

REVIEW DEDICATA A JEAN BOND

DIAGNOSTICA CLINICA DEL DANNO ARTERIOSO DA COLESTEROLO

Clinical diagnosis of cholesterol-related arterial damage

ARCANGELO IANNUZZI¹, PAOLO RUBBA²

¹Dipartimento Medico Polispecialistico, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale A, Cardarelli, Napoli;

²Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Federico II, Napoli

SUMMARY

A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel established that low-density lipoproteins and other cholesterol-rich apo-B containing lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease and that atherogenic lipoproteins in plasma, are the key deliverers of cholesterol to the artery wall. It is a fact that lowering cholesterol delivered by these lipoproteins as much as possible reduces cardiovascular events. In 1986 an Italian group demonstrated that ultrasound imaging was able to measure intimal plus medial thickness (IMT) of the arterial wall. Subsequently, prof. Gene Bond and other US researchers developed a standardized ultrasound protocol to follow-up atherosclerotic lesions of the carotid arteries and verify the progression or regression of atherosclerosis. Many studies have evaluated the effect of cholesterol-lowering drugs on the arterial wall. The development of increasingly performing B-mode ultrasound machines and the availability of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has allowed the study of vulnerable carotid plaques, at high risk of rupture. Carotid IMT and plaque burden on arterial ultrasonography are nowadays recognized as a risk modifier in individuals at low or moderate risk.

Key words: *Ultrasound imaging, intimal plus medial thickness (IMT), contrast-enhanced ultrasound (CEUS), carotid plaque, atherosclerosis.*

Dosaggio del colesterolo nel sangue e predizione di eventi cardiovascolari

È ormai ben documentato che alla base delle principali manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica (infarto miocardico, ictus, arteriopatie croniche) vi sia

Indirizzo per la corrispondenza

Arcangelo Iannuzzi
Direttore U.O.C. Medicina Interna
A.O.R.N. Antonio Cardarelli, Napoli
Via A. Cardarelli, 9 - 80131 Napoli
E-mail: arcangelo.iannuzzi@aocardarelli.it

Abbreviazioni

IMT: Inspessimento Medio Intimale
 LDL-C: Colesterolo delle Lipoproteine a bassa densità
 FH: Ipercolesterolemia familiare
 GSM: Scala dei grigi
 CEUS: Ultrasuoni con mezzo di contrasto
 SMI: Superb Microvascular Imaging

l'accumulo di colesterolo a livello della parete arteriosa. Questo dato scientifico è alla base della pratica preventiva della riduzione della colesterolemia, indicata come prima linea di intervento dalle Linee Guida Internazionali per la prevenzione cardiovascolare (1, 2). Le alte concentrazioni di colesterolo nel sangue sono riconosciute come fattore causale di eventi clinici gravi e talora mortali, ma di per sé non comportano segni o sintomi di malattia (3). Per questo motivo nel mondo vi sono milioni di persone con colesterolo alto ed elevato rischio cardiovascolare che non lo curano, anche se sono disponibili

terapie efficaci e ben tollerate (4). In molti casi le persone asintomatiche ignorano di avere il colesterolo alto, in molti altri casi, pur consapevoli dell'ipercolesterolemia, non comprendono l'importanza della cura. Fino a non molti anni fa gli stessi medici erano spesso dubbiosi circa l'opportunità di iniziare una terapia ipocolesterolemizzante cronica, tranne che nei casi di una chiara storia familiare di malattia cardiovascolare prematura. Questo mentre era diffusa la consapevolezza nei medici di dover curare cronicamente diabete o ipertensione arteriosa, che comunque qualche sintomo o segno, dopo alcuni anni di malattia, lo comportavano. Un importante progresso nella consapevolezza dell'utilità della terapia ipocolesterolemizzante è stato dovuto allo sviluppo della diagnostica strumentale cardiovascolare, che ha permesso di diagnosticare la malattia cardiovascolare dovuta all'aterosclerosi prima del verificarsi di gravi eventi clinicamente manifesti come infarto miocardico, ictus, arteriopatie croniche. Le prove da sfor-

Punti chiave

- L'ipercolesterolemia è un fattore causale di aterosclerosi ma il danno arterioso provocato dal colesterolo quasi sempre decorre in maniera asintomatica e troppo spesso pazienti e medici gli dedicano la giusta attenzione solo quando determina l'evento clinico (infarto, ictus, etc.).
- Un gruppo italiano (Pignoli ed altri) è stato il primo a pubblicare un lavoro scientifico che ha dimostrato la possibilità con l'ecografia ad alta risoluzione di misurare con precisione lo spessore medio-intimale delle carotidi.
- Il prof. M. Gene Bond (alla cui memoria è dedicata questa *review*) insieme ad altri ricercatori mise a punto un protocollo di indagine estremamente preciso grazie al quale era possibile studiare la progressione (o regressione) dell'aterosclerosi carotidea nei laboratori di ultrasonologia vascolare.
- L'adozione di protocolli di studio condivisi da più gruppi di studio ha reso possibile l'effettuazione di studi multicentrici sull'azione di farmaci ipocolesterolemizzanti sulla parete arteriosa, documentando nella maggior parte dei casi la mancata progressione dell'aterosclerosi.
- La presenza di placche carotidee, soprattutto se associata allo studio dello spessore medio-intimale, è in grado di incrementare il potere prognostico dello studio ultrasonografico delle carotidi.
- La presenza di placche carotidee eco-lucenti e con caratteristiche ultrasonografiche di vulnerabilità si associa agli eventi clinici di tipo ischemico. L'evoluzione tecnica ci permette oggi di studiare con maggiore accuratezza sia il grado di stenosi che le caratteristiche morfologiche delle placche grazie all'introduzione di metodiche come la CEUS (Contrast Enhanced UltraSound) o la SMI (Superb Microvascular Imaging).

zo per evidenziare l'ischemia miocardica asintomatica o gli esami angiografici hanno aperto la strada alle metodologie ultrasonografiche, che presentavano il vantaggio della non invasività (ridotto fastidio e rischio per il paziente) e costo relativamente basso. La prima applicazione degli ultrasuoni in questo settore è stata quella della ecocardiografia, in grado di rivelare alterazioni contrattili miocardiche, dovute ad aree di necrosi o grave ischemia (5). Ma un progresso ulteriore è stata l'applicazione degli ultrasuoni allo studio delle arterie e delle loro alterazioni patologiche. È stato così possibile con una metodologia relativamente rapida e poco fastidiosa documentare nel singolo paziente l'accumulo di colesterolo nelle arterie e le alterazioni anatomiche e funzionali che si producevano (6, 7). I pazienti a rischio di gravi eventi cardiovascolari e i loro medici acquisivano una consapevolezza documentata di danno vascolare oggettivo, anche prima del verificarsi di eventi clinici. Si è passati così dalla diagnosi di alto colesterolo nel sangue a quella di accumulo di colesterolo nelle arterie, con possibilità di intervenire tempestivamente con la terapia ipocolesterolemizzante prima di situazioni cliniche gravi o talora mortali.

Ipercolesterolemie familiari

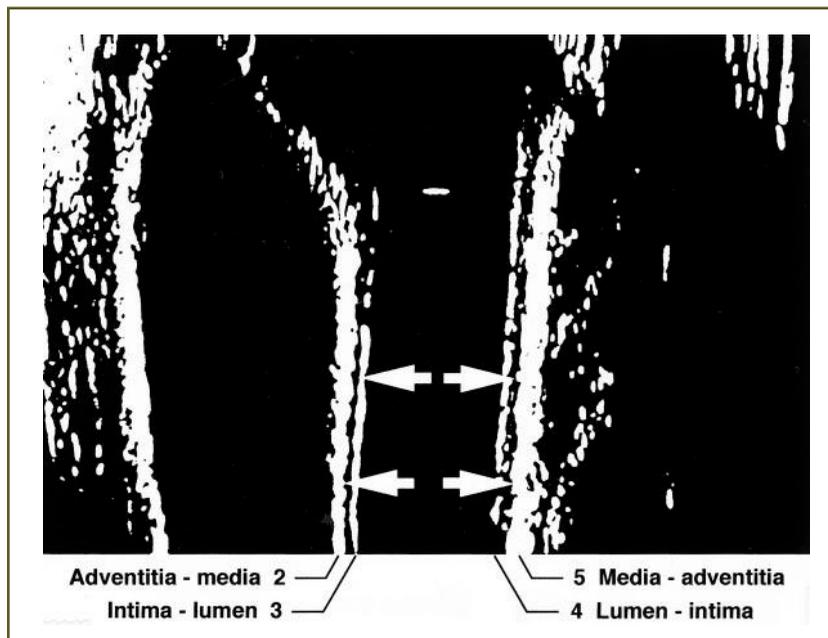
Una situazione paradigmatica della relazione tra aumento del colesterolo nel sangue ed accumulo arterioso nelle placche si verifica nella condizione genetica nota come Ipercolesterolemia Familiare (FH) (8). In questa malattia ereditaria autosomica dominante è presente una gravissima ipercolesterolemia, con valori aumentati da 3 a 8 volte rispetto al normale. I pazienti vanno incontro a complicanze cardiovascolari premature (infarto miocardico, ictus, arteriopatie) anche mortali.

Il colesterolo si accumula in lesioni focali (placche) a livello delle arterie di grosso e medio calibro. (9, 10) Esiste una forte correlazione diretta tra l'entità dell'incremento della colesterolemia e l'estensione della malattia aterosclerotica delle arterie. È possibile diagnosticare in modalità non invasiva l'accumulo di colesterolo nelle arterie, arterie carotidi ed iliache, fin nei bambini e nei giovani adolescenti, così da iniziare la terapia ipocolesterolemizzante prima della comparsa clinica di quadri cardiovascolari di ischemia (11, 12).

Placche arteriosclerotiche e ultrasuoni carotidi

Le carotidi sono arterie di medio calibro che si originano a destra dal tronco brachio-cefalico e a sinistra dall'arco dell'aorta. Da un punto di vista istologico la carotide consta di tre strati: la tunica intima, che consiste di endotelio che poggia su un letto di proteoglicani ed è delimitata da una sottile lamina elastica interna; la tunica media che contiene principalmente cellule muscolari lisce che sono in grado di modulare il diametro vasale in modo da regolare flusso e pressione locali e la tunica avventizia che delimita il vaso dai tessuti circostanti. Nelle prime fasi dell'aterosclerosi ha luogo un ispessimento eccentrico dell'intima che consiste in un aumento della matrice di proteoglicani e della lamina musculo-elastica interna, senza evidenza di accumulo di lipidi o di altre manifestazioni di tipo aterosclerotico. Questa inizialissima fase prende il nome di "adaptive intimal thickening" ed è completamente reversibile (13). Queste fasi precoci sono comunque documentabili con ecografia ad alta risoluzione, con lo studio dello spessore medio-intimale (IMT) (*Figura 1*). Successivamente si può avere la formazione delle cosiddette cellule schiumose "foam

Figura 1
Schematic drawing
of common carotid
artery.
 2-3 near wall IMT
 4-5 far wall IMT
 3-4 lumen diameter



cells” che inizialmente tendono ad accumularsi nello spazio subendoteliale, a ridosso della lamina elastica interna. Se il processo aterosclerotico continua, lipidi extracellulari tendono ad accumularsi nella lamina musculo-elastica soprattutto in quelle zone che abbiamo definito di “adaptive intimal thickening” e si avrà la formazione del “pre-ateroma” (14). Successivamente questi lipidi extracellulari, insieme con macrofagi e cellule schiumose andranno a formare il cosiddetto “core necrotico-lipidico”, elemento caratteristico dell’ateroma, che è ben studiabile con la risonanza magnetica nucleare e che all’esame ecografico si appalesa come placca eco-lucente. Vi può essere successivamente la deposizione di calcio o la parziale trasformazione in tessuto fibroso (fibro-ateroma) che all’esame ecografico si mostrerà come una placca tendenzialmente iperecogena. Altra possibile evoluzione è la comparsa di emorragia intrapacca con nuovi microvasi intrinseci alla placca o provenienti dall’avventizia, che rendono la placca più instabile e su-

scettibile di rottura e che ecograficamente si presentano come placche ipoecogene (ecolucenti) e che sono studiabili molto bene con la metodica ultrasonografica con mezzo di contrasto (CEUS). (15) Infine, la placca si può rompere e dare origine a un trombo vero e proprio, con occlusione della carotide: anche questo aspetto è ben documentabile con l’ecoDoppler.

Caratteristiche ecografiche della placca arteriosa

L’aterosclerosi carotidea gioca un ruolo fondamentale nell’occorrenza dell’ictus ischemico e si calcola che circa il 18-25% degli ictus trombo-embolici sono causati da patologia carotidea. *L’imaging* non-invasivo permette una diretta visualizzazione dell’aterosclerosi e di molte caratteristiche delle lesioni aterosclerotiche che si sa essere associate alla vulnerabilità della placca. La consensus di Mannheim ha definito la placca carotidea come una “focal structure that encroaches into the

arterial lumen of at least 0,5 mm or 50% of the surrounding IMT value or demonstrates a thickness >1,5 mm as measured from the media-adventitia interface to the intima-lumen interface” (16). Solitamente il parametro che viene maggiormente preso in considerazione nella valutazione delle placche carotidee è la percentuale di stenosi che esse determinano e questo parametro viene utilizzato per la stratificazione prognostica e per le scelte terapeutiche sia negli Stati Uniti che in Europa (17, 18). Lo sviluppo di tecniche sempre più sofisticate di *imaging* con gli ultrasuoni ha consentito l'adozione routinaria di metodiche di studio delle caratteristiche della placca carotidea che con i primi apparecchi ecografici erano assolutamente impensabili. Si è pertanto cominciato a parlare di placche che in base alle loro caratteristiche intrinseche, indipendentemente dal grado di stenosi che determinavano, erano più facilmente in grado di causare ictus tromboembolici e si è affermato nel tempo il concetto di placca carotidea vulnerabile (19, 20). Da un punto di vista fisiopatologico la trasformazione di una placca stabile in placca instabile o vulnerabile è caratterizzato da una serie di complessi meccanismi cellulari e molecolari. Sappiamo che caratteristicamente una placca carotidea instabile e “prone to rupture” è caratterizzata da un ampio core necrotico-lipidico ed un sottile cappuccio fibroso. Il riconoscimento dell'importanza delle caratteristiche della placca carotidea come fattore di rischio indipendente per ictus è venuto anche dal Gruppo di Studio sull'Imaging della Parete Vascolare della Società Americana di NeuroRadiologia che nel 2018 ha pubblicato le linee guida focalizzate sull'importanza delle tecnologie nello studio della carotide extracranica. Questi studi hanno portato a 3 fondamentali conclusioni:

1) il grado di stenosi è un debole indicato-

re del volume ed estensione della placca carotidea;

- 2) alcune caratteristiche intrinseche della placca carotidea visibili all'*imaging* sono strettamente correlate alla futura comparsa di sintomi ischemici cerebrali;
- 3) queste caratteristiche intrinseche della placca aumentano in maniera significativa il rischio di ictus, indipendentemente dal grado di stenosi (21).

Il primo criterio per caratterizzare una placca a rischio di ictus è il suo spessore ed il suo volume. Quanto più una placca è grossa tanto maggiore sarà il rischio che dia luogo a sintomi ischemici cerebrali. Altri aspetti che caratterizzano l'instabilità di placca carotidea sono, come già detto, il sottile cappuccio fibroso, la presenza di un largo core necrotico-lipidico e la presenza di emorragia intrapacca. Studi ecografici sullo spessore del cappuccio fibroso della placca carotidea sono pochi, probabilmente a causa di una scarsa sensibilità e riproducibilità degli studi ultrasonografici su questo aspetto specifico della placca carotidea. Il più famoso è quello di Devuyt et al. che nel 2005 dimostrò una buona discriminazione fra placche carotidee sintomatiche ed asintomatiche con la misurazione dello spessore del cappuccio fibroso delle placche carotidee (22). La presenza sia di un largo core lipidico che di emorragia intrapacca comportano una ipoecogenicità della placca stessa e questo ha dato luogo a moltissimi studi sulla densità ecografica della placca carotidea. Già dalla fine degli anni 80 Gray Weale ed altri segnalavano l'importanza della ecogenicità della placca carotidea ed in uno studio di raffronto con l'endoarteriectomia dimostrarono come le placche con più basso livello di ecogenicità nello studio ecografico preoperatorio erano più instabili e si associavano ad una maggiore frequenza di emorragia intrapacca ed ulcerazioni al riscontro isto-

logico post-intervento (23). La maggiore pericolosità delle placche carotidee ecolucenti è stata successivamente confermata negli anni '90 in studi di associazione con ictus e TIA condotti da Iannuzzi, Rubba et al. sotto la supervisione del prof. Bond (24). Tali risultati sono stati confermati dal gruppo di Tromsø in studi prospettici sull'incidenza successiva di ictus ipsilaterali alla carotide con placche ecolucenti (25). In una metanalisi condotta su 7.557 soggetti asintomatici seguiti per oltre 3 anni, si è visto che le placche carotidee ecolucenti comportavano un rischio di ictus ipsilaterale superiore di più del doppio rispetto alle placche iperecogene, in tutte le classi di stenosi. Inoltre, l'ecolucenza della carotide agli ultrasuoni si è visto che aumenta il rischio di ictus nei pazienti sottoposti a procedura di *stent* carotideo per placca stenotante (26). Recenti dati dimostrano altresì che placche carotidee studiate agli ultrasuoni con bassi valori di ecogenicità più facilmente causano nuove lesioni ischemiche cerebrali in pazienti sottoposti ad intervento di endoarteriectomia carotidea (27). È stato proposto uno studio più obiettivo e riproducibile della ecogenicità della placca carotidea rispetto ad una valutazione basata semplicemente sulla soggettività del giudizio dell'esaminatore ed è stata introdotta la misurazione computerizzata con GSM (gray scale median) della placca: in tale valutazione veniva anche introdotto un indice di eterogeneità rappresentato dalla differenza tra l'area della placca a più alta e quella a più bassa ecogenicità alla misurazione GSM (28). Un ulteriore tentativo di standardizzazione dell'immagine ultrasonografica al fine di assicurare una maggiore riproducibilità tra diversi centri di ecografia carotidea è stato successivamente effettuato per la misurazione della GSM, "normalizzando" l'immagine ultrasonografica in modo

che la GSM per il sangue contenuto all'interno dell'arteria fosse compreso tra 0 e 5 e la GSM dell'avventizia del vaso fosse compreso tra 185 e 195 (29). La presenza di nuovi, piccoli vasi sanguigni a partenza dall'avventizia e nelle placche aterosclerotiche può favorire lo sviluppo di emorragia intrapacca, la quale gioca un ruolo significativo nella transizione da placca stabile a placca instabile, ed è pertanto implicata nella genesi di complicanze clinicamente rilevanti (30). La visualizzazione dei *vasa vasorum* avventiziali e della neovascolarizzazione intrapacca è pertanto recentemente stata considerata come nuovo possibile *marker* di placca aterosclerotica carotidea instabile (31, 32). Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) si è dimostrata una metodica valida nella visualizzazione della neovascolarizzazione carotidea; tale metodica peraltro prevede la somministrazione endovenosa di un agente di contrasto per ultrasuoni. L'accuratezza della CEUS nella visualizzazione della neovascolarizzazione periavventiziale ed intrapacca è stata confermata da studi istologici su placche carotidee rimosse con endarteriectomia (33). Un'altra metodica ecografica che permette lo studio del flusso sanguigno dei microvasi, senza l'utilizzo di mezzo di contrasto, è la "Superb Microvascular Imaging" (SMI) messa a punto dalla Canon Medical Systems Corporation Otawara, Japan. La CEUS permette di precisare con accuratezza molte caratteristiche surrogate della placca carotidea vulnerabile. L'uso del mezzo di contrasto ultrasonografico con microbolle specifiche permette infatti di ottimizzare la visualizzazione dell'interfaccia placca-lume e di identificare eventuali microulcerazioni; consente inoltre di dettagliare la presenza di neovascolarizzazione intrapacca e di *vasa vasorum* avventiziali, essendo le microbolle traccianti strettamente intravascolari (34).

Vantaggi e limiti dell'ultrasonografia carotidea

Lo studio delle carotidi con ultrasuoni si avvantaggia della posizione superficiale di tali arterie nel collo, della relativa scarsa variabilità anatomica delle stesse; del fatto che si tratta comunque di grosse arterie facilmente insonorizzabili, della possibilità di ripetere più volte l'esame nel tempo. Essendo lo studio focalizzato sulla parete arteriosa ci consente di vedere anche fasi iniziali dell'aterosclerosi che altre metodiche, centrate sul lume vascolare, non consentono di individuare. Inoltre, la disponibilità a costi relativamente contenuti di ecografi ad alta risoluzione con integrati color e *power Doppler* ha ampliato la diffusione di questi apparecchi in moltissime istituzioni pubbliche e private. La relativa facilità dell'esame standard diagnostico delle carotidi ha ulteriormente aumentato la disponibilità di questa metodica non-invasiva, non pericolosa, non fastidiosa per il paziente tanto è vero che attualmente l'ecolor-Doppler delle carotidi e dei tronchi sovra-aortici è uno degli esami più richiesti in tutti i *setting* assistenziali. Se l'esame viene effettuato per fini scientifici, ad esempio per documentare la progressione/regressione dell'aterosclerosi, bisogna attenersi ad un protocollo di indagine estremamente preciso e rigoroso che, soprattutto in studi multicentrici, permetta l'analisi dei dati in maniera uniforme. In questi casi sarebbe opportuno che l'IMT venisse misurato per mezzo di *software* dedicati (ormai presenti in quasi tutte le apparecchiature di alta fascia), in modo da ridurre la variabilità delle misurazioni legata alla soggettività dell'operatore. Se l'esame viene richiesto per avere un ulteriore elemento di giudizio nella valutazione clinica e prognostica cardio-cerebro-vascolare di un paziente che presenta fattori di rischio cardiovascolare, allora la

refertazione dell'esame deve riportare il valore di IMT, misurato sia come *mean-max* sia come *IMT max* (eventualmente misurazioni fatte col *caliper*) (*Figura 1*); deve riportare la descrizione del numero e della grandezza delle placche, deve descrivere le caratteristiche ecografiche delle placche, se sono ipo-ecogene, iper-ecogene, disomogenee. Il valore "normale" di IMT varia in funzione dell'età, del sesso, dei fattori di rischio cardiovascolare. 10 anni orsono la SAIP (Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention) in collaborazione con la IAS (International Atherosclerosis Society) portò avanti un'indagine tra esperti per valutare l'utilità della misurazione dell'IMT in 33 scenari clinici diversi. I principali concetti che sono venuti fuori sono i seguenti:

- 1) In prevenzione primaria l'utilizzo dell'*imaging* carotideo nella stratificazione prognostica del rischio cardiovascolare è considerata appropriata nei seguenti casi:
 - a) soggetti con diabete mellito senza storia familiare di cardiopatia ischemica;
 - b) soggetti con sindrome metabolica di età >30 anni;
 - c) pazienti a rischio intermedio in base ai criteri dei fattori di rischio cardiovascolare;
- 2) in prevenzione secondaria l'*imaging* vascolare non viene considerato appropriato nella determinazione del rischio CV (35).

In aggiunta alla misurazione dell'IMT si è visto che la presenza, il numero e la grandezza delle placche migliorano molto il potere prognostico fornito dall'*imaging* carotideo. Se lo scopo dell'esame è eminentemente diagnostico per valutare l'opportunità di un intervento chirurgico, allora il parametro più importante diventa la percentuale di stenosi, che va calcolata principalmente con la velocità del segnale Dop-

pler e la caratterizzazione ecografica della placca (17, 18). Molto precisa ed affidabile è la percentuale di stenosi calcolata con il Doppler pulsato. In questo caso individuiamo il punto di maggior stenosi con esame ecografico, attiviamo il color-Doppler per la visualizzazione più precisa del lume residuo e posizioniamo il volume campione Doppler al centro del vaso, avendo cura di avere un angolo intorno ai 60°. Se vi è un aumento del picco sistolico di velocità del segnale Doppler (secondo la maggior parte degli studiosi >230 m/sec) siamo certi di trovarci in presenza di una stenosi >70% e quindi emodinamicamente significativa. Esistono poi svariati criteri per quantificare meglio la classe di stenosi basandosi sia sul picco di velocità sistolica, sulla velocità diastolica, sulla turbolenza del segnale Doppler all'analisi spettrale. Comunque, un esame eco-color-Doppler ben condotto, con la descrizione anatomica del decorso della carotide extracranica, con la caratterizzazione ecografica della placca, con la misurazione eco-Doppler della percentuale di stenosi, può consentire al chirurgo vascolare di operare una stenosi emodinamicamente significativa anche in assenza di ulteriori riscontri angiografici o angioTC.

Riduzione della colesterolemia e prevenzione di infarto miocardico ed ictus

Numerosi studi clinici hanno documentato l'impatto della terapia ipocolesterolemizzante sull'estendersi della malattia aterosclerotica. Nell'arco di due tre anni di terapia intensiva il progredire della malattia arteriosa si arresta: non si formano nuove placche e le lesioni che già esistono si stabilizzano, riducendo il loro contenuto lipidico e la loro cellularità (36). La stabilizzazione della placca è una evoluzione importante e favorevole, perché sono le placche insta-

bili quelle che favoriscono il sovrapporsi di trombosi che finisce con l'ostruire del tutto le arterie. I dati autoptici documentano che sono proprio le gravi occlusioni trombotiche ad essere responsabili degli esiti più gravi della malattia aterosclerotica. Da un punto di vista clinico quindi la riduzione della colesterolemia, stabilizzando le placche, previene infarto miocardico, ictus e arteriopatie in diversi distretti. L'ecografia vascolare ha rappresentato un importante progresso nella valutazione delle lesioni aterosclerotiche, rispetto all'esame angiografico. Questo è in grado di evidenziare difetti nella visualizzazione del lume arterioso, ma non fornisce informazioni sul danno della parete. È ormai nozione acquisita che la placca arteriosa nelle sue fasi iniziali si sviluppa verso l'esterno della parete, con scarsa o nessuna riduzione del lume. In sintesi, l'esame angiografico invasivo individua la riduzione del lume, in genere per le trombosi sovrapposte alle placche ma è poco sensibile all'individuazione delle lesioni iniziali, che sono particolarmente importanti per la prevenzione dell'aterosclerosi sistemica.

Effetto della riduzione della colesterolemia su risultati dell'ultrasonografia carotidea

Numerosi studi sono stati condotti per verificare l'efficacia delle statine nel ridurre la progressione dell'IMT carotideo parallelamente alla diminuzione del colesterolo LDL (LDL-C.) Nello studio ACAPS condotto con lovastatina si è vista una progressione di 0,006 mm/anno di IMT mean-max nei soggetti che non assumevano statine a fronte di una regressione di 0,009 mm/anno nei soggetti che la prendevano, con una differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi (37). In Italia nei primi anni 90 è stato condotto lo studio CAIUS,

in prevenzione primaria, con il coordinamento del prof. Bond e del prof. Mercuri (38). In questo studio la pravastatina 40 si era dimostrata efficace nel ridurre la progressione dell'IMT carotideo dopo 1 anno rispetto al placebo: IMT mean-max sui 12 siti di misurazione, -0,0043 versus +0,0009 mm/anno, rispettivamente, $p < 0,001$. Nello studio KAPS, condotto in Finlandia con pravastatina, vi era una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) nella progressione dell'IMT max della *far wall* misurata a livello della carotide comune e del bulbo tra i soggetti che prendevano il farmaco e quelli che non lo prendevano (0,017/anno vs 0,031/anno, rispettivamente). La riduzione di LDL-C era del 27% nel gruppo pravastatina (39). Nello studio ASAP (atorvastatina 80 vs simvastatina 40) in pazienti FH, la statina più potente portava ad una riduzione di LDL-C del 51%

mentre la simvastatina riduceva LDL-C del 42%; contemporaneamente dopo 2 anni vi era una riduzione di IMT carotideo di 0,031 mm nel gruppo atorvastatina mentre vi era una progressione di 0.036 nel gruppo simvastatina ($p < 0,001$) (40). Anche in questo studio, come nell'ACAPS, le misurazioni erano effettuate su tutti e tre i segmenti della carotide extracranica. Lo studio ARBITER (anche questo con atorvastatina 80 vs pravastatina 40 per 1 anno) confermava risultati analoghi (41). Lo studio METEOR mostrava che la rosuvastatina 40 mg/die ritardava la progressione dell'aterosclerosi misurata con IMT mean-max su *near* e *far wall* delle carotidi nei tre siti standard rispetto al placebo. La differenza tra i 2 gruppi era di -0,0145 mm/anno (95% CI -0,0196, -0,0093). (42) In uno studio osservazionale "real life" condotto per 10 anni in una popolazione svedese

Tabella I - Principali studi su farmaci ipocolesterolemizzanti e IMT carotideo.

Studio	Anno pubblicazione	N. partecipanti	Farmaci ipocolesterolemizzanti	Outcome	Ref
ACAPS	1994	919	Lovastatina	Ridotta progressione IMT	37
ARBITER	2002	161	Atorvastatina/ Pravastatina	Regressione IMT atorvastatina	41
BCAPS	2001	793	Fluvastatina	Ridotta progressione IMT	64
CAIUS	1996	305	Pravastatina	Ridotta progressione IMT	38
CLAS	1993	78	Colestipol/Niacina	Riduzione IMT	65
ENHANCE	2008	720	Simvastatina/Ezetimibe	Simva+Eze non differente da Simva da sola	66
J-STARS	2018	793	Pravastatina	Ridotta progressione IMT	67
JART	2012	348	Rosuvastatina/Pravastatina	Rosuva ritarda progressione IMT rispetto a prava	68
KAPS	1995	447	Pravastatina	Ridotta progressione IMT	39
LIPID	1998	522	Pravastatina	Ridotta progressione IMT	69
MARS	1996	188	Lovastatina	Riduzione IMT	70
METEOR	2007	984	Rosuvastatina	Riduzione progressione IMT	42
PHYLLIS	2004	508	Pravastatina	Riduzione progressione IMT	71
PLAC II	1995	151	Pravastatina	Riduzione progressione IMT	72
PREVEND-IT	2005	642	Pravastatina	Nessun effetto significativo	73
REGRESS	1998	255	Pravastatina	Riduzione progressione IMT	74

anziana è stato dimostrato come la progressione dell'IMT era molto più lenta nei soggetti che prendevano statine rispetto ai soggetti che non assumevano ipocolesterolemizzanti. (43) In una metanalisi si è visto che le statine riducevano IMT nei pazienti con FH (-0,025 mm; 95% CI -0,042, -0,009, p: 0,003) in maniera tempo dipendente e dose dipendente (44). Anche nei bambini e adolescenti con FH è stato dimostrato che l'assunzione di statine induce una più lenta progressione nel tempo dello spessore medio-intimale carotideo (45). Quindi, presi nel loro insieme, gli studi che utilizzano l'ultrasonografia carotidea, documentano l'efficacia delle statine nel ritardare la progressione dell'aterosclerosi subclinica. La *tabella 1* riassume i principali studi su IMT carotideo e farmaci ipocolesterolemizzanti.

Placche e predizione di eventi cardiovascolari nella popolazione

Negli ultimi anni la comunità scientifica che si dedica allo studio dell'aterosclerosi ha progressivamente accresciuto l'importanza in senso prognostico delle placche carotidee rispetto alla misurazione dell'IMT carotideo (46). Lo studio ARIC nel 2010 ha dimostrato che la presenza di placche carotidee in aggiunta alla misurazione dell'IMT era in grado di migliorare il potere prognostico nella predizione del rischio cardiovascolare (47). Abbiamo visto nei paragrafi precedenti che la placca carotidea più instabile è quella ecolucente. Grønholdt ed altri hanno dimostrato che le placche a minore densità ecografica, dette anche ecolucenti (quelle che si avvicinano alla densità ecografica del sangue, per intenderci) sono associate ad elevati livelli plasmatici di lipoproteine ricche in trigliceridi, sia misurate a digiuno che nella fase post-prandiale. (48) In uno studio successi-

vo lo stesso gruppo di studio ha mostrato che le placche a più bassa densità avevano un maggior contenuto di lipidi all'esame istologico effettuato sull'endoarteriectomia carotidea (49). Una metanalisi ha dimostrato che le statine inducono un aumento della ecogenicità delle placche carotidee (50). Il trattamento aggressivo con statine ad alte dosi si è visto essere in grado di aumentare l'ecogenicità della placca carotidea in pazienti con evento cerebro-vascolare acuto, rendendo quindi le placche più stabili e meno pericolose (51, 52). L'aggiunta di un inibitore di PCSK9 alla terapia ipolipidizzante con il raggiungimento di valori molto bassi di colesterolemia ha comportato, almeno in alcuni *case-report*, la stabilizzazione morfologica e la regressione di placche carotidee (53, 54). In conclusione possiamo affermare che la presenza di placche carotidee a bassa ecogenicità è un importante fattore prognostico nel predire futuri eventi clinici cardiovascolari, che si associa alla concentrazione di alcuni lipidi ematici ed in particolare al colesterolo contenuto nelle lipoproteine ricche in trigliceridi, che è utile per la valutazione del rischio residuo in soggetti dislipidemici e può quindi guidare le scelte terapeutiche verso una maggiore aggressività farmacologica ipolipidizzante. Le Linee Guida sulla Prevenzione cardiovascolare sottolineano come la presenza di placca aterosclerotica, documentata con gli ultrasuoni siano utili per la stima del rischio cardiovascolare (55). Questo in quanto la placca è evidenza oggettiva di malattia aterosclerotica in atto, anche in assenza di sintomi vascolari.

Diagnostica non invasiva delle placche arteriose nella pratica clinica

Vi sono vantaggi per il paziente e per il medico di conoscere lo stato di ateroscle-

rosi delle carotidi. Schematicamente possiamo riassumerli in 4 punti:

- 1) *Per passare dall'analisi dei soli fattori di rischio di malattia cardiovascolare alla valutazione dell'aterosclerosi nel singolo paziente (atherosclerosis marker).* Abbiamo già citato nei precedenti paragrafi lo studio ARIC che nel 2010 ha dimostrato il valore addizionale della presenza di placche carotidee e della misurazione dell'IMT in aggiunta ai tradizionali fattori di rischio nel migliorare il potere prognostico nella predizione del rischio cardiovascolare. Infatti, aggiungendo nel modello prognostico IMT e placche, oltre ai consueti fattori di rischio cardiovascolari, si arriva ad una riclassificazione più precisa nel 23% dei soggetti sottoposti ad esame ultrasonografico (47).
- 2) *Per verificare quanto i fattori di rischio abbiano inciso sul carico aterosclerotico del soggetto (atherosclerosis burden).* Recentemente Ference et al. hanno pubblicato un articolo sull'impatto dei lipidi sulla salute cardiovascolare, stressando l'importanza del carico lipidico (derivante dall'esposizione nel tempo del singolo individuo ad elevati livelli di particelle lipoproteiche aterogene) sulla progressione dell'aterosclerosi (56). L'esposizione cumulativa nel tempo a valori più alti di colesterolemia e di trigliceridemia comportava in uno studio cinese la comparsa di nuove placche carotidee ed in particolare il parametro lipidico che maggiormente sembrava condizionare la comparsa di nuove placche carotidee era il carico nel tempo di esposizione a valori maggiori di *non-High-Density-Lipoprotein Cholesterol* (non-HDL-C) (57). Non-HDL-C comprende nella sua determinazione il colesterolo legato alle *Low-Density-*

Lipoproteins (LDL), alle *Intermediate-Density-Lipoproteins* (IDL) e alle *Very-Low-Density-Lipoproteins* (VLDL). È necessario ricordare che non solo le LDL ma anche le lipoproteine ricche in trigliceridi (TRLs) contenenti apo-B di diametro inferiore a 70 μ passano la barriera endoteliale e tendono ad accumularsi nello spazio sub-endoteliale dove possono interagire con i proteoglicani di parete per essere ritenuti nella matrice extracellulare e indurre una risposta infiammatoria mal adattativa dominata dai macrofagi e dai linfociti T che promuove il successivo sviluppo di lesioni aterosclerotiche. Vi è quindi un ruolo significativo non solo per le LDL ma anche per altre particelle lipoproteiche nell'indurre un danno vascolare che da ultimo può sfociare anche in un evento clinico. Un nostro recente studio sull'associazione tra subfrazioni lipoproteiche ed aterosclerosi carotidea ha dimostrato che nelle donne post-menopausali il colesterolo contenuto nelle VLDL ed IDL era significativamente associato con le placche carotidee, anche dopo correzione per i principali fattori di rischio cardiovascolari (58). Tornando al rapporto tra aterosclerosi carotidea e lipidi è stato osservato che nelle donne in età menopausale vi era un'associazione tra valori di Lp(a) ed aterosclerosi carotidea ed analoga associazione è stata dimostrata in soggetti diabetici (59).

- 3) *Perché l'aterosclerosi studiata in un distretto riflette lo stato di salute delle arterie anche negli altri distretti (vascular health).* L'associazione molto forte tra spessore della parete carotidea ed infarto del miocardio è stata dimostrata nel 1999 da O'Leary et al. che nel lavoro pubblicato sul NEJM ha dimostrato come il quintile più alto di IMT della carotide comune ed interna comportava

un rischio di infarto del miocardio 6,3 volte maggiore nel dato non aggiustato e 3,6 volte maggiore nel dato aggiustato per i principali fattori di rischio cardiovascolare (60). Molti altri lavori scientifici hanno confermato questa forte associazione tra aterosclerosi carotidea studiata con ultrasuoni e malattia coronarica (61). Inoltre, altri studi hanno verificato l'esistenza di un'associazione tra IMT carotidea e aterosclerosi periferica degli arti inferiori sia in studi cross-sezionali sia in studi prospettici di incidenza (62, 63).

4) *Per valutare la risposta alla terapia nei singoli pazienti.* Nei precedenti paragrafi abbiamo delineato la risposta dello spessore medio-intimale nel corso di trial clinici controllati che, utilizzando un protocollo di indagine estremamente sofisticato, dimostravano un rallentamento della progressione dell'aterosclerosi subclinica carotidea alla terapia con statine. Altre sperimentazioni cliniche hanno verificato la cosiddetta "stabilizzazione" della placca nel senso che le placche carotidee dopo terapia con

statine mostravano una maggiore densità ecografica e, alla risonanza magnetica nucleare, una riduzione del core lipidico-necrotico a favore di una maggiore componente fibrosa della placca che pertanto era meno soggetta a rottura e trombosi (36). Nella gran parte dei casi quello che riusciamo ad osservare sul piano clinico è una mancata progressione dell'aterosclerosi carotidea anche se, raramente, abbiamo osservato una riduzione della grandezza della placca studiata con ultrasuoni, soprattutto quando siamo riusciti a portare i valori di LDL-C al di sotto dei 70 mg/dL. È ovvio che, nel caso opposto, allorché ci accorgiamo di una rapida progressione dell'aterosclerosi, con aumento della grandezza e della pericolosità della placca, saremo portati a scelte terapeutiche più aggressive sia in termini farmacologici che, talora, anche chirurgici.

Infine non si può dimenticare l'impatto motivazionale dell'esame ultrasonografico delle carotidi su medici e pazienti. La dimostrazione oggettiva di danno vascolare già presente, anche prima di sintomi cli-

RIASSUNTO

Una dichiarazione di consenso dell'European Atherosclerosis Society Consensus Panel ha stabilito che le lipoproteine a bassa densità e altre lipoproteine contenenti apo-B ricche di colesterolo causano malattie cardiovascolari aterosclerotiche e che le lipoproteine aterogene nel plasma sono i principali trasportatori di colesterolo alla parete arteriosa. È un dato di fatto che abbassare il più possibile il colesterolo fornito da queste lipoproteine riduce gli eventi cardiovascolari. Nel 1986 un gruppo italiano ha dimostrato che l'ecografia era in grado di misurare lo spessore intimale più mediale (IMT) della parete arteriosa. Successivamente il prof. Gene Bond e altri ricercatori statunitensi hanno sviluppato un protocollo ecografico standardizzato per monitorare le lesioni aterosclerotiche delle arterie carotidi e verificare la progressione o la regressione dell'aterosclerosi. Molti studi hanno valutato l'effetto dei farmaci che abbassano il colesterolo sulla parete arteriosa. Lo sviluppo di ecografi B-mode sempre più performanti e la disponibilità di ultrasuoni con mezzo di contrasto (CEUS) ha permesso lo studio delle placche carotidee vulnerabili, ad alto rischio di rottura. L'IMT carotideo e il carico di placca sull'ecografia arteriosa sono oggi riconosciuti come un modificatore di rischio in individui a rischio basso o moderato.

Parole chiave: *Ecografia carotidea, spessore medio intimale (IMT), ultrasuoni con mezzo di contrasto (CEUS), placca carotidea, aterosclerosi.*

nici, incoraggia interventi di prevenzione cardiovascolare intensiva ed attenta per evitare gravi quadri clinici (infarto miocardico, ictus, aneurismi e ostruzioni arteriose), talora mortali.

Bibliografia

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 2889-2934.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2999-3058.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017; 38: 2459-2472.
4. Rizzo M, Banach M, Montalto G, Mikhailidis DP. Lipid-lowering therapies and achievement of LDL-cholesterol targets. *Arch Med Sci.* 2012; 8: 598-600.
5. Gowda RM, Khan IA, Vasavada BC, Sacchi TJ, Patel R. History of the evolution of echocardiography. *Int J Cardiol.* 2004; 97: 1-6.
6. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74: 1399-1406.
7. Tang R, Mercuri M, Bond MG. B-mode ultrasound imaging for detecting and monitoring peripheral atherosclerosis. *Am J Card Imaging.* 1992; 6: 333-339.
8. Averna M, Cefalù AB, Casula M, et al. Familial hypercholesterolemia: The Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN). *Atheroscler (Suppl.)* 2017; 29: 11-16.
9. Rubba P, Mercuri M, Faccenda F, et al. Premature carotid atherosclerosis: does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? Ultrasound assessment of arterial intima-media thickness and blood flow velocity. *Stroke.* 1994; 25: 943-950.
10. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. On quantifying plaque size and intima-media thickness in carotid and femoral arteries. Comments on results from a prospective ultrasound study in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 843-850.
11. Paucullo P, Iannuzzi A, Sartorio R, et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 1075-1079.
12. Tonstad S, Joakimsen O, Stenland-Bugge E, et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 984-991.
13. Sary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 1297S-1306S.
14. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994; 89: 2462-2478.
15. Schinkel AFL, Bosch JG, Staub D, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound to Assess Carotid Intraplaque Neovascularization. *Ultrasound Med Biol.* 2020; 46: 466-478.
16. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34: 290-296.
17. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45: 2160-2236.
18. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, et al. Management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 55: 3-81.
19. Fabiani I, Palombo C, Caramella D, et al. Imaging of the vulnerable carotid plaque: Role of imaging techniques and a research agenda. *Neurology.* 2020; 94: 922-932.
20. Fedak A, Ciuk K, Urbanik A. Ultrasonography of vulnerable atherosclerotic plaque in the carotid arteries: B-mode imaging. *J Ultrason.* 2020; 20: e135-e145.
21. Saba L, Yuan C, Hatsukami TS, et al. Carotid

- Artery Wall Imaging: Perspective and Guidelines from the ASNR Vessel Wall Imaging Study Group and Expert Consensus Recommendations *AJNR. Am J Neuroradiol.* 2018; 39: E9-E31.
22. Devuyt G, Karapanayiotides T, Ruchat P, et al. Ultrasound measurement of the fibrous cap in symptomatic and asymptomatic atheromatous carotid plaques. *Circulation.* 2005; 111: 2776-1782.
 23. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988; 29: 676-681.
 24. Iannuzzi A, Wilcosky T, Mercuri M, et al. Ultrasonographic correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attack and stroke. *Stroke.* 1995; 26: 614-619.
 25. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromsø study. *Circulation.* 2001; 103: 2171-2175.
 26. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study *Circulation.* 2004; 110: 756-762.
 27. Zhou F, Hua Y, Ji X, et al. Ultrasound-based carotid plaque characteristics help predict new cerebral ischemic lesions after endarterectomy. *Ultrasound Med Biol.* 2021; 47: 244-251.
 28. el-Barghouty N, Nicolaidis A, Bahal V, et al. The identification of the high risk carotid plaque. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996; 11: 470-478.
 29. Elatrozy T, Nicolaidis A, Tegos T, et al. The effect of B-mode ultrasonic image standardisation on the echodensity of symptomatic and asymptomatic carotid bifurcation plaques. *Int Angiol.* 1998; 17: 179-186.
 30. Xu J, Lu X, Shi GP. Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 11574-11608.
 31. Staub D, Partovi S, Schinkel AF, et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast enhanced US. *Radiology.* 2011; 258: 618-626.
 32. Rafailidis V, Li X, Sidhu PS, et al. Contrast imaging ultrasound for the detection and characterization of carotid vulnerable plaque. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020; 10: 965-981.
 33. Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 223-230.
 34. Giannoni MF, Vicenzini E, Citone M, et al. Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 37: 722-727.
 35. Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society. Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing. *Atherosclerosis.* 2011; 214: 43-46.
 36. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients. *Am Heart J.* 2008; 155: 584e1-8.
 37. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation.* 1994; 90: 1679-1687.
 38. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med.* 1996; 101: 627-634.
 39. Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation.* 1995; 92: 1758-1764.
 40. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double blind trial. *Lancet.* 2001; 357: 577-581.
 41. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation.* 2002; 106: 2055-2060.
 42. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007; 297: 1344-1353.
 43. Lind L. Effect of new statin treatment on carotid artery intima-media thickness: A real-life observational study over 10 years. *Atherosclerosis.* 2020; 306: 6-10.
 44. Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, et al. Ar-

- terial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011; 214: 129-138.
45. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia *N Engl J Med*. 2019; 381: 1547-1556.
 46. 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*. 2012; 220: 128-133.
 47. 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.
 48. Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Nielsen TG, Sillesen H. Echolucent carotid artery plaques are associated with elevated levels of fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins. *Stroke*. 1996; 27: 2166-2172.
 49. Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, et al. Echo-Lucency of Computerized Ultrasound Images of Carotid Atherosclerotic Plaques Are Associated with Increased Levels of Triglyceride-Rich Lipoproteins as Well as Increased Plaque Lipid Content. *Circulation*. 1998; 97: 34-40.
 50. Ibrahim P, Jashari F, Bajraktari G, et al. Ultrasound assessment of carotid plaque echogenicity response to statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 10734-10747.
 51. Marchione P, Vento C, Morreale M, et al. Atorvastatin treatment and carotid plaque morphology in first-ever atherosclerotic transient ischemic attack/stroke: a case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 24: 138-143.
 52. Kadoglou NP, Sailer N, Moutzouglou A, et al. Aggressive lipid-lowering is more effective than moderate lipid-lowering treatment in carotid plaque stabilization. *J Vasc Surg*. 2010; 51: 114-121.
 53. Aranzulla TC, Musumeci G. Morphological stabilization and regression of carotid plaque following therapy with evolocumab in a high-risk patient. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020; doi: 10.1002/ccd.29743.
 54. Ogata A, Oho K, Matsumoto N, et al. Stabilization of vulnerable carotid plaques with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019; 161: 597-600.
 55. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41: 111-188.
 56. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1141-1156.
 57. Wu J, Wang Y, Kang K, et al. Association between cumulative exposure to different lipid parameters and risk of newly developed carotid plaque. *Stroke Vasc Neurol*. 2021: svn-2020-000430 doi: 10.1136/svn-2020-000430
 58. Iannuzzi A, Gentile M, Iannuzzo G, et al. Atherogenic lipoprotein subfractions and carotid atherosclerosis in menopausal women. *Angiology*. 2018; 69: 666-671.
 59. Gentile M, Iannuzzo G, Mattiello A, et al. Association between Lp(a) and atherosclerosis in menopausal women without metabolic syndrome. *Biomark Med*. 2016; 10: 397-402.
 60. 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.
 61. Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic Role of Carotid Intima-Media Thickness for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 9879463 doi: 10.1155/2020/9879463. eCollection 2020.
 62. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke*. 1997; 28: 348-353.
 63. Polak JF, Herrington D, O'Leary DH. Associations of edge-detected and manual-traced common carotid artery intima-media thickness with incident peripheral artery disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Vasc Med*. 2019; 24: 306-312.
 64. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 2001; 103: 1721-1726.
 65. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation*. 1993; 88: 20-28.

66. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1431-1443.
67. Koga M, Toyoda K, Minematsu K, et al. J-STARS Investigators. Long-term effect of pravastatin on carotid intima-media complex thickness: the JSTARS Echo Study (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke). *Stroke.* 2018; 49: 107-113.
68. Nohara R, Daida H, Hata M, et al; Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators. Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients: Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) study. *Circ J.* 2012; 76: 221-229.
69. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. LIPID Trial Research Group. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID atherosclerosis substudy. *Circulation.* 1998; 97: 1784-1790.
70. 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: 548-556.
71. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial. *Stroke.* 2004; 35: 2807-2812.
72. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol.* 1995; 75: 455-459.
73. Asselbergs FW, van Roon AM, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke.* 2005; 36: 649-653.
74. de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, et al. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 1561-1567.