

Il valore clinico e terapeutico dello Spessore Medio-Intimale Carotideo

Clinical and therapeutic value of carotid intima-media thickness

Enrico Vassallo, Francesca Musella, Susanna Mosca, Laura Casaretti, Roberto Formisano, Giacomo Mattiello, Ada Bologna, Irma Fabiani, Francesco Gambardella, Laura Petraglia, Giuseppe Rengo, Dario Leosco, Pasquale Perrone-Filardi

ABSTRACT: *Clinical and therapeutic value of carotid intima-media thickness. E. Vassallo, F. Musella, S. Mosca, L. Casaretti, R. Formisano, G. Mattiello, A. Bologna, I. Fabiani, F. Gambardella, L. Petraglia, G. Rengo, D. Leosco, P. Perrone-Filardi.*

Carotid Intima Media Thickness (IMT) has been widely used to predict cardiovascular events in primary and secondary prevention studies. Yet, the power of IMT to reclassify risk level on top of conventional risk assessment based on classical risk factors remains unsettled. In fact, recent data indicate that the prognostic power of IMT is lower than that provided by the identification of carotid plaques. The role of IMT as surrogate endpoint to assess the efficacy of cardiovascular protective therapies is also still debated. In fact, no studies have ever been designed and powered to show a relationship between changes in carotid IMT during follow-up and cardiovascular events. Recently, two meta-analysis of trials using IMT as surrogate endpoint failed to

demonstrate an association between IMT regression and cardiovascular events. The reasons for the lack of predictive role for changes in IMT are uncertain. It has been shown that IMT is not a pure atherosclerotic index, being substantially affected by age and hemodynamic factors including blood pressure and vessel wall shear stress. In addition, the status of carotid vessels does not strictly reflect that of coronary arteries. Finally, intra and inter-observer variability of measurements may further limit the association between IMT changes in individual patients and cardiovascular risk. Thus, IMT represents a valuable risk marker in population studies but its role for tailoring cardiovascular therapy in clinical practice remains currently uncertain.

Keywords: Carotid Intima Media Thickness, Cardiovascular risk prediction, cardiovascular prevention.

Monaldi Arch Chest Dis 2011; 76: 132-135.

Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia.

Corresponding author: Prof. Pasquale Perrone Filardi; Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II; Via S. Pansini, 5; I-80131 Napoli, Italy; Tel./Fax 0817462232; E-mail address: fpperron@unina.it

Introduzione

Il contributo alla valutazione del rischio cardiovascolare attraverso la misurazione dello spessore medio-intimale carotideo (IMT) è stato documentato da numerosi studi che hanno dimostrato la relazione tra aumentati valori di IMT ed incidenza di eventi ischemici coronarici [1], cerebrovascolari [1], e di altri distretti arteriosi [2]. Una recente meta-analisi di Lorenz *et al.* [3], che ha raccolto tutti gli studi prospettici che indagavano l'associazione tra valori di IMT basale e rischio di eventi cardiovascolari, ha riportato che, per una differenza assoluta di IMT carotideo di 0,1 mm, il rischio futuro di infarto miocardico ed ictus cerebrale aumenta rispettivamente del 10-15%, e del 13-18% all'anno.

Tuttavia, nonostante il provato ruolo come fattore di rischio cardiovascolare, il valore prognostico incrementale dell'IMT rispetto a quello fornito dai classici fattori di rischio cardiovascolare è tuttora dibattuto [4, 5]. Solo recentemente infatti, il potere di riclassificazione dell'IMT, ovvero la capacità di ristrutturare correttamente il rischio cardiovascolare in aggiunta alle carte del rischio, è stato investigato

in uno studio prospettico [6]. In tale studio, condotto su una popolazione di 2965 soggetti senza precedenti eventi cardiovascolari osservati per un follow-up di 7 anni, il 7,6% della popolazione è stato ristratificato dalla misurazione dell'IMT, sebbene non sempre appropriatamente, in una categoria di rischio diversa da quella originale desunta dalle carte del rischio [6].

Recentemente, i risultati dello studio TROMSO su una coorte di oltre 6000 pazienti seguiti per un follow-up di 10 anni, hanno ridimensionato il ruolo prognostico incrementale dell'IMT nella predittività di eventi cerebrovascolari [7]. Infatti, nello studio TROMSO [7] la misurazione dell'IMT in soggetti senza precedenti eventi cardiovascolari non è risultata essere predittiva di ictus ischemico. Al contrario, i pazienti appartenenti al quartile più alto di area di placca carotidea avevano un significativo aumento del 75% del rischio di eventi, confrontati ai pazienti senza evidenza di placca carotidea.

Tali dati sono giunti a conferma di una meta-analisi che ha confrontato l'accuratezza predittiva della superficie di placca carotidea con quella dell'IMT, dimostrando che la valutazione ecografica della plac-

ca carotidea, confrontata con quella dell'IMT carotideo, ha una accuratezza prognostica maggiore nella previsione di eventi cardiovascolari [8].

IMT carotideo come end-point surrogato

La studio dell'IMT ha generato l'idea accattivante di poter disporre di una "finestra sull'aterosclerosi" utile per monitorare l'efficacia della terapia cardiovascolare. Diversi studi, infatti, hanno valutato la relazione tra terapia anti-ipertensiva o ipolipemizzante e progressione dell'IMT. In particolare, essi sono stati raggruppati in due meta-analisi che hanno dimostrato una modesta ma significativa associazione tra rallentata progressione dell'IMT e, rispettivamente, riduzione della pressione arteriosa [9] e riduzione dei livelli di LDL-colesterolo [10]. Per tale motivo, è stato suggerito di considerare l'IMT carotideo come uno strumento di imaging individuale utile per monitorare la progressione dell'aterosclerosi e la riduzione del livello di rischio di eventi, sebbene nessuno studio clinico sia mai stato condotto per verificare in maniera adeguata la sostenibilità di tale ipotesi. Il valore clinico dell'IMT quale end-point surrogato si è dunque fondato sulla correlazione con altri end-point surrogati, quali la pressione arteriosa o i livelli di LDL-colesterolo, sicuramente associati alla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. Una putativa relazione tra cambiamenti dell'IMT e rischio cardiovascolare è stata sostenuta da Espeland *et al.* [11] in uno studio in cui i cambiamenti dell'IMT indotti dalla terapia con statine sono stati considerati in una meta-analisi di studi di intervento. In tale meta-regressione, la progressione dell'IMT carotideo innalzava l'odds ratio di sviluppare un evento cardiovascolare in pazienti in terapia con statine da 0,48 a 0,64, mentre non era riportata alcuna associazione tra riduzione dell'IMT e riduzione degli eventi.

In considerazione della mancanza di evidenze da studi *ad hoc* comprovanti la relazione tra cambiamenti dell'IMT carotideo e modifiche del rischio cardiovascolare, ed al fine di ottenere una numerosità campionaria adatta ad un'analisi di tipo prognostico, abbiamo condotto una meta-analisi che ha raccolto tutti gli studi controllati e randomizzati sinora pubblicati riportanti, tra le variabili analizzate, la variazione dell'IMT carotideo e gli eventi cardiovascolari [12]. In tale meta-analisi, che ha incluso 18307 pazienti arruolati in 41 studi, le variazioni dell'IMT, sia in termini di regressione che di progressione, non correlano con il verificarsi di eventi cardiovascolari maggiori. Tale osservazione è rimasta invariata sia quando la relazione tra IMT ed eventi è stata valutata separatamente per le diverse categorie di farmaci (ipolipemizzanti, anti-ipertensivi, antidiabetici orali ed anti-ossidanti), sia quando è stata valutata separatamente nei soggetti in prevenzione primaria e secondaria, ed anche quando alcune variabili capaci di influenzare il risultato sono state introdotte nel modello di analisi statistica. Viceversa, modifiche dei valori di LDL-colesterolo sono significativamente associate a riduzione del rischio di eventi [12]. Tali risultati, apparentemente sorprendenti, sono stati confermati da Goldberger *et al.* [13] che hanno analizzato il ruolo delle modifi-

che dell'IMT carotideo nel predire il rischio di infarto miocardico non fatale. Anche in questo studio nessuna significativa correlazione è stata dimostrata tra variazione di IMT e rischio di infarto miocardico, in una popolazione di 15598 pazienti arruolati in 28 studi [13]. In sintesi, pur con le cautele che i risultati di meta-analisi comportano, i dati oggi disponibili non supportano il monitoraggio dell'IMT nel singolo paziente quale strumento di valutazione della efficacia delle terapie cardiovascolari.

Progressione dell'IMT carotideo: uno strumento prognostico imperfetto

Quale potenziale spiegazione della mancata associazione con la riduzione degli eventi cardiovascolari, è stato sostenuto che l'IMT carotideo debba essere interpretato come indice non esclusivamente dipendente dal processo di aterosclerosi [14]. Infatti, il processo fisiopatologico che conduce all'ispessimento della parete carotidea è dipendente non solo da fattori aterogenici, ma anche emodinamici, quali il regime pressorio e lo stress parietale [15]. Per tale motivo, una regressione dell'IMT può non essere strettamente correlata alla regressione o stabilizzazione della malattia aterosclerotica. In aggiunta, mentre l'IMT non fornisce indicazioni di tipo istopatologico, lo studio della placca aggiunge informazioni qualitative (ecogenicità ed eterogeneità della placca) e quantitative (numero di placche, area e volume) correlate ai processi di instabilità [16]. Infine, poiché la placca si sviluppa longitudinalmente lungo l'asse carotideo due volte più velocemente di quanto non si ispessisca, l'IMT sembra essere una misura relativamente insensibile di evoluzione della malattia aterosclerotica [16]. Infatti, è stato riportato che la misura della superficie di placca fornisce una misura più affidabile di severità della patologia aterosclerotica in confronto allo spessore della placca aterosclerotica o all'IMT e, pertanto, un più robusto predittore di eventi rispetto all'IMT [7]. In particolare, è stato dimostrato che i tradizionali fattori di rischio coronarico spiegano solo dal 15% al 17% degli IMT patologici [17], laddove essi spiegano il 52% delle "superfici di placca" carotidea patologiche, suggerendo che la superficie di placca carotidea è più rappresentativa del grado di aterosclerosi in paragone all'IMT [18]. A sostegno di tali osservazioni, Hirano *et al.* [19] hanno riportato che il rischio di eventi coronarici può essere predetto più accuratamente quando il valore dell'IMT sia integrato alla misura della superficie di placca. In tale studio, il valore massimo di IMT a livello della placca (plaque-IMT-max), misurato dopo 6 mesi di terapia, risultava essere un predittore indipendente di futuri eventi coronarici in 240 pazienti in prevenzione secondaria [19].

IMT e circolo coronarico

Dal punto di vista fisiopatologico, il ruolo predittivo dell'IMT carotideo è stato supportato dall'assunzione che le lesioni del circolo carotideo riflettano con buona accuratezza quelle del circolo coronarico, così come riportato ad esempio per la disfunzione endoteliale misurata perifericamente che vice-

versa correla con buona accuratezza con le alterazioni del circolo coronarico [20, 21]. Viceversa, studi anatomo-patologici post-mortem [22] e clinici [23] hanno dimostrato che nella maggior parte dei pazienti con lesioni carotidiche, incluse le placche aterosclerotiche, non sono presenti lesioni coronariche. Tali osservazioni possono rendere conto del limitato potere predittivo dell'IMT per gli eventi coronarici ischemici.

La misurazione dell'IMT nella pratica clinica

La ridotta riproducibilità e la mancanza di standardizzazione nei metodi di misurazione dell'IMT continuano a rappresentare dei limiti nella pratica clinica. Fonti di variabilità possono dipendere dalle caratteristiche dei pazienti e dalla variabilità ecografica inter ed intra-operatore. Negli studi clinici controllati questa variabilità si riduce grazie ad accorgimenti tecnici ed alla standardizzazione e formazione degli operatori [24]. Tuttavia rimane la variabilità che può influenzare gli studi di follow-up, dovuta alla mancanza di angolazioni predefinite della sonda e di punti di repere precisi capaci di ridurre l'affidabilità di osservazioni ripetute nel singolo paziente [24]. Va inoltre considerato che nella misurazione dell'IMT l'assegnazione a categorie di rischio differenti è basata su valori assoluti estremamente piccoli e che differenze di meno di un pixel (circa 0,05 mm) possono comportare un significativo errore di classificazione della categoria di rischio.

Conclusioni e prospettive

La misurazione dell'IMT rimane un valido strumento di misurazione del rischio cardiovascolare, soprattutto in popolazioni, anche se resta da valutare più approfonditamente il potere di riclassificazione rispetto ai parametri convenzionali di rischio inclusi nelle carte del rischio. Dati recenti da studi prospettici [6, 7] e meta-analisi [12,13] non supportano il ruolo dell'IMT quale end-point surrogato da utilizzare nel singolo paziente per la ottimizzazione della terapia cardiovascolare. Tuttavia, una meta-analisi progettata su dati individuali al fine di verificare se le variazioni di IMT sono predittive di variazioni dello stato di rischio, chiarirà questo fondamentale aspetto con importanti ricadute di ordine clinico [25].

Parallelamente, la disponibilità di metodiche con migliore risoluzione spaziale per lo studio della parete carotidea, quali la risonanza magnetica nucleare [26] o lo sviluppo di algoritmi sempre meno operatore-dipendenti per la misurazione dell'IMT, ottimizzando la riproducibilità e praticabilità, forniranno ulteriori contributi riguardo al ruolo di questo parametro nella pratica clinica.

Riassunto

Lo spessore medio-intimale carotideo (Intima-Media Thickness, IMT) è stato ampiamente utilizzato come marcatore prognostico per eventi cardiovascolari in prevenzione primaria e secondaria. Tuttavia, il suo ruolo come end-point surrogato rima-

ne ancora dibattuto, in quanto nessuno studio ha mai dimostrato una relazione tra cambiamenti dell'IMT carotideo indotti dalla terapia ed eventi cardiovascolari. Recentemente, due meta-analisi comprendenti tutti gli studi clinici randomizzati che utilizzavano l'IMT come end-point surrogato non sono riuscite a dimostrare una associazione tra regressione dell'IMT ed eventi cardiovascolari. Le ragioni del mancato potere predittivo delle variazioni dell'IMT restano incerte. È dimostrato che l'IMT non è un indice aterosclerotico puro, essendo sostanzialmente influenzato da età e pressione arteriosa. In aggiunta, il processo aterosclerotico a livello dei vasi carotidici è solo debolmente correlato alla estensione e severità del processo aterosclerotico a livello del circolo coronarico. Infine, problemi tecnici legati alla variabilità intra ed inter-osservatore, per una misura che è in gran parte operatore-dipendente, possono contribuire ad indebolire la correlazione tra variazioni dell'IMT e rischio cardiovascolare. Attualmente dunque l'IMT rimane un valido predittore di rischio di popolazione il cui ruolo nella gestione clinica dei pazienti a rischio cardiovascolare necessita di ulteriori approfondimenti.

Parole chiave: Spessore medio-intimale carotideo, Predizione del rischio cardiovascolare, Prevenzione cardiovascolare.

Bibliografia

- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, *et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
- Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, *et al.* Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: the Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 28: 348-53.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, *et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-67.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, *et al.* Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 548-56.
- Held C, Hjelm Dahl P, Eriksson SV, *et al.* Prognostic implications of intima media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001; 22: 62-72.
- Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, *et al.* Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011; 365: 213-21.
- Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, *et al.* Carotid Plaque Area and Intima-Media Thickness in Prediction of First-Ever Ischemic Stroke: A 10-Year Follow-Up of 6584 Men and Women: The TROMSO Study. *Stroke* 2011; 42: 972-8.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; [article in press] doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
- Wang JG, Staessen JA, Li Y, *et al.* Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37: 1933-40.
- Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004; 177: 433-42.

11. Espeland MA, O'Leary DH, Terry JG, *et al.* Carotid intima-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6: 3.
12. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, *et al.* Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2006-20.
13. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, *et al.* Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *Am Heart J* 2010; 160: 701-14.
14. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 177-81.
15. Bortel L. What does intima-media thickness tell us? *Journal of Hypertension* 2005; 23: 37-39.
16. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, *et al.* Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999 30; 841-50.
17. Spence ID, Barnett PA, Bulman DE, *et al.* An approach to ascertain probands with a non traditional risk factor for carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 144: 429-43.
18. Spence JD, Hegele R. Non-invasive phenotypes of atherosclerosis: similar windows but different views. *Stroke* 2004; 35: 649-53.
19. Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, *et al.* Short-term progression of maximum intima-media thickness of carotid plaque is associated with future coronary events in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2011; 215: 507-12.
20. Pellegrino T, Storto G, Perrone Filardi P, *et al.* Relationship between brachial artery flow-mediated dilation and coronary flow reserve in patients with peripheral artery disease. *J Nucl Med* 2005; 46: 1997-2002.
21. Perrone-Filardi P, Cuocolo A, Brevetti G *et al.* Relation of artery flow-mediated vasodilation to significant coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1337-41.
22. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van Wolferen W *et al.* The impact of atherosclerotic arterial remodeling on percentage of luminal stenosis varies widely within the arterial system. A post-mortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3057-63.
23. Holme I, Enger SC, Helgeland A *et al.* Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries. Statistical analysis from the Oslo study. *Arteriosclerosis* 1981; 1: 250-56.
24. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R *et al.* Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 280-8.
25. Lorenz MW, Bickel H, Bots ML, *et al.* Individual progression of carotid intima media thickness as a surrogate for vascular risk (PROG-IMT): Rationale and design of a meta-analysis project. *Am Heart J* 2010; 159: 730-36.
26. Boussel L, Serusclat A, Skilton MR *et al.* The reliability of high resolution MRI in the measurement of early stage carotid wall thickening. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007; 9: 771-6.