

VALUTAZIONE E SIGNIFICATO DELLO SPESSORE DEL COMPLESSO MEDIO INTIMALE CAROTIDEO (C-IMT) NELLA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

DAMIANO BALDASSARRE

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano e Centro Cardiologico "Monzino", IRCCS, Milano

SOMMARIO

Le misure d'intervento terapeutico, volte a ridurre il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (MCV), sono tanto più efficaci quanto più applicate ad individui accuratamente selezionati in base al loro rischio cardiovascolare (RC). Generalmente, il RC è valutato in base alla presenza/assenza di fattori di rischio cardiovascolare (FRC) convenzionali. Tuttavia, la malattia aterosclerotica, una delle forze trainanti delle MCV, non sempre è rilevata dai FRC in modo adeguato. La misura diretta della parete arteriosa, con tecniche di imaging, ha aumentato la possibilità di individuare precocemente i soggetti predisposti a sviluppare la malattia aterosclerotica e di quantificarne le variazioni nel tempo. Lo spessore del complesso medio intimale delle carotidi extracraniche (C-IMT), misurato mediante ultrasonografia B-mode, permette di rilevare, in modo diretto, la presenza di malattia subclinica e di aterosclerosi accelerata. Essendo un predittore di eventi cardiovascolari, indipendente dai FRC, C-IMT è oggi ampiamente accettato quale mezzo per ottimizzare la stima del RC. Nonostante la non-invasività della procedura, la relativa economicità e la possibilità di ripetere l'esame più volte senza effetti deleteri sul paziente, l'utilizzo di C-IMT nella pratica clinica è tuttora limitato dalla mancanza di protocolli standardizzati e di chiare linee guida di interpretazione. Il medico che voglia utilizzare questo marcatore si trova quindi nella condizione di dover valutare da sé l'efficacia e l'utilità di tali misure. Nel presente articolo oltre a delineare il razionale per l'uso di C-IMT per la stratificazione del rischio cardio/cerebrovascolare saranno discussi diversi aspetti, relativi alla misura di questa variabile, che sono ancora oggetto di discussione fra gli esperti del settore.

Parole chiave: Aterosclerosi, ecografia carotidea, spessore del complesso medio intimale carotideo (C-IMT), malattie cardiovascolari, predizione del rischio cardiovascolare.

Indirizzo per la corrispondenza

Dr. Damiano Baldassarre
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
E-mail: damiano.baldassarre@unimi.it

Introduzione

Sebbene sia ormai dimostrato che la maggioranza dei pazienti con malattia cardiovascolare (MCV) sia portatore di uno o più fattori di rischio per aterosclerosi (1),

alcune evidenze sperimentali pongono perplessità sulle reali possibilità di questi fattori nel discriminare chi è a rischio da chi invece non lo è (2). È stato dimostrato, infatti, che i fattori di rischio cardiovascolare (FRC) convenzionali sono in grado di predire soltanto il 60-65% del rischio cardiovascolare (RC) (3) e che l'esposizione a uno o più di questi FRC è prerogativa frequente anche in individui che poi non sviluppano alcuna patologia clinica. Inoltre, molti eventi clinici acuti avvengono in pazienti a rischio intermedio (4) o addirittura in individui senza alcun FRC (3).

Generalmente, gli algoritmi di calcolo del RC globale prendono in considerazione FRC quali: genere, età, fumo, pressione arteriosa, colesterolo totale, colesterolo-HDL e diabete. Tuttavia, altri fattori di rischio, non contemplati in questi algoritmi, possono contribuire allo sviluppo delle MCV; esempi sono la storia familiare di malattia coronarica (MC) precoce, l'insulino-resistenza, l'obesità e l'inattività fisica (5). Va anche detto che il RC potrebbe essere più elevato di quanto stimato per l'effetto cumulativo di più FRC borderline (5). Al contrario, un singolo FRC come, ad esempio, l'età, potrebbe aumentare il RC dei soggetti più anziani a prescindere dal loro reale carico aterosclerotico (6). Tutti questi limiti sono stati riconosciuti dalla "American Heart Association" e dal gruppo di esperti del "National Cholesterol Education Program" (5, 7).

Poiché l'aterosclerosi è una delle forze trainanti delle MCV, uno degli approcci attualmente proposti per aumentare la capacità di individuare i soggetti ad alto RC, è quello di integrare le informazioni derivate dai FRC con quelle derivate da tecniche di imaging non invasive che permettono di rilevare la presenza di aterosclerosi subclinica e di valutarne la progressione (8).

Fra le diverse tecniche proposte, l'ecodoppler dei tronchi sovra aortici (caro-

tidi), volto all'identificazione e misura delle placche aterosclerotiche così come dello spessore del complesso medio intimale carotideo (C-IMT), è da considerarsi, senz'altro, una delle più interessanti. L'attuale disponibilità di apparecchiature ultrasonografiche a costi sempre più contenuti e l'apparente facilità di esecuzione della scansione ecografica ha fatto sì che, nell'ultimo decennio, molti gruppi di ricerca si siano affacciati a questo settore. Il risultato è che, con diverse migliaia di articoli e purtroppo con l'eccessiva quantità di rumore dovuto alla pubblicazione di articoli generati con metodologie non standardizzate e approcci a dir poco discutibili, persino gli esperti del settore ormai faticano a districarsi in questo labirinto di informazioni. Se questo è vero per gli esperti, ancora di più lo è per il medico che voglia approcciarsi alla problematica per motivi prettamente clinici.

Il presente articolo non vuole essere una revisione esaustiva della letteratura ma semplicemente il parere, ovviamente opinabile, di un addetto ai lavori che da circa 20 anni si occupa di questa problematica. In particolare, ciò che chi scrive cercherà di fare è sintetizzare tutta una serie di aspetti che, nell'ultimo ventennio, hanno permesso di definire quale possa essere il ruolo di questa tecnica diagnostica nella prevenzione primaria e secondaria delle MCV. Tenendo conto che, ad oggi, non esistono delle linee guida universalmente accettate ma soltanto "proposte" di linee guida che rispecchiano il pensiero di particolari scuole, nel presente articolo oltre a delineare il razionale per l'uso di C-IMT per la stratificazione del rischio cardio- e cerebro-vascolare, cercheremo di capire:

- 1) come deve essere effettuata la scansione ecografica per la valutazione di C-IMT;
- 2) cos'è, come e dove deve essere misurato il C-IMT;

- 3) quando, perché ed in che tipo di pazienti è utile prescrivere una valutazione di C-IMT;
- 4) cosa deve contenere un referto ecografico per essere clinicamente utile;
- 5) come interpretare un referto ecografico con valutazione C-IMT ed infine;
- 6) se sia davvero possibile utilizzare un referto ecografico per decidere o monitorare la terapia di un paziente.

Razionale per l'uso di C-IMT per la stratificazione del rischio cardiovascolare

Il razionale per l'uso di C-IMT per la stratificazione del RC deriva da studi clinici ed epidemiologici che hanno ormai fornito prove, alquanto convincenti, sull'associazione fra questa variabile e la prevalenza di segni clinici e strumentali di malattie cardio- e cerebro-vascolari ma, soprattutto, sulla sua capacità di predire gli eventi coronarici e cerebrovascolari in modo del tutto indipendente dai FRC (9-14). Una recente meta-analisi di 8 ampi studi di popolazione, condotta su un totale di 37.000 pazienti, ha dimostrato che una differenza assoluta di C-IMT pari a 0.1 mm si associa ad un aumento del rischio di infarto miocardico del 10-15%, e quello di ictus del 13-18% (15).

Come deve essere eseguita la scansione ecografica per la valutazione di C-IMT?

Sebbene non universalmente accettato, un protocollo campione è stato delineato dalla American Society of Echocardiography (ASE) (16). Secondo questo documento di consenso, la misura di C-IMT dovrebbe essere effettuata da ecografisti esperti, utilizzando ecografi di ultima generazione dotati di sonde lineari a frequenza ≥ 7 MHz. Le immagini in B-mode dovrebbero

essere preferite a quelle in M-mode e le stesse dovrebbero essere memorizzate direttamente nell'ecografo piuttosto che mediante sistemi digitali di video-cattura. Le misure di C-IMT dovrebbero essere effettuate soltanto nel primo centimetro distale della parete profonda di entrambe le carotidi comuni. C-IMT dovrebbe essere misurato con software capaci di rilevare automaticamente le interfacce che ne delineano lo spessore e le misure ottenute dovrebbero essere poi confrontate con valori di normalità definiti sulla base di curve di distribuzione specifiche per classi di sesso ed età ottenute da popolazioni generali sane (13). Le informazioni derivate dalle misure di C-IMT dovrebbero poi essere integrate con quelle derivate dall'intero albero carotideo in termini di presenza di placche. La scansione volta a valutare la presenza di placche dovrebbe essere eseguita considerando sia le pareti superficiali sia quelle profonde di tutti i segmenti carotidei, ossia della carotide comune (CC), della biforcazione (Bif) e della carotide interna (ICA). Tali informazioni dovrebbero essere rilevate sia eseguendo una scansione longitudinale, registrata in tre angoli di scansione, che attraverso una scansione trasversale di ogni segmento effettuata partendo dal centimetro più prossimale della CC e arrivando fino a circa metà dell'ICA. Sarebbe anche opportuno effettuare una registrazione doppler delle carotidi interne ed esterne nel primo centimetro prossimale di ogni ramo. Poiché l'espansione sistolica del lume causa un assottigliamento di C-IMT (17) le misure dovrebbero essere acquisite durante la parte finale della fase diastolica.

Per quanto la maggior parte delle indicazioni riportate in questo documento siano da considerarsi valide, per alcune di esse è opportuna una discussione un po' più approfondita.

Cos'è, dove e come deve essere misurato il C-IMT

Prima di tutto è importante definire cosa s'intende quando si parla di C-IMT. Formalmente, C-IMT altro non è che la distanza fra le interfacce sangue-intima e media-avventizia (*Figura 1*). Tuttavia, la decisione di effettuare le misure su specifici segmenti, pareti o angoli, con o senza software dedicati e, cosa più importante, incorporando o meno le placche, porta a tutta una serie di variabili che, pur essendo chiamate tutte con lo stesso nome (C-IMT), sono di fatto tanto diverse da poter essere addirittura considerate fenotipi diversi. Ognuno di questi punti sarà ora discusso al fine di definire quale possa essere il protocollo di minima che permetta di raccogliere variabili di C-IMT di provata utilità clinica con il minimo dispendio di risorse.

Carotide comune o intero albero carotideo?

La scelta di effettuare misure di C-IMT soltanto su CC (o addirittura soltanto sul primo centimetro distale di CC), è spesso giustificata dalla maggiore facilità di otte-

nere misure accurate da questo segmento rispetto alle difficoltà che invece si riscontrano focalizzando l'attenzione su Bif ed ICA. Più che sulla facilità di misura, la scelta dovrebbe essere effettuata sulle reali capacità predittive di ogni segmento. Sebbene sia indiscutibilmente più facile misurare C-IMT su CC, i protocolli basati su misure effettuate sull'intero albero carotideo presentano diversi vantaggi. In primo luogo, il fatto che le placche si localizzino preferenzialmente a livello di BIF e ICA suggerisce che misure di C-IMT effettuate in questi siti possano riflettere l'aterosclerosi meglio di quanto non facciano le misure prese sulla sola CC. In secondo luogo, mentre C-IMT di ogni singolo segmento carotideo è determinato da FRC che possono essere specifici per quel particolare segmento (18), variabili riassuntive derivate da misure prese sull'intero albero carotideo possono fornire associazioni più stabili e più generalmente valide. Infine, il C-IMT misurato in Bif e ICA è influenzato da turbolenze di flusso (altro meccanismo importante per lo sviluppo della placca aterosclerotica) in misura maggiore di quanto non avvenga per il C-IMT misurato sulla CC.

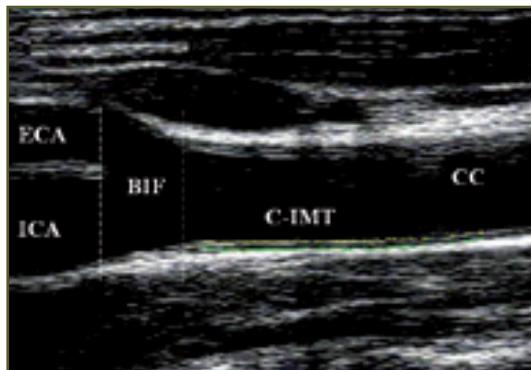


Figura 1 - Tipica immagine ultrasonografica di una carotide extracranica dove sono facilmente riconoscibili la carotide comune (CC), la biforcazione (Bif), la carotide interna (ICA) e la carotide esterna (ECA). Lo spessore del complesso medio intinale (C-IMT) è delimitato dai puntini gialli e verdi.

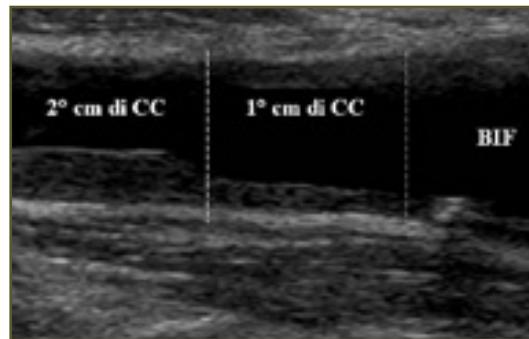


Figura 2 - Immagine ultrasonografica di una carotide comune che mostra l'importanza di valutare l'arteria nella sua intera lunghezza. Si noti che se si considerasse soltanto il primo centimetro distale della carotide comune al paziente sarebbe assegnato un profilo aterosclerotico più basso di quanto effettivamente sia.

Come mostrato in *figura 2*, anche la scelta di misurare il C-IMT soltanto nel primo centimetro distale del vaso, piuttosto che nella sua intera lunghezza, potrebbe portare a risultati fuorvianti.

Misure solo sulla parete profonda o su entrambe le pareti? Un solo angolo di scansione o più angoli?

Ignorando volutamente la diversa accuratezza di misura associata alle due pareti, dovuta a motivi prettamente fisici (diversa sequenza di passaggio degli ultrasuoni attraverso le due pareti superficiale e profonda) e troppo tecnici per gli scopi del presente articolo, è possibile affermare che, spesso, la scelta di effettuare misure soltanto sulla parete profonda (magari con un solo angolo di scansione) è dettata da esigenze economiche volte a risparmiare tempo e quindi risorse. Tuttavia, tale scelta porta spesso ad una classificazione del paziente sbagliata. Ad esempio, un paziente con una placca sulla parete superficiale, o con placche visibili soltanto in particolari angoli di scansione, sarebbe classificato come “sano” solo perché nella parete profonda del singolo segmento (o angolo) indagato non si osserva

nulla di anormale. Un esempio di questa situazione è riportato in *figura 3*.

Misura con software dedicati o con calibro elettronico?

Fermo restando che, ovviamente, forse sarebbe meglio rigirare la domanda nel seguente modo: “*Chi non dispone di software dedicati e dispone soltanto del calibro elettronico dell'ecografo, deve rinunciare ad effettuare misure di C-IMT per la mancanza della precisione necessaria o può comunque effettuare misure clinicamente utili?*”. La risposta a questa domanda dipende soprattutto dall'uso che si intende fare dell'informazione derivata dal C-IMT. Se lo scopo è la stratificazione del RC, allora la misura di C-IMT, sia in termini di valore massimo (C-IMTmax) che di media dei massimi (C-IMTmean-max) può essere effettuata senza problemi anche utilizzando il calibro elettronico dell'ecografo (19, 20). Infatti, anche se questo tipo di misure sono in genere associate ad una imprecisione di circa $\pm 0,1$ mm (rispetto a $\pm 0,01$ mm con software dedicati), il confronto del valore misurato con valori di normalità, specifici per classi di sesso ed età, permette comunque di classificare il paziente in modo adeguato (20). Diverso è il discorso se si intende utilizzare C-IMT per il monitoraggio dell'effetto di interventi terapeutici. In questo caso anche effettuando la seconda misura di C-IMT dopo 2-3 anni, le differenze attese sono sempre nell'ordine di pochi centesimi di millimetro. Per rilevare segnali tanto piccoli è necessario effettuare misure molto precise e l'uso di software dedicati diventa irrinunciabile.



Figura 3 - Immagine ultrasonografica di una carotide extracranica con lesione aterosclerotica sulla parete superficiale della biforcazione. Se si considerasse soltanto il C-IMT della parete profonda della carotide comune questo paziente sarebbe classificato come normale.

Incorporare le placche nelle misura di C-IMT o considerarle come entità indipendenti?

Raramente una placca si forma in modo repentino. Nella maggior parte dei casi la

formazione della lesione aterosclerotica segue un processo lento e continuo che, soprattutto in zone particolari come Bif ed ICA, trasforma lentamente il C-IMT in placca. Questo significa che, da un punto di vista prettamente dimensionale (anche se non in termini istologici), C-IMT è una variabile continua il cui intervallo di esistenza spazia dalla completa normalità (C-IMT normale) a valori francamente patologici (placca). Oltretutto, la definizione di placca su immagini ecografiche è sempre e soltanto arbitraria. Deve essere chiaro che definizioni diverse possono portare a risultati completamente diversi. Nel corso degli anni sono state proposte numerose definizioni di placca. Alcuni esempi sono: a) un'area distinta che, all'occhio dell'operatore, appaia come una mineralizzazione nella parete del vaso o come una protrusione focale nel lume, senza alcun riferimento a valori numerici (21), b) un ispessimento localizzato con aumentata densità di tutti i livelli ecografici ed un C-IMT >2 mm (22), c) una qualsiasi struttura focale protrudente nel lume per più di 0,5 mm, o per più del 50% rispetto a zone contigue, o un C-IMT $>1,5$ mm (23), d) un ispessimento focale $\geq 50\%$ delle pareti contigue (24), e) un C-IMT ≥ 1 mm (25) o f) C-IMT $\geq 1,2$ mm (26).

A prescindere dalla definizione utilizzata, nella maggior parte degli studi le placche erano poi valutate soltanto in termini di presenza/assenza. La distinzione fra C-IMT e placche, come entità separate, in genere, è dettata soltanto da problemi di management statistico. È noto che la relazione tra il RC e lo spessore di parete è di tipo continuo e dicotomizzare una variabile originariamente continua, per quanto porti a variabili più facili da maneggiare, porta sempre anche ad una riduzione del potere predittivo della variabile stessa. Chi scrive ritiene che l'approccio migliore non sia quello di misurare il C-IMT in zone libere

da placca e le placche in modo distinto ma sia quello di incorporare le placche direttamente nella misura del C-IMT e usare la variabile continua senza effettuare alcun tipo di scelta arbitraria. Poiché la placca è un indice diretto di aterosclerosi mentre il C-IMT misurato in zone libere da placche è soltanto un indice indiretto, è ovvio che il potere predittivo delle placche sia maggiore di quello di C-IMT. Tuttavia, dati di chi scrive non ancora pubblicati dimostrano chiaramente che se le placche sono direttamente incorporate nella misura di C-IMT, la variabile ottenuta acquisisce un potere predittivo significativamente maggiore rispetto a quanto sarebbe possibile ottenere dalla somma dell'informazione derivante dalla placca (a prescindere dalla definizione utilizzata) e dal C-IMT misurato escludendo le placche.

Per riassumere, se si vuole utilizzare l'ecografia carotidea per la stratificazione del RC nel singolo individuo, sarebbe meglio misurare il C-IMT di tutti i segmenti carotidei (CC, Bif e ICA) delle carotidi destra e sinistra. Per ogni segmento il valore da riportare nel referto dovrebbe essere quello più alto (C-IMTmax) rilevato considerando entrambe le pareti (superficiali e profonde) e tre angoli di scansione (laterale, anteriore e posteriore). Il valori di C-IMTmax misurati nei diversi segmenti utilizzando il calibro elettronico dell'ecografo, dovrebbero poi essere mediati al fine di ottenere il C-IMTmean-max; la variabile con il più alto potere predittivo.

Un protocollo di questo tipo è molto meno difficile e più rapido di quanto generalmente si pensi. Un ecografista ben addestrato è sicuramente in grado di effettuare questo tipo di scansione in circa 15-20 minuti; un tempo sicuramente accettabile anche a livello clinico, soprattutto a fronte dell'importanza dell'informazione che se ne può derivare.

Quando, perché, ed in che tipo di pazienti è utile prescrivere una valutazione di C-IMT?

Nel 2000, considerando i già citati limiti di stratificazione del rischio effettuato sulla base dei soli FRC, la “*American Heart Association Prevention Conference V*” ha raccomandato la misurazione di C-IMT per migliorare la stratificazione del RC nel singolo paziente (5). Le opinioni su chi dovrebbe ricevere una valutazione C-IMT sono almeno parzialmente discordanti. Secondo la procedura suggerita dal gruppo di lavoro “SHAPE” (Screening for Heart Attack Prevention and Education) dovrebbero essere sottoposti a screening tutti i soggetti di sesso maschile con età compresa fra 45 e 75 anni o di sesso femminile con età compresa tra 55 e 75 anni, a meno che non sia già stata documentata una storia di MCV o il paziente non sia stato classificato a rischio bassissimo (4).

Secondo il documento di consenso ASE (16), dovrebbero essere sottoposti a screening tutti i pazienti senza MC che, sulla base dell’algoritmo di Framingham (FRS) siano classificabili a rischio intermedio (6-20%), quelli con storia familiare di MCV precoce in parenti di primo grado (genitori, fratelli), i pazienti con età <60 anni ed almeno un FRC importante e tutte le donne di età <60 anni che abbiano due o più FRC. La misura di C-IMT dovrebbe essere anche proposta quando il “profilo di malattia vascolare subclinica” non è chiaro o quando esistono dubbi sull’opportunità, o sul grado di aggressività, di una terapia volta a controllare i FRC (16). Secondo lo stesso documento, la misura di C-IMT è da considerarsi invece inappropriata quando i risultati di tale misura non cambierebbero il trattamento come, ad esempio, nei pazienti con MC conclamata (16). Altri autori, alla luce del fatto che la misura di C-IMT è non-

invasiva, relativamente poco costosa, ma molto informativa, ritengono che, indipendentemente dall’età, anche ogni paziente con un fattore di rischio importante come il pre-diabete, il diabete, la sindrome metabolica, l’abitudine al fumo, l’iperlipidemia, o la storia familiare di malattie cardiovascolari precoci, così come tutti i pazienti con età superiore a 45 anni, potrebbero trarre beneficio dalla misura di C-IMT (27).

Alcuni studi hanno posto perplessità sul valore prognostico “aggiuntivo” di questa variabile suggerendo che la sua appropriatezza d’uso possa dipendere dalle caratteristiche cliniche peculiari del singolo paziente. Per affrontare questa problematica la “*Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention (SAIP)*”, in collaborazione con la “*International Atherosclerosis Society*”, ha recentemente effettuato una revisione critica dell’appropriatezza dell’uso di C-IMT in 33 diversi scenari clinici in cui tale test potrebbe avere un valore prognostico aggiuntivo (28). In ognuno di questi scenari, il valore prognostico aggiuntivo è stato poi giudicato da un comitato clinico indipendente che, utilizzando una scala tra 1 e 9, ha categorizzato l’appropriatezza d’uso in tre categorie, ossia: uso appropriato (score 7-9), uso incerto (score 4-6) o uso inappropriato (score 1-3). Gli scenari clinici includevano l’applicazione clinica di C-IMT per la valutazione del RC “*in presenza*” o “*in assenza*” di MC conclamata. Riassumendo una tabella molto articolata, secondo gli autori di questa revisione, *in assenza di MC* la valutazione del RC mediante C-IMT è da considerarsi *appropriata* soltanto:

- 1) in soggetti con diabete mellito senza storia familiare di MC precoce;
- 2) in soggetti con sindrome metabolica con età superiore a 30 anni;
- 3) in soggetti a rischio intermedio (FRS 11-20%), a prescindere che siano portatori di 2 o più FRC o sia già stata esclusa

la presenza di calcio coronarico o la presenza di storia familiare di MC precoce. In tutti gli altri scenari clinici valutati, la valutazione del RC mediante C-IMT è stata considerata incerta o addirittura inappropriata. In presenza di MC, l'uso di C-IMT per valutare il RC non è stato considerato appropriato in nessuno degli scenari clinici considerati.

Cosa deve contenere un referto ecografico per essere clinicamente utile?

Molto spesso gli ecografisti riportano sui referti ecografici frasi del tipo: "ispessimento diffuso dei tronchi sovraortici". Frasi di questo tipo oltre ad essere molto soggettive e difficili da interpretare sono di scarsa utilità clinica. Per essere davvero clinicamente utile ed interpretabile in modo più oggettivo possibile, un referto ecografico dovrebbe riportare i valori di C-IMT misurati in ogni segmento delle carotidi destra e sinistra. Poiché quando si misura un segmento con interfacce parallele, il valore massimo di C-IMT è uguale al valore medio, mentre quando si misura una placca il valore massimo è sempre più grande di quello medio, per ogni segmento è sufficiente riportare soltanto i valori massimi. Operando in questo modo, C-IMT spazia da valori normali a valori patologici compatibili con la definizione di placca. A prescindere dalla dimensione, già contemplata nel valore numerico di C-IMT, le lesioni che protrudono nel lume per più del 50% rispetto ai segmenti vicini dovrebbero comunque essere definite placche e riportate nel referto. La percentuale di stenosi non dovrebbe essere mai calcolata da immagini trasversali (perché tale approccio porterebbe sicuramente a risultati fuorvianti per il problema del rimodellamento vascolare) ma valutata, considerando il lume visualiz-

zato su immagini longitudinali, facendo il rapporto fra la distanza intima-intima della zona di cui si vuole valutare la stenosi e la distanza intima-intima di zone limitrofe libere da placca. Questo tipo di approccio fornisce risultati identici a quelli che si otterrebbero con l'angiografia.

Secondo alcuni autori, oltre alla placca più grande in assoluto (C-IMTmax dell'intero albero carotideo), anche il profilo di placca totale dovrebbe essere calcolato considerando tutte le placche identificate in entrambe le carotidi, in quanto questo potrebbe migliorare ulteriormente la stima del rischio (25). Chi scrive ritiene che la media di tutti i C-IMTmax osservati nei singoli segmenti carotidei (C-IMTmean-max) sia la variabile che descrive il profilo totale di placca con il miglior potere predittivo.

Si dovrebbe infine ricordare che, nel caso in cui si scelga di misurare il C-IMT in zone libere da placca, allora anche la variabile "presenza/assenza di placche" deve essere riportata in quanto è stato dimostrato che, in queste circostanze tale variabile migliora la stima del RC indipendentemente dal valore di C-IMT (29).

Infine, secondo alcuni autori, per ogni placca descritta nel referto bisognerebbe anche riportare le caratteristiche di ecogenicità in quanto diverse evidenze sperimentali hanno ormai fornito prove abbastanza convincenti che l'ecolucenza ha potere predittivo aggiuntivo (30). Il tipo di placca (soft, mista, o calcificata) può effettivamente essere facilmente rilevato da un tecnico qualificato, tuttavia, non essendo ancora bene standardizzate, tali classificazioni possono portare a valutazioni soggettive e sono spesso soggette ad errori.

Come interpretare un referto ecografico con valutazione C-IMT

Secondo il documento di consenso de-

lineato dall'ASE (16), la presenza di valori di C-IMT uguali o superiori al 75° percentile della distribuzione della popolazione sana delinea un rischio superiore a quello stimato dal FRS e, in quanto tali, dovrebbero essere considerati come valori al di sopra della norma (16).

Valori di C-IMT compresi fra il 25° e il 75° percentile sono da considerarsi nella media e non dovrebbero influenzare le stime di rischio tradizionali e, valori $\leq 25^\circ$ percentile sono da considerarsi "bassi" e suggeriscono un rischio inferiore a quello previsto dal FRS. Secondo lo stesso documento, è infine importante ricordare che i pazienti con placche carotidee sono da considerarsi automaticamente ad alto rischio a prescindere dai valori di C-IMT rilevati (16). Infatti, in tutti gli studi in cui sono stati considerati sia valori di C-IMT aumentati (misurati in zone libere da placca) che le placche è stato mostrato un maggior rischio di MC associato alla presenza di placche (21, 22).

Come già detto, incorporando le placche nella misura del C-IMT si ottiene un'unica variabile che spazia da valori normali fino a valori francamente patologici. Utilizzando la distribuzione continua, il problema diventa dove collocare il valore soglia di normalità. La definizione dei limiti di normalità è un aspetto di grande rilevanza (31). La maggior parte degli studi epidemiologici utilizzava, in genere, un singolo valore soglia (1 mm) oltre al quale considerare il soggetto come patologico (13, 32).

Sebbene utile per classificazioni epidemiologiche, questo valore soglia, stabilito in popolazioni generali senza tener conto dell'età e del sesso del paziente è da considerarsi inappropriato per la stima del rischio individuale. Infatti, su questa base, un paziente con un IMT appena al di sopra del valore soglia, ad esempio 1.1 mm, sa-

rebbe classificato allo stesso livello di rischio di un paziente con placche di 4 mm o più. Inoltre, se un valore di C-IMT di 1 mm è da considerarsi patologico in un paziente di 30 anni, lo stesso valore è da considerarsi perfettamente normale in un soggetto di 50 anni o più.

Come abbiamo visto il documento ASE ha tentato di risolvere il problema stratificando i valori di IMT in percentili utilizzando arbitrariamente come valore soglia di normalità il 75° percentile (16, 33). Anche in questo caso, tuttavia, il valore soglia è calcolato rispetto all'intera popolazione e non in specifiche classi di sesso ed età. Operando in questo modo, quasi tutti gli individui con fattori di rischio (ad esempio con dislipidemia o ipertensione) sarebbero inevitabilmente classificati come patologici e C-IMT poco aggiungerebbe a quanto già ottenibile in base alla semplice valutazione dei FRC.

Poiché l'intento è quello di utilizzare C-IMT per ottimizzare la stratificazione del RC, i valori di normalità dovrebbero essere calcolati in termini di aumentato rischio piuttosto che di distribuzione statistica all'interno di una popolazione (34). Questo aumentato rischio è meglio valutabile quando le misure ottenute sono confrontate con valori di normalità definiti sulla base di curve di distribuzione specifiche per classi di sesso ed età. Utilizzando questo approccio, è stato dimostrato che C-IMT può essere utilizzato per ottimizzare la stima del RC globale di pazienti asintomatici a rischio intermedio (20). In questo tipo di pazienti, la presenza di un C-IMT superiore a *valori soglia*, calcolati in specifiche classi di sesso e di età (*Figura 4*), si associavano infatti ad un rischio di sviluppare nuovi eventi vascolari più che triplicato rispetto a quanto predetto dal FRS. Grazie ad approcci di questo tipo, molti pazienti dalla classe a rischio intermedio

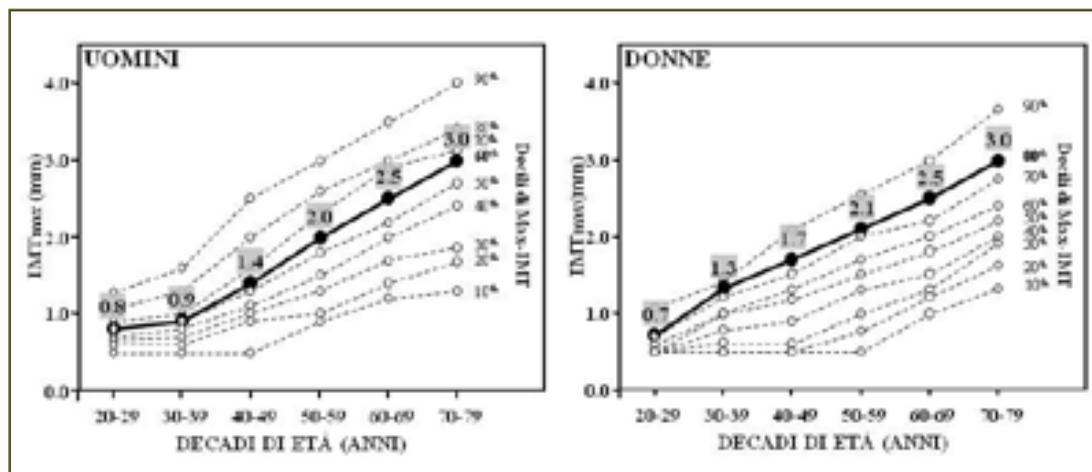


Figura 4 - Valori soglia al di sopra dei quali considerare il C-IMTmax come abnormemente elevato. Tali valori corrispondono al 60° percentile per gli uomini e all'80° percentile per le donne della distribuzioni di IMTmax ottenute nelle diverse decadi di età di un gruppo di circa 2000 pazienti dislipidemici italiani. (Referenza n. 20).

possono essere riclassificati nella classe a rischio elevato, ossia in quella classe che, secondo le attuali linee guida, meriterebbe di essere trattata con terapie farmacologiche adeguate.

È possibile utilizzare un referto ecografico per decidere la terapia di un paziente?

Nel rapporto ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), il comitato di esperti ha affermato che l'intensità della terapia volta alla riduzione del rischio deve essere personalizzata al rischio assoluto individuale (35). La *tabella 1* mostra la stima del rischio e le corrispondenti strategie terapeutiche basate sullo screening dell'aterosclerosi carotidea raccomandate dal gruppo di lavoro SHAPE (4). Altri gruppi, basandosi sulla propria esperienza, e/o preferenza sono più aggressivi nel trattamento rispetto a quanto suggerito dal gruppo di lavoro SHAPE e raccomandano, in pazienti con C-IMT > 1 mm, un

target terapeutico di colesterolo-LDL inferiore a 70 mg/dl, colesterolo non-HDL-C <100 mg/dl, apoB <60 mg/dl e colesterolo HDL >50 mg/dl (27).

Ci sono tuttavia alcuni fattori che devono essere tenuti in considerazione quando si interpreta un referto ecografico con valutazione C-IMT. Prima di tutto, bisogna ricordare che sesso ed età possono influenzare le misure di C-IMT anche in assenza di aterosclerosi (36) e che questo rende indispensabile confrontare i valori di C-IMT misurati con tabelle di normalità stratificate per sesso ed età (20). In generale, una persona sana ha un aumento medio stimato dell'IMT di CC $\leq 0,015$ mm/anno e di C-IMTmean-max $\leq 0,018$ mm/anno. I valori corrispondenti in soggetti in prevenzione secondaria, ad esempio con MC, sono 0,017 e 0,026 mm/anno (37). Altro fattore da tenere presente quando si misura C-IMT è la presenza di malattie che ne aumentano la velocità di crescita. C-IMT è aumentato nel diabete (38) e in malattie infiammatorie croniche, come ad esempio l'artrite reumatoide (39). Va anche tenuto presente che l'aumentato

Tabella 1 - Definizione di rischio e strategie di trattamento basate sullo screening dell'aterosclerosi carotidea raccomandate dal gruppo di lavoro SHAPE (4)

Screening aterosclerosi carotidea		Rischio stimato soltanto sulla base del referto ecografico		Strategia di trattamento basata sulla stima del rischio effettuata soltanto sul referto ecografico
CIMT <1 mm percentile 50°-75° Stenosi assente	→	Moderatamente alto	→	Modifiche dello stile di vita LDL-C <130 mg/dL
CIMT ≥1 mm percentile >75° Stenosi <50%	→	Alto	→	Modifiche dello stile di vita aggressive LDL-C <100 mg/dL
CIMT ≥1 mm percentile >75° Stenosi ≥50%	→	Molto alto	→	Modifiche dello stile di vita aggressive LDL-C <70 mg/dL Valutazione ischemia miocardica

C-IMT in pazienti affetti da queste malattie potrebbe riflettere infiammazione nella parete del vaso e non danni strutturali permanenti e che trattamenti antiinfiammatori associati a queste malattie potrebbero indurre regressione nel C-IMT (40). Malattie come il diabete di tipo 1 (38) e l'ipercolesterolemia familiare (41) si associano ad un aumentato C-IMT persino in pazienti pediatrici.

È possibile utilizzare un referto ecografico per monitorare la terapia di un paziente?

Secondo alcuni autori, C-IMT è un ottimo mezzo per il monitoraggio dell'aterosclerosi nel tempo, cosa che lo rende assai utile non solo in pazienti in prevenzione primaria ma anche nei pazienti con MCV conclamata. Molti medici trovano di grande valore il monitoraggio di C-IMT nel tempo per il controllo della risposta alle terapie. Tuttavia, sebbene la raccolta di immagini seriali di C-IMT è da considerarsi un eccellente mezzo per monitorare le variazioni dell'aterosclerosi nel tempo in gruppi di pazienti al fine di studiare la naturale evoluzione della patologia atero-

sclerotica in termini epidemiologici e/o la risposta a trattamenti terapeutici in trials clinici, lo stesso non si possa dire per l'uso nel singolo individuo. Le basi scientifiche in tal senso sono infatti ancora insufficienti. Questa opinione concorda con quanto riportato nella revisione critica del gruppo di lavoro SAIP (28), dove si afferma che la raccolta di immagini seriali di C-IMT volte al monitoraggio nel tempo dello stato di RC non può, almeno per ora, essere considerata "appropriata" in nessuno degli scenari clinici indicati.

Pregi di C-IMT

Rispetto ad altri metodi per rilevare l'anatomia carotidea, C-IMT ha diversi vantaggi:

- 1) può essere ripetuto più volte, in modo riproducibile, senza alcun effetto negativo sul paziente e senza rischi di esposizione a radiazioni associati ad altri metodi di visualizzazione arteriosa;
- 2) permette non solo la valutazione del lume ma anche, e soprattutto, l'osservazione diretta della parete arteriosa che è la reale sede della malattia aterosclerotica;

- 3) può essere effettuata con attrezzature spesso già disponibili per altri scopi;
- 4) è relativamente poco costosa;
- 5) generalmente non è ostacolata dall'anatomia del paziente (42);
- 6) può essere considerato uno strumento per la diagnosi precoce di un processo aterosclerotico accelerato anche in giovani adulti e addirittura in bambini (43);
- 7) consente al medico di stimare il rischio a cui il soggetto è stato sottoposto durante l'intera sua vita e, in assenza di FRC convenzionali, di effettuare ulteriori indagini volte ad identificare le possibili cause del prematuro ispessimento delle arterie e/o della presenza degli ateroscleroti osservati;
- 8) offre al medico l'opportunità di istituire atti di prevenzione, anche aggressivi, ben prima dell'insorgenza dell'evento cardiovascolare vero e proprio che, come è noto, potrebbe essere devastante se non addirittura letale;
- 9) permettendo una preselezione più efficiente dei pazienti a RC, la misura di C-IMT potrebbe anche essere utile per ridurre il "*numero di soggetti da trattare per evitare un evento (NNT)*", riducendo in questo modo il rapporto costo/beneficio dei programmi di prevenzione.

Limiti di C-IMT

Sebbene negli studi clinici di prevenzione C-IMT sia ormai generalmente accettato come indice surrogato delle MCV, il suo valore per la stratificazione del rischio a livello individuale nella normale pratica clinica non è, ad oggi, ancora del tutto definito. Per poter utilizzare C-IMT a questo scopo è innanzitutto necessario standardizzare le metodiche di misura. Quando usato per misure ripetute, la mancanza di protocolli standardizzati potrebbe risultare in stime inesatte delle variazioni

nel tempo di C-IMT (progressione o regressione). Il recente sviluppo di ecografi che permettono la rilevazione automatica delle interfacce sangue-intima e media-avventizia potrebbe ridurre notevolmente l'errore introdotto dall'operatore ed un netto miglioramento della riproducibilità fra diversi laboratori (44).

Un ulteriore limite del C-IMT sta nel fatto che le arterie visualizzate sono carotidi e non coronarie. Poiché la maggior parte delle morti cardiovascolari sono da eventi coronarici, il rilevamento dell'aterosclerosi carotidea non può essere automaticamente traslato ad aterosclerosi nel distretto coronarico. Ad esempio, in una revisione sistematica di studi pubblicati tra il 1999 e il 2005 in cui era stato indagato il rapporto tra MC e C-IMT (45) gli autori dimostravano che in 29 dei 33 studi esaminati, per quanto si osservasse una relazione positiva tra MC e C-IMT, i coefficienti di correlazioni erano piuttosto bassi e variavano tra 0,12 e 0,51. Gli autori concludevano che la scarsa correlazione fra i due distretti vascolari fosse probabilmente dovuta a differenze di evoluzione aterosclerotica in carotidi e coronarie (45, 46).

Successivi studi hanno tuttavia dimostrato che, più che ad una reale assenza di associazione fra i due distretti vascolari, la scarsa correlazione tra l'ultrasonografia carotidea e l'angiografia coronarica sembrerebbe da imputarsi alla scarsa capacità dell'angiografia di identificare lesioni aterosclerotiche non protrudenti nel lume (47). La prova di quanto appena affermato emerge da uno studio in cui si dimostrava come la correlazione fra aterosclerosi carotidea e aterosclerosi coronarica fosse molto più evidente, e soprattutto molto più in linea con quanto osservato negli studi post-mortem, quando entrambi i distretti vascolari erano valutati con la stessa tecnica (l'ecografia) e utilizzando i medesi-

mi parametri vascolari di parete (IMT vs IMT) (10).

Prospettive future

Data la relazione esistente tra C-IMT ed i FRC, è importante valutare se C-IMT offre effettivamente informazioni “*aggiuntive*” rispetto a quelle che si potrebbero derivare dall’uso dei soli FRC. I primi studi in questo senso forniscono risultati alquanto discordanti, anche dipendenti dal tipo di analisi statistica utilizzata per affrontare la problematica. Alcuni autori hanno utilizzato le curve ROC per affrontare questo argomento (32, 48) e la maggior parte di essi concludeva che, anche quando si osserva un miglioramento, l’entità dello stesso è da considerarsi insufficiente per indurre cambiamenti nell’atteggiamento clinico/sanitario volto a ridurre il carico di infarto miocardico e di ictus ischemico della comunità (48, 49). Studi più recenti, tuttavia, sembrerebbero dimostrare che, utilizzando nuovi metodi di riclassificazione come ad esempio il “*Net Reclassification Improve-*

ment”, l’aggiunta di informazioni derivanti da C-IMT, o dalle placche, porti ad un miglioramento significativo della stratificazione del rischio basata soltanto sui FRC (50). Il ruolo di C-IMT resta, inoltre, poco chiaro soprattutto se inserito in un contesto dove diversi altri tipi di nuovi marcatori, come il calcio coronarico, la proteina C reattiva e i polimorfismi genetici, sono altrettanto sostenuti per l’uso clinico. In ultima analisi, studi prospettici che confrontino l’efficacia di C-IMT come strumento predittivo del RC con quello di altri marcatori potrebbero direzionare meglio le raccomandazioni cliniche per questo tipo di misure. Infine, è importante riconoscere che le raccomandazioni per l’uso clinico di C-IMT sono basate soprattutto su studi osservazionali.

La più grande sfida del prossimo futuro sarà quello di dimostrare con studi randomizzati che l’aggiunta delle informazioni provenienti dall’imaging carotideo alle strategie di stratificazione del rischio porti effettivamente ad un beneficio clinico in termini di riduzione del carico di infarti del miocardio ed ictus della comunità.

Glossario

MC: Malattia coronarica

MCV: Malattie cardiovascolari

RC: Rischio cardiovascolare

FRC: Fattori di rischio cardiovascolare

FRS: Framingham Risk Score: algoritmo di calcolo per il rischio cardiovascolare globale generato nell’ambito dello studio Framingham

ASE: American Society of echocardiography

SAIP: Society Atherosclerosis Imaging and Prevention

SHAPE: Screening for Heart Attack Prevention and Education

CC: Carotide comune

Bif: Biforcazione carotidea

ICA: Arteria carotide interna

C-IMT: Spessore del complesso medio intimale delle carotidi extracraniche

C-IMTmax: Valore massimo di C-IMT rilevato nell’intero albero carotideo. Se calcolato incorporando le placche corrisponde alla misura della placca più grossa rilevata

C-IMTmean-max: Media dei valori massimi di C-IMT rilevati nei vari segmenti carotidei considerati

Bibliografia

1. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Jama*. 2003; 290: 898-904.
2. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *Jama*. 2003; 290: 891-897.
3. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, et al. 34th Bethesda Conference: Task force #1-Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1863-1874.
4. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 2H-15H.
5. Smith SC Jr., Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. *American Heart Association. Circulation*. 2000; 101: 111-116.
6. Greenland P, Smith SC, Jr.Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation*. 2001; 104: 1863-1867.
7. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
8. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*. 1995; 92: 720-726.
9. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995; 26: 386-391.
10. Amato M, Montorsi P, Ravani A, et al. 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; 28: 2094-2101.
11. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992; 23: 1752-1760.
12. 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. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med*. 1999; 340: 14-22.
13. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. 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; 146: 483-494.
14. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000; 151: 478-487.
15. 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: 459-467.
16. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21: 93-111; quiz 189-190.
17. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, et al. American society of echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med*. 2006; 11: 201-211.
18. Espeland MA, Tang R, Terry JG, et al. Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. *Stroke*. 1999; 30: 1047-1055.
19. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, et al. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical

- practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*. 2000; 31: 2426-2430.
20. Baldassarre D, Amato M, Pustina L, et al. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2007; 191: 403-408.
 21. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993; 87: II56-65.
 22. Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, et al. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 851-856.
 23. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. 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. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 23: 75-80.
 24. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19: 943-954.
 25. Spence JD. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque—patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; 2: 611-619.
 26. Li C, Engstrom G, Berglund G, et al. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 26: 297-303.
 27. Cobble MB, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med*. 2010; 122: 10-18.
 28. Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing. *Atherosclerosis*. 2011; 214: 43-46.
 29. Hunt KJ, Sharrett AR, Chambless LE, et al. Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts CHD. *Ultrasound Med Biol*. 2001; 27: 357-365.
 30. Andersson J, Sundstrom J, Gustavsson T, et al. Echogenicity of the carotid intima-media complex is related to cardiovascular risk factors, dyslipidemia, oxidative stress and inflammation: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Atherosclerosis*. 2009; 204: 612-618.
 31. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000; 101: E16-22.
 32. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 880-890.
 33. Garipey J, Salomon J, Denarie N, et al. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 584-590.
 34. Aminbakhsh AM, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med*. 1999; 22: 149-157.
 35. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
 36. Stein JH, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Distribution and cross-sectional age-related increases of carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke*. 2004; 35: 2782-2787.
 37. Bots ML, Evans GW, Riley WA, et al. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*. 2003; 34: 2985-2994.
 38. Rabago Rodriguez R, Gomez-Diaz RA, Tanus Haj J, et al. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2599-2602.
 39. Del Rincon I, O'Leary DH, Freeman GL, et al. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2007; 195: 354-360.
 40. Veldhuijzen van Zanten JJK, Kitas GD. Inflam-

- mation, carotid intima-media thickness and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10: 102.
41. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation.* 2001; 104: 2943-2947.
 42. Sharma K, Blaha MJ, Blumenthal RS, et al. Clinical and research applications of carotid intima-media thickness. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 1316-1320.
 43. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2009; 119: 628-647.
 44. Gepner AD, Korcarz CE, Aeschlimann SE, et al. Validation of a carotid intima-media thickness border detection program for use in an office setting. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19: 223-228.
 45. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J.* 2007; 28: 398-406.
 46. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 177-181.
 47. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation.* 2001; 103: 604-616.
 48. Chambless LE, Heiss G, Shahar E, et al. Prediction of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 259-269.
 49. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1368-1373.
 50. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 1600-1607.

QUESTIONARIO DI AUTO-APPRENDIMENTO

C-IMT è:

- Una misura dello spessore dell'intima delle arterie carotidi extracraniche
- Una misura del lume delle carotidi extracraniche
- Una misura dello spessore di parete delle carotidi extracraniche
- Una misura dello spessore del complesso intima + media delle carotidi extracraniche

C-IMT è:

- un marker precoce di patologia aterosclerotica
- un marker tardivo di patologia aterosclerotica
- C-IMT non è un marker di aterosclerosi

C-IMT ha rilevanza clinica?

- No, in quanto non è un marker attendibile di aterosclerosi
- No, è un marker di patologia aterosclerotica utile solo per scopi di ricerca

- Sì in quanto è un marker precoce di patologia aterosclerotica utile per ottimizzare la stratificazione del RC del paziente

- No in quanto non è un indice di stenosi vascolare

C-IMT è in grado di predire gli eventi cardio-cerebrovascolari?

- sì
- no
- non si sa

La determinazione di C-IMT è utile per ottimizzare la stratificazione del rischio:

- Soprattutto in pazienti a rischio basso
- Soprattutto in pazienti a rischio intermedio
- Soprattutto in pazienti a rischio alto
- In qualsiasi circostanza