

NUOVI SCENARI

POSSIBILE RELAZIONE TRA TROMBOSI VENOSA ED ARTERIOSA

Venous and arterial thrombosis: is there a link?

PAOLO PRANDONI*Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova***SUMMARY**

An increasing body of evidence suggests the likelihood of a link between venous and arterial thrombosis. The two vascular complications share several risk factors, such as age, obesity, diabetes mellitus, blood hypertension, hypertriglyceridemia, and metabolic syndrome. Moreover, there are many examples of conditions accounting for both venous and arterial thrombosis, including the antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia, malignancies, infections, and the use of hormonal treatment. Finally, several recent studies have consistently shown that patients with venous thromboembolism are at a higher risk of arterial thrombotic complications than matched control individuals. We, therefore, speculate that the two vascular complications are simultaneously triggered by biological stimuli responsible for activating coagulation and inflammatory pathways in both the arterial and the venous system. Future studies are needed to clarify the nature of this association, to assess its extent, and to evaluate its implications for clinical practice.

Keywords: *Atherosclerosis, venous thromboembolism, myocardial infarction, ischemic stroke, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, anticoagulation, statins, aspirin.*

Introduzione

La trombosi venosa ed arteriosa sono state a lungo considerate due entità fisiopatologiche completamente separate, a ragione delle ovvie differenze anatomiche e dei distinti quadri clinici di presentazione.

Tuttavia, una serie di elementi induce a riconsiderare tale assunto. Trombi ricchi di fibrina si formano nell'atrio sinistro

di pazienti con fibrillazione atriale e nelle coronarie di pazienti con infarto miocardico, cosicché non è sorprendente che i farmaci anticoagulanti giochino un ruolo importante per la prevenzione dell'embolia arteriosa provocata dalla fibrillazione atriale (1) e per la prevenzione ed il trattamento della cardiopatia ischemica (2). Analogamente, le piastrine hanno un inevitabile ruolo nella promozione del trombo venoso, ed i farmaci antiplastrinici sono stati usati con successo, sebbene inferiore a quello ottenibile con gli anticoagulanti, per la prevenzione del tromboembolismo venoso (3, 4).

Un altro esempio è rappresentato dagli individui che sviluppano una trombosi

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Paolo Prandoni
Dipartimento di Medicina
Clinica Medica 2
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova
Tel. 0498212656 - Fax 0498218731
E-mail: paoloprandoni@tin.it

della vena centrale della retina: tali soggetti hanno comunemente fattori di rischio cardiovascolare (5), e sono esposti nella loro storia naturale ad eventi vascolari arteriosi (6).

La potenziale associazione tra malattia tromboembolica venosa e aterosclerosi è stata descritta per la prima volta nel 2003 all'Università di Padova (7). Da allora numerose ricerche hanno approfondito la tematica e fornito elementi a favore o contro tale associazione.

Generazione dell'ipotesi

Nella seconda metà degli anni '90 abbiamo pubblicato i risultati di uno studio prospettico di coorte destinato all'osservazione a lungo termine di un elevato numero di pazienti con trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori (8). Benché l'interesse prevalente di tale osservazione fosse documentare tempi e modi di sviluppo di recidive tromboemboliche e di sequele tromboflebitiche, fummo sorpresi dalla elevata frequenza di episodi di infarto del miocardio, stroke, o morte improvvisa nel follow-up di questi pazienti, ed avemmo la sensazione che tale frequenza fosse superiore a quella attesa nella popolazione generale. È interessante il rilievo che tale sensazione è stata successivamente confermata in Svezia. Schulman e collaboratori, estendendo a 10 anni il follow-up dello studio DURAC - studio precedentemente pubblicato che aveva arruolato un elevato numero di pazienti con malattia tromboembolica a ricevere durate diverse di terapia anticoagulante (9) -, sono stati in grado di documentare una mortalità per infarto del miocardio e stroke superiore a quella attesa nella popolazione generale (10).

Allo scopo di confermare l'esistenza di una associazione tra malattia tromboem-

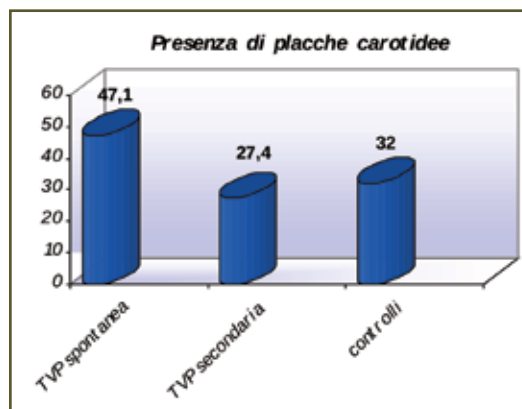


Figura 1 - Frequenza di placche carotidee in soggetti con TVP spontanea, TVP secondaria e controlli.

bolica venosa ed aterosclerosi, nel 1996 abbiamo dato vita ad una sperimentazione prospettica di tipo caso-controllo, che ha richiesto 5 anni per la sua esecuzione, ed i cui risultati sono stati pubblicati nel 2003 (7). L'ecoDoppler delle carotidi fu eseguito in circa 300 pazienti consecutivi con TVP che non avevano avuto complicanze aterosclerotiche ed in 150 soggetti di controllo apparentemente sani. La presenza di placche carotidee fu documentata nei pazienti con TVP idiopatica con frequenza significativamente superiore a quella dei pazienti con TVP secondaria a cause identificabili ed a quella dei soggetti di controllo anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio di aterosclerosi (Figura 1). È interessante il rilievo che l'associazione cresceva con l'età (7).

Il dado era tratto. Per prima cosa analizziamo i fattori di rischio di aterosclerosi e vediamo se esistono dati a supporto di un loro ruolo nel determinismo della malattia tromboembolica venosa.

Fattori di rischio di aterosclerosi e malattia tromboembolica venosa

Benché siano stati nel corso degli anni identificati molti fattori di rischio della

malattia tromboembolica venosa, con una frequenza che oscilla dal 30 al 50% a seconda delle casistiche la causa rimane totalmente oscura. La prevalenza di tromboembolismo idiopatico è maggiore nell'età avanzata (11).

Studi vecchi e nuovi hanno mostrato che l'aterosclerosi e la malattia tromboembolica venosa condividono numerosi fattori di rischio. Tanto per cominciare l'età anziana, importantissimo fattore di rischio di entrambe.

A seguire, sia pure in misura diversa da studio a studio e non sempre con risultati univoci, l'arteriopatia degli arti inferiori, l'obesità, il fumo, l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'iperlipemia e la sindrome metabolica.

Una meta-analisi compiuta in epoca recente ha dato ampio e persuasivo supporto al ruolo che alcuni fattori di rischio di aterosclerosi (in primis obesità, diabete, ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia) giocano nel promuovere il rischio di affezioni tromboemboliche venose (12).

Ulteriori evidenze a supporto dell'associazione

In tempi recenti due studi hanno fornito ulteriori evidenze a supporto dell'associazione. Hong e collaboratori, indagando la presenza di calcificazioni coronariche in immagini che si riferivano alla TC polmonare, hanno trovato le stesse con più elevata frequenza in soggetti con tromboembolismo venoso idiopatico che in soggetti di controllo (13).

In una serie di quasi 30.000 autopsie compiute in una città svedese, Eliasson e collaboratori hanno trovato manifestazioni di TVP degli arti e/o embolia polmonare in misura superiore in cadaveri con manifestazioni di trombosi arteriosa a livello cervico-craniale, viscerale, iliaco-

femorale ed aortico che in cadaveri che apparivano esenti da trombosi arteriosa (14). Faceva eccezione la trombosi coronarica.

Natura dell'associazione

L'interpretazione dell'associazione è tutt'altro che chiara. Da una parte l'aterosclerosi ha la potenzialità di indurre disordini trombotici nel settore venoso. L'aterosclerosi si associa con una evidente attivazione sia delle piastrine che dei fattori della coagulazione, responsabile dello sviluppo delle ben note complicanze trombotiche nel settore arterioso (15-20) e dell'aumentato turnover della fibrina di cui è espressione l'aumento del D-dimero, così frequentemente rilevato in soggetti con aterosclerosi che pure non abbiano altre ragioni per l'innalzamento di tale parametro (20-24). Non è pertanto escludibile che tale condizione protrombotica possa favorire lo sviluppo di trombosi venose periferiche, nel momento in cui le piastrine ed i fattori attivati della coagulazione raggiungono circolando tali distretti a basso flusso.

D'altra parte è anche ipotizzabile che le due condizioni cliniche condividano meccanismi patogenetici. Ci sono in natura già molti esempi di condizioni che possono favorire lo sviluppo di disordini tromboembolici sia nel settore venoso che in quello arterioso della circolazione: ad esempio l'iperomocisteinemia, il fattore V Leiden e la mutazione della protrombina, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, il fattore VIII:C, le malattie mieloproliferative e più in generale le malattie neoplastiche, la chemioterapia, l'emoglobinuria parossistica notturna, le infezioni da *Clamidia Pneumoniae* e da HIV, l'insufficienza renale cronica, le terapie ormonali (25).

Studi recenti accreditano il danno endoteliale, comunque determinatosi, tra i possibili meccanismi alla base del rischio di sviluppo di eventi di natura trombotica congiuntamente nel settore venoso ed arterioso della circolazione (26-28).

Sono i soggetti con aterosclerosi a maggior rischio di complicanze tromboemboliche venose o viceversa?

Due studi americani hanno valutato il rischio di eventi tromboembolici venosi nel follow-up di una elevata serie di soggetti, rispettivamente di età inferiore e superiore a 65 anni, a cui era stata effettuata la valutazione ultrasonografica delle carotidi allo scopo di cogliere precocemente la presenza di placche carotidiche (29, 30). In nessuno dei due studi è stato rilevato un aumento del rischio di eventi tromboembolici venosi in soggetti con manifestazioni asintomatiche di aterosclerosi rispetto ai soggetti che ne erano esenti.

Se ciò valga anche per eventi aterosclerotici sintomatici è più incerto, dato che alcune segnalazioni non lo escludono (29, 31, 32).

Per contro, in due studi prospettici di coorte destinati al follow-up di ampie serie di pazienti con tromboembolismo venoso il rischio di complicanze atero-trombotiche nel follow-up di pazienti con tromboembolismo idiopatico risultò decisamente più alto rispetto a quello di pazienti con tromboembolismo secondario a cause note (33, 34).

A conferma di tali osservazioni, in numerosi altri studi la frequenza di complicanze atero-trombotiche nel follow-up di pazienti con tromboembolismo venoso risultò superiore a quella di popolazioni di controllo esenti da trombosi venose (10, 35-38), fatto enfatizzato da una recente

meta-analisi degli studi disponibili in questo settore (39).

Curiosamente, infine, il rischio di morte per eventi cardiovascolari in uno studio neozelandese risultò più elevato in pazienti con trombosi venosa in cui il trombo era residuo a lungo nelle vene degli arti rispetto a coloro in cui le vene si erano precocemente ricanalizzate (40).

Nella loro globalità, i risultati di questi studi suggeriscono che l'aterosclerosi non è un fattore di rischio di tromboembolismo venoso, mentre invece i soggetti con complicanze tromboemboliche venose - soprattutto se idiopatiche - sono esposti ad un rischio di eventi aterosclerotici in misura superiore rispetto a popolazioni di controllo.

Questo suggerisce che l'aterosclerosi e la trombosi venosa condividano meccanismi o stimoli di natura ancora ignota. Sulla base degli elementi disponibili possiamo azzardare l'ipotesi, per quanto ancora prematura e meritevole di ulteriori conferme, che trombosi venosa ed arteriosa siano due facce della stessa medaglia (la trombosi) la cui espressività sul piano clinico può determinarsi in tempi e modo variabili, in parte geneticamente determinati, in parte sotto la spinta di fattori quali l'età, lo stile di vita, lo sviluppo di comorbilità e fattori intercorrenti. Questo porterebbe la trombosi venosa a prediligere fattori di rischio come il trauma e la chirurgia, la trombosi arteriosa a prediligere i soggetti con aterosclerosi.

Implicazioni dell'associazione

I pazienti con tromboembolismo venoso potrebbero ricevere un'indagine diretta a valutare l'esistenza di danni di natura aterosclerotica del circolo arterioso, ancorché asintomatici, così da poter intervenire precocemente sulla storia naturale

della malattia arteriosclerotica attraverso misure, dietetiche e/o farmacologiche, di prevenzione e di controllo dei fattori di rischio di aterosclerosi. L'interesse per le misure dietetiche è stato recentemente suscitato dai risultati di studi recenti, che hanno dimostrato sia pure con qualche discordanza - che una alimentazione ricca di pesce, frutta e verdura (41) e più in generale la dieta mediterranea (42) hanno la capacità di prevenire non solo l'aterosclerosi ma anche le complicanze tromboemboliche venose. Similmente, la regolare attività fisica (43) ed il moderato consumo di alcool sembrano ridurre il rischio di tromboembolismo venoso (44). L'interesse per le statine sta crescendo a misura che si moltiplicano i dati in favore di una loro utilità non solo per il controllo delle lesioni aterosclerotiche ma anche per la riduzione del rischio di tromboembolismo venoso.

Una serie di dati sia individuali (45-47) che meta-analitici (48) accredita sempre di più il potenziale ruolo delle statine per la prevenzione sia primaria che secondaria del tromboembolismo venoso. Fatto alquanto sorprendente, essendo le statine pressoché destituite di potenziale antitrombotico, ma che può trovare la sua spiegazione proprio nell'effetto rimodellatore della parete endoteliale, laddove potrebbe creare i presupposti per un ridotto rischio di complicanze trombotiche.

Si sono infine completate del tutto recentemente alcune iniziative di ricerca che hanno dimostrato una sorprendente capacità dell'aspirina a basso dosaggio - 100 mg/die per almeno due anni - di ridurre il rischio di recidive tromboemboliche venose in soggetti con tromboembolismo idiopatico che avevano assunto warfarina per i primi 6-12 mesi (49, 50). Il dato appare di proporzioni inferiori a quello ottenibile con vecchi e nuovi farmaci anticoa-

gulanti, ma è di tutto rilievo attestandosi attorno al 40% e può farne una alternativa agli anticoagulanti nei soggetti a rischio più basso, a maggior ragione per la capacità di prevenire al contempo eventi trombo-embolici arteriosi (4).

In conclusione, la natura separata dei disordini arteriosi e venosi è stata sfidata. C'è oggi il crescente convincimento che i due settori della circolazione condividano non solo una continuità anatomica ma anche stati di malattia. Sono tuttavia necessarie ulteriori ricerche per chiarire la natura di questa associazione, stabilire il grado dell'associazione, e valutare le sue implicazioni per la pratica clinica.

Glossario

TC: tomografia computerizzata.

TVP: trombosi venosa profonda.

RIASSUNTO

Numerosi elementi inducono a ritenere che tra trombosi venosa ed arteriosa ci sia un legame rimasto a lungo insospettato. Innanzitutto le due condizioni hanno parecchi fattori di rischio in comune, come l'età, l'obesità, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, l'ipertrigliceridemia e la sindrome metabolica. In secondo luogo ci sono molte condizioni morbose che espongono al rischio simultaneo di trombosi sia in ambito venoso che arterioso: tra queste, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, l'iperomocisteinemia, i tumori maligni, gli stati infettivi e le terapie ormonali. Infine, numerosi studi condotti in epoca recente hanno dimostrato che i pazienti con tromboembolismo venoso sono esposti, nei confronti di popolazioni di controllo, ad un rischio aumentato di eventi trombotici arteriosi. Si può ipotizzare che le due modalità di evento trombotico siano innescate da stimoli biologici capaci di attivare simultaneamente la cascata coagulativa ed i meccanismi flogistici sia nel settore venoso che in quello arterioso della circolazione. Sono necessari studi per meglio chiarire la natura di questa associazione, stabilirne l'entità e valutarne le implicazioni per la pratica clinica.

Parole chiave: *Aterosclerosi, tromboembolismo venoso, infarto del miocardio, ictus ischemico, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, anticoagulazione, statine, aspirina.*

Bibliografia

1. F1. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GY. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (Suppl. 2): e531S-575S.
2. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (Suppl. 2): e637S-668S.
3. Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. Br Med J. 2002; 324: 71-86.
4. Warkentin TE. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. N Engl J Med. 2012; 367: 2039-2041.
5. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. Thromb Haemost. 2005; 93: 1021-1026.
6. Tsaloumas MD, Kirwan J, Vinall H, O'Leary MB, Prior P, Kritzing EE, Dodson PM. Dodson PM. Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. Eye. 2000; 14: 821-827.
7. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, Prins MH, Girolami A. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. N Engl J Med. 2003; 348: 1435-1441.
8. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 1996; 125: 1-7.
9. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1995; 332: 1661-1665.
10. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Lärfars G, Carlsson A, Nicol P, Svensson E, Ljungberg B, Vierung S, Nordlander S, Leijd B, Jahed K, Hjorth M, Linder O, Beckman M. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with

- warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 734-742.
11. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, Iotti M, Tormene D, Simioni P, Pagnan A. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica.* 2007; 91: 199-205.
 12. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008; 117: 93-102.
 13. Hong C, Zhu F, Du D, Pilgram TK, Sicard GA, Bae KT. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis.* 2005; 183: 169-174.
 14. Eliasson A, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Sternby NH, Ogren M. Prevalence and risk of venous thromboembolism in patients with verified arterial thrombosis: a population study based on 23 796 consecutive autopsies. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1897-1902.
 15. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1984; 311: 501-505.
 16. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results from the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1986; 2: 533-537.
 17. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med.* 1995; 332: 635-641.
 18. Miller GJ, Bauer KA, Barzegar S, Cooper JA, Rosenberg RD. Increased activation of the haemostatic system in men at high risk of fatal coronary heart disease. *Thromb Haemost.* 1996; 75: 767-771.
 19. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WR, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. *Circulation.* 1997; 96: 1102-1108.
 20. Folsom AR, Aleksic N, Park E, Salomaa V, Juneja H, Wu KK. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 611-617.
 21. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Griesshammer M, Brenner H. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1701-1705.
 22. Strano A, Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, Sabbá C, Berardi E, Allegra C, Carlizza A, Binaghi F, Fronteddu F, Del Guercio R, Del Guercio M, Pinto A, Alletto G, Nazzari M, Ferrari PA. Plasma levels of the molecular markers of coagulation and fibrinolysis in patients with peripheral arterial disease. *Semin Thromb Hemost.* 1996; 22 (Suppl. 1): 35-40.
 23. De Buyzere M, Philippe J, Duprez D, Baele G, Clement DL. Coagulation system activation and increased D-dimer levels in peripheral arterial occlusive disease. *Am J Hematol.* 1993; 43: 91-94.
 24. Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 1993; 87: 1915-1920.
 25. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: two aspects of the same disease? *Clin Epidemiol* 2009; 1: 1-6.
 26. Migliacci R, Becattini C, Pesavento R, Davi G, Vedovati MC, Guglielmini G, Falcinelli E, Ciabattini G, Dalla Valle F, Prandoni P, Agnelli G, Gesele P. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica.* 2007; 92: 812-818.
 27. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Veeger NJGM, Matthews AG, Navis G, Hillege HL, van der Meer J. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *JAMA.* 2009; 301: 1790-1797.

28. Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost.* 2010; 103: 56-61.
29. Reich LM, Folsom AR, Key NS, Boland LL, Heckbert SR, Rosamond WD, Cushman M. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1909-1913.
30. van der Hagen PB, Folsom AR, Jenny NS, Heckbert SR, O'Meara ES, Reich LM, Rosendaal FR, Cushman M. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1903-1908.
31. Brækkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism - the Tromsø study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1851-1857.
32. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Købberø Søgaard K, Christensen S, Johnsen SP, Thomsen RW, Prandoni P, Baron JA. Arterial cardiovascular events, statins, low dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population based case control study. *J Thromb Haemost.* 2009; 7: 521-528.
33. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, Poggio R, Imberti D, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Casazza F. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2005; 26: 77-83.
34. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, Sorensen H, Pesavento R, Iotti M, Caviglia E, Iliceto S, Pagnan A, Lensing AWA. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1891-1896.
35. Bova C, Marchiori A, Noto A, Rossi V, Daniele F, Santoro C, Ricchio R, De Lorenzo R, Umbaca R, Prandoni P. Incidence of arterial cardiovascular events in patients with idiopathic venous thromboembolism. A retrospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2006; 96: 132-136.
36. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalization due to acute cardiovascular events. A 20 year cohort study. *Lancet.* 2007; 370: 1773-1779.
37. Spencer FA, Ginsberg JS, Chong A, Alter DA. The relationship between unprovoked venous thromboembolism, age, and acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1507-1513.
38. Klok FA, Mos IC, Broek L, Tamsma JT, Rosendaal FR, de Roos A, Huisman MV. Risk of arterial cardiovascular events in patients after pulmonary embolism. *Blood.* 2009; 114: 1484-1488.
39. Becattini C, Vedovati M, Ageno W, Dentali F, Agnelli G. Incidence of arterial cardiovascular events after venous thromboembolism. A systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 891-897.
40. Young L, Ockelford P, Milne D, Rolfe-Vyson V, McKelvie S, Harper P. Post treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1919-1924.
41. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs DR Jr, Rosamond WD. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism. *Circulation.* 2006; 115: 188-195.
42. Hovenaar-Blom MP, Nooyens AC, Kromhout D, Spijkerman AM, Beulens JW, van der Schouw YT, Bueno-de-Mesquita B, Verschuren WM. Mediterranean Style Diet and 12-Year Incidence of Cardiovascular Diseases: The EPIC-NL Cohort Study. *PLoS One.* 2012; 7: e45458.
43. van Stralen KJ, Le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Regular sports activities decrease the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 2186-2192.
44. Gaborit FS1, Overvad K, Nørgaard M, Kristensen SR, Tjønnelund A, Severinsen MT. Alcohol intake and risk of venous thromboembolism. A Danish follow-up study. *Thromb Haemost.* 2013; 110: 39-45.
45. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nor-

- destgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Ridker PM. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1851-1861.
46. Biere-Rafi S, Hutten BA, Squizzato A, Ageno W, Souverein PC, de Boer A, Gerdes VE, Büller HR, Kamphuisen PW. Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2013; 34: 1800-1806.
47. Nguyen CD, Andersson C, Jensen TB, Gjesing A, Schjerning Olsen AM, Malta Hansen C, Büller H, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Statin treatment and risk of recurrent venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2013; 3: e003135.
48. Agarwal V, Phung OJ, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2010; 64: 1375-1383.
49. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1959-1867.
50. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1979-1987.