza di FR cardiovascolari. Per confermarne l'importanza occorre ricordare che, a prescindere dai protocolli di studio, opportunamente elaborati, studi di questo tipo sono davvero numerosi oggi in letteratura e sembrano proiettati verso le medesime conclusioni. Mackinnon et al. aggiungendo un carattere nuovo al tipo di ricerca, su 3.383 pazienti, hanno analizzato nel dettaglio la correlazione esistente tra i FR per l'aterosclerosi e la precisa localizzazione delle lesioni correlate, affrontando in realtà un argomento parecchio dibattuto. Questo gruppo di ricercatori ha dimostrato una progressione dell'IMT medio superiore a livello dell'ACI (0,032±0,109) mm/anno) rispetto a quella della biforcazione (0,023±0,108 mm/anno) e dell'ACC (0,001±0,040 mm/anno) ($p < 0,001$) aggiungendo infine che soltanto la progressione dell'ACI-IMT risultava significativamente correlata con i FR in condizioni basali (età, genere maschile, ipertensione, DM e fumo). In particolare,

il tasso di progressione a livello dell'ACI piuttosto che dell'ACC esprimeva i maggiori cambiamenti di IMT e le migliori correlazioni con i FR cardiovascolari. I FR correlano più fortemente con l'IMT basale che con la sua progressione nel tempo (95).

Le misure quantitative dell'IMT realizzate a livello dei segmenti più distali dell'ACC, proprio in vicinanza del bulbo, oggi vengono messe in relazione alla presenza di aterosclerosi, principalmente perché sono più spesso associate alle manifestazioni cliniche della malattia (96, 89, 97-103). In altri termini, un incremento dell'IMT in questo segmento dell'ACC è considerato indicatore di ATS nonostante esso sia ben distinto dalla PCA asintomatica che più spesso si forma in una zona differente ovvero nel segmento prossimale dell'ACI (104). Non c'è evidenza diretta che l'ispessimento parietale nell'ACC si sviluppi contemporaneamente alla PCA a livello dell'ACI. Quest'ultima è legata ad un maggiore accumulo lipidico e può andare incontro più frequentemente a complicanze in fase avanzata come erosioni, rotture ed emorragie intraplacca (105-108). Questi fenomeni possono essere fonte di ateroembolismo, responsabile di una elevata quota di stroke clinicamente osservati. Le trasformazioni osservabili a livello dell'ACC presentano invece un destino differente: questa è la sede tipica di un ispessimento diffuso dovuto alla proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce e all'accumulo di una miriade di molecole e sostanze sottoposte a intensi processi di trasformazione chimico-fisica (109-113). Queste due manifestazioni hanno un significato differente nel processo aterosclerotico e sicuramente non sono interscambiabili. In un recente editoriale, Crouse (114) ha commentato che "alcuni degli aspetti che partecipano a definire il ruolo dell'ultrasonografia B-mode pongono nuovi quesiti riguardo la definizione dell'aterosclerosi, la quantificazione di alcuni outcomes, le differenze esistenti riguardo a misurazioni effettuate a livelli differenti dell'arteria carotide, il ruolo conferito per discriminare le differenze esistenti tra i diversi campioni clinici, la distinzione precisa tra ispessimento parietale e diametro luminale e l'uso della parete arteriosa carotidea come "surrogato" per malattia coronarica" (115).

2. *Indice di Pressione Caviglia-Braccio (ABI)*

Normalmente, i valori pressori misurati a livello della caviglia (arteria tibiale anteriore e posteriore), in posizione clinostatica, sono lievemente più elevati rispetto a quelli riscontrati in corrispondenza dell'arteria brachiale; di conseguenza, l'indice di Pressione Caviglia-Braccio o *A*nkle-Brachial pressure Index (ABI) risulta >1. Se, invece, è <0,90 questo vuol dire che vi è un ostacolo alla circolazione nel distretto iliaco-femoro-popliteo anche se il paziente è asintomatico. Una riduzione dell'indice caviglia-braccio risulta associata alla contemporanea presenza di ATS in altri distretti (arterie coronarie e carotidee) ed sembra correlata ad un maggiore numero di eventi cardiovascolari maggiori (116). Teoricamente, i test di screening sono molto sensibili perché la loro negatività aiuta immediatamente ad escludere i pazienti sani. Proprio se la sensibilità del test è elevata è possibile estenderlo alla popolazione generale. Viceversa se la sensibilità è bassa, a maggior ragione se il pretest è positivo, occorre proseguire l'iter diagnostico con altri metodi. Poiché, in realtà, l'ABI possiede una

bassa sensibilità ma al contempo un'elevata specificità può divenire ugualmente un importante test di screening quando venga adoperato su una popolazione correttamente selezionata, per la quale il potere predittivo positivo del test è maggiore. A questo riguardo la TASC II ne suggerisce l'uso:

a) nei pazienti con sintomi di claudicatio intermittens;
b) nei pazienti di età > di 70 anni o >59 anni ma con fattori di rischio importanti come fumo e diabete;
c) nei pazienti con rischio cardiovascolare globale intermedio secondo lo score di Framingham (116).

È una tecnica di facile accessibilità, di basso costo, non richiede personale altamente specializzato, quindi può essere eseguito anche dal medico generalista.

L'ABI è calcolato suddividendo il valore di pressione arteriosa sistolica (PAS) per ciascuna caviglia (scegliendo il valore più basso tra quello dell'arteria pedidia e della tibiale posteriore) e il valore di pressione arteriosa sistolica più elevato a livello di ciascuna arteria brachiale. Vengono così ottenuti due valori di ABI per ciascun lato, e tra questi quello più basso viene scelto come misurazione definitiva. Il test è abbastanza rapido (un professionista esperto può portare a termine le misurazioni in circa 10 minuti), richiede soltanto l'impiego di uno sfigmomanometro e di una sonda doppler portatile da 8 MHz, è facilmente riproducibile e presenta una minima variabilità intra ed interindividuale (117). Un indice caviglia braccio intorno ad 1 sta ad indicare una perfetta emodinamica vascolare mentre il riscontro di un valore di ABI <0,9 fa porre la diagnosi di aterosclerosi subclinica (118).

Secondo numerosi trial prospettici, l'ABI possiede un importante valore prognostico scaturito dall'osservazione che un indice ridotto è associato nel tempo ad un'incidenza di eventi 1,5 o 2 volte superiore rispetto ai controlli. Un report dell'American Heart Association Prevention Conference V ha concluso che "l'ABI fornisce un nuovo tipo di informazioni sul rischio CV rispetto a quelle ricavate dai soli fattori di rischio noti per la malattia aterosclerotica" e suggerisce che "il test potrebbe essere impiegato al fine di definire in modo più corretto la stratificazione del rischio in popolazioni selezionate" (118). Le Linee Guida per la diagnosi, la valutazione e il trattamento dell'ipercolesterolemia negli adulti (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III - NCEP-ATP III) hanno raccomandato di considerare un ABI <0,9 come una condizione "CHD equivalente" (con un rischio CV a 10 anni >20%) (4, 119).

3. *La disfunzione endoteliale*

Oggi risulta pienamente affermato il concetto che l'endotelio svolge un ruolo di protagonista indiscusso nell'omeostasi del sistema vascolare, e una perdita o una alterazione della sua attività si traduce in un disordine funzionale capace, in un lasso di tempo relativamente breve, di determinare un totale sconvolgimento della struttura e della funzionalità del sistema arterioso: maggiore permeabilità alle lipoproteine plasmatiche, iperadesività dei leucociti del sangue, squilibri tra fattori pro e anti

trombotici locali, ridotta sintesi di fattori vasodilatori, espressione di molecole proinfiammatorie, di sostanze pro-ossidanti e di segnali di proliferazione, etc., tutte manifestazioni riunite sotto il nome di "disfunzione endoteliale", ritenuta oggi il primum movens nella patogenesi dell'aterosclerosi. Dal punto di vista clinico, la disfunzione endoteliale equivale alla mancata vasodilatazione ossido nitrico (NO) dipendente ed è associata alla presenza dei classici FR per la cardiopatia ischemica sia nella microcircolazione che in arterie apparentemente resistenti all'aterosclerosi come la brachiale. In passato, una valutazione della disfunzione endoteliale è stata ottenuta analizzando "l'anomala" risposta vasocostrittrice alla somministrazione di acetilcolina (Ach) mediante puntura intrarteriosa diretta o durante le procedure di angiografia coronarica. L'Ach è un importante stimolo diretto alla vasodilatazione, in presenza di una normale funzionalità vascolare, perché essa induce il rilascio endoteliale di ossido nitrico (NO) che è un potente agente vasodilatante. Viceversa, la presenza di vasocostrizione immediatamente successiva alla somministrazione di Ach denota uno stato di alterata funzionalità endoteliale. Recentemente è stata introdotta una tecnica di valutazione ultrasonografica, non invasiva, che valuta la dilatazione flusso-mediata (FMD) a livello dell'arteria brachiale. Utilizzando una tradizionale sonda ad ultrasuoni (US) viene valutato il diametro dell'arteria brachiale in condizioni basali e subito dopo avere indotto una condizione di ischemia transitoria di 5 minuti dei tessuti dell'avambraccio, mediante l'impiego di un bracciale pneumatico gonfiato ad una contropressione di 250 mmHg, posto circa due centimetri sopra la piega antecubitale. La differenza tra i diametri misurati dopo e prima l'induzione dell'ischemia fornisce una stima attendibile della vasodilatazione endotelio dipendente innescata soprattutto dal rilascio di NO successivo allo stress indotto.

È stata da tempo descritta una progressiva riduzione della funzionalità endoteliale con il progredire dell'età (120, 121); il meccanismo che ne sta alla base rimane sconosciuto, ma può essere relazionabile alla maggiore produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che si osserva come fenomeno età-correlato (122). Nelle donne è, inoltre, specificatamente dimostrato un declino della funzionalità endoteliale con l'età, specialmente dopo la menopausa. Una condizione di ipertensione arteriosa sostenuta nel tempo riduce la FMD a livello periferico (123) e dei vasi coronarici (124, 125). Il grado di disfunzione endoteliale dipende dalla severità e dalla durata dell'ipertensione arteriosa come indicato dal grado di ipertrofia ventricolare sinistra (126, 127). La relazione patogenetica tra disfunzione endoteliale ed ipertensione arteriosa non è chiara in ogni suo aspetto.

Ci sono evidenze che la disfunzione endoteliale possa anticipare e possibilmente contribuire a sviluppare ipertensione essenziale (128). Anche le analisi condotte sulla coorte dello studio Framingham non hanno spiegato meglio se la disfunzione endoteliale sia una causa piuttosto che una conseguenza dell'ipertensione o se, alternativamente, la FMD e i valori di pressione arteriosa sistolica siano associati ad un altro fattore come, per esempio la rigidità arteriosa (129). Nei pazienti affetti da diabete mellito è dimostrata una disfunzione endoteliale mediata da elevati livelli di glucosio. Meccanismi potenziali per spiegare questo fenomeno includono la ridotta

biodisponibilità di NO causata dal maggiore rilascio di ROS (130, 131), fenomeni di autossidazione glucosio-mediati (132), attivazione della chinasi C (133, 134), formazione di prodotti terminali di glicosilazione avanzata (135), riduzione dell'espressione di attività enzimatiche come la NO sintetasi (136) e l'inattivazione chimica diretta dell'NO operata proprio dal glucosio (137). Lo stress ossidativo a breve termine possibilmente gioca un ruolo nella disfunzione endoteliale glucosio-mediata. Infatti, il pretrattamento con vitamine antiossidanti può correggere la compromissione della funzionalità endoteliale indotta dall'iperglicemia (138, 139). Una compromissione della FMD può essere causata anche da condizioni di ipercolesterolemia mentre non esistono evidenze convincenti che attribuiscano un significato nocivo anche ad elevati livelli plasmatici dei trigliceridi (140, 141). In condizioni di ipercolesterolemia l'alterata risposta vasodilatante può derivare da una inattivazione di NO mediata dai radicali liberi dell'ossigeno generati dalla presenza di lipoproteine a bassa densità (LDL) o particelle Lp (a) nello spazio subendoteliale (142) e ridotta produzione di NO limitata dalla carenza di substrati, ecc. La FMD è stata correlata anche al riscontro di obesità (143). La relazione patogenetica è sicuramente multifattoriale: include la dislipidemia, elevati regimi pressori, presenza di infiammazione, stress ossidativo e variazioni nel metabolismo glucidico: tutti fattori presenti nell'obesità. La conferma a tutte queste ipotesi patogenetiche è fornita dalla semplice osservazione che la riduzione del peso associata ad un'alimentazione corretta dal punto di vista qualitativo e quantitativo migliora la FMD nei soggetti obesi. Tale miglioramento è associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di glucosio suggerendo che l'iperglicemia anche in questo contesto possa svolgere un certo ruolo patogenetico (144).

Anche l'iperomocisteinemia è associata ad un'importante compromissione della FMD. Sembra essere presente, in queste condizioni, una maggiore inattivazione di tipo ossidativo di NO da parte dei ROS che si sono originati dall'auto-ossidazione dell'omocisteina e/o accumulati come conseguenza dell'inattivazione mediata proprio dall'omocisteina degli enzimi antiossidanti o da una maggiore sintesi endoteliale di inibitori endogeni di NO sintetasi.

In soggetti sani e senza FR per ATS ma con condizioni lievi di iperomocisteinemia (ad esempio, >13 μmol/L), l'acido folico sembrerebbe ridurre le concentrazioni plasmatiche di omo e migliorare la FMD. È stato scientificamente dimostrato che pazienti con angina instabile presentano una ridotta FMD e il trattamento immediato della sindrome coronarica acuta è seguito da una rapida riduzione della compromissione endoteliale (145). In pazienti con coronaropatia stabile, i livelli di PCR sono correlati alla FMD nel senso che uno stato infiammatorio è associato ad una compromissione della integrità endoteliale (146). La FMD è influenzata anche da fattori ormonali come i livelli circolanti di estrogeni, progesterone e catecolamine. Sembra anche che la privazione di sonno (147), lo stress mentale con aumento dei livelli circolanti di noradrenalina catecolamine (148), alcune fasi specifiche del ciclo mestruale delle donne (149) possano compromettere la FMD.

Recenti lavori hanno preso in considerazione l'esistenza di un possibile ritmo circadiano della funzione endoteliale; Etsuda et al. (150) e Otto et al. (151) hanno

dimostrato una ben precisa variazione diurna della funzionalità endoteliale in giovani sani: (FMD: 8:00 am, 4,0%; 12:00 pm, 5,3%; 5:00 pm, 9,7%; 9:00 pm, 6,9%) conferendo notevole importanza alle considerazioni di chi si fa sostenitore, in letteratura, di una standardizzazione dei tempi di misurazione.

Per aggiungere altre informazioni, Title et al. (138) e successivamente Plotnick et al. (152) hanno dimostrato una attenuazione della FMD dopo carico di glucosio o grassi, fino a 3 e 4 ore rispettivamente. Anche queste osservazioni confermano l'importanza di una corretta tecnica di misurazione: la dieta può compromettere l'attendibilità della valutazione eseguita a breve distanza dal pasto. Un test eseguito in condizioni ottimali dovrebbe essere effettuato al mattino (entro le 10) e ad almeno otto ore di digiuno.

Per non compromettere l'attendibilità del test i pazienti dovrebbero evitare, nelle otto ore precedenti la misurazione, assunzione di caffeina o altre sostanza stimolanti contenute negli alimenti e per le stesse motivazioni non dovrebbero compiere sforzi fisici o fare esercizio in genere, non dovrebbero fumare e dovrebbero interrompere se possibile l'assunzione di tutte le sostanza farmacologiche ad azione vasoattiva per un periodo di tempo sufficiente ad escludere la loro presenza nel sangue. La misurazione dovrebbe essere eseguita in condizioni di massima tranquillità, al mattino e in ambienti con temperatura controllata di 22°C.

Non esistono differenze razziali riguardo le misurazioni della FMD (153). Il basso peso alla nascita, viceversa, è associato ad una compromissione della FMD che può spiegare una certa accelerazione del processo aterogenetico (154). Giovani adulti con anamnesi familiare positiva per malattia coronarica aterosclerotica hanno un FMD compromessa anche in assenza di altri fattori di rischio (155) ed è dimostrato che questa alterazione è associata e correla con un maggiore ispessimento medio-intimale a livello dell'ACC indicando precoci cambiamenti di ordine funzionale e strutturale a carico dell'endotelio proprio nella progenie dei pazienti con aterosclerosi coronarica in giovane età (156). Risultati simili sono stati osservati in relativi di primo grado di pazienti con Diabete Mellito di II tipo (157).

FIGURA 9 - Rappresentazione schematica dell'arteria Carotide comune e sue diramazioni.

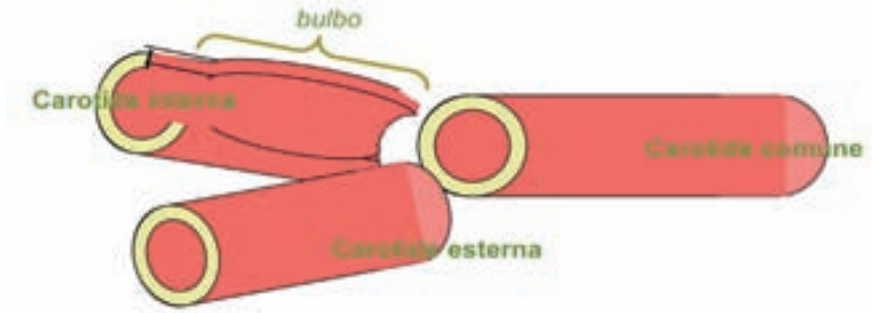
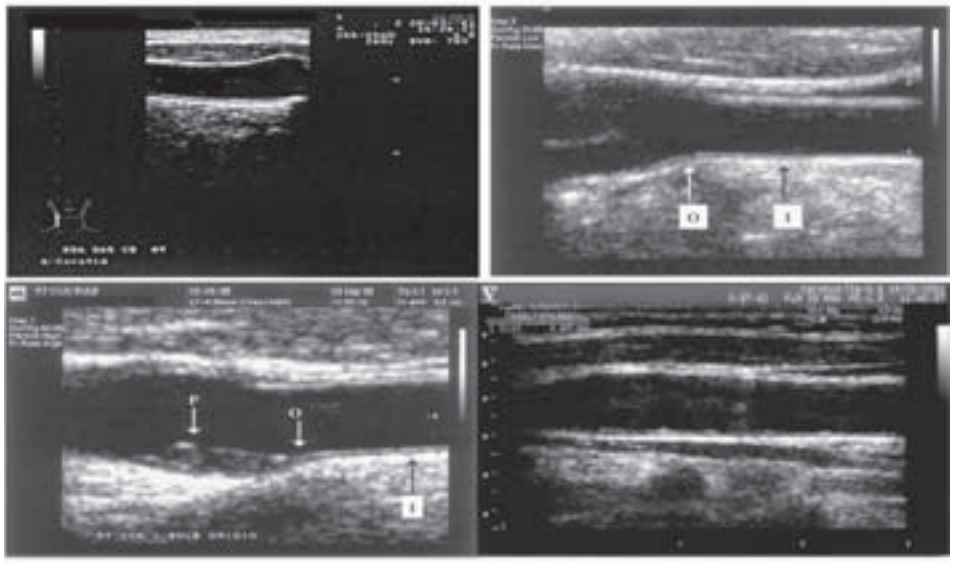


FIGURA 10 - Immagini ultrasonografiche di ispessimento medio-intimale (IMT) e placca carotidea asintomatica (PCA).



Anche fattori ambientali e il fumo passivo risultano correlati ad una compromissione della FMD.

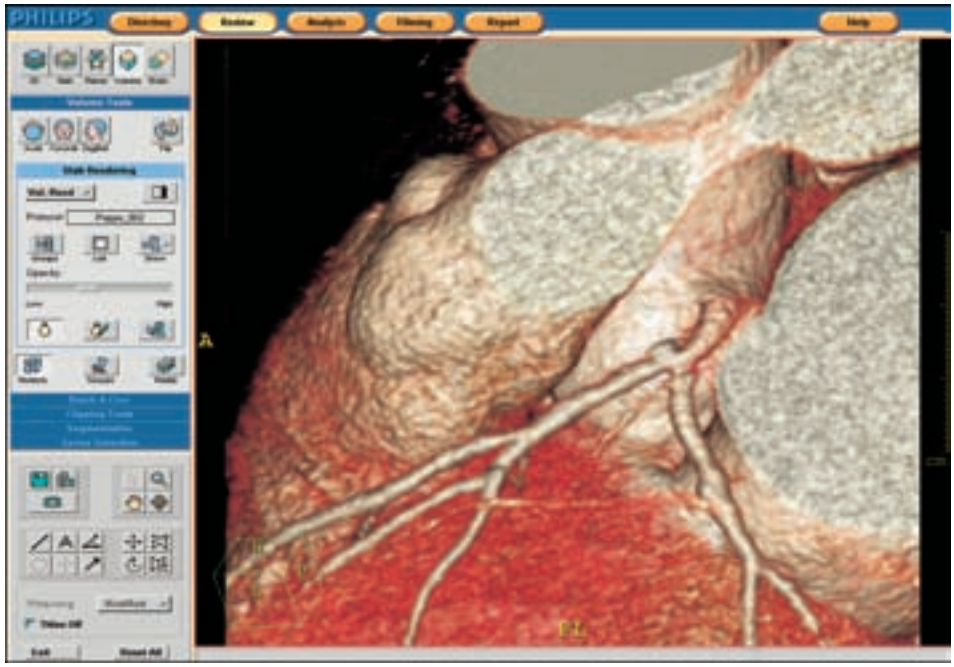
Da quanto detto una ridotta FMD risulta correlata alla presenza dei FR tradizionali per le malattie cardiovascolari nonché alla malattia aterosclerotica a livello coronarico e periferico; quindi, può essere considerata un indicatore di ATS multifocale e di estensione di malattia coronarica. Pazienti con dimostrazione di ridotta vasodilatazione flusso mediata dell'arteria brachiale sviluppano un numero di eventi CV maggiore a lungo termine se paragonato a quello riscontrato in soggetti con normale funzionalità endoteliale. Queste considerazioni sono state ampiamente validate in soggetti appartenenti a categorie di rischio alto mentre evidenze sempre più numerose lo propongono come strumento di valutazione attendibile anche nella popolazione a rischio intermedio.

Relazione tra dilatazione flusso-mediata (FMD), ispessimento medio-intimale (IMT) e velocità dell'onda di polso (PWV)

La velocità dell'onda di polso arterioso (pulsewave velocity, PWV) riflette la distensibilità arteriosa ed è misurata dall'analisi delle variazioni pressorie e volumetriche ricavate mediante l'impiego di un trasduttore (158).

C'è una significativa correlazione tra la PWV aortica e l'IMT carotideo (159, 160) e una correlazione negativa tra FMD e IMT (161). Recentemente, Kobayashi et al. (162) hanno dimostrato che la ridotta FMD riscontrata a livello brachiale risultava

FIGURA 11 - Immagini di TAC multidetettore del circolo coronarico che dimostrano lesioni aterosclerotiche non significative del tronco comune, della arteria discendente anteriore con i suoi rami e dell'arteria circonflessa (Per gentile concessione del prof. M. Midiri e del Dr. G. Runza - Dipartimento di Scienze Radiologiche del Policlinico Universitario di Palermo).



correlata ad una elevata velocità di polso caviglia-braccio e carotide-cuore così come ad un incrementato IMT.

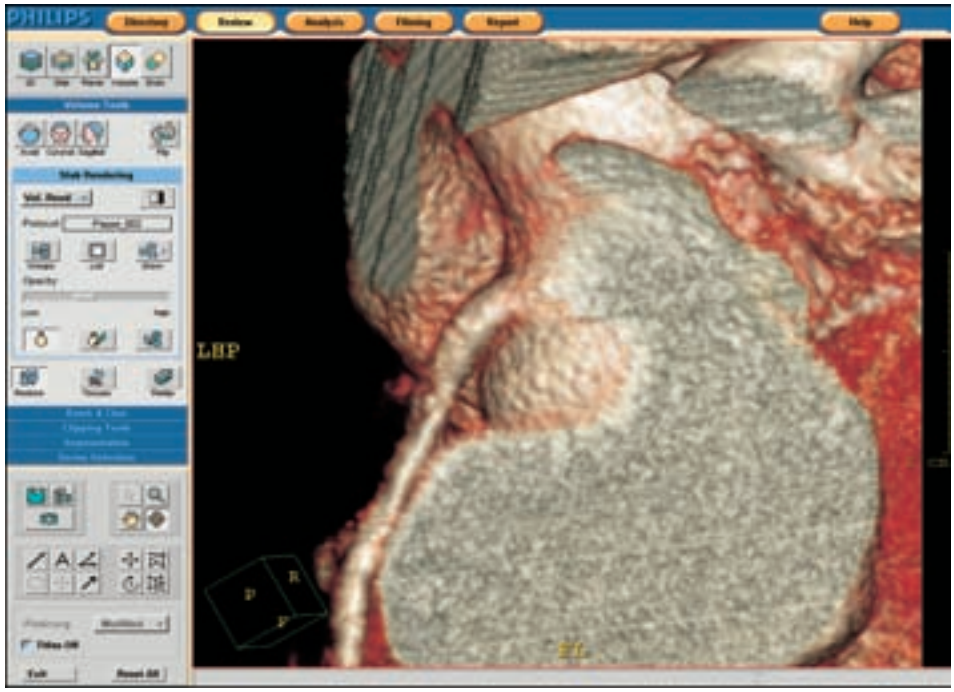
La combinazione di questi tre metodi sembra molto utile nel predire la suscettibilità a sviluppare malattia aterosclerotica poiché i soggetti appartenenti ai terzili superiori di tutte e tre le misure hanno una prevalenza di malattia aterosclerotica e di placche carotidee significativamente maggiore (163).

4. ***Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)***

La metodiche di stratificazione del rischio CV oggi possono avvalersi anche della Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) coronarica.

Data la non invasività della metodica esiste ampio interesse a sviluppare tecniche basate proprio sull'impiego della tomografia computerizzata per definire la quantità di calcio a livello coronarico che rappresenta un marker riconosciuto di aterosclerosi asintomatica. Tuttavia è ancora intenso il dibattito riguardo a problematiche ritenute ancora poco chiare: il ruolo dello ione calcio nel processo di rottura della placca, l'utilità di queste tecniche nella popolazione asintomatica così

FIGURA 12 - Immagini di TAC multidetettore del circolo coronarico che dimostrano lesioni aterosclerotiche non significative dell'arteria coronarica destra (Per gentile concessione del prof. M. Midiri e del Dr. G. Runza - Dipartimento di Scienze Radiologiche del Policlinico Universitario di Palermo).



come la correlazione esistente tra il calcium score e l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori.

La fine degli anni novanta segna l'avvento di nuove apparecchiature, idonee allo studio cardiaco, con rapida scansione a spirale, sincronizzata con il ritmo cardiaco, dotate di un numero sempre maggiore di detettori (MDCT); esse consentono la realizzazione di un valido imaging coronarico ad elevato dettaglio anatomico.

La MDCT offre la possibilità di studiare la sede e il decorso coronarico, la pervietà luminale e le caratteristiche di parete. Gli aspetti più complessi dell'imaging non invasivo del distretto coronarico sono proprio le dimensioni, il decorso e, soprattutto, il continuo movimento delle arterie coronarie. Sono stati condotti studi per valutare sia le velocità di movimento delle coronarie, durante la fase sistolica del ciclo cardiaco, che dei loro differenti tempi di "riposo" in diastole. Per sostituire l'AC convenzionale, un imaging diagnostico non invasivo ideale, a causa delle limitazioni su menzionate, necessita di risoluzioni spaziale e, soprattutto, temporale elevate.

La tecnica ha dimostrato una sensibilità e specificità molto elevata se paragonata alla coronarografia tradizionale nello studio di pazienti sottoposti a pregressa PTCA

(164), a pregresso by-pass A-C (165), nonché in pazienti da valutare in Dipartimento di Urgenza ed Emergenza a causa della discrepanza fra dolore toracico, reperto elettrocardiografico e dati enzimatici negativi (166). Inoltre, un campo molto promettente di questa metodica è rappresentato dalla ricerca di lesioni coronariche in pazienti con placca carotidea asintomatica, al fine di mettere in atto una prevenzione più aggressiva. Le prime generazioni di tomografia computerizzata multidetettore (TCMD) impiegate in ambito cardiologico, che acquisivano 4 strati per rotazione del "gantry" con un tempo di rotazione di circa 0,5 s, pur fornendo immagini apprezzabili non permettevano la valutazione completa dell'albero coronarico specie nei suoi tratti più distali, le immagini erano frequentemente interessate da artefatti da movimento che impedivano una corretta valutazione delle arterie coronarie. La successiva generazione di scanner, dotata di 16 detettori, più sottili, ha permesso la valutazione di quasi tutti i segmenti coronarici dimezzando la durata della scansione, da 40 a 20 s, sino ad arrivare a meno di 12 s in quelle a 40-64 strati. Di recente sono stati pubblicati nella letteratura internazionale alcuni studi effettuati con apparecchiatura TCMD dotata di doppia sorgente radiogena e doppio sistema di rilevatori. Il reale vantaggio di tale scanner di TCMD consiste nell'aumento della risoluzione temporale abolendo, come sottolineato dagli autori, la soglia della frequenza cardiaca di 70 b/min, come criterio di inclusione maggiore all'esecuzione dell'esame. Seppur a discapito di una maggiore dose di radiazioni ionizzanti somministrate al paziente, questi tomografi computerizzati trovano il loro maggior campo di applicazione diagnostico nel "triage" del dolore toracico.

L'impiego della tomografia computerizzata, così come di altre metodiche non invasive, indaga le caratteristiche delle lesioni presenti andando oltre la presenza della stenosi. È noto che la maggior parte degli eventi è secondaria alla complicazione di placche non stenotiche ed è molto più interessante mettere in evidenza la suscettibilità alla rottura cogliendo quegli aspetti che riguardano, per esempio, la composizione strutturale della placca, il grado di infiammazione, ecc.

A prescindere dalla possibilità di definire il calcium score, la MDCT è capace di evidenziare le placche non calcifiche quando vengono impiegati agenti di contrasto iodinati. È anche in grado di distinguere le varie componenti della placca (167). Dal confronto di immagini topografiche con i risultati di studi anatomo-patologici è stato possibile individuare una correlazione tra i dai forniti dalla tecnica multislice e la progressione della malattia ateromasica (168): le placche lipidiche possono essere distinte da quelle a maggior contenuto fibroso o da quelle sedi di apposizione di calcio proprio attraverso l'interpretazione del differente grado di attenuazione misurato in unità Hounsfield.

La computerizzata tomografia con tecnica multidetettore si presenta come un valido strumento di diagnosi per malattia aterosclerotica a livello coronarico. Essa offre la possibilità di indagare con elevata accuratezza la morfologia dai vasi coronarici sia riguardo le caratteristiche parietali, sia riguardo la pervietà luminale. Da studi di confronto tra le varie metodiche diagnostiche è possibile osservare un'elevata accuratezza offerta dalla TC anche nella valutazione dei vasi coronarici non stenotici e con

la ben precisa finalità di indagare la composizione della placca. Immagini ottenute da 22 pazienti in assenza di stenosi coronarica hanno rivelato una sensibilità superiore pari a 82%, 94% e 78% rispettivamente per i segmenti liberi da lesione, per le placche non calcifiche e per quelle calcifichi, mentre i valori di specificità risultavano pari a 88%, 94% e 87%. L'analisi accurata delle misurazioni mette in evidenza, però, una sorta di sottostima del volume rispetto all'indagine ultrasonografica (169, 170). L'applicabilità diagnostica della MDCT si estende anche alla diagnosi di malattia aterosclerotica in giovani obesi o bambini con numerosi fattori di rischio, categorie nelle quali una metodica del genere, con l'ausilio del mezzo di contrasto, consente di studiare nel dettaglio le caratteristiche strutturali della placca e il rimodellamento a cui questa va incontro anche come risposta più o meno intensa alla terapia (171). La sensibilità della metodica sembra influenzata dalla sede del vaso coinvolto: le porzioni prossimali dei vasi sono quelle meglio analizzabili e per le quali esiste un'ottima correlazione con l'ultrasonografia intravascolare (172). Ritratta di un metodologia che oggi viene impiegata non soltanto per il controllo non invasivo della pervietà di Stent o By-pass ma anche per la dimostrazione di malattia arteriosa coronarica asintomatica in pazienti con ATS preclinica e test da sforzo dubbi.

Oggi esistono fondamentalmente due tecniche differenti per la "quantizzazione" del calcio coronarico: la tomografia computerizzata ad emissione di elettroni (o electron beam computed tomography o EBT) e la tomografia computerizzata spirale multistrato (multidetector row CT o MDCT). Sono tecniche capaci di quantizzare accuratamente a livello coronarico la quantità di calcio presente nonché la presenza di lesioni coronariche stenosanti. Sebbene in realtà la tomografia computerizzata ad emissione di elettroni sia considerata il "gold standard" per tutte queste specifiche determinazioni richieste l'approccio oggi più estesamente impiegato è la MDCT perché certamente più disponibile e perché presenta una buona correlazione con la EBT; inoltre, essa presenta, rispetto alle EBT una migliore riproducibilità (164, 165, 173, 174). La tecnica descritta da Agatston et al. (175). Consiste nella misurazione dell'area totale occupata dalla placca calcifica; ad ogni valore misurato corrisposto uno score ben preciso. Lo score di Agatston è ottenuto dal prodotto dell'area totale delle lesioni calcifiche per un fattore che dipende dal picco di attenuazione nella lesione stessa. Possono esistere problemi dovuti ad artefatti e variazioni nel protocollo di scanning (principalmente attribuibili le differenze nello spessore delle slices) che determinano variazioni nella riproducibilità della tecnica. Questo giustifica la ricerca di nuovi approcci per la determinazione del volume e della massa di calcio presente (176).

Il "Calcium score Index" identifica e quantifica il calcio presente in sede parietale coronarica; il suo effettivo valore diagnostico e il suo esatto ruolo nella stratificazione del rischio sono ancora controversi. Le calcificazioni coronariche sono correlate alla presenza, al numero e al tipo di fattori di rischio per ATS. È certo che l'assenza di calcio in sede parietale è associata ad un rischio CV basso (forte potere predittivo negativo 98-100%); la sua presenza, invece, in prima istanza, conferma il coinvolgimento aterosclerotico dei vasi e l'estensione della malattia; se elevato, può essere associato

ad un rischio medio-alto di eventi CV. Analisi multivariate sembrano dimostrare che un elevato calcium score index sia un fattore di rischio indipendente, predittivo di morte cardiaca e/o infarto miocardico, anche dopo aggiustamento per gli altri fattori di rischio coronario (177). Secondo lo studio MESA (178) la riserva di perfusione miocardica è inversamente correlata con la presenza e la severità delle calcificazioni coronariche negli adulti asintomatici. Questo implica che un numero sostanziale di adulti, senza segni clinici di cardiopatia ischemica, possano avere una ridotta riserva coronarica, forse causata dalla presenza di aterosclerosi coronarica subclinica. Tuttavia, in una recente review (179), importanti trial randomizzati e controllati non hanno evidenziato correlazione tra strategie di screening basate sull'impiego della TC coronarica e la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. Sette studi hanno identificato un'associazione tra il calcium score valutato con TC e outcomes cardiaci in 30.599 individui asintomatici. Tale correlazione si è dimostrata consistente. Fu dimostrata l'evidenza che i valori di calcium score variavano tra i pazienti appartenenti alle stesse categorie di rischio Framingham; inoltre, pazienti con lo stesso score di rischio ma con maggiore calcium score presentavano tassi di incidenza di eventi cardiovascolari statisticamente più elevati, soprattutto per valori di calcium score >300. In conclusione, la tomografia computerizzata applicata allo studio delle coronarie può rilevare la presenza di depositi di calcio parietali indicativi di malattia aterosclerotica in individui asintomatici, molti dei quali potrebbero rientrare in categorie di rischio basso secondo le carte del rischio CV oggi divulgate. Maggiore è il Calcium score, maggiore è il rischio e questo sembrerebbe essere influenzato positivamente dal trattamento farmacologico con statine, anche se non tutti i dati sono convergenti. Tuttavia, focalizzando l'attenzione quasi esclusivamente sulla deposizione parietale di calcio, questa metodica esclude a priori la valutazione di qualsiasi altra trasformazione parietale che pur non essendo associata a deposizione di calcio può rivelarsi ugualmente pericolosa. In altri termini queste considerazioni inducono a pensare che una metodica del genere è esposta al rischio di molti falsi negativi. Al contrario, calcificazioni parietali potrebbero essere presenti senza anormalità di flusso e rischio anche minimo di ostacolata perfusione; questo errore sarebbe fonte di falsi positivi alla TC. È comunque certo che a questo proposito, ulteriori ampi studi sono necessari per definire meglio il ruolo che una metodica diagnostica del genere possiede e se può entrare di diritto o meno tra le migliori modalità di indagine finalizzate al paziente con malattia aterosclerotica preclinica.

L'identificazione di depositi di calcio, valutati con la TAC, nel contesto della parete coronarica indica la presenza di un processo aterosclerotico in atto (165). La deposizione di cristalli di calcio non rappresenta necessariamente una condizione di ostruzione vascolare. In molte circostanze, può essere semplicemente espressione di aspecifico rimodellamento tissutale piuttosto che di instabilità della lesione. È comunque ben noto e, pertanto, ovvio che con il progredire del tempo il rimodellamento iniziale può accompagnarsi ad una trasformazione strutturale così profonda da compromettere la funzionalità del sistema. In questo nuovo contesto, allora, il calcio, diventa espressione di instabilità di placca, di presenza di lesione avanzata e

in ultima analisi di suscettibilità alle complicanze. La V Conferenza sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari organizzata dall'AHA (117) ha proposto l'uso del calcium score, tra le modalità diagnostiche non invasive, nella selezione dei pazienti asintomatici ad alto rischio; lo stesso concetto è stato ribadito dal NCEP-ATP III (4). In altri termini, pazienti asintomatici con rischio intermedio (RCVG tra 10 e 20% secondo il Framingham Risk Score) costituiscono il gruppo che, da un lato, potrebbe beneficiare meglio di cambiamenti mirati sia nello stile di vita o nelle proprie abitudini, sia nel trattamento terapeutico, dall'altro potrebbe rappresentare la categoria di soggetti in cui la quantificazione del calcium score è più chiaramente indicata. In questi soggetti un aumento del calcium score potrebbe nettamente incrementare il rischio di eventi cardiovascolari ed indicare, al tempo stesso il potenziamento delle misure preventive. Secondo alcune evidenze, la combinazione del calcium score con l'analisi dei FR potrebbe rappresentare un'affidabile approccio alla ulteriore stratificazione del rischio (180). Dati recenti, pubblicati su riviste prestigiose ricordano che, ancora oggi, un monitoraggio seriato che preveda l'impiego del calcium score non è raccomandato (181).

ATEROSCLEROSI PRECLINICA E ATEROSCLEROSI PLURI DISTRETTUALE

a) *Ispessimento medio-intimale e placca carotidea asintomatica*

Gli stadi iniziali della malattia aterosclerotica sono caratterizzati da un danno puramente funzionale dell'endotelio tale da tradursi in una perdita della sua normale attività regolatrice e nella conseguente alterazione della funzionalità vascolare. Con il tempo, al danno funzionale si aggiunge quello anatomico; ha inizio una progressiva trasformazione strutturale che, dalla stria lipidica (lesione iniziale), porta alla formazione della placca aterosclerotica vera a propria (lesiona avanzata). Il rimodellamento strutturale che viene a crearsi altera l'ordinata ripartizione in tuniche e ispessisce la parete vascolare determinando una riduzione lenta e progressiva del lume a cui può improvvisamente sovrapporsi, per il sopraggiungere di complicanze quali la rottura della placca e la conseguente trombosi intravascolare, un'occlusione completa con inevitabile e definitiva compromissione dell'irrorazione tissutale a valle. Le moderne acquisizioni fisiopatologiche riguardo il processo ateroformativo, spiegano alcuni importanti meccanismi di instabilità della placca aterosclerotica responsabili dell'erosione e della suscettibilità alla rottura.

La flogosi e il rimaneggiamento strutturale che si sviluppano nel contesto della lesione sono elementi patogenetici determinanti che introducono un aspetto relativamente nuovo della fisiopatologia aterosclerotica: parlare di aterosclerosi in termini di infiammazione significa trattare una forma particolare di malattia sistemica. In altri termini, sebbene, nello specifico, si parli di interessamento cardiaco o cardiovascolare, in generale, questo non è che l'aspetto distrettuale di un processo patologico sistemico che si sviluppa secondo le leggi generali del processo flogistico e grazie ai numerosi mediatori di questo, più o meno noti. La storia naturale della malattia ci aiuta a porre l'accento sul carattere progressivo ed evolutivo della flogosi aterosclerotica come, del resto, da anni, è dimostrato attraverso studi autoptici ed osservazioni sperimentali. Il concetto più importante risiede nel fatto che le manifestazioni cliniche della malattia sono il segnale tanto eclatante quanto tardivo di una compromissione della funzionalità vascolare che, in realtà, ha avuto inizio molto tempo prima.

La definizione "Aterosclerosi preclinica" fa riferimento ad uno stadio iniziale del processo patologico che se, da un lato, offre la possibilità di individuare una condizione ancora minima di danno strutturale e, pertanto, potenzialmente suscettibile di correzione, dall'altro aiuta certamente ad individuare precocemente, rispetto alle possibilità diagnostiche tradizionali, i soggetti con un rischio cardiovascolare aumentato.

Il significato conferito a ciascun indicatore di Aterosclerosi preclinica rende questa condizione un elemento davvero importante da considerare già nelle prime fasi dell'approccio al paziente con malattia aterosclerotica; recenti osservazioni in letteratura indicano come questa condizione preclinica aumenti il rischio CV globale andando ben oltre la stima approssimativa fornita dalle carte del rischio. Tutti i markers di ATS preclinica sono correlati alla presenza, al numero e all'intensità dei fattori di rischio, modificabili e non (182). Risulta assodato il concetto che pazienti con evidenza di fattori di rischio noti per patologia aterosclerotica presentano più frequentemente un IMT carotideo superiore ad 1 mm, una ridotta FMD, un ridotto ABI ed evidenza tomografica di malattia aterosclerotica coronarica rispetto a controlli di uguale sesso ed età e in assenza di fattori di rischio (p=0,01) (25). I soggetti con 2 o più fattori di rischio maggiori, i quali secondo il Progetto Cuore possono anche avere un rischio intermedio, in realtà se coesistono segni strumentali di aterosclerosi preclinica (IMT >1 mm o PCA, o ABI <0,9 o ridotta FMD) si collocano ad un livello di rischio molto più elevato.

Tali soggetti necessitano di una strategia di prevenzione più aggressiva e di specifiche misure farmacologiche, anche se, in tal senso, come raccomandato dalle Linee Guida della Società di Cardiologia (5) e della TASC II (116).

I markers strumentali di ATS preclinica sono anche ottimi strumenti di monitoraggio della risposta alla terapia; infatti, l'IMT è aumentato in pazienti con presenza di Diabete Mellito II, ridotta tolleranza glucidica, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa ed abitudine al fumo e trattamenti antiipertensivi, ipolipemizzanti, così come un maggiore controllo multifattoriale in soggetti diabetici possono influenzarne l'evoluzione (185-187).

Secondo una review presentata da Cheng già nel 2002, l'IMT carotideo, oltre che quello femorale, risultava una condizione comune in pazienti con presenza dei fattori di rischio cardiovascolare e a più alto rischio di eventi. In più, lo stesso autore ribadiva come il trattamento dei fattori di rischio risultasse associato ad una riduzione o ad un decremento dell'IMT così come ad una riduzione degli eventi CV e ad un miglioramento dei sintomi associati alla malattia vascolare periferica (188).

Evidenze forti correlano la riduzione dell'IMT alla terapia ipolipemizzante e in particolare all'impiego di inibitori del HMG-CoA. Il mantenimento di un ottimale target terapeutico del C-LDL è associato ad una regressione delle malattia aterosclerotica documentabile all'indagine ultrasonografica e angiografica a prescindere dal tipo di lesione (più o meno avanzata).

Numerosi ed importanti studi scientifici di tipo caso-controllo dimostrano come una condizione di ATS preclinica, valutata mediante i molteplici approcci descritti, si associ a malattia aterosclerotica pluridistrettuale, seppure asintomatica. Un IMT aumentato (così come il riscontro di PCA) è correlato alla presenza dei fattori di rischio per ATS, al loro numero, alla loro durata o intensità; esiste, infatti, evidenza scientifica della forte correlazione tra l'IMT e la presenza di tutte le componenti dello score di Framingham (p=0,005). Numerosi studi dimostrano che questo parametro ultrasonografico è statisticamente associato al riscontro di disfunzione endoteliale, altro preco-

ce indicatore di compromessa funzionalità vascolare. L'interessamento ATS dei vasi epiaortici da molti anni risulta associato all'estensione e alla severità dell'aterosclerosi coronarica (189-191). Numerose osservazioni scientifiche mettono in relazione la presenza di aterosclerosi carotidea con un coinvolgimento centrale e periferico del sistema vascolare: Amato et al hanno dimostrato che la presenza di IMT carotideo risultava associata ad un rischio di 18 volte di avere IMT massimo a livello coronarico >0,608 (p=0,013); in più, la presenza di IMT carotideo risultava associata ad un rischio 7 volte più alto di avere una stenosi coronarica emodinamicamente significativa. Osservazioni simili sono state riportate in molti lavori scientifici (192). Bots et al. hanno recentemente pubblicato su EHJ una Review su 34 studi riguardo alla correlazione tra l'IMT carotideo e l'ATS coronarica definita angiograficamente o mediante IVUS. La correlazione risultò statisticamente significativa e correlata ai risultati di precedenti studi autoptici. Un recente lavoro di Granér et al. con un'interessante valutazione angiografica quantitativa di tutte le porzioni dell'albero coronarico, dimostra una correlazione statisticamente significativa tra i valori di IMT medio e massimo e la severità della malattia aterosclerotica coronarica (p = 0.004 e 0.005, rispettivamente), l'estensione (p=0,022 e 0,016, rispettivamente) e il "burden" dell'ateroma (p=0,008), ma aggiunge che l'IMT carotideo è risultato correlato agli indici angiografici quantitativi per i segmenti medi e distali dei vasi coronarici ma non per quelli prossimali (189). Secondo Lekakis et al le informazioni ultrasonografiche deducibili dall'analisi contemporanea del distretto femorale e da quello del bulbo carotideo aggiungono informazioni qualitativamente importanti a quelle fornite dall'arteria carotide comune. L'autore ha dimostrato che la localizzazione coronarica della malattia arteriosa risulta correlata a parametri come il sesso maschile (p <0,0001), l'IMT - a livello dell'arteria carotide comune (p=0,15), a livello del bulbo carotideo (p=0.04) e a livello della arteria femorale comune (p=0,028) - all'età (p=0,2) e al diabete mellito (p=0,035); mentre soltanto l'IMT, valutabile all'arteria femorale comune, risulta un parametro indipendente nella predizione del Gensini score (p<0.0001) (193). Queste osservazioni lasciano ipotizzare l'esistenza di differenze territoriali nei letti vascolari arteriosi che riguarda la loro risposta ai fattori di rischio. L'inizio, la velocità di sviluppo e il fenotipo delle placche aterosclerotiche sembrerebbero relative alla specifica arteria considerata. Dalanger ha spiegato il precoce e frequente coinvolgimento carotideo facendo riferimento alla dinamica di flusso che caratterizza questo distretto, mentre altre arterie periferiche come quelle femorali ad esempio sviluppano lesioni aterosclerotiche molto più lentamente. Interessanti pecurialità di sviluppo esistono anche in riferimento al tipo specifico di lesione considerato: il distretto carotideo sembra caratterizzato dalla presenza di lesioni in fase iniziale, quello coronarico da placche ricche nella loro componente lipidica, il distretto femorale presenta un coinvolgimento aterosclerotico che tipicamente evolve rapidamente in un quadro più avanzato e dominato dalla presenza di placche fibrose (194).

Il gruppo di lavoro del Cardiovascular Health Study (CHS) ha valutato la relazione esistente tra malattia coronarica, sue manifestazioni cliniche, principali fattori di rischio per la malattia Aterosclerotica e IMT dell'ACC e dell'ACI confrontando i

dati ottenuti nei soggetti giovani con quelli attribuibili ad una popolazione di anziani (< e > di 65 anni). In 5.117 soggetti, l'IMT valutato a livello carotideo, indipendentemente dalla sede di analisi era maggiore in pazienti con evidenza di malattia coronarica rispetto ai controlli anche dopo correzione per genere (p<,001). Partendo dall'osservazione che l'IMT dell'ACI era maggiore rispetto a quello della carotide comune, le conclusioni dello studio sembrano volere affermare che, per caratteristiche specifiche del distretto anatomico, la carotide interna sia interessata dalla malattia aterosclerotica più precocemente rispetto ad ogni altro distretto (195). Kablak-Ziembicka et al. (196) hanno esposto i risultati di uno studio condotto su una popolazione di 588 soggetti con evidenza ultrasonografica di IMT dell'ACC correlando l'IMT al numero di vasi coronarici stenotici (p=0,001) e alla severità della stenosi stessa, proponendolo come indicatore altamente sensibile e specifico di ATS multifocale e di coinvolgimento coronarico avanzato. In particolare, l'analisi statistica ha mostrato una correlazione significativa tra l'aumento dell'IMT dell'ACC e la presenza di stenosi coronarica significativa (>50%). In altri termini l'IMT carotideo emerge come sensibile strumento nella selezione dei pazienti da sottoporre ad angiografia coronarica per predire la possibilità di malattia coronarica. È stato anche dimostrato inoltre che l'indagine ultrasonografica, nella predizione della malattia coronarica, migliora il potere diagnostico del test da sforzo: in caso di test dubbio il riscontro di IMT o ACP aumenta la probabilità di riscontrare alla CVG stenosi coronariche >50% (197).

b) *Indice di pressione caviglia-braccio (ABI)*

Tra le metodiche di più facile esecuzione va annoverato, come descritto in precedenza, l'indice pressorio caviglia-braccio o *A*nkle-brachial pressure index (ABI).

Nella pratica clinica quotidiana, la prevalenza di un indice pressorio caviglia-braccio ridotto è di circa il 25-30% tra pazienti selezionati per età o storia di diabete o fumo (198, 199). È interessante ricordare lo studio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) ha fornito dati inerenti l'associazione tra l'ABI ridotto e l'evidenza di un coinvolgimento coronarico e carotideo su oltre seimila pazienti appartenenti a comunità (178).

Essendo espressione del grado di coinvolgimento aterosclerotico, l'ABI risulta statisticamente associato a tutti i fattori di rischio dell'aterosclerosi, al loro numero, alla loro intensità e alla loro durata.

Numerosi lavori in letteratura correlano l'ABI ridotto alla presenza di aterosclerosi pluridistrettuale (200-202) hanno pubblicato interessanti lavori in maniera univoca hanno dimostrato l'importanza di un ridotto indice pressorio caviglia/braccio in quanto marker di ATS sia soprattutto coronarica che carotidea. Un interessante studio proposto da Poredos ha cercato di valutare contemporaneamente la relazione tra ABI, l'estensione dell'ATS coronarica, le lesioni aterosclerotiche periferiche e la prognosi di pazienti sottoposti angiografia coronarica elettiva. 165 pazienti consecutivi sono stati sottoposti a coronarografia, ad indagine ultrasonografia dei tronchi sovraortici e dell'asse femorale e a valutazione dell'ABI. I pazienti sono stati seguiti per circa 14 mesi. Tra i fattori di rischio per malattie cardiovascolari solo il fumo (p=0,025)

e il diabete (p=0,01) si sono rivelati correlati all'ABI dopo analisi di regressione multipla. L'ABI risultò correlato inversamente e indipendentemente alla presenza di IMT sia alla biforcazione carotidea (p=0,0002) sia a livella dell'arteria femorale comune (p=0,018). Un'importante relazione statistica è emersa invece con l'estensione della malattia coronarica, valutata in base al numero di arterie coronarie coinvolte (analisi di varianza, p=0,04), e allo score Gensini (p=0,01). Dalle analisi uni variate condotte sui dati del follow-up è emerso che un ABI <0,90 era predittore di eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiaca, infarto miocardico non fatale, angina instabile) e di procedure di rivascolarizzazione. In questo stesso lavoro, la frequenza cumulativa priva di eventi CV era pari al 90% per un ABI >0,90 e 73% per un ABI <0,90 (p=0,02).

Nell'analisi di regressione logistica, ABI <0,90 era un predittore indipendente per eventi CV anche dopo correzione per età, LDL colesterolo, IMT carotideo e femorale e score di Gensini. Ulteriori correzioni su fattori di confondimento (as esempio, terapia insulinica) indebolivano la relazione tra ABI ed eventi CV. Da osservazioni del genere è possibile dedurre che l'indice pressorio in esame ha il significato di valido marker aterosclerotico sia a livello coronarico, sia extracoronarico, riflettendo un processo patologico diffuso. La stretta relazione con altre forme di aterosclerosi periferica può essere messa in evidenza dal legame con altri indicatori di malattia quali l'IMT: esiste evidenza che in popolazioni più o meno ampie l'ABI e l'IMT si distribuiscono in maniera inversamente proporzionale (200).

Interessanti osservazioni sono state dedotte dall'ampia coorte dello studio ARIC in cui ben 15.792 soggetti con un'età media tra 45 e 64 sono stati seguiti per circa 6 anni. Anche le indagini su questa ampia coorte hanno correlato la riduzione dell'ABI a tutti i principali fattori di rischio per malattia aterosclerotica e alla presenza di aterosclerosi periferica. La presenza di più FR presenti nella popolazione si associava ad una diminuzione dell'ABI.

Manzano et al. (203), presentando i risultati interessanti dello studio VITAMIN, in cui l'ABI era stato misurato in una coorte costituita da 493 soggetti senza storia di malattia cardiovascolare, hanno notato che un soggetto per ogni 5 individui senza DM e 1 ogni 3 con DM aveva PAD asintomatica ma evidenziata dalla presenza di un ABI ridotto. Queste sono proporzioni elevate giustificate solo dal fatto che l'intera popolazione era costituita da soggetti ad alto rischio. Nello studio VITAMIN, tutt'ora in corso, il 7,3% dei partecipanti presentava un ABI >1,4 ed evidenza di rigidità arteriosa ovvero condizioni in cui pur gonfiando il bracciale pneumatico, il polso arterioso, a valle, continuava ad essere palpabile anche oltre livelli di insufflazione corrispondenti a valori pressori di 200 mmHg. Questo fenomeno attribuito alla rigidità arteriosa, conseguenza dell'aterosclerosi presente e delle calcificazioni parietali correlate, è certamente più frequente tra i soggetti diabetici. Recenti report suggeriscono che il RCVG di individui con evidenza strumentale di "arterial stiffness" è simile a quello di individui con ABI ridotto <0,9 (204, 205). Da queste osservazioni appare dunque chiaro che in ogni caso di alterato ABI (<0,9 o >1,4) o presenza di rigidità arteriosa i pazienti dovrebbero essere considerati come "ad alto rischio CV".

In uno studio più recente su 1.000 soggetti con un età superiore a 60 anni, senza storia di malattia cardiovascolare o diabete mellito, la prevalenza di un ridotto ABI era del 3,8%, con circa il 9% della popolazione identificato come ad "alto rischio" (206). Sulla base di interessanti statistiche come questa, differenti autori affermano che la misurazione dell'ABI dovrebbe essere inclusa tra le indagini di screening routinarie, in determinate categorie di pazienti, come suggerito anche dal Documento di Consenso della TASC II (116, 208). In più, viene aggiunto che la prevalenza di un ABI ridotto stia crescendo nella popolazione in generale, e questo ovviamente aumenta in toto il RCVG (206).

Il DM, il fumo, l'età sono i fattori di rischio più frequentemente correlati alla riduzione dell'ABI; in particolare i soggetti diabetici rappresentano una categoria di soggetti con elevata prevalenza di PAD anche asintomatica (207, 208). La probabilità di sviluppare aterosclerosi periferica dipende principalmente dall'età del paziente, dalla severità (209) e dalla durata del DM (210). Inoltre, in accordo con le linee guida del NCEP-ATP III (4) i soggetti non diabetici, ma con diagnosi di sindrome metabolica (SM) hanno una prevalenza maggiore (fino a 3 volte) di aterosclerosi periferica caratterizzata da un ABI ridotto rispetto ai soggetti non affetti da SM (211).

c) *Disfunzione endoteliale*

Nel 2005 Green in un lavoro pubblicato su J Appl Physiol dal titolo "Flow-mediated dilation does reflect nitric oxide-mediated endothelial function" ha fornito un esempio eloquente di quanto possa essere semplice ricavare informazioni sulla funzionalità del sistema arterioso a partire da una applicazione corretta dei principi di fisiologia vascolare, realizzando, al contempo, una complessa ed interessante integrazione di informazioni di ordine fisiopatologio e metodologico.

Esistono valide e numerose evidenze letterarie riguardo al ruolo che una compromessa FMD riveste in quanto "sentinella" di eventi aterogenetici (212- 215).

Il riscontro strumentale di disfunzione dell'endotelio rappresenta una spia di malattia cardiovascolare, un potenziale strumento per una migliore stratificazione del rischio (216-218) e un elemento d'ausilio nell'identificazione dei soggetti con lesioni stabili avanzate (213). Uno strumento del genere potrebbe concorrere a realizzare la strategia più corretta per ottimizzare i consigli sul trattamento e i fattori di rischio e per curare meglio la compromessa "vascular health".

Due importanti studi invasivi hanno dimostrato la relazione esistente tra disfunzione coronarica ed eventi CV (219, 220), mentre parecchi altri più recenti lavori hanno approfondito il legame tra disfunzione endoteliale periferica (a livello dell'arteria radiale) e l'insorgenza di eventi maggiori quali l'infarto del miocardio e gli accidenti cerebrovascolari.

Neunteufl et al. hanno dimostrato, in pazienti con angina pectoris (n=74), che i soggetti con lesioni che venivano sottoposti ad angiografia coronarica standard avevano una ridotta FMD. L'angiografia ha rivelato malattia coronarica con stenosi >30% in 44 pazienti e valori di FMD marcatamente ridotti rispetto al gruppo senza CAD (5,7 +/- 4.8 versus 12,6 +/- 6,7%, p<0,0001). Gli Autori hanno ulteriormente

indagato questa relazione dimostrando che la riduzione della FMD può essere considerata come un indice di estensione della malattia coronarica (es, interessamento monovasale, bivasale o trivasale). Osservazioni analoghe esistono in letteratura per ogni forma di Sindrome coronarica acuta (SCA). Una prova da addurre come conferma a queste osservazioni è stata fornita da Zhonghua et al. in un lavoro il cui obiettivo principale è stato quello di dimostrare che il trattamento antiossidante con Probucol aumentava la FMD a tre mesi in pazienti con SCA. Cheng et al hanno, invece, provato gli effetti pleiotropici delle statine anche in questo contesto, pervenendo alle stesse conclusioni.

Shroeder et al. (221) hanno esaminato consecutivamente 122 pazienti con sospetto clinico di CAD. Di questi pazienti, per 101 venne dimostrata angiograficamente la presenza di malattia aterosclerotica coronarica con estensione e severità variabili. La FMD a livello dell'arteria brachiale si rivelò significativamente migliore nel gruppo di pazienti senza CAD (valore medio FMD: 7,0 ± 3,5%) rispetto ai soggetti con evidenza angiografica di CAD (valore medio FMD: 3,8 ± 4,1%). La FMD ha mostrato una sensibilità del 71% e una specificità dell'81% nella predizione della malattia aterosclerotica coronarica. Queste indagini hanno permesso di stabilire come percentuale ottimale di cut-off per la valutazione della FMD, in termini di sensibilità e specificità nella predizione della CAD, un valore inferiore o uguale a 4,5%. Tali conclusioni suggeriscono che la FMD è un parametro di misurazione valido in pazienti con sospetto clinico di malattia coronarica prima ancora della valutazione angiografica, soprattutto se i risultati di uno o più tests di screening sono negativi. Come Kawano ricorda in un suo lavoro, la correlazione tra FMD ridotta e malattia coronarica fornisce un'interessante interpretazione alle forme di SCA con angiografia normale: la compromessa funzionalità endoteliale è l'espressione di quella "instabilità" che fa da scenario di fondo ad ogni forma di SCA.

ATEROSCLEROSI PRECLINICA E RISCHIO DI EVENTI CEREBRO E CARDIO-VASCOLARI

a) *Ispessimento medio-intimale e placca carotidea sintomatica*

Pazienti con evidenza obiettiva di aterosclerosi preclinica hanno un rischio di eventi cardiovascolari a breve e a lungo termine maggiore rispetto ai controlli di uguale età, sesso e razza e lo stesso rischio è superiore a quello determinato dall'analisi simultanea dei fattori di rischio presenti come, del resto, risulta ben evidente dalle conclusioni a cui sono pervenuti ampi ed importanti studi clinici ed epidemiologici negli ultimi anni (222-225). Un interessante lavoro pubblicato recentemente su JAMA mostra come su 68.236 pazienti appartenenti al Registro Reduction of Atherotrombosis for Continued Health (REACH) i tassi di mortalità CV, Ictus o IM sono risultati maggiori in soggetti con PAD rispetto a coloro che presentavano CAD (5,35% vs 4,52% rispettivamente); in particolare, le correzioni per età e sesso degli outcomes CV ad 1 anno tra i pazienti con malattia aterosclerotica accertata rivelavano percentuali di pazienti con exitus pari a 17,44% in caso di PAD (n=3246), 13,04% in caso di sola CAD (n= 28.867) mentre se sussistevano entrambe le condizioni tali percentuali aumentavano al 26,29% (n=1.132) (226).

Studi longitudinali a lungo termine condotti su pazienti ad alto rischio, ma asintomatici, dimostrano che il rischio di eventi cardiovascolari è maggiore in coloro che presentano, sin dall'inizio degli studi, evidenza ultrasonografica di aterosclerosi carotidea con valori di rischio relativo crescenti in relazione alla presenza di ispessimento medio intimale e di placca carotidea asintomatica (RR 9,0, 19,0 e 30,0 rispettivamente p=0,0001).

Uno studio finlandese pubblicato da Salonen et al. (225) ha analizzato una popolazione di 1.288 uomini correlando la morfologia parietale della carotide extracranica, valutata mediante ultrasonografia ad alta risoluzione, con il rischio di eventi coronarici acuti in un follow-up di circa due anni. Il rischio di infarto miocardico acuto (IMA) risultava aumentato di 3,29 volte (95% CI, 1,31-8,29; p=0,0074) in presenza di qualsiasi forma di alterazione morfologica a livello carotideo e, in dettaglio, in base ai singoli risultati ultrasonografici, il medesimo rischio, rispetto ai controlli, risultava pari a 2,17 volte (95% CI, 0,70-6,74; p=ns) in presenza di IMT, a 4,15volte (95% CI, 1,51-11,47; p <0,01) in presenza di placca carotidea non stenotica e pari a 6,71volte (95% CI, 1,33-33,91; p<0,01) in presenza di stenosi emodinamicamente significativa (>50%). Il gruppo di studio CHS (Cardiovascular Health Study) ha pubblicato analoghi risultati confermando il ruolo prognostico dell'IMT carotideo a lungo termine. Il lavoro pubblicato da O'Leary sul *New England Journal of Medecine* nel 1999 (228) ha messo in evidenza un graduale aumento del rischio relativo di IMA e Stroke

all'aumentare dell'IMT (p=0,001). Il RR di eventi CV maggiori, corretto per età e sesso, era pari a 3.87 (95% CI, 2,72-5,51) ponendo a confronto i quintili con minore e maggiore IMT rispettivamente. L'associazione tra eventi CV e IMT rimaneva significativa anche dopo correzione dei principali FR, mostrando incrementi progressivi del rischio per ogni quintile di IMT. I risultati furono gli stessi sia considerando gli endpoint separatamente sia in combinazione.

Risultati concordanti con quelli dei precedenti studi sono stati raggiunti dalle analisi condotte sulla coorte, molto più ampia, dello studio ARIC (93, 229). In questo ampio trial Chambless et al. hanno definito l'IMT come il valore medio ricavato da sei differenti siti a livello carotideo mediante indagine oltrasonografica B-mode in 4 differenti comunità americane (Forsyth County, North Carolina; Jackson, Mississippi; Minneapolis, Minnesota; and Washington County, Maryland) per un totale di 7.289 donne, 5.552 uomini con un'età media compresa tra 45 e 50 anni e liberi da interessamento aterosclerotico vascolare all'inizio dello studio. Dopo un follow-up variabile da 4 a 7 anni, gli autori hanno stabilito l'incidenza di malattia coronarica. Modelli di regressione a rischio proporzionale di Cox, corretti per età e razza, confrontando il gruppo con IMT <1 mm e quello con IMT 1 mm mostravano un tasso di rischio pari a 3,5-4,5 per le donne (95% CI) e 3,0-3,4 per gli uomini (95% CI). La forza dell'associazione risultò nettamente ridotta includendo i fattori di rischio principali anche se rimaneva elevata per valori maggiori di IMT. Fino a valori medi di 1 mm di IMT le donne avevano un rischio di eventi annuale corretto inferiore quello degli uomini mentre per valori superiori ad 1 mm il rischio aumentava. Le analisi condotte su questa popolazione hanno dimostrato un contemporaneo aumento del rischio di accidenti cerebrovascolari all'aumentare del IMT carotideo: 4,2- 4,9 per gli uomini (95% CI). È interessante notare che le stesse conclusioni sono state ottenute in uno studio contemporaneo, altrettanto ampio, ma a follow-up meno prolungato, il

TABELLA 16 - Eventi clinici registrati nelle indagini di follow up in 668 pazienti asintomatici ad alto rischio in relazione ai risultati ultrasonografici.

	Normale (n=212)	*IMT (n=162)*	*ACP (n=294)*	*p=*
Attacco Ischemico Transitorio	2	2,5	4	,1
Ictus	0,5	2,5	3	,05
Angina da sforzo o instabile	2	3	2	,9
Infarto miocardico acuto	3	5,5	11	,0005
Malattia arteriosa periferica	1,5	4	7	,005
Morte cardio o cerebrovascolare	0	2	3	,8
Totale eventi %	9,0	19,5	30,0	,0001
Pazienti senza alcun evento %	8,5	18,0	24,0	,0001

Rotterdam Study. 7.983 soggetti con un'età media di 55 anni sono stati seguiti per un periodo di circa 2,7 anni. I risultati, corretti per età e sesso, mostravano un aumento del rischio di infarto del miocardio e ictus al crescere dell'IMT a livello carotideo (ACC, ACI e biforcazione carotidea). L'odds ratio per ictus, ad ogni incremento della deviazione standard (0,163 mm), era di 1,41 (95% CI: 1,25-1,82). Per l'IMA venne calcolato un odds ratio di 1,43 (95% CI: 1,16-1,78). Escludendo i soggetti con precedenti eventi CV, gli odds ratios risultavano pari a 1,57 (95% CI: 1,27-1,94) per l'ictus e 1,51 (95% CI: 1,18-1,92) per l'IMA. Le correzioni per i fattori di rischio, attenuavano queste associazioni facendo diminuire gli odd ratio a 1,34 (95% CI: 1,08-1,67) e 1,25 (95% CI: 0,98-1,58), rispettivamente.

Il raggiungimento di risultati analoghi a quelli degli altri studi ma in un range temporale molto più stretto convalida ulteriormente il ruolo di marker precoci da malattia aterosclerotica attribuito a questi parametri.

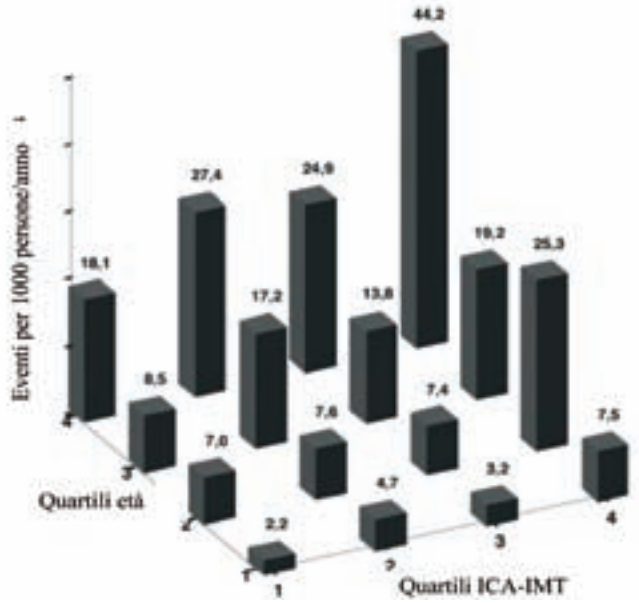
Anche nella nostra esperienza (230) in un follow-up di 5 anni di 668 soggetti asintomatici per malattia cardio e cerebrovascolare ma con un cluster di FR maggiori, la percentuale di eventi fatali e non fatali cerebro e cardiovascolari fu significativamente più elevata nei pazienti che all'esame basale presentavano IMT o placca ATS rispetto a quelli con carotidi normali.

Questo conferma ancora una volta che le lesioni carotidee asintomatiche sono predittive sia di eventi omodistrettuali, nel circolo cerebrale, sia eterodistrettuali (circolo coronarico e degli arti inferiori), rivelandosi così espressione di ATS pluridistrettuale. È interessante rilevare anche che in questo studio gli eventi erano associati in maniera indipendente a valori più elevati di PCR ad alta sensibilità e di fibrinogeno, a conferma del ruolo dell'infiammazione come trigger delle complicanze dell'aterosclerosi.

L'IMT è associato ad un rischio doppio di eventi CV (Infarto Miocardio Acuto o Stroke), la PCA ad un aumento del rischio di 4 volte, mentre la presenza di una stenosi emodinamicamente significativa fa aumentare il rischio di ben 6 volte se confrontato con quello di un individuo che non presenta coinvolgimento aterosclerotico vascolare periferico (8). La coesistenza di ispessimento medio-intimale a livello della carotide interna e a livello dell'arteria carotide comune aumenta la prevalenza di eventi cardiovascolari rispetto alla condizione in cui uno solo di questi vasi risulta coinvolto.

Lo studio ACSRS ha correlato la severità della stenosi carotidea e l'insorgenza di eventi cerebrovascolari proponendo così un nuovo approccio alla stratificazione del rischio (231). Dal punto di vista epidemiologico, acquisisce un significato ancora maggiore la metanalisi svolta da Lorenz, Markus et al., recentemente pubblicata su Circulation. Il lavoro ha convalidato il ruolo dell'IMT carotideo come forte predittore di eventi vascolari futuri con un rischio corretto di 1,26 per l'infarto del miocardio (95% CI, 1,21 to 1,30; considerando 1-σ di CCA IMT) e di 1,32 (95% CI, 1,27 to 1,38 considerando 1-σ di CCA IMT) per gli accidenti cerebrali (224) era di 44,2 per mille persone per anno. La ben codificata strategia di ricerca scelta ha consentito un'analisi dettagliata di otto ampi trial, degli specifici protocolli utilizzati e dei risultati ottenuti. Molti aspetti hanno diversificato i protocolli tra loro. La relazione esistente tra l'au-

FIGURA 13 - Endpoint combinato di infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare per anno in rapporto ai quintili di IMT e all'eta (224).



mento dell'IMT all'ACC e il rischio relativo di eventi cardiovascolari non si è rivelata strettamente lineare nel maggior numero delle popolazioni considerate. Queste osservazioni sono state formulate per la prima volta dai ricercatori dello studio ARIC: essi hanno notato una relazione significativa con il rischio di IMA (P=0,002 negli uomini, P=0,04 per le donne) e meno significativa per l'ictus (P=0,08 per gli uomini, P=0,06 per le donne). Per comprendere questa relazione occorre considerare lo stretto rapporto esistente con l'età: i soggetti più giovani con IMT aumentato hanno ragionevolmente un rischio assoluto di eventi inferiore ma un rischio relativo più elevato.

Oltretutto, gli individui con un maggior numero di fattori di rischio (includendo anche un alto IMT) sono sottoposti ad una più attenta sorveglianza medica e ad uno più stretto monitoraggio farmacologico che possono influire più sulla riduzione del rischio piuttosto che su quella dell'IMT presente. Gli eventi vascolari sono più rari nella popolazione dei giovani; questo aspetto rende l'IMT un elemento fortemente attraente come endpoint negli studi epidemiologici e clinici in pazienti di giovane età. Il carattere non lineare della relazione tra l'aumento dell'IMT all'ACC e il rischio relativo di eventi cardiovascolari ha implicazioni maggiori nella realizzazione dei protocolli di studio che prevedono l'analisi ultrasonografica della morfologia carotidea nei giovani poiché limita la trasferibilità dei risultati da altri campioni.

Recenti evidenze supportano il ruolo dell'IMT in quando indicatore di una prognosi peggiore sia in pazienti sottoposti ad intervento angioplastica percutanea periferica

che in pazienti con sindrome coronarica acuta (25). Sulla base dei risultati esposti, in considerazione della semplicità dell'esame e delle sue scarse implicazioni in termini di dispendio delle risorse economiche, potrebbe essere utile, per una migliore valutazione del danno d'organo e del rischio di cardiopatia ischemica o cerebrale, anche ai fini della scelta terapeutica, sottoporre a studio ecografico delle carotidi i soggetti ipertesi e con altri fattori di rischio maggiori (fumo, diabete, ipercolesterolemia) o in genere i pazienti con un cluster di fattori di rischio maggiori >2, ma con un rischio CV globale inferiore al 20% in 10 anni, secondo le carte del rischio del Progetto Cuore dell'ISS. In prevenzione secondaria, nei pazienti con cardiopatia ischemica noto, l'evidenza di ATS pluridistrettuale a porre questi pazienti nella categoria a rischio molto elevato, con target di C-LDL <70 mg% (4).

b) *Indice di pressione caviglia-braccio (ABI)*

L'ABI è espressione indiretta di un coinvolgimento ATS periferico che sulla base di importanti evidenze scientifiche può essere considerato un predittore indipendente di eventi maggiori e complicanze cardiovascolari nei follow-up a lungo termine.

Nello studio di Edimburgo, in una coorte di 1.592 uomini con età media compresa tra 55 e 74 anni il rischio di eventi coronarici risultava correlato alla riduzione dell'ABI (1,4% in soggetti con ABI >1,1 rispetto a 3,8% in soggetti con ABI minore di 0,7) (232). Nel sottogruppo di soggetti con arteriopatia periferica dello Studio CAPRIE, Dormandy et al. hanno dimostrato che per ogni riduzione dell'ABI di 0,1 vi è un incruento del rischio di morte o eventi cardiovascolari di 10,2% (p=0,041).

Infine, nella sottoanalisi dello studio HOPE, l'ABI risultò essere un forte predittore di morbilità e mortalità anche in pazienti asintomatici per PAD (232).

Lo studio getABI condotto su 6880 soggetti con età media di 72, seguiti per cinque anni, ha mostrato, ad un anno, un rischio aumentato di 2,5 volte (95% CI: 1,3-4,9) di mortalità per cause CV in soggetti con ABI ridotto. Alla fine del follow-up l'incidenza di mortalità per tutte le cause era 24,1% nei pazienti con Arteriopatia Obliterante Periferica (AOP) sintomatica, del 19,2% nei pazienti con AOP asintomatica e del 9,5% dei pazienti senza AOP (233).

Da queste considerazioni è facile dedurre che la riduzione dell'ABI oltre che importante indicatore di aterosclerosi preclinica è sinonimo di alto rischio cardiovascolare e indica la necessità di intraprendere trattamenti di prevenzione più aggressivi (234). La AHA, che riconosce il potere predittivo dell'ABI riguardo gli accidenti CV, ne raccomanda la valutazione in tutti i soggetti con più di 80 anni di età, in pazienti tra i 50 e i 69 anni solo se diabetici o fumatori mentre per le età ancora inferiori (<50 anni) se coesistono DM e altri FR in aggiunta ai soggetti con segni e sintomi suggestivi di PAD (10). La American Diabetes Association, suggerisce la misurazione dell'ABI in tutti i pazienti diabetici con più di 50 anni di età, nei soggetti con meno di 50 anni solo se coesistono altri FR oppure che hanno una storia di DM da almeno 10 anni (15). La TASC II, invece, raccomanda la misurazione dell'ABI a soggetti con riscontro anamnestico o clinico di PAD, a soggetti ad alto rischio (età compresa tra 50 e 69 anni o superiore ai 70 anni, presenza di DM e/o abitudine al fumo), e ai pa-

zienti che, secondo lo score di Framingham hanno un rischio di eventi CV a 10 anni compreso tra 10 e 20% (116, 208). Weatherley, Nelson et al. tra gli ultra sessantenni, hanno notato che 1 su 10 con rischio intermedio, in accordo ai criteri NCEP-ATP III, e 1 su 11 secondo il progetto SCORE presentavano un ABI patologico. Per correttezza scientifica non avrebbero considerato i soggetti con più di 70 anni a rischio intermedio e gli ultra sessantenni se fumatori o con alterata concentrazione di glucosio a digiuno (208). Secondo Weatherley, Nelson et al. la popolazione che trae maggiore beneficio dal testing dell'ABI comprende i pazienti con RCVG intermedio (10%-20% secondo lo score di Framingham, o 3%-4% secondo le correzioni al calcolo del punteggio individuale applicate nel progetto SCORE, perché proprio in questa categoria, un risultato patologico modificherà la categoria di appartenenza spostandoli verso una probabilità di sviluppare eventi certamente maggiore con le conseguenze di ordine terapeutico che ne possono derivare (correzione dei FR, terapia antiaggregante piastrinica, somministrazione di statine).

Murabito et al. analizzando i dati del Framingham, hanno dimostrato che la prevalenza di CHD rimane correlata ad un ABI ridotto anche dopo correzione dei principali FR per aterosclerosi indicando che questo indice possiede un valore aggiuntivo (235). Per esempio, un fumatore maschio di 55 anni in trattamento con farmaci antipertensivi con un colesterolo HDL di 38,5 mg/dL ha un rischio del 20% di sviluppare infarto miocardico nei 10 anni futuri dalla valutazione di rischio convenzionale. Se il suo ABI è <0,90 la sua probabilità post-test di sale a 42%. Queste informazioni contribuiranno certamente ad informare il clinico che il paziente è ad un rischio molto più elevato di quello dedotto dalle valutazioni di rischio standard con le conseguenze diagnostiche e terapeutiche che possono derivarne. Lo studio ARIC, ancora una volta, offre spunto ad interessanti riflessioni che riguardano le differenze razziali presenti nei tassi di prevalenza degli eventi cardiovascolari. Il rischio di eventi risultava particolarmente elevato tra gli uomini africani con un ABI ≤0.9, per i quali esso risultava pari a 4,9 (95% CI 2,8-8,5).

L'importanza di queste osservazioni, ancora una volta viene confermata dalla constatazione che gli uomini africani hanno una prevalenza di PAD sostanzialmente più elevata così come un valore medio di ABI borderline. Lo studio ARIC ha messo in evidenza anche significative differenze in relazione al genere dei soggetti e valide per tutte la popolazioni. L'ABI, in tutta l'ampia casistica, cresceva secondo una scala logaritmica in associazione con il rischio di CHD. Questo suggerisce che l'aumento del rischio cresce in modo esponenziale per valori di ABI <1 ma che continua a declinare anche per valori >1. Questi dati sono in contrasto con dati precedentemente pubblicati che dimostravano una specifica distribuzione "ad U" del rischio. Interessanti differenze sono emerse riguardo alla casistica delle donne nella popolazione: il rischio di CHD si riduceva per i maggiori decrementi dell'ABI solo nella donne americane. Questi dati non trovano conferme valide in letteratura pertanto, a proposito, nuovi studi saranno necessari per giungere a conclusioni definitive. I dati dello studio ARIC e di altri lavori suggeriscono che il rischio medio di eventi CV aumenta con la riduzione dell'ABI come una funzione continua, ma non lineare.

c) *Disfunzione endoteliale*

La riduzione della FMD sembra essere correlata ad un incremento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori sebbene è corretto affermare che si tratta di considerazioni abbastanza recenti che non godono di tutte le conferme letterarie riportate per gli altri indicatori di ATS preclinica.

Perticone et al. hanno esaminato la disfunzione endoteliale in risposta alla somministrazione di Acetilcolina intrarteriosa in una popolazione di 225 soggetti con recente diagnosi di ipertensione arteriosa (236). I risultati portarono a conclusioni facilmente intuibili alla luce delle considerazioni fate finora: la riduzione della FMD correlava con un rischio doppio di eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio, angina instabile, morta cardiaca improvvisa, necessità di rivascolarizzazione) a lungo termine. Con il passare del tempo, si è accresciuto il numero degli studi condotti con l'obiettivo prioritario di indagare il ruolo prognostico della FMD e correlarla alla severità della malattia aterosclerotica (237, 238).

Oggi molti lavori confermano un aumento del rischio a breve (239) e a lungo termine associato alla progressiva compromissione della FMD. Un interessante follow-up condotto da Gokce, in pazienti sottoposti a chirurgia vascolare, ha messo in evidenza un aumento del rischio di eventi a breve termine in relazione alla riduzione della FMD ma ha cercato inoltre, di indagare il significato che la un'indagine del genere può avere in riferimento all'approccio al paziente con malattia aterosclerotica. Gli autori non hanno osservato una relazione ben precisa sia tra gli eventi e la vasodilatazione nitroglicerina-dipendente sia tra gli eventi e l'entità dell'iperemia reattiva.

Il valore predittivo della ridotta FMD era, inoltre, indipendente dalla misura vascolare (calibro). Partendo da tali importanti presupposti gli autori hanno concluso che questi stessi fenomeni non potevano essere spiegati da una alterata risposta vasodilatante delle fibrocellule muscolari lisce o da un maggiore diametro vascolare in pazienti con anamnesi positiva per eventi. Gli indicatori strumentali di disfunzione endoteliale emergono in questi anni come validi strumenti nella stratificazione del rischio in pazienti con anamnesi negativa per eventi.

d) *Tomografia assiale computerizzata cardiaca*

La tomografia computerizzata dedicata allo studio del circolo coronarico, sia come tomografia computerizzata spirale multistrato (multidetector row CT o MDCT) sia come tomografia ad emissione di elettroni (electron beam tomography o EBT) offre la possibilità di indagare il circolo coronarico anche senza impiego del mezzo di contrasto (MDC) consentendo lo studio della morfologia vascolare oltre che l'individuazione e la quantizzazione di calcificazioni parietali.

La presenza di calcio correla sia con la presenza sia con la quantità di lesioni aterosclerotiche. Studi prospettici hanno dimostrato un elevato valore predittivo riguardo l'insorgenza di eventi coronarici e la mortalità. Molti ricercatori concordano nell'affermare che la visualizzazione tomografica del calcio coronarico potrebbe essere utile nei pazienti con un rischio CV intermedio secondo le stime fornite dai tradizionali sistemi di calcolo.

Inoltre, recenti studi hanno mostrato che dopo iniezione del mezzo di contrasto e usando protocolli di scanning ad alta risoluzione, la visualizzazione delle placche non calcifiche è altrettanto possibile. Tuttavia, i dati sull'accuratezza della rappresentazione anatomica, sulla quantizzazione volumetrica e sulla specifica caratterizzazione della lesione appaiono ancora oggi limitati e il significato prognostico della presenza di lesioni non calcifiche è ancora poco noto.

Il calcium score fornisce una stima accurata della malattia aterosclerotica ed è oggi considerato un potente predittore di eventi cardiaci maggiori in pazienti asintomatici (per infarto acuto del miocardio, angina instabile, morte cardiaca improvvisa, necessità di rivascolarizzazione). I pazienti con un ridotto, o del tutto assente calcium score hanno una ridotta probabilità di manifestare eventi clinici rispetto a quelli con score maggiore. Secondo linee di consenso generali, l'estensione delle lesioni aterosclerotiche può essere considerata minima (score da 0 a 10), intermedia (calcium score da 11 a 100), moderata (score da 101 a 400) o severa (score superiore a 400).

Uno score superiore a 1.000 è associato ad un rischio annuo di eventi CV del 25% (che indica l'assoluta necessità di potenziare il trattamento medico in questi pazienti). Queste percentuali, in realtà, dovrebbero essere corrette in relazione all'età e al sesso, sulla base di percentili riportati per la popolazione generale poiché un calcium score di 45 in un uomo di 45 anni (che indica un rischio moderato essendo oltre il 95°percentile per quell'età) non ha lo stesso significato di uno score pari a 45 in un uomo di 75 anni (al di sotto del 10° percentile) (241, 242).

Un recente lavoro confronta direttamente il rischio per eventi CV dedotto dai risultati della tomografia ad emissione di elettroni con la stima che di esso viene fornita da algoritmi di calcolo tradizionali quali gli score di Framingham e PROCAM. 156 pazienti con infarto acuto del miocardio sono stati sottoposti a tomografia entro 4 settimane dall'evento. È stata evidenziata presenza di aterosclerosi severa (Agatston >400) nel 40% confermando così che la determinazione dei percentili di distribuzione relativa all'età risultava superiore alle stime realizzate con i tradizionali protocolli di calcolo del rischio (>90° percentile nel 42% dei patienti mentre il rischio Framingham era >20% nel 32% dei pazienti e il rischio PROCAM era >20% soltanto nel 28%) (243).

Che i protocolli di calcolo sottostimino il rischio effettivo a lungo termine oggi emerge da numerosi evidenze in letteratura e le maggiori conferme derivano dalla constatazione che le innovazioni tecnico-scientifiche ci hanno consentito di incrementare notevolmente, in pochi anni, la sensibilità a la specificità delle tecniche diagnostiche. L'imaging fornisce una rappresentazione diretta ed immediata della struttura vascolare che prescinde da ogni deduzione o previsione elaborata indirettamente a partire da altre considerazioni. Nasir et al hanno dimostrato che la determinazione del calcium score coronarico mediante tomografia forniva un significato aggiuntivo alla stratificazione del rischio cardiovascolare globale rispetto alle linee guida NCEP in uomini asintomatici ma con evidenza di una severa aterosclerosi coronarica. Altri lavori condotti con le medesime finalità hanno dimostrato che esistono importanti differenze razziali a proposito.

IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON ATEROSCLEROSI PRECLINICA: AL DI LÀ DELLA CARTA DEL PROGETTO CUORE

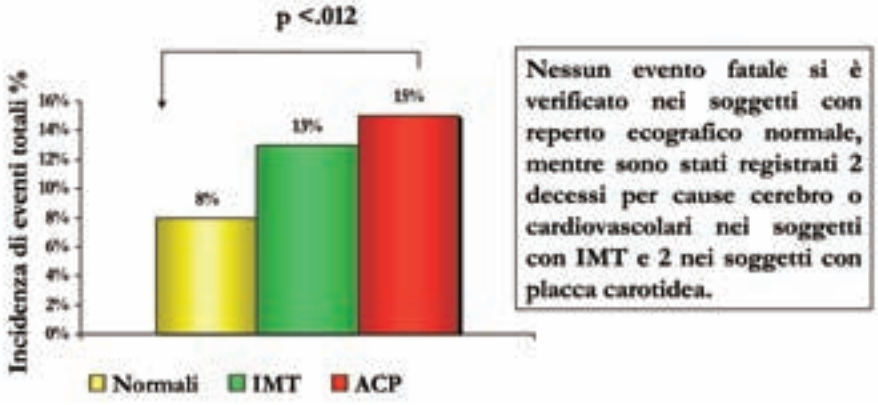
Strategie terapeutiche effettive sono basate su cambiamenti nello stile di vita e un ragionato approccio farmacologico. I soggetti con almeno 2-3 FR, i quali secondo il Progetto Cuore possono avere, se non diabetici e non anziani, un rischio intermedio, in realtà se coesistono segni strumentali di aterosclerosi preclinica si collocano ad un livello di rischio molto più elevato, come da noi dimostrato recentemente (244). Infatti, abbiamo dimostrato in 454 soggetti asintomatici (215 M e 239 F, età media 57±10 anni) con IMT e/o PCA un rischio di eventi cardiovascolari a dieci anni del 26% e del 30 % rispettivamente, evidenziando come attualmente una percentuale di pazienti considerati a rischio intermedio di eventi in realtà presenti un rischio cardiovascolare più elevato.

Il dato più interessante da osservare è stato il riscontro di una forte associazione tra presenza di aterosclerosi carotidea (IMT o PCA) e incidenza di eventi durante il follow-up (OR 2,7, 95% IC 1,4-5,1, p<,0024) nei soggetti con RCVG basale >20%.

Le implicazioni di ordine clinico-pratico sono davvero importanti: tali pazienti necessitano di raggiungere un target di LDL-C di 100 mg/dl e nella maggior parte dei casi per raggiungere tale target non basta la sola dieta ma è necessaria la somministrazione di una statina che, tuttavia, non rientra ancora fra le modalità di prescrizione a carico del SSN prevista dalla nota 13. L'inserimento nelle attuali carte del "Progetto Cuore" della valutazione dello spessore medio-intimale carotideo potrebbe fornire informazioni aggiuntive per una più corretta determinazione del rischio cardiovascolare e per una prevenzione farmacologica più aggressiva in grado di ridurre gli eventi cerebro- e cardiovascolari (244).

Tali soggetti necessitano di una strategia di prevenzione più aggressiva e di misure farmacologiche anche se in tal senso il consenso non è ancora unanime. Una delle prime strategie da sviluppare è la correzione dei fattori di rischio: l'abolizione dell'abitudine al fumo, la dieta alimentare (ridurre l'assunzione di zuccheri semplici, l'assunzione di alcool, di proteine animali, di sale e di colesterolo, prediligendo gli acidi grassi insaturi), il controllo del peso corporeo, l'attività fisica regolare, il trattamento dell'ipertensione, delle dislipidemie e dei valori glicemici. Qualora il RCVGA sia superiore al 20% osservazioni ricavate da ampi studi prospettici consigliano il trattamento farmacologico delle forme anche lievi di ipercolesterolemia. Lo studio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ha dimostrato che la correzione dei fattori di rischio multipli riduce il rischio CV in uomini ad "alto rischio" e tali effetti riguardano i soggetti con placche carotidee e, in particolare, i soggetti con placche

FIGURA 14 - Incidenza di eventi cerebro- e cardiovascolari in una popolazione con RCVG a 10 anni di tipo intermedio secondo le Carte del Progetto Cuore, in un follow-up di 5 anni, considerando la presenza aggiuntiva di IMT o placca carotidea asintomatica. Le percentuali di eventi ottenuti a 5 anni si possono moltiplicare x 2 per ottenere il rischio reale a 10 anni (244).



ecolucenti. Le statine presentano azioni molteplici che vanno oltre il semplice controllo lipidico: rallentano la progressione della lesioni aterosclerotiche e stabilizzano la placca ateromasica grazie alla loro potenziale azione antinfiammatoria. Pertanto, il target di C-LDL in questi pazienti dovrebbe essere di <100 mg/dl come recentemente suggerito dalla TASC II per i pazienti con AOP asintomatica e ABI <0,90 (184).

Specifici target per il colesterolo-LDL, per ogni categoria di rischio, sono stati raccomandati dalle Linee Guida NCEP-ATP III insieme alle indicazioni ad instaurare una terapia. Per quanto riguarda le HDL-C il valore desiderabile dovrebbe essere >40 mg/dl per gli uomini e >50 mg/dl per le donne, per i trigliceridi <150 mg/dl. Le modificazioni dello stile di vita comportano un aumento del 10-20% dei livelli plasmatici delle HDL-C ed una riduzione dei trigliceridi. Nelle ipertrigliceridemie elevate >500 mg/dl, l'intervento farrmacologico è necessario. Un buon controllo pressorio può essere ottenuto con Sartanici, ACE inibitori e beta-bloccanti; i farmaci antiadrenergici, in particolare, hanno effetti cardioprotettivi, effetti metabolici in quanto riducono le richieste tissutali di ossigeno e possiedono anche importanza prognostica come è dimostrato dalla riduzione dei tassi di mortalità. I pazienti ipertesi ad alto rischio dovrebbero mirare a raggiungere una pressione arteriosa <130/80 mmHg, mentre valori <140/90 mmHg sono accettabili per l'ipertensione non complicata.

CONCLUSIONI

Pur riconoscendo l'importanza delle carte del rischio, l'introduzione di questi nuovi parametri di valutazione della malattia aterosclerotica "preclinica" ha permesso di aggiungere un nuovo e cospicuo gruppo di informazioni così qualitativamente importanti da non poter essere trascurate nell'approccio al paziente e soprattutto nella stratificazione del rischio cardiovascolare globale.

L'interesse di molti ricercatori oggi è rivolto alla ricerca di una valida dimostrazione del legame che esiste tra aterosclerosi carotidea o periferica e malattia coronarica. Se la malattia aterosclerotica è una flogosi sistemica, allora non esiste ragione alcuna perchè essa debba privilegiare una sede piuttosto che un'altra eccetto che per una ancora inspiegata diversa suscettibilità territoriale allo sviluppo della malattia. Pazienti esposti ai tradizionali fattori di rischio ma senza eventi precedenti manifestano malattia aterosclerotica sia a livello coronarico sia a livello periferico. Confrontando i risultati angiografici di pazienti selezionati con le misurazioni dei principali indicatori di aterosclerosi preclinica si osserva che le riduzioni dell'ABI ($p < 0{,}001$), della FMD ($p < 0{,}001$) e l'IMT ($p < 0{,}001$) correlano con l'estensione e la severità della coronaropatia ovvero con il numero di vasi coinvolti e con la percentuale di stenosi.

Pertanto, i soggetti che presentano positività di uno dei marker strumentali di ATS preclinica dovrebbero essere valutati con metodi non invasivi per la probabilità di avere una malattia coronarica (test da sforzo o ecostress o scintigrafia miocardica o TAC coronarica multislice) e, in ogni caso, ricevere un trattamento di tutti i fattori di rischio presenti rispettando i target terapeutici di C-LDL illustrati in precedenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Burden of Disease (GBD) 2001 Estimates Mortality, incidence, prevalence, YLL, YLD and DALYs by sex, cause and region, estimates for 2001 as reported in the World Health Report 2002. Disponibile su: www.who.int/healthinfo/statistics/bodgbd2001/en/print.html.
2. Mathers CD, Bernard C, Iburg K, Inoue M, Ma Fat D, Shibuya K, Stein C, Tomijima, N (2003). The Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. Geneva, World Health Organization (GPE Discussion Paper No. 54). Disponibile su: http://www.who.int/evidence.
3. Reimer WS, Simoons ML, Boersma E, Gitt AK. Cardiovascular Diseases in Europe Euro Heart Survey 2006 European Society of Cardiology.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. NCEP Report Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines Circulation. 2004; 110: 227-239.
5. Graham I, Chairperson, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte Op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL. Other experts who contributed to parts of the guidelines: Edmond Walma,Tony Fitzgerald, Marie Therese Cooney, Alexandra Dudina - Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology andOther Societies on Cardiovascular Disease Prevention in ClinicalPractice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts)- Fourth joint european societies'task force on. September 2007.
6. Hirsch AT, Murphy TP, Lovell MB, Twillman G, Treat-Jacobson D, Harwood EM, Mohler ER III et al. For the Peripheral Arterial Disease Coalition Gaps in Public Knowledge of peripheral Arterial Disease. The First National PAD Public Awareness Survey Circulation 2007; 116.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA 2003: 289: 2560-2571.
8. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HAJ, Zanchetti A. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2007; 25: 1105-87.
9. Fonte Hu G, Tuomilehto J, Borodulin K, Jousilahti P. The joint associations of occupational, commuting, and leisure-time physical activity, and the Framingham risk score on the 10-year risk of coronary heart disease. Eur Heart J 2007; 28: 492-498.
10. Novo S., Liquori M., Sanguigni V., Putignano E., Barbagallo Sangiorgi G., Strano A. I fattori di rischio dell'Aterosclerosi. In: La Cardiologia tra i banchi di Scuola, Coordinatore MD Guai Milano, ed. Società Italiana di Cardiologia, Roma 2002: 24-33.
11. Blumenthal JA, Williams RB, Jr, Kong Y, Schanberg SM, Thompson LW. Type A behavior pattern and coronary atherosclerosis Circulation 1978; 58; 634-639.
12. Rosvall M, Ostergren PO, Hedblad B, Isacsson SO, Janzon L, Berglund G Work-related psychosocial factors and carotid atherosclerosis. Int J Epidemiol 2002 Dec; 31(6): 1169-78.
13. Wannamethee SG, Shaper AG. Type of alcoholic Drink and risk of major coronary heart disease events and all cause mortality. Am J Public Health 1999; 89: 685-690.

14. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. BMJ 1994; 309:.911-8.
15. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: Meta-analysis of effects of lipids and haemostatic factors. BMJ 1999; 139: 1523-28.
16. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE et al. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in person with oldder-onset diabetes mellitus. JAMA 1999; 282: 239-46.
17. Milosević M, Mustajbegović J, Abdović S, Sulentić P, Pucarin-Cvetković J. Relationship of regional alcohol drinking habit and cardiovascular risk factors in Croatia. Acta Med Croatica 2007; 61(3): 275-9. Croatian.
18. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and its greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesion. J Clin Invest 1997; 100: 2680-90.
19. Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ, Mitchel YB, Pedersen TR, Kjekshus J, Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care 2004; 27: 1735-40.
20. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. JAMA 2002; 288: 2709-16.
21. Hassinen M, Komulainen P, Lakka TA, Väisänen SB, Haapala I, Gylling H, Alen M, Schmidt-Trucksäss A, Nissinen A, Rauramaa R. Metabolic syndrome and the progression of carotid intima-media thickness in elderly women. Arch Intern Med 2006; 27, 166(4): 444-9.
22. Novo G., Corrado E., Muratori I, Tantillo R., Bellia A., Galluzzo A, Vitale G., Novo S. Marker of inflammation and prevalence of vascular disease in patients with metabolic syndrome. Int Angiol 2007; 26: 312-317.
23. Novo G, Corrado E, Muratori I, Novo S. Markers of inflammation and prevalence of vascular disease in patients with metabolic syndrome. Int Angiol 2005. Suppl n. 3.
24. Corrado E, Rizzo M, Muratori I, Coppola G, Novo S. Older age and markers of inflammation are strong predictors of clinical events in women with asymptomatic carotid lesions.Menopause 2007 Oct 2.
25. Corrado E, Novo S. High sensitivity of C-reactive protein in primary prevention. G Ital Cardiol (Rome) 2007; 8(6): 327-34. Review. Italian.
26. Romano G, Corrado E, Muratori I, Novo G, Andolina G, Cospite V, Evola S, Ciaramitaro GF, Di Vincenzo A, Farinella M, Rotolo A, Assennato P, Hoffmann E, Novo S. Carotid and peripheral atherosclerosis in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention and outcome associated with multifocal atherosclerosis. Int Angiol 2006; 25(4): 389-94.
27. Corrado E, Novo S. Role of inflammation and infection in vascular disease. Acta Chir Belg 2005; 105(6): 567-79. Review.
28. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. J Am Coll Cardiol. 2007 Sep 18; 50(12): 1115-22. Epub 2007 Sep 4. Review.
29. Abraham J, Campbell CY, Cheema A, Gluckman TJ, Blumenthal RS, Danyi P. C-reactive protein in cardiovascular risk assessment: a review of the evidence. J Cardiometab Syndr 2007 Spring; 2(2): 119-23. Review.
30. Gabay C et al. N Engl J Med 1999; 340: 448-54.
31. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and Public Health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499-511.
32. Abrignani MG, Novo G, Di Girolamo A, et al. Increased plasma levels of fibrinogen in acute and chronic ischemic coronary syndromes. Cardiologia 1999; 44: 1047-52.
33. Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA 2005; 294: 1799-809.

34. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1368-77.
35. Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Il protocollo dello studio GISSI-Prevenzione. Studio di intervento preventivo sulle componenti aterosclerotica e trombotica del rischio post-infarto. G.Ital.Cardiol 1993; 23: 1053-61.
36. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. Diab Vasc Dis Res. 2007 Jun; 4(2): 143-50. Review.
37. Herzlich BC. Plasma homocysteine, folate, vitamin B6 and coronary artery disease risk. J Am Coll Nutr 1996; 15: 109-10.
38. Superko HR. New aspects of risk factors for the development of atherosclerosis, including small low-density lipoprotein, homocysteine, and lipoprotein (a). Curr Opin Cardiol 1995; 10: 347-54
39. Hankey GJ, Eikelboom JW, . Homocysteine and vascular disease. Lancet 1999; 354: 407-13.
40. McQiullan BM, Beilby JP, Nidorf M et al. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylentetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound disease assessment study. Circulation 1999; 99: 2383-8.
41. Chao C-L, Tsai H-H, Lee C-M et al. The graded effect hyperhomocysteinemia on the severity and extend of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis 1999; 147: 379-80.
42. Boushey CI, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascu1ar disease. Probable benefits of increasing fo1ic acid intakes. JAMA 1995; 274: 1049-57.
43. Mudd SH. Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Am J Hum Genet 1985; 37: 1-31.
44. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor far venous thromboembolic disease. Arch Intern Med 1998; 158: 2101-6.
45. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, et al. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography mass. J Clin Invest 1988; 81: 466-74.
46. Brattstrom L, Israelsson B, Lindgarde F, et al. Higher total plasma homocysteine in vitamin B 12 deficiency than in heterozygosity far homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Metabolism 1988; 37: 175-8.
47. Wilcken DE, Gupta VI, Reddy SO. Accumulation of sulphur-containing amino acids including cysteine-homocysteine in patients on maintenance haemodialysis. Clin Sci 1980; 58: 427-30.
48. Amadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, et al. The effect of reduced glomeru1ar fi1tration rate on plasma total homocysteine concentration. Scand J Clin Lab Invest 1996; 56: 41-6.
49. Eichinger S, Stumpflen A, Hirschl M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. Thromb Haemost 1998; 80: 566-9.
50. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C attivation by the trombogenic agent homocysteine. J Clin Invest 1991; 88: 1906-14.
51. Fryere RH, Wilson BD, Gubler DB et al. Homocisteyne, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. Arterioscler Thromb 1993; 13: 1327-33.
52. Durand P, Lussier-Cacan S, Blanche D. Acute methionine load induced hyperhomocisteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane byosinthesis and macrophage derived tissue actor activity in rats. FASEB J 1997; 11: 1157-68.
53. Fujino T, Katou J, Fujita M, Ohta T, Harada T, Hasebe N, Kikuchi K. Relationship between serum lipoprotein(a) level and thrombin generation to the circadian variation in onset of acute myocardial infarction. Atherosclerosis. 2001 Mar; 155(1): 171-8.
54. Novo S, Caruso R, Mansueto P, Tantillo R, Vitale G, La Russa C, Corriere G, Mocciaro C, Sammartino R, Evola S, Putignano E, Mansueto S. Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, reactive C protein and cerebrovascular diseases. Minerva Cardioangiol. 1999; 47: 638-9.
55. Fazio G, Sutera L, Zito R, Cascio C, Briguglia D, Taormina S, Giammanco A, Assennato P, Novo S.Rupture of the atherosclerotic plaque: is Chlamydia pneumoniae a possible agent? G Ital Cardiol (Rome). 2006 Dec; 7(12): 809-14.
56. Monno R, Di Biase M, Costi A, de Nicolò T, Correale M, Bolognese P, Losacco G. Chlamydia pneumoniae, atherosclerosis, and coronary disease. Ital Heart J Suppl. 2003 May; 4(5): 383-97.
57. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Kundsin R, Shih J. Baseline IgG antibody titers to Chlamydia

pneumoniae, Helicobacter pylori, herpes simplex virus, and cytomegalovirus and the risk for cardiovascular disease in women. Ann Intern Med 1999; 131: 573-7.
58. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, Rogers WJ, Crouse JR, Borrowdale SL, Schron E, Knirsch C; ACES Investigators.Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. N Engl J Med 2005 Apr 21; 352(16): 1637-45.
59. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. Circulation 1991; 83: 357- 63.
60. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al.; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
61. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study Circulation 2002; 105: 310-315.
62. Giampaoli S, Vanuzzo D. Il Progetto CUORE – Studi Longitudinali. In: Atlante italiano delle malattie cardiovascolari, II Edizione 2004. Italian Heart Journal 2004; 5(Suppl. 3): 94S-101S.
63. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, Ferrario M, Panico S, Pilotto L, Vanuzzo D e il Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. La carta del rischio cardiovascolare globale. Italian Heart Journal 2004; 5(3): 177-85.
64. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-47.
65. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 1999; 100: 1481-92.
66. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Baker G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. On behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Hear J 2003; 24: 987-1003.
67. Giampaoli S, Palmieri L, Cesana G, Ferrario M, Panico S, Pilotto L, Vannuzzo D- a nome del Gruppo di ricerca del Progetto CUORE - Studi longitudinali. Valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: la carta del Progetto Cuore. Not Ist Super Sanità. 2005; 18(5): iii-iv.
68. Giampaoli S, Vanuzzo D. Il Progetto CUORE – Studi Longitudinali. In: Atlante italiano delle malattie cardiovascolari, II Edizione 2004. Italian Heart Journal 2004; 5(Suppl.3): 94S-101S.
69. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, Ferrario M, Panico S, Pilotto L, Vanuzzo D e il Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. La carta del rischio cardiovascolare globale. Italian Heart Journal 2004; 5(3): 177-85.
70. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999; 340: 115-26.
71. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. Trattato di medicina cardiovascolare. Settima edizione (2007). Ed. Masson Italia.
72. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA et al. Hurst. Il Cuore. Decima edizione. Mc Graw- Hill.
73. Di Noia D, d'Alessandro A, D'Ambrosio V, Di Cillo O, Guglielmi R. Endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness: marker of early atherosclerosis. It. J. Practice Cardiol 2004; 4: 35-41.
74. Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements. A review. Stroke 1997; 28: 665-71.
75. Bots ML, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Left, right, near or far wall common carotid intima-media thickness measurements: association with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis. J Clin Epidem 1997; 50: 801-7.
76. Masawa N, Glagov S, Zarins CK. Quantitative morphologic study of intima thickening at the human carotid bifurcation. I: axial and circumferential distribution of maximum intima thickening in asymptomatic uncomplicated plaque. Atherosclerosis 1994; 107: 137-46.
77. Verma S., Anderson TJ. Fundamental of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation 2002; 105: 546-9.
78. Gates PC, Elastic M, Algra A, Barnett HJM, Gunton RW. Identifying Patients With Symptomatic Carotid Artery Disease at High and Low Risk of Severe Myocardial Infarction and Cardiac Death for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomise Trial Group. Stroke 2002; 33: 2413-6.

79. Pasanisi F, Lusiani L Percorso diagnostico dei pazienti ipertesi. Eco-Doppler dei vasi arteriosi. Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 5): 45-8.
80. Shimizu Y, Kitagawa K, Nagai Y, Narita M, Hougaku H, Masuyama T, Matsumoto M, Hori M. Carotid Atherosclerosis as a Risk Factor for Complex Aortic Lesions in Patients With Ischemic Cerebrovascular Disease. Circ J 2003; 67: 597-600.
81. Novo S, Corrado E. Asymptomatic carotid lesion as a marker of future cerebrovascular and cardiovascular events Acta Chir Belg. 2003; 103: 262-9. Review.
82. Corrado E, Muratori I, Tantillo R, Contorno F, Coppola G, Strano A, Novo S Relationship between endothelial dysfunction, intima media thickness and cardiovascular risk factors in asymptomatic subjects. Int Angiol. 2005; 24: 52-8.
83. Corrado E, Rizzo M, Tantillo R, Muratori I, Bonura F, Vitale G, Novo S Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. Stroke 2006; 37: 482-6.
84. Novo S, Caruso R, Mansueto P, Tantillo R, Evola G, Evola S, Strano A, Mansueto S. Carotid arteriosclerosis as a predictor of major cardiovascular events. Minerva Cardioangiol. 1999; 47: 368-70.
85. Milio G, Corrado E, Sorrentino D, Muratori I, La Carrubba S, Mazzola G, Tantillo R, Vitale G, Mansueto S, Novo S. Asymptomatic carotid lesions and aging: Role of hypertension and other traditional and emerging risk factors. Arch Med Res 2006; 37: 342-7.
86. Novo S. Carotid lesions as risk factor for ischemic heart disease. Haematologica. 2001; 86 (Suppl 2/11): 12-5. Review.
87. Doobay AV and Anand SS. Sensitivity and Specificity of the Ankle-Brachial Index to Predict Future Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., July 1, 2005; 25(7): 1463-9.
88. Coppola G., Piraino D., Carella M., Corrado E., Muratori I., Di Vincenzo A., Ciaramitaro G. F., Farinella M., Rotolo A., Hoffmann E., Assennato P., Novo S. Carotid intimal media thickness and endothelial funcyion in young adults patients with myocardial infarction. Int. Angiol. 2006; 25 (Suppl. 1 to n. 2) 57.
89. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. 1986; 74: 1399-406.
90. Novo S., Bonura F. Atherogenetic mechanisms and morphologic characteristics of atherosclerotic lesions in different locations: are they identical? Abstract Book of the Eurochap 2005 - Glasgow (UK) October 25th-27th 2005, Joint Symposium with the Working Group on Peripheral Circulation of the European Society of Cardiology on "Atherosclerosis: systemic disease-systemic approach", Hampton Medical Conference Ltd., 2005, Glasgow (UL); 26: 15.1.
91. Novo S, Muratori I, Sorrentino D, Corrado E, Tantillo R, Strano A. Cosa sono i fattori di rischio. Atti XIII Congresso Nazionale Associazione Italiana di Cardiologia Preventiva e Sociale, Verona, 8-1O Ottobre 1992, Grafiche Fiorini, Verona, 1992; 100-1.
92. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006) An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovascular Diseases 2007; 23: 75-80.
93. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol. 1997 Sep 15; 146(6): 483-94.
94. Novo S L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori: dagli aspetti preventivi al trattamento dell'ischemia critica. La Cardiologia nella Pratica Clinica 1997; 1: 3-9
95. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. Stroke. 2004 Sep; 35(9): 2150-4. Epub 2004 Jul 8.
96. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. Stroke. 1992; 23: 1752-60.
97. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the

common carotid arterial wall thickness in hypercholesterolemic patients. Atherosclerosis. 1988; 70: 253-61.
98. Salonen JT, Salonen R. Association of serum low density lipoprotein cholesterol, smoking and hypertension with different manifestations of atherosclerosis. Int J Epidemiol. 1990; 19: 911-7.
99. O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK, Bond MG, Bommer W, Sheth S, Psaty BM, Sharrett AR, Manolio TA. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly: the Cardiovascular Health Study. Stroke. 1991; 22: 1155-1163.
100. Mack WJ, Selzer RH, Hodis HN, Erikson JK, Liu CR, Liu CH, Crawford DW, Blankenhorn DH. One-year reduction and longitudinal analysis of carotid intima-media thickness associated with colestipol/niacin therapy. Stroke. 1993; 24: 1779-83.
101. Blankenhorn DH, Seltzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on carotid atherosclerosis: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. Circulation 1993; 88: 20-8.
102. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. Arterioscler Thromb. 1994; 14: 1885-91.
103. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. Circulation 1971; 43: 711-24.
104. Imparato AM, Riles TS, Gorstein F. The carotid bifurcation plaque: pathologic findings associated with cerebral ischemia. Stroke. 1979; 10: 238-45.
105. Lusby RJ, Ferrell LD, Ehrenfeld WK, Stoney RJ, Wylie EJ. Carotid plaque hemorrhage: its role in production of cerebral ischemia. Arch Surg. 1982; 117: 1479-88.
106. O'Donnell TF Jr, Erdoes L, Mackey WC, McCullough J, Shepard A, Heggerick P, Isner J, Callow AD. Correlation of B-mode ultrasound imaging and arteriography with pathologic findings at carotid endarterectomy. Arch Surg. 1985; 120: 443-449. [Abstract].
107. Bassiouny HS, Davis H, Massawa N, Gewertz BL, Glagov S, Zarins CK. Critical carotid stenoses: morphological and chemical similiarity between symptomatic and asymptomatic plaques. J Vasc Surg. 1989; 9: 202-12.
108. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF, Glagov S. Carotid bifurcation atherosclerosis: quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. Circ Res. 1983; 53: 502-14.
109. Friedman MH, Deters OJ, Bargeron CB, Hutchins GM, Mark FF. Shear-dependent thickening of the human arterial intima. Atherosclerosis. 1986; 60: 161-71.
110. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Arch Pathol Lab Med. 1988; 112: 1018-31.
111. Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P, Riley W, Heiss G, for the ARIC Investigators. Arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort: in vivo quantification of carotid arterial enlargement. Stroke. 1994; 25: 1354-9.
112. Halperin JL. Evaluation of patients with peripheral vascular disease. Thromb Res. 2002 Jun 1; 106(6): V303-11.
113. Novo S., Muratori I. Corrado E. Fattori di rischio emergenti. Minerva Cardioangiologica 2003; 51 (Suppl. 1): 82-5.
114. Crouse JR. B-mode ultrasound in clinical trials. Circulation. 1993; 88: 319-20. Editorial.
115. Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani PM, Tremoli E, Baldassarre D. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. Eur Heart J. 2007 Sep; 28(17): 2094-101. Epub 2007 Jun 27.
116. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG and TASC II Working Group; Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007; 33 (Suppl 1): S1-75.
117. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan J, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. Circulation. 2000; 101: e16-e22.

118. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. BMJ. 1996; 313: 1440.
119. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology. 1999; 19: 538.
120. Herrington DM, Fan L, Drum M, et al. Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. J Cardiovasc Risk 2001; 8: 319-328.
121. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 471-6.
122. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:7915-22.
123. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, et al. Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280: H528-H534.
124. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Loss of flow-dependent coronary artery dilatation in patients with hypertension. Circulation 1995; 91: 162-8.
125. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, et al. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. Circulation 1997; 96: 1513-9.
126. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, et al. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1654-60.
127. Houghton JL, Davison CA, Kuhner PA, et al. Heterogeneous vasomotor responses of coronary conduit and resistance vessels in hypertension. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 374-82.
128. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Defective L-argininenitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. Circulation 1996; 94: 1298-303.
129. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 109: 613-9.
130. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, et al. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. Circulation 1997; 96: 25-8.
131. Tack CJ, Ong MK, Lutterman JA, et al. Insulin-induced vasodilatation and endothelial function in obesity/insulin resistance: effects of troglitazone. Diabetologia 1998; 41: 569-76.
132. Wolff SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification: the potential role of "autoxidative glycosylation" in diabetes. Biochem J 1987; 245: 243-50.
133. Hempel A, Maasch C, Heintze U, et al. High glucose concentrations increase endothelial cell permeability via activation of protein kinase C. Circ Res 1997; 81: 363-71.
134. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. Circulation 2003; 107: 1017-23.
135. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium- dependent vasodilatation in experimental diabetes. J Clin Invest 1991; 87: 432-8.
136. Ding Y, Vaziri ND, Coulson R, et al. Effects of simulated hyperglycemia, insulin, and glucagon on endothelial nitric oxide synthase expression. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 279: E11–E17.
137. Cronstein BN, Rosenstein ED, Kramer SB, et al. Adenosine; a physiologic modulator of superoxide anion generation by human neutrophils: adenosine acts via an A2 receptor on human neutrophils. J Immunol 1985; 135: 1366-71.
138. Title LM, Cummings PM, Giddens K, et al. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2185-91.
139. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, et al. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. Circulation 2001; 103: 1618-23.
140. Schnell GB, Robertson A, Houston D, et al. Impaired brachial artery endothelial function is not predicted by elevated triglycerides. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 2038-43.
141. Vogel RA, Corretti MC, Gellman J. Cholesterol, cholesterol lowering, and endothelial function. Prog Cardiovasc Dis 1998; 41: 117-36.
142. Galle J, Bengen J, Schollmeyer P, et al. Impairment of endothelium-dependent dilation in rabbit renal arteries by oxidized lipoprotein(a): role of oxygen-derived radicals. Circulation 1995; 92: 1582-9.

143. Oflaz H, Ozbey N, Mantar F, et al. Determination of endothelial function and early atherosclerotic changes in healthy obese women. Diabetes Nutr Metab 2003; 16: 17681.
144. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, et al. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 124-8.
145. Esper RJ, Vilarino J, Cacharron JL, et al. Impaired endothelial function in patients with rapidly stabilized unstable angina: assessment by noninvasive brachial artery ultrasonography. Clin Cardiol 1999; 22: 699-703.
146. Vitale C, Cerquetani E, Wajngarten M, et al. In patients with coronary artery disease endothelial function is associated with plasma levels of C-reactive protein and is improved by optimal medical therapy. Ital Heart J 2003; 4: 627-32.
147. Amir O, Alroy S, Schliamser JE, et al. Brachial artery endothelial function in residents and fellows working night shifts. Am J Cardiol 2004; 93: 947-9.
148. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. Circulation 2000; 102: 2473-8.
149. Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, et al. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function. Circulation 1998; 97: 1234-8.
150. Etsuda H, Takase B, Uehata A, et al. Morning attenuation of endothelium-dependent, flow-mediated dilation in healthy young men: possible connection to morning peak of cardiac events? Clin Cardiol 1999; 22: 417-21.
151. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. Circulation 2004; 109: 2507-10.
152. Plotnick GD, Corretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single highfat meal. JAMA 1997; 278: 1682-6.
153. Gokce N, Holbrook M, Duffy SJ, et al. Effects of race and hypertension on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery. Hypertension 2001; 38: 1349-54.
154. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, et al. Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children: the influence of intrauterine and childhood factors. Circulation 1997; 96: 2233-8.
155. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, et al. Endotheliumdependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. Circulation 1997; 96: 3378-83.
156. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. N Engl J Med 2000; 343: 840-6.
157. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. Circulation 2000; 101: 1780-4.
158. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. J Hypertens 1999; 17: 1–4.
159. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. Stroke 2001; 32: 454-60.
160. Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV, et al. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study. Am J Hypertens 2002; 15: 16-23.
161. Hashimoto M, Eto M, Akishita M, et al. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 2795-800.
162. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, et al. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intimamedia thickness and pulse wave velocity. Atherosclerosis 2004; 173: 13-18.
163. Moens AL, Govaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-Mediated Vasodilation A Diagnostic Instrument, or an Experimental Tool? CHEST 2005; 127: 2254-63.
164. Runza G, Rizzo M, Evola S, Alaimo V, Novo G, Corrado E, Evola G, Palazzolo G, Triolo OF, Gennaro FG, Hoffmann E, Midiri M, Novo S. Approccio diagnostico non invasivo con tomografia computerizzata multidetettore a 40 strati per lo studio della malattia aterosclerotica coronarica G Ital Cardiol 2007; 8 (6): 508-18.
165. Novo G, Triolo OF, Runza G, Evola S, Alaimo V, Rizzo M, Palazzolo G, Sutera F, Andolina G, Hoff-

mann E, Novo S, Midiri M. Utilità della angiografia coronarica seguita mediante tomografia computerizzata multistrato (AC-TCMD) nel controllo della pervietà del by-pass Aorto-coronarico (BAC) G Ital Cardiol 2007; 8 (6): 770-6.
166. White and D. Kuo. Chest Pain in the Emergency Department: Role of Multidetector CT Radiology, December 1, 2007; 245(3): 672-81.
167. Wang HJ, Leung TK, Lee CM, Lee WH, Shen LK, Chen YY. Defining anatomic variants of the coronary artery in taiwanese subjects using 64-multidetector-row computed tomography. J Formos Med Assoc. 2007 Oct; 106(10): 883-6.
168. Knollmann F, Ducke F, Krist L, Kertesz T, Meyer R, Guski H, Felix R. Quantification of atherosclerotic coronary plaque components by submillimeter computed tomography. Int J Cardiovasc Imaging. 2007 Sep 12 [Epub ahead of print].
169. Achenbach S, Ulzheimer S, Baum U, et al. Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT. Circulation. 2000; 102: 2823-8.
170. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound Circulation 2004; 109: 14-7.
171. Hoffmann U, Hadvar J, Dunn E, et al. Is CT angiography ready for prime time? a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2004; 43 (suppl A): 312A.
172. Hoffmann U, Ferencik M, Cury RC, Pena AJ. Coronary CT angiography. J Nucl Med. 2006; 47: 797-806.
173. Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications—a statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation 1996; 94: 1175-92.
174. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher V, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. Circulation 2000; 102: 126-40.
175. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 827-32.
176. Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, et al. Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. Radiology 1994; 192: 619-23.
177. Sanz J, Dellegrottaglie S, Fuster V, Rajagopalan S. Calcium scoring and contrast-enhanced CT angiography. Curr Mol Med. 2006 Aug; 6(5): 525-39.
178. Detrano RC, Anderson M, Nelson J, Wong ND, Carr JJ, McNitt-Gray M, Bild DE. Coronary calcium measurements: effect of CT scanner type and calcium measure on rescan reproducibility--MESA study. Radiology. 2005 Aug; 236(2): 477-84. Epub 2005 Jun 21. Review.
179. Groen JM, Greuter MJ, Vliegenthart R, Suess C, Schmidt B, Zijlstra F, Oudkerk M. Calcium scoring using 64-slice MDCT, dual source CT and EBT: a comparative phantom study. Int J Cardiovasc Imaging. 2007 Nov 23.
180. Marano R, Bonomo L. Coronary artery calcium score: has anything changed? Radiol Med (Torino). 2007 Oct; 112(7): 949-58. Epub 2007 Oct 19. Review.
181. Costacou T, Edmundowicz D, Prince C, Conway B, Orchard TJ. Progression of coronary artery calcium in type 1 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2007 Nov 15; 100(10): 1543-7. Epub 2007 Sep 27.
182. Novo S, Amoroso G, Novo G. Preclinical atherosclerosis increases global cardiovascular risk. E-Journal of Cardiology Practice. Novembre 2007. Volume 6, n. 10.
183. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palú C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Circulation. 2002; 106: 2422-7.
184. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Circulation. 2000; 102: 1503-10.
185. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. Circulation. 1998; 97: 1784-90.
186. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998; 15: 539-53.

187. Volpe M. Metabolic Syndrome: diagnosis and management. High Blood Press Cardiovasc Prev 2006; 13: 185-97.
188. Cheng KS, Mikhailidis DP, Hamilton G, Seifalian AM. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. Cardiovasc Res. 2002 Jun; 54(3): 528-38. Review.
189. Granér M, Varpula M, Kahri J, Salonen RM, Nyyssönen K, Nieminen MS, Taskinen MR, Syvänne M. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. Am J Cardiol. 2006 Mar 1; 97(5): 624-9. Epub 2006 Jan 6.
190. Holay MP, Paunikar NP, Joshi PP, Sahasrabhojney VS, Tankhiwale SR. Effect of passive smoking on endothelial function in: healthy adults. J Assoc Physicians India. 2004 Feb; 52: 114-7.
191. Alan S, Ulgen MS, Ozturk O, Alan B, Ozdemir L, Toprak N. Relation between coronary artery disease, risk factors and intima-media thickness of carotid artery, arterial distensibility, and stiffness index. Angiology. 2003 May-Jun; 54(3): 261-7.
192. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. Stroke. 1997 Jun; 28(6): 1189-94.
193. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. AmJ Cardiol 2000; 85: 949-52.
194. Dalager S, Paaske WP, Kristensen IB, Laurberg JM, Falk E. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. Stroke. 2007 Oct; 38(10): 2698-705. Epub 2007 Aug 30.
195. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, Tracy R, Gardin JM, Price TR, Furberg CD. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Stroke. 1996 Feb; 27(2): 224-31.
196. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Pieniazek P, Musialek P, Sokolowski A. Gender differences in carotid intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. Am J Cardiol. 2005 Nov 1; 96(9): 1217-22. Epub 2005 Sep 2.
197. Mora S, Redberg RF, Sharrett AR, Blumenthal RS. Enhanced Risk Assessment in Asymptomatic Individuals With Exercise Testing and Framingham Risk Scorse. Circulation. 2005; 112: 1566-72.
198. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001; 286: 1317-24.
199. Farkouh ME, Oddone EZ, Simel DL. Improving the clinical examination for peripheral arterial disease. US-Canadian Research Group on the Clinical Examination. Int J Angiol 2002; 11: 41-5.
200. Cheng KS, Tiwari A, Baker CR, Morris R, Hamilton G, Seifalian AM. Impaired carotid and femoral viscoelastic properties and elevated intima-media thickness in peripheral vascular disease. Atherosclerosis. September 2002; Vol. 164, Issue 1: 113-20.
201. MenkeMenke A, Muntner P, Wildman RP, Dreisbach AW, Raggi P. Relation of borderline peripheral arterial disease to cardiovascular disease risk. Am J Cardiol. 2006 Nov 1; 98(9): 1226-30. Epub 2006 Sep 14.
202. Hiatt WR, Hoag S, Harmnan RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. Circulation. 1995; 91: 1472.
203. Manzano L, García-Díaz Jde D, Gómez-Cerezo J, Mateos J, del Valle FJ, Medina-Asensio J, Viejo LF, Fernández-Ballesteros A, Solís J, Herrero Domingo A, Ferreira E, Sánchez-Fuentes D, Barragán JM, González-Moraleja J, Vargas JA, López-Jiménez M, Zamora J; Grupo de Estudio De la ARteriopatia Asintomatica (GEDARA). Clinical value of the ankle-brachial index in patients at risk of cardiovascular disease but without known atherothrombotic disease: VITAMIN study. Rev Esp Cardiol. 2006 Jul; 59(7): 662-70.
204. Khaleghi M, Kullo IJ. Aortic augmentation index is associated with the ankle-brachial index: a community-based study. Atherosclerosis. 2007 Dec; 195(2): 248-53.
205. Brewer LC, Chai HS, Bailey KR, Kullo IJ. Measures of arterial stiffness and wave reflection are associated with walking distance in patients with peripheral arterial disease. Atherosclerosis. 2007 Apr; 191(2): 384-90.
206. Poredos P, Jug B. The prevalence of peripheral arterial disease in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients. Angiology. 2007 Jun-Jul; 58(3): 309-15.
207. Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. Vasa. 2004 Nov; 33(4): 183-9.

208. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, Hirsch AT. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atherosclerosis. 2005 Jun; 180(2): 389-97. Epub 2005 Jan 25.
209. Bendermacher BL, Teijink JA, Willigendael EM, Bartelink ML, Peters RJ, de Bie RA, Büller HR, Boiten J, Langenberg M, Prins MH. A clinical prediction model for the presence of peripheral arterial disease--the benefit of screening individuals before initiation of measurement of the ankle-brachial index: an observational study. Vasc Med. 2007 Feb; 12(1): 5-11.
210. Touboul PJ, Vicaut E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, Portal JJ, Pithois-Merli I, Amarenco P; PARC study participating physicians. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. Atherosclerosis. 2007 Jun; 192(2): 363-9.
211. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005; 165: 2644-50.
212. Green D. Point: Flow-mediated dilation does reflect nitric oxide-mediated endothelial function. J Appl Physiol. 2005 Sep; 99(3): 1233-4.
213. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1468-74.
214. Taddei S et al, Clinical significance of the assessment of endothelial function. Ital Heart Suppl 2004; 5: 357-65.
215. Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Taquet A, Touboul PJ, Malmejac A, Guize L. Risk factors for early carotid atherosclerosis in middle-aged French women. Arterioscler Thromb. 1991; 11: 966-72.
216. Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Berr C, Leroux C, Ducimetiere P. Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population. The EVA Study. Stroke. 1999; 30: 550-5.
217. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides 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: 841-50.
218. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, et al. Effect of acute cigarette smoking on endothelium-dependent brachial artery dilatation in healthy individuals. Am J Cardiol 1997; 79: 529-31.
219. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, et al. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. Diabetes 1993; 42: 1017-25.
220. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. Am Heart J 1999; 138: 731-9.
221. Schroeder S, Enderle MD, Baumbach A, Ossen R, Herdeg C, Kuettner A, Karsch KR. Influence of vessel size, age and body mass index on the flow-mediated dilatation (FMD%) of the brachial artery. Int J Cardiol. 2000 Nov-Dec; 76(2-3): 219-25.
222. Neunteufl et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. Am J Cardiol. 2000 Jul 15; 86(2): 207-10.
223. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Stroke 2006; 37: 87-92.
224. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness A Systematic Review and Meta-Analysis Circulation. 2007; 115: 459-67.
225. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb. 1991; 11: 1245-9.
226. Steg et al Frequenza di eventi cardiovascolari ad un anno, in pazienti con aterotrombosi non ospedalizzati. JAMA 2007; 297: 1197-206.
227. 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 Sep 2; 96(5): 1432-7.

228. O' Leary DH et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.New. N Eng J Med 1999; 340: 14-22.
229. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Epidemiol. 2000 Mar 1; 151(5): 478-87.
230. Novo S, Muratori I, Tantillo G, Novo G, Coppola G, Amoroso G, Bonura F, Mulè MC, Pitruzzella V, Sutera F, Corrado E. Significato clinico e prognostico dell'Aterosclerosi carotidea nella valutazione del rischio cardiovascolare globale. Minerva Cardioangiologica. 2007; 55 (Suppl 1 al n. 6): 119-21.
231. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, Thomas DJ, Giannoukas A, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Doré CJ; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group.Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006 Feb; 31(2): 223.
232. Ostergren J et al. HOPE Study. Eur Heart J 2004; 25, 17-24.
233. Hot Lines and Clinical Trial Updates - ESC Congress 2007 - Excess of cardiovascular mortality in patients with PAD in primary care: 5-year results of the getABI study.
234. Weatherley DB, Nelson JJ, Heiss G et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987–2001.BMC Cardiovasc Disord. 2007; 7: 3.
235. Murabito
236. Perticone et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation. 2001 Jul 10; 104(2): 191-6.
237. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. J Am Coll Cardiol. 2004 Feb 18; 43(4): 616-23.
238. Gokce et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. Circulation. 2002 Apr 2; 105(13): 1567-72.
239. Gokce et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. J Am Coll Cardiol. 2003 May 21; 41(10): 1769-75.
240. Runza G, La Grutta L, Alaimo V, Evola S, Lo Re F, Bartolotta TV, Cademartiri F, Midiri M. Comprehensive cardiovascular ECG-gated MDCT as a standard diagnostic tool in patients with acute chest pain. Eur J Radiol. 2007 Oct; 64(1): 41-7. Epub 2007 Aug 6. Review.
241. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, Kogan A, Shapira R, Peled N, Lewis BS. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. Circulation. 2007 Apr 3; 115(13): 1762-8. Epub 2007 Mar 19.
242. Achenbach S, Ropers D, Pohle FK, Raaz D, von Erffa J, Yilmaz A, Muschiol G, Daniel WG. Detection of coronary artery stenoses using multi-detector CT with 16 x 0.75 collimation and 375 ms rotation.). Eur Heart J. 2005 Oct; 26(19): 1978-86. Epub 2005 May 27.
243. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S for the INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11,119 cases and 13,648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364(9437): 953-62.
244. Kahn HS, Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. Am J Clin Nutr 2003; 78: 928-34.