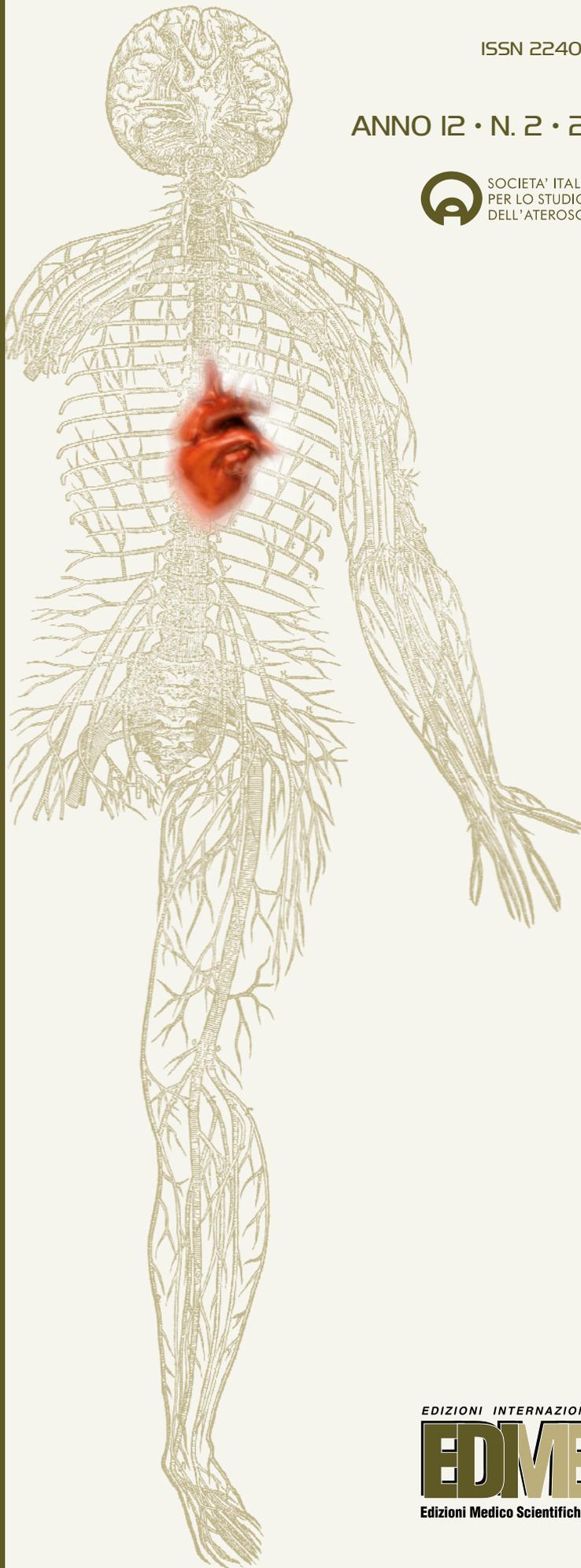


GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI

ISSN 2240-4821

ANNO 12 • N. 2 • 2021

 SOCIETA' ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ARTERIOSCLEROSI



EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana
per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA)

Direttori emeriti

M. Averna
G. Crepaldi
R. Fellin
E. Mannarino
E. Manzato
A. Mezzetti
G.F. Salvioli
A. Ventura

Direttore scientifico

M. Arca (Roma)

Editore

L. Cattin (Trieste)

Vice Editore

F. Angelico (Roma)

Responsabili di area

Review e Linee Guida – D. Sommariva (Milano)
Ricerca e Farmacologia – G.D. Norata (Milano)
Studi Clinici – M. Pirro (Perugia)
Epidemiologia – S. Panico (Napoli)

Comitato di Redazione

A. Baragetti (Milano)
C.M. Barbagallo (Palermo)
A. Belfiore (Bari)
F. Bonacina (Milano)
M. Casula (Milano)
M. Del Ben (Roma)
O. Guardamagna (Torino)
M.R. Mannarino (Perugia)
T. Montalcini (Catanzaro)
L. Pisciotta (Genova)
A. Poli (Milano)
T. Sampietro (Pisa)
R. Sarzani (Ancona)
G.B. Vigna (Ferrara)
A. Zambon (Padova)

Segreteria editoriale

V. Flores d'Arcais
E. Loggia
R. Zecca

Via Balzaretto, 7 - 20133 Milano
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

In copertina: De Humani Corporis Fabrica
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)

Anno 12 • N. 2 • 2021

SOMMARIO

■ **REVIEW DEDICATA A JEAN BOND**

Diagnostica clinica del danno arterioso da colesterolo 5
Clinical diagnosis of cholesterol-related arterial damage
Arcangelo Iannuzzi, Paolo Rubba

■ **LAVORO ORIGINALE**

**Statine ed eventi vascolari periferici in pazienti affetti
da arteriopatia obliterante periferica: revisione sistematica
e metanalisi della letteratura 21**
**Statins and peripheral vascular events in patients
with peripheral arterial disease: systematic review
and meta-analysis of the literature**
*Danilo Menichelli, Francesco Del Sole, Alessio Farcomeni, Alberto Milanese,
Francesco Violi, Daniele Pastori*

■ **PREVENZIONE**

**Prevenzione cardiovascolare: importanza di una nuova
etichettatura europea degli alimenti 35**
**Cardiovascular prevention: the key importance
of a new European food labeling**
Roberto Volpe, Stefania Maggi, Massimo Volpe

■ **CORONARY CALCIUM SCORE**

**L'imaging coronarico nella prevenzione cardiovascolare del
paziente diabetico: il ruolo del coronary artery calcium score 43**
**Coronary imaging in cardiovascular prevention of the diabetic
patient: The role of the coronary artery calcium score**
*Roberto Scicali, Antonino Di Pino, Viviana Ferrara, Agata Maria Rabuazzo,
Francesco Purrello, Salvatore Piro*

■ **MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ**

La tecnologia dei vaccini per le malattie ereditarie 52
Vaccine technology for hereditary diseases
Mauro Giacca

■ **NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**

American Heart Association 2020 54
American College of Cardiology 2021 58
Manuela Casula

EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali s.r.l.

Divisione EDIMES
EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA
Via Riviera 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it



Consiglio Direttivo SISA

Marcello Arca - *Presidente*
Carlo M. Barbagallo
Anna Belfiore
Marco Bucci
Giulia Chiesa
Giuliana Fortunato
Luigi Gentile
Patrizia Tarugi
Maria Grazia Zenti
Enzo Manzato - *Past President*
Matteo Pirro - *Segretario*

Presidenti Sezioni Regionali SISA

Francesco Cipollone (Adriatica)
Piero Portincasa (Appulo-Lucana)
Arcangelo Iannuzzi (Campania)
Angelina Passaro (Emilia-Romagna)
Maria Del Ben (Lazio)
Alberico L. Catapano (Lombardia)
Luigi Gentile (Piemonte-Liguria-
Valle d'Aosta)
Antonio Baule (Sardegna)
Tiziana Montalcini (Siculo-Calabra)
Tiziana Sampietro (Toscana)
Nadia Citroni (Triveneto)
Giacomo Pucci (Umbria)



SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ARTERIOSCLEROSI

Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi

Viale Maresciallo Pilsudski, 118
00197 Roma

Autorizzazione Trib. di Milano n. 242
del 21/09/2016

Direttore Responsabile: P. E. Zoncada

Norme editoriali

Pubblicità/Abbonamenti

Redazione GIA
Via Balzaretto, 7
20133 Milano
Tel. 0249636373
Fax 0249633384
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 65,00, per l'estero € 75,00.

Periodicità

Trimestrale

Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (GIA), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

TIPOLOGIA E STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

GIA accetta le seguenti categorie di contributi: lavori originali, rassegne, casi clinici e forum dei lettori. Titolo e, se previsti, parole chiave e sommario dovranno essere sia in italiano che in inglese.

Le tabelle dovranno pervenire in formato editabile (word, excel, txt, ecc...).

Le figure dovranno essere inviate oltre al formato originario anche in formato grafico (pdf, jpg, png, ecc...).

Lavori originali

I lavori originali saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia)

ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle. Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
 - 2) Autori e loro affiliazione
 - 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.
- **Sommario:** dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.
 - **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
 - **Testo:** Il corpo del testo dovrà comprendere: a) Introduzione b) Materiali e metodi c) Risultati d) Discussione e) Tavole f) Figure g) Bibliografia.

Bibliografia

Citazione di articoli su riviste: Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 160: 421-429, 2004. Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 43: 943-949, 2006

Citazioni di capitoli di libri Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo;
- 2) Autori e loro affiliazione;
- 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.

La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50.

Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

- **Sommario:** non dovrà superare le 250 parole.
- **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
- **Testo:** L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli.

Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

Glossario: È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato.

Esso dovrebbe contenere una concisa ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

Elenco degli argomenti trattati: A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

Bibliografia: Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino a un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al.

Questionario di auto-apprendimento: Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

Casi clinici

Si riferisce alla presentazione di un caso clinico, preparato su richiesta da medici esperti, che ha lo scopo di rafforzare standard di comportamento clinico, diagnostico e/o terapeutico, basati sulle evidenze.

Forum su Medicina, Scienza e Società

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, riguardanti commenti e/o opinioni su temi di particolare attualità. Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10 e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

PRESENTAZIONE DEL NUMERO

■ Review dedicata a Jean Bond

Diagnostica clinica del danno arterioso da colesterolo

L'articolo è stato dedicato al prof. Gene Bond, scomparso di recente, per il contributo disinteressato offerto alla formazione di molti ricercatori della SISA, che hanno sviluppato un protocollo ecografico standardizzato per monitorare le lesioni aterosclerotiche delle arterie carotidi e verificare la progressione o la regressione dell'aterosclerosi. Lo sviluppo successivo di ecografi B-mode sempre più performanti e la disponibilità di ultrasuoni con mezzo di contrasto (CEUS) ha permesso lo studio delle placche carotidiche vulnerabili, ad alto rischio di rottura.

Clinical diagnosis of cholesterol-related arterial damage

The article was dedicated to prof. Gene Bond, who recently passed away, for his selfless contribution to the training of many SISA researchers, who have developed a standardized ultrasound protocol to monitor atherosclerotic lesions of the carotid arteries and verify the progression or regression of atherosclerosis. The subsequent development of increasingly performing B-mode ultrasound scanners and the availability of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has allowed the study of vulnerable carotid plaques with a high risk of rupture.

■ Lavoro originale

Statine ed eventi vascolari periferici

Studio originale di revisione sistematica e metanalisi degli studi dai *database* di PubMed (via MEDLINE) e Cochrane (CENTRAL) sull'impatto delle statine sugli eventi avversi vascolari agli arti inferiori (*major adverse limb events*, MALE) tra cui l'amputazione e l'occlusione/rivascolarizzazione dell'innesto, gli *endpoint* secondari erano la morte per tutte le cause e gli *endpoint* cardiovascolari compositi.

Statins and peripheral vascular events

Original systematic review and meta-analysis of studies from the PubMed (via MEDLINE) and Cochrane (CENTRAL) databases on the impact of statins on major adverse limb events (MALE) including amputation and graft occlusion / revascularization, secondary endpoints were all-cause death and composite cardiovascular endpoints.

■ Prevenzione

Prevenzione cardiovascolare: importanza di una nuova etichettatura europea degli alimenti

Un'etichettatura nutrizionale dei prodotti alimentari, che sia semplice da leggere e capire, può orientare i consumatori verso un acquisto informato, consapevole e salutare, concorrendo a contrastare l'obesità e gli altri fattori di rischio cardio-metabolici e a migliorare la prevenzione cardiovascolare in Europa.

Cardiovascular prevention: the key importance of a new European food labeling

Front of Pack Nutrition Labeling, if easy to read and to understand, can support an informed, aware, and healthier food purchase, accompanied by an educational campaign, could be a crucial measure to promote healthier food choices and fight obesity and concur to improve the cardiovascular prevention in Europe.

L'imaging coronarico nella prevenzione cardiovascolare del paziente diabetico:**Il ruolo del coronary artery calcium score**

L'eterogeneità del rischio cardiovascolare nel diabetico rende necessario approntare strumenti per riconoscere il più precocemente possibile i soggetti a maggior rischio di eventi cardiovascolari. Oltre ai tradizionali fattori di rischio, nuovi biomarcatori di danno aterosclerotico potrebbero discriminare meglio il rischio cardiovascolare dei soggetti diabetici. Il coronary artery calcium (CAC) score è stato negli ultimi anni largamente utilizzato per la valutazione del danno aterosclerotico nella pratica clinica ed è considerato un valido biomarcatore strumentale di aterosclerosi macroangiopatica nella popolazione generale. La rassegna valuta le caratteristiche principali del CAC score, il suo impatto sulla valutazione del rischio cardiovascolare ed il suo utilizzo nel *setting* diagnostico-terapeutico del paziente diabetico.

Coronary imaging in cardiovascular prevention of the diabetic patient:**The role of the coronary artery calcium score**

The heterogeneity of cardiovascular risk in diabetes makes it necessary to prepare tools to recognize subjects at greater risk of cardiovascular events as early as possible. In addition to traditional risk factors, new biomarkers of atherosclerotic damage could better discriminate the cardiovascular risk of diabetic subjects. The coronary artery calcium (CAC) score has been widely used in recent years for the assessment of atherosclerotic damage in clinical practice and is considered a valid instrumental biomarker of macroangiopathic atherosclerosis in the general population. The review evaluates the main characteristics of the CAC score, its impact on the evaluation of cardiovascular risk and its use in the diagnostic-therapeutic setting of the diabetic patient.

■ Medicina, Scienza e Società**La tecnologia dei vaccini per le malattie ereditarie**

I vaccini di Pfizer e Moderna sono una pietra miliare nel campo della medicina, non soltanto per il controllo dell'attuale epidemia, ma anche (e forse soprattutto) per aver portato alla ribalta una nuova tecnologia per la somministrazione dell'RNA. Ne è una prima prova uno studio clinico, pubblicato lo scorso 26 giugno sul *New England Journal of Medicine*, che utilizza la medesima tecnologia dei vaccini per correggere il difetto genetico responsabile di una malattia ereditaria.

Vaccine technology for hereditary diseases

*Pfizer and Moderna vaccines are a milestone in the field of medicine, not only for controlling the current epidemic, but also (and perhaps above all) for bringing to the fore a new technology for delivering RNA. A first proof of this is a clinical study, published last June 26 in the *New England Journal of Medicine*, which uses the same technology as vaccines to correct the genetic defect responsible for a hereditary disease.*

■ Notizie da Congressi Internazionali**American Heart Association 2020****American College of Cardiology 2021**

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

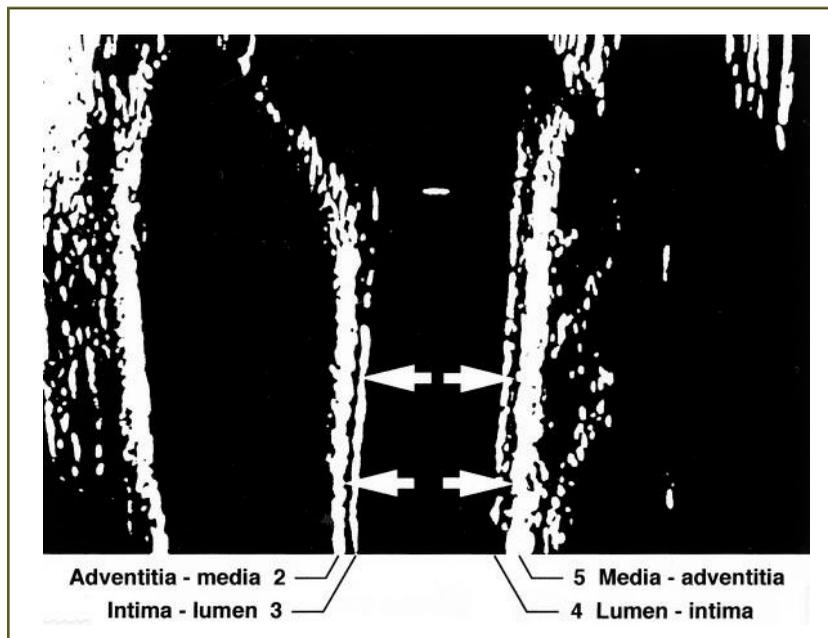
Una situazione paradigmatica della relazione tra aumento del colesterolo nel sangue ed accumulo arterioso nelle placche si verifica nella condizione genetica nota come Ipercolesterolemia Familiare (FH) (8). In questa malattia ereditaria autosomica dominante è presente una gravissima ipercolesterolemia, 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 stenosante (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, Tokgozoglou 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.

LAVORO ORIGINALE

STATINE ED EVENTI VASCOLARI PERIFERICI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTERIOPATIA OBLITERANTE PERIFERICA: REVISIONE SISTEMATICA E METANALISI DELLA LETTERATURA

Statins and peripheral vascular events in patients with peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis of the literature

DANILO MENICHELLI¹, FRANCESCO DEL SOLE¹, ALESSIO FARCOMENI², ALBERTO MILANESE³, FRANCESCO VIOLI¹, DANIELE PASTORI¹

¹ Clinica Medica, Centro di Aterotrombosi, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma;

² Dipartimento di Economia e Finanza Università di Roma Tor Vergata;

³ Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

SUMMARY

Introduction and AIM. The use of statins is recommended by the guidelines for the treatment of patients with peripheral artery disease (PAD) for the prevention of cardiovascular events. However, data on the impact of statins on major adverse limb events (MALE) in patients with PAD are still scarce. The aim of this analysis was to examine the association between the use of statins and MALE in patients with PAD.

Methods. Systematic review and meta-analysis of studies from PubMed (via MEDLINE) and Cochrane (CENTRAL) databases reporting the impact of statin on MALE, including amputation and graft occlusion/revascularization. Secondary endpoints were all-cause death and composite cardiovascular endpoints

Results. 51 studies were included with a total of 138,060 PAD patients, of which 48,459 (35.1%) had been treated with statins. The analysis included 2 randomized clinical trials, 20 prospective and 29 retrospective studies. In total, 11,396 MALE, 21,624 deaths, 4,852 composite cardiovascular endpoints, 4,609 cardiovascular deaths, and 860 strokes were included in the analysis. Analyses showed that statins reduce the incidence of MALE by 30% (Hazard Ratio [HR] 0,702, 95% confidence interval [CI] 0,605-0,815) and amputations by 35% (HR 0,654, 95% CI 0,522-0,819), all-cause mortality of 39% (HR 0,608, 95% CI 0,543-0,680), and composite cardiovascular endpoints of 34% (HR 0,662, 95% CI 0,591-0,741).

Conclusions. Statins reduce the incidence of MALE, total and cardiovascular mortality in patients with PAD. In PAD, large numbers of MALE and deaths can be prevented by increasing the prescription of statins in this category of patients.

Key words: Statin, PAD, MALE, stroke, amputation, cardiovascular death, total mortality.

Introduzione

L'arteriopatia obliterante periferica (*peripheral artery disease*, PAD) è una patologia vascolare su base aterosclerotica che colpisce un'ampia popolazione stimata in >200 milioni di persone in tutto il mondo (1, 2). Questi dati probabilmente sottostimano la vera prevalenza della PAD poiché molti di questi pazienti risultano essere asintomatici e possono essere individuati solamente attraverso l'uso del rapporto caviglia-braccio o indice di Windsor (*ankle-brachial index*, ABI), che è raccomandato come strumento diagnostico per lo screening della PAD (3). Inoltre, la prevalenza della PAD aumenta con l'aumentare dell'età, e questo fa ipotizzare un aumento del peso sulla salute globale di questa patologia con l'invecchiamento della popolazione mondiale (4).

La PAD è spesso associata ai classici fattori di rischio per l'aterosclerosi come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la dislipidemia e l'abitudine voluttuaria al fumo di sigaretta. Tali fattori portano a un aumentato rischio di patologie cardiovascolari come l'infarto del miocardio (IM), la morte cardiovascolare e l'ictus (5). Inoltre, i pazienti affetti da PAD spesso mostrano una progressione del processo aterosclerotico a carico degli arti inferiori che può portare a interventi chirurgici ricorrenti e/o amputazioni dell'arto. Alla luce di queste evidenze, la terapia della PAD è indirizzata a prevenire le complicanze cardiovascolari ed include l'uso di farmaci antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico o il clopidogrel

(6), e le statine che sono utilizzate per i ben noti effetti cardioprotettivi (7). L'efficacia clinica delle statine è stata studiata da Ramos et al. in uno studio caso-controllo in cui i pazienti con PAD in trattamento con statine avevano meno probabilità di morire o sperimentare eventi cardiovascolari maggiori rispetto ai controlli durante un follow-up di circa 4 anni (8). Tale beneficio era essenzialmente correlato alla riduzione della malattia coronarica, mentre non è stato riscontrato alcun effetto sull'ictus. Gli effetti cardioprotettivi delle statine nella PAD sono stati parzialmente confermati da una metanalisi che ha incluso 19.368 pazienti con PAD, che hanno mostrato una riduzione della mortalità totale, dell'ictus e dell'infarto del miocardio ma non della morte cardiovascolare (9).

Linee guida recenti sul trattamento della PAD stilate da parte dell'American Heart Association e della European Society of Cardiology (con evidenza Classe I Livello A) suggeriscono l'uso di statine per prevenire le complicanze cardiovascolari (3, 10).

Tuttavia, resta da chiarire, se le statine influenzano il rischio di eventi avversi vascolari agli arti inferiori (*major adverse limb events*, MALE), specialmente il rischio di rivascolarizzazione periferica o amputazione degli arti.

Per esplorare l'impatto delle statine sugli esiti della PAD, abbiamo eseguito una revisione sistematica e una metanalisi della letteratura che ha incluso >138.000 pazienti con PAD trattati o meno con statine, in cui è stata studiata l'efficacia delle statine nella prevenzione dei MALE e della mortalità.

Metodi

È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura tramite il *database* PubMed (MEDLINE) e Cochrane (CEN-

Indirizzo per la corrispondenza

Danilo Menichelli
I Clinica Medica, Centro di Aterotrombosi,
Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche,
Anestesiologiche e Cardiovascolari,
Sapienza Università di Roma
E-mail: danilo.menichelli@uniroma1.it

TRAL) secondo le linee guida PRISMA fino all'8 marzo 2019. Sono stati inclusi studi di coorte osservazionali (sia prospettici n=20 che retrospettivi n=29) e 2 studi randomizzati controllati (*randomized clinical trial*, RCT). Abbiamo escluso studi trasversali e caso-controllo, case report, editoriali/commenti, lettere, revisioni e metanalisi e studi sperimentali.

Due medici (FDS, DM) hanno esaminato indipendentemente i titoli e gli abstract degli articoli identificati attraverso le ricerche nei *database* per identificare gli studi potenzialmente idonei per ulteriori valutazioni. Un terzo medico (DP) ha esaminato gli studi ammissibili per adeguatezza e completezza.

Gli *endpoint* analizzati nello studio sono stati i MALE, la morte cardiovascolare e gli eventi cardiovascolari compositi nei pazienti in trattamento con statine rispetto ai pazienti non trattati.

Le metanalisi per ciascun *endpoint* sono state eseguite separatamente sulla base di effetti sia fissi che casuali lineari, utilizzando

come risultato il logaritmo dei rapporti di rischio (HR). Quando uno studio non ha riportato l'HR per l'uso di statine o l'intervallo di confidenza (IC) associato al 95%, questi sono stati approssimati utilizzando i dati disponibili (essenzialmente utilizzando l'incidenza cumulativa stratificata per gruppo di trattamento, per ulteriori dettagli vedere anche riferimento (11)).

Il *bias* di pubblicazione è stato valutato mediante *funnel plot*. Un'ulteriore analisi di sensibilità è stata eseguita rimuovendo uno studio alla volta e replicando la metanalisi.

Risultati

Caratteristiche dello studio e risultati dei singoli studi

Dopo lo screening, sono stati identificati 72 studi potenzialmente ammissibili che sono stati considerati per un'analisi dettagliata. Sono stati infine inclusi 51 studi nella metanalisi, di cui 20 studi clinici prospettici, 2 studi clinici randomizzati e 29 studi retrospettivi (*Tabella 1*).

Tabella 1 - Disegno dello studio e definizione di arteriopatia obliterante.

Studio	Autore/nome (anno)	Disegno dello studio	Numero di pazienti	Pazienti in statine	Pazienti non in statine	Contesto clinico/definizione di PAD
1	Aronow (2002) (23)	P	660	318	342	PAD sintomatica o pregressi interventi chirurgici
2	Mohler III (2003) (24)	RCT	354	240	114	Claudicatio intermittens stabile, ABI $\leq 0,9$
3	Abbruzzese (2004) (25)	R	172	88	84	Pazienti sottoposti a interventi di chirurgia infra-inguinale
4	Schillinger (2004) (26)	P	515	269	246	PAD angiograficamente dimostrata
5	HPSCG (2007) (27)	RCT	6748	3384	3364	Claudicatio intermittens, pregressa rivascolarizzazione arteriosa periferica, amputazione o riparazione di aneurisma
6	REACH registry - Kumbhani (2014) (28)	R	5861	3643	2218	PAD sintomatica
7	Westin (2014) (29)	P	380	246	134	CLI
8	Dosluoglu (2014) (30)	R	717	397	320	Claudicatio intermittens e CLI sottoposta a rivascolarizzazione

Continua >>>

Studio	Autore/nome (anno)	Disegno dello studio	Numero di pazienti	Pazienti in statine	Pazienti non in statine	Contesto clinico/definizione di PAD
9	Ward (2005) (31)	R	446	72	374	Pazienti sottoposti a bypass infra-inguinale per PAD aterosclerotica
10	De Liefde (2008) (32)	P	2109	668	1441	Claudicatio intermittens, dolore o ulcerazione alle gambe, single-stage treadmill-walking test
11	Jones (2015) (33)	P	908	676	242	Pazienti sottoposti a rivascularizzazione degli arti inferiori
12	Vrsalović (2015) (34)	P	319	194	125	PAD: valutazione clinica, ABI, ecografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica, angiografia.
13	Lee (2016) (35)	R	342	287	55	PAD sintomatica trattata con metodologia endoscopica
14	Matsubara (2017) (36)	R	114	26	88	Pazienti con CLI o sottoposti a rivascularizzazione
15	Siracuse (2017) (37)	P	1014	794	220	Pazienti sottoposti a intervento di vascolarizzazione percutanea
16	Kumakura (2019) (38)	P	932	467	465	PAD sintomatica o stenosi femoro-poplitea $\geq 70\%$ all'angiografia o all'ecografia
17	Khan (2018) (39)	R	1204	718	486	Pazienti sottoposti a rivascularizzazione endovascolare o chirurgica per CLI
18	Feringa (2007) (40)	P	1374	481	893	PAD (ABI<0,9)
19	Feringa (2007) MALE (41)	P	425	158	267	Pazienti diabetici con PAD (ABI <0,9)
20	Vidula (2010) (42)	P	579	242	337	PAD (ABI<0,9)
21	Tomoi (2013) (43)	R	812	169	643	CLI sottoposti a trattamento endovascolare
22	Hsu (2017) (44)	R	64902	11409	52493	PAD (definizione ICD)
23	Pasqualini (2007) (45)	P	357	62	295	LEAD
24	Suckow (2015) (46)	P	2067	1537	530	CLI o PAD sintomatica sottoposta a bypass chirurgico infra-inguinale
25	Tern (2018) (47)	R	678	447	231	PAD diagnosticata ecograficamente
26	O'Donnell (2017) (48)	R	931	717	214	Pazienti sottoposti a rivascularizzazione (endovascolare o chirurgica) per CLI
27	Olive Registry (2015) (49)	P	314	81	233	CLI sottoposti a trattamento endovascolare
28	Isma (2008) (50)	P	259	59	200	CLI
29	Schanzer (2008) (51)	P	1404	636	768	CLI sottoposti a bypass degli arti inferiori con graft
30	Aiello (2012) (52)	R	646	319	327	CLI
31	Faglia (2014) (53)	P	553	250	303	Pazienti con CLI e diabete

Segue >>>

Continua >>>

Studio	Autore/nome (anno)	Disegno dello studio	Numero di pazienti	Pazienti in statine	Pazienti non in statine	Contesto clinico/definizione di PAD
32	Parmar (2019) (54)	R	488	199	289	PAD sottoposti a interventi vascolari chirurgici o endoscopici
33	Henke (2004) (55)	P	293	164	129	Pazienti sottoposti a bypass infrainguinale
34	Carter (2007) (56)	R	197	120	77	Pazienti sottoposti a bypass dell'arto inferiore per patologia occlusiva
35	Stavroulakis (2017) (57)	P	816	445	371	CLI
36	Thatipelli (2007) (58)	R	395	119	276	PAD (ABI <0,9)
37	Van Gestel (2008) (59)	R	3371	810	2561	Pazienti sottoposti a chirurgia vascolare elettiva per PAD
38	Randon (2010) (60)	R	92	31	61	Pazienti con CLI sottoposti a ricostruzione arteriosa intrapoplitea
39	Scali (2011) (61)	R	116	55	61	Pazienti sottoposti a bypass con graft crurale per CLI
40	Iida (2012) (62)	R	60	-	-	Pazienti sottoposti a angioplastica per lesione infrainguinale
41	Siracuse (2012) (63)	R	218	142	76	Pazienti sottoposti a intervento per occlusione dell'arteria femorale superficiale
42	Baril (2013) (64)	R	5706	3847	1859	Pazienti sottoposti a bypass infrainguinale degli arti inferiori
43	Saqib (2013) (65)	R	210	113	97	CLI sottoposta a trattamento endovascolare
44	Vogel (2013) (66)	R	22954	11619	11335	PAD sintomatica
45	Todoran (2012) (67)	P	136	121	15	Pazienti sottoposti a angioplastica o stent dell'arteria femorale superficiale per claudicatio intermittens o CLI
46	Siracuse (2014) (68)	R	221	106	115	Pazienti sottoposti a intervento endovascolare per lesioni dell'arteria poplitea al di sotto del ginocchio
47	Spiliopoulos (2015) (69)	R	214	-	-	Pazienti diabetici trattati con stent medicato
48	Kim (2016) (70)	R	135	91	44	Pazienti con pregresso intervento endovascolare
49	Klingelhofer (2016) (71)	R	244	120	124	PAD sintomatici con pregresso bypass femoro popliteo al di sotto del ginocchio con protesi
50	Maehaffey (2017) (72)	R	3848	1172	2676	CLI sottoposti a rivascolarizzazione
51	De Grijjs (2018) (73)	R	250	131	119	Pazienti sottoposti a stent dell'arteria femorale superficiale o della poplitea

ABI: rapporto caviglia-braccio, CLI: ischemia critica dell'arto, LEAD: Patologia arteriosa degli arti inferiori, PAD: arteriopatia obliterante, P=prospettivo, R=retrospettivo; RCT=trial clinico randomizzato.

La *Tabella 1* mostra il contesto clinico/definizione della PAD per ogni studio. Sono stati inclusi in totale 138.060 pazienti con PAD (*Tabella 1*), di cui 48.459 (35,1%) erano in trattamento con statine e 88.337 non lo erano (in due studi non era possibile calcolare il numero di pazienti in ciascun gruppo).

Principali eventi avversi vascolari a carico degli arti inferiori (MALE)

Complessivamente, 32 studi hanno riportato dati sul MALE includendo 116.733 pazienti, 37.790 trattati e 77.883 non trattati con statine. Il numero totale di eventi MALE è stato di 11.396 (*Tabella 2*). L'HR aggregata per il trattamento con statine nella prevenzione dell'MALE era di 0,702 (IC 95% 0,605-0,815) (*Figura 1, Pannello A*).

In una sotto analisi sugli studi che includevano solo l'amputazione degli arti come *endpoint* (n = 12), le statine hanno ridotto il tasso di amputazione del 35% (HR aggregato 0,654, IC 95% 0,522-0,819) (*Figura 1, Pannello B*). L'effetto delle statine sul tasso di MALE non è stato modificato

dall'età, dal sesso, dalla durata del follow-up o dal diabete nell'analisi di meta regressione.

Mortalità totale

31 studi hanno riportato dati sulla mortalità per tutte le cause suddiviso per trattamento con statine. Sono stati inclusi un totale di 99.607 pazienti con PAD, con un totale di 21.624 morti.

La HR aggregata per il trattamento con statine nella prevenzione della mortalità per tutte le cause era di 0,60 (IC 95% 0,543-0,680) (*Figura 2*). L'effetto delle statine sulla mortalità non è stato modificato dall'età, dal sesso, dalla durata del follow-up o dal diabete.

Endpoint cardiovascolari compositi

Diciassette studi hanno riportato dati su *endpoint* cardiovascolari compositi. L'HR aggregato per il trattamento con statine nella prevenzione degli *endpoint* cardiovascolari compositi era 0,662 (IC 95% 0,591-0,741). Per gli studi con un *endpoint*

Tabella 2 - Numero di eventi per ogni tipo di *endpoint* nei gruppi dei pazienti trattati e non trattati con statine.

	Numero di studi	Numero totale di pazienti	Numero totale di eventi	Incidenza (per 100 pazienti-anno)
MALE	32	116.733	11.396*	2,4
Amputazioni	12	99.313	7.257**	
MALE compositi	20	17.420	4.139**	
Mortalità totale	31	99.607	21.624*	4,5
Infarto del miocardio ^o	10	17.791	1.341	2,7
<i>Endpoint</i> cardiovascolari compositi	17	22.795	4.852***	6,3
Morte cardiovascolare	9	75.371	4.609	1,1
Ictus	7	14.386	860	1,4

MALE: *eventi avversi vascolari agli arti inferiori*.

*Dati mancanti in 2 studi; **dati mancanti in uno studio; ***dati mancanti in 4 studi.

^oQuesto endpoint non è stato usato nella metanalisi data l'elevata eterogeneità nella definizione dell'endpoint tra i vari studi.

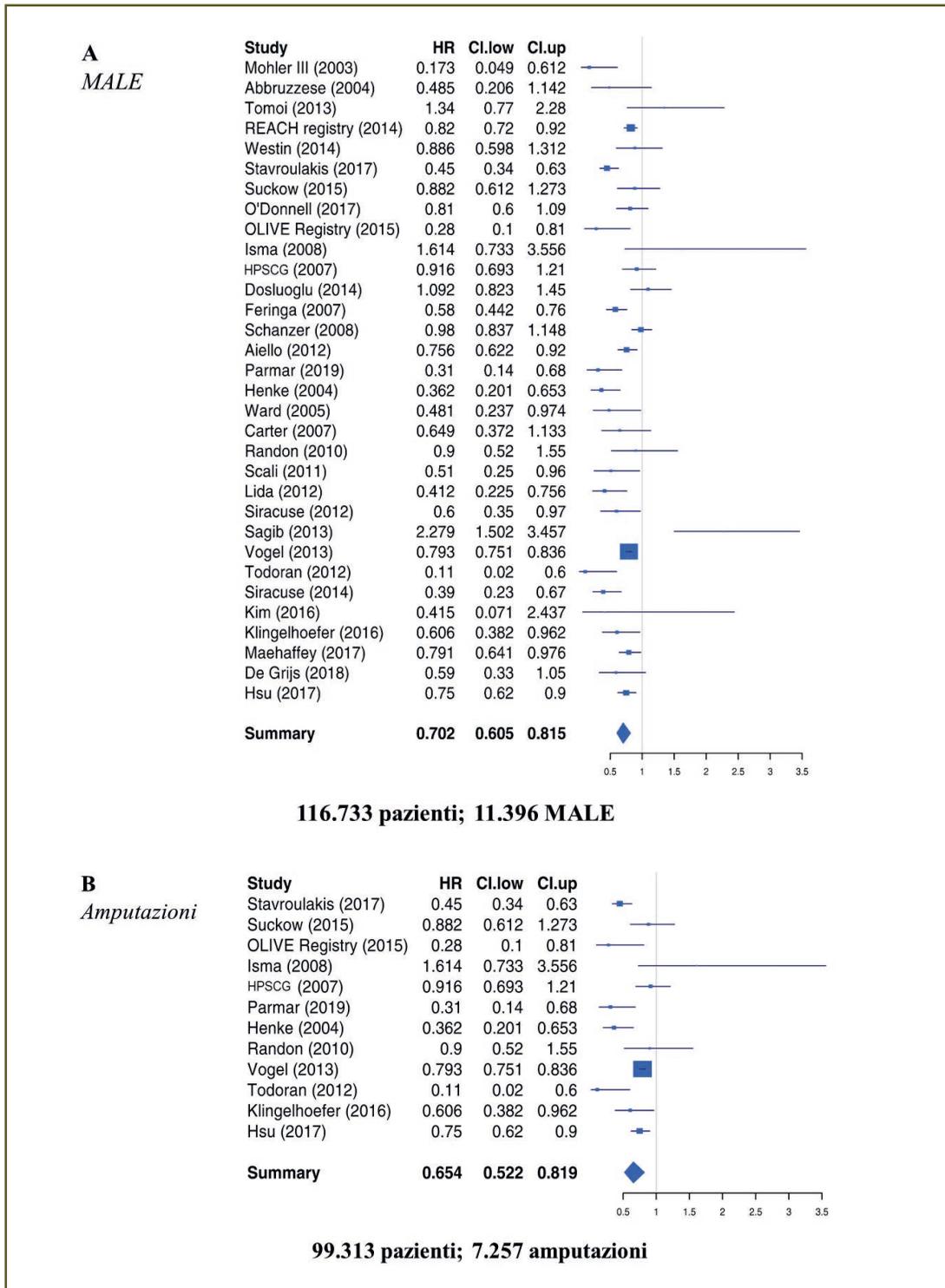


Figura I - Forest plot per gli eventi vascolari degli arti inferiori (MALE, Pannello A) e amputazione dell'arto (Pannello B).

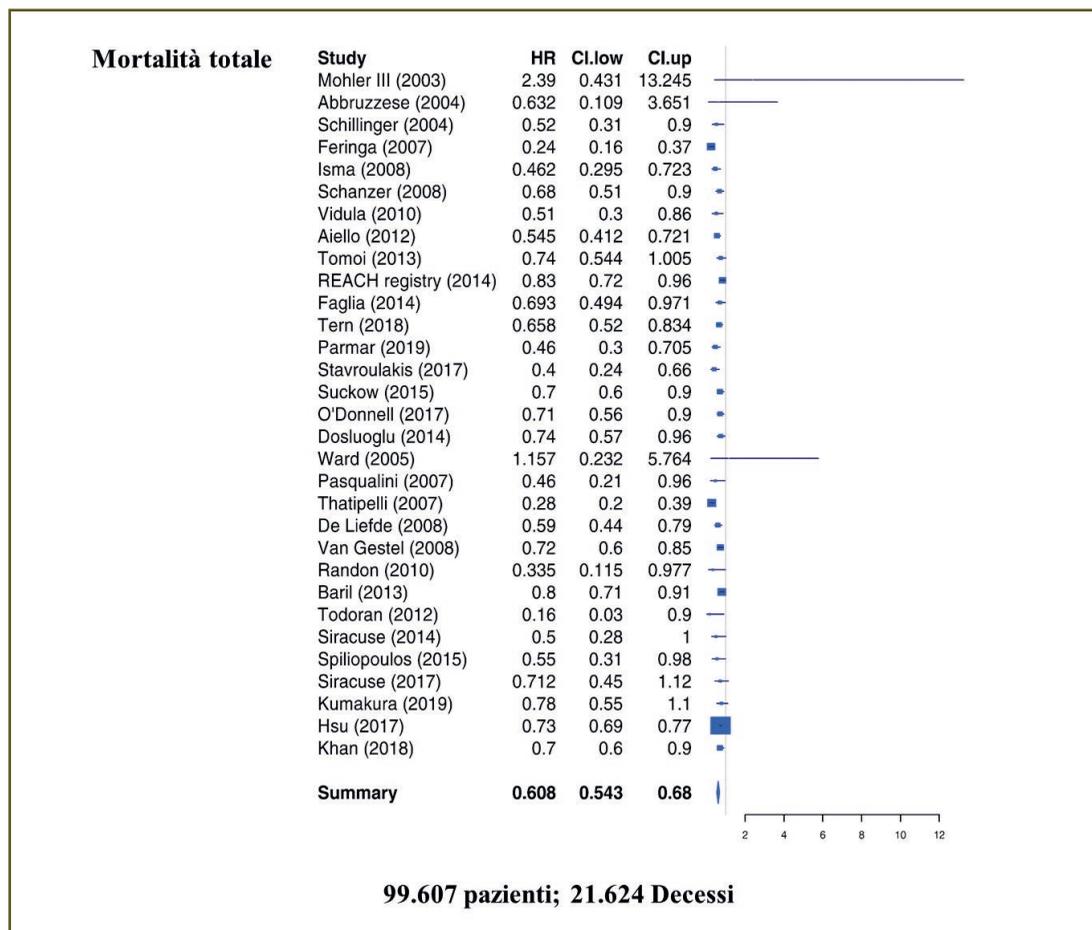


Figura 2 - Forest plot per mortalità totale.

cardiovascolare composito si è verificato un effetto significativo sul sesso ($p=0,02$) e sull'età ($p=0,01$), mentre non è stato riscontrato alcun effetto significativo sulla lunghezza del follow-up e sul diabete.

Nove studi hanno riportato dati sulla morte cardiovascolare, per un totale di 75.371 pazienti e 4.609 decessi. L'analisi degli studi inclusi ha mostrato una riduzione della mortalità cardiovascolare (HR 0,594, 95%CI 0,455-0,777) nei pazienti trattati con statine.

Sette studi hanno riportato dati sull'incidenza di ictus ischemico per un totale di 14.386 pazienti e 860 eventi, mostran-

do una riduzione nell'incidenza di ictus nei pazienti trattati con statine (HR 0,718, 95%CI 0,620-0,831).

Discussione

Questa è la prima metanalisi che esplora l'effetto del trattamento con statine sui principali eventi vascolari degli arti inferiori nei pazienti affetti da PAD. Nei pazienti con PAD trattati con statine l'incidenza di MALE è stata ridotta del 30% rispetto a quelli non trattati. Inoltre, abbiamo riscontrato una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause (39%) e una riduzio-

ne degli endpoint cardiovascolari compositi (34%) nei pazienti trattati con statine.

Il recente registro prospettico “Surveillance of cardiovascular Events in Antiplatelet-treated arterioSclerosis Obliterans patients in JapaN” (SEASON) che ha incluso 6.565 pazienti, ha mostrato un’incidenza di MALE dell’1,75 per 100 pazienti-anno nei pazienti con PAD con anamnesi di rivascolarizzazione/amputazione degli arti inferiori, malattia renale cronica, diabete e ABI <0,4 o <0,7 sono fattori di rischio per MALE (12). Abbiamo trovato una riduzione del 30% di MALE nei pazienti con PAD trattati con statine, che persisteva anche quando abbiamo considerato solo un *endpoint* vascolare maggiore quale l’amputazione. Questo risultato ha un impatto clinico perché, nonostante il tasso di amputazione stia diminuendo nel tempo, è ancora elevato e associato a un sostanziale rischio di morte e ri-amputazione (rispettivamente 7,7% e 10,2%) (13). Inoltre, dopo un’amputazione maggiore, la PAD è associata a circa il 20% di mortalità intraospedaliera e a lungo termine (14).

La riduzione del 39% della mortalità totale correlata al trattamento con statine osservata nella nostra analisi è superiore a quella osservata negli studi di prevenzione primaria e secondaria con statine, in cui la mortalità totale è stata ridotta approssimativamente del 15% (15). I nostri dati sono anche coerenti con una precedente *metanalisi* che mostra una riduzione della mortalità totale di circa il 40% (9). Pertanto, i nostri dati indicano che l’uso di statine può fornire un sostanziale beneficio riducendo il tasso di mortalità totale e cardiovascolare anche nell’ambito clinico della PAD.

I risultati di questa metanalisi hanno implicazioni cliniche. Ai pazienti con PAD devono essere prescritte le statine non solo per la prevenzione di eventi cardiovascolari, ma anche per ridurre l’inciden-

za di MALE e mortalità. Infatti, abbiamo trovato che solo un terzo dei pazienti con PAD inclusi nei vari studi era in trattamento con statine. Ciò è degno di nota poiché la percentuale di pazienti con PAD trattati con statine è altamente variabile e ancora bassa in molti casi, dall’11 al 79% (16). Inoltre, dopo l’amputazione meno del 50% dei pazienti è trattato con statine (17); questo si traduce in un’alta percentuale di pazienti che non sono gestiti in modo ottimale e sono esposti a un rischio residuo di MALE ricorrente e morte, potenzialmente prevenibili. Questi risultati sono ancora più importanti se si considera che 1 paziente su 7 con malattia vascolare ha un evento cardiovascolare ricorrente o MALE con elevati costi correlati alla salute (stimati in circa \$ 21.752 all’anno per una persona di 65 anni di età) (18). L’unico recente progresso terapeutico per la prevenzione del MALE nei pazienti con PAD stabile è stato riportato dallo studio COMPASS, che ha testato l’efficacia della combinazione di rivaroxaban a basso dosaggio (2,5 mg due volte al dì) con aspirina (100 mg/die) rispetto alla sola aspirina (100 mg die) (19). Pertanto, in pazienti con PAD, definita come *claudicatio intermittens* con indice di Windsor <0,90 o stenosi ≥50%, o precedente intervento chirurgico di *bypass* aorto-femorale o degli arti inferiori, angioplastica transluminale percutanea di iliache o arterie infra-inguinali o amputazione degli arti o dei piedi per la vasculopatia arteriosa, l’uso di rivaroxaban più aspirina ha ridotto significativamente il tasso di eventi cardiaci/MALE rispetto alla sola aspirina (HR 0,70, IC 95% 0,55-0,88) (20).

La nostra analisi ha punti di forza e limitazioni. Innanzitutto, l’eterogeneità degli studi inclusi nella metanalisi è generalmente elevata, il che indica che potrebbero essere utili ulteriori ricerche su sottopopolazioni più omogenee. È possibile che

gli effetti stimati possano essere modulati da fattori confondenti non considerati in questa analisi, sebbene i principali predittori siano stati inclusi e valutati nel nostro studio (tra cui storia di infarto miocardico, diabete, sesso, età, ecc.). La mancanza di informazioni sui tipi di statine e dosaggi su diversi *endpoint* è un'altra limitazione dello studio; studi futuri, come una "network" o una "individual-patient" metanalisi, esploreranno questo problema. Infine, non abbiamo dati sui livelli di colesterolo LDL (LDL-C) che influenzano l'efficacia preventiva del trattamento con statine. In questo contesto, una recente pubblicazione sull'evolocumab, farmaco inibitore del

PCSK9, ha dimostrato nei pazienti affetti da PAD che un'ulteriore riduzione del colesterolo LDL in aggiunta alla terapia massima tollerata con statine è associata a una significativa riduzione di eventi cardiaci e MALE (21).

Un problema inesplorato per questa analisi è l'effetto delle statine sull'ischemia acuta degli arti, che si verifica nei pazienti con PAD con un'incidenza dell'1,3% anno (22).

In conclusione, le statine riducono l'incidenza di MALE e la mortalità nei pazienti con PAD. Tuttavia, una percentuale ancora elevata di pazienti con PAD non è trattata in modo ottimale con statine.

RIASSUNTO

Introduzione e scopo. L'uso delle statine è raccomandato dalle linee guida per il trattamento dei pazienti affetti da arteriopatia obliterante periferica (*peripheral artery disease*, PAD) per la prevenzione degli eventi cardiovascolari. Tuttavia, i dati sull'impatto delle statine sugli eventi avversi vascolari agli arti inferiori (*major adverse limb events*, MALE) nei pazienti con PAD sono tuttora scarsi. Scopo di questa analisi è stata di esaminare l'associazione tra l'uso di statine e MALE in pazienti affetti da PAD.

Metodi. Revisione sistematica e metanalisi degli studi dai *database* di PubMed (via MEDLINE) e Cochrane (CENTRAL) che riportavano l'impatto della statina sui MALE, tra cui l'amputazione e l'occlusione/rivascolarizzazione dell'innesto. Gli endpoint secondari erano la morte per tutte le cause e gli endpoint cardiovascolari compositi

Risultati. Sono stati inclusi 51 studi per un totale di 138.060 pazienti affetti da PAD, di cui 48.459 (35,1%) erano stati trattati con statine. L'analisi ha incluso 2 trial clinici randomizzati, 20 studi prospettici e 29 retrospettivi. In totale, 11.396 MALE, 21.624 morti, 4.852 endpoint cardiovascolari compositi, 4.609 morti cardiovascolari, e 860 ictus sono stati inclusi nell'analisi. Dalle analisi è emerso che le statine riducono l'incidenza di MALE del 30% (Hazard Ratio [HR] 0,702, 95% intervallo di confidenza [IC] 0,605-0,815) e le amputazioni del 35% (HR 0,654, 95%IC 0,522-0,819), la mortalità per tutte le cause del 39% (HR 0,608, 95% CI 0,543-0,680) e gli endpoint cardiovascolari compositi del 34% (HR 0,662, 95% IC 0,591-0,741).

Conclusioni. Le statine riducono l'incidenza di MALE, la mortalità totale e cardiovascolare nei pazienti affetti da PAD. Nella PAD, un gran numero di MALE e morti può essere prevenuto aumentando la prescrizione delle statine in questa categoria di pazienti.

Parole chiave: Statina, PAD, MALE, ictus, amputazione, morte cardiovascolare, mortalità totale.

Bibliografia

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382: 1329-1340.
2. Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nature reviews Cardiology*. 2017; 14: 156-170.
3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treat-

- ment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal*. 2018; 39: 763-816.
4. Violi F, Loffredo L, Carnevale R, Pignatelli P, Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxidants & redox signaling*. 2017; 27: 1083-1124.
 5. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 71: 2306-2315.
 6. Jones WS, Patel MR. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Generating and Translating Evidence Into Practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 71: 352-362.
 7. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nature reviews Cardiology* 2018; 15: 757-769.
 8. Ramos R, Garcia-Gil M, Comas-Cufi M, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 67: 630-640.
 9. Antoniou GA, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Vallabhaneni SR, Brennan JA, Torella F. Meta-analysis of the effects of statins on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery. *Journal of vascular surgery*. 2015; 61: 519-32 e1.
 10. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017; 135: e726-e79.
 11. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007; 8: 16.
 12. Miyata T, Higashi Y, Shigematsu H, et al. Evaluation of Risk Factors for Limb-Specific Peripheral Vascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease: A Post Hoc Analysis of the SEASON Prospective Observational Study. *Angiology*. 2019; 70: 506-514.
 13. Spoden M, Nimptsch U, Mansky T. Amputation rates of the lower limb by amputation level - observational study using German national hospital discharge data from 2005 to 2015. *BMC Health Serv Res*. 2019; 19: 8.
 14. Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, et al. Low Rates of Revascularization and High In-Hospital Mortality in Patients With Ischemic Lower Limb Amputation: Morbidity and Mortality of Ischemic Amputation. *Angiology*. 2016; 67: 860-869.
 15. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016; 316: 2008-2024.
 16. Nastasi DR, Smith JR, Moxon JV, Trollope A, Golledge J. Prescription of Pharmacotherapy and the Incidence of Stroke in Patients With Symptoms of Peripheral Artery Disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2018; 49: 2953-2960.
 17. DeCarlo C, Scher L, Shariff S, Phair J, Lipsitz E, Garg K. Statin use and other factors associated with mortality after major lower extremity amputation. *Journal of vascular surgery*. 2017; 66: 216-225.
 18. Berger A, Simpson A, Bhagnani T, et al. Incidence and Cost of Major Adverse Cardiovascular Events and Major Adverse Limb Events in Patients With Chronic Coronary Artery Disease or Peripheral Artery Disease. *The American journal of cardiology*. 2019; 123: 1893-1899.
 19. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017.
 20. Pastori D, Eikelboom JW, Anand SS, et al. Management of Patients with Asymptomatic and Symptomatic Carotid Artery Disease: Update on Anti-Thrombotic Therapy. *Thrombosis and haemostasis*. 2019; 119: 576-585.
 21. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018; 137: 338-350.
 22. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, et al. Acute Limb Ischemia and Outcomes With Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery Disease: Results From the Trial to Assess the

- Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2 degrees P-TIMI 50). *Circulation*. 2016; 133: 997-1005.
23. Aronow WS, Ahn C. Frequency of new coronary events in older persons with peripheral arterial disease and serum low-density lipoprotein cholesterol \geq 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *The American journal of cardiology*. 2002; 90: 789-791.
 24. Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003; 108: 1481-1486.
 25. Abbruzzese TA, Havens J, Belkin M, et al. Statin therapy is associated with improved patency of autogenous infrainguinal bypass grafts. *Journal of vascular surgery*. 2004; 39: 1178-1185.
 26. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *European heart journal*. 2004; 25: 742-748.
 27. Heart Protection Study Collaborative G. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *Journal of vascular surgery*. 2007; 45: 645-654; discussion 53-54.
 28. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *European heart journal*. 2014; 35: 2864-2872.
 29. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63: 682-690.
 30. Dosluoglu HH, Davari-Farid S, Pourafkari L, Harris LM, Nader ND. Statin use is associated with improved overall survival without affecting patency and limb salvage rates following open or endovascular revascularization. *Vasc Med*. 2014; 19: 86-93.
 31. Ward RP, Leeper NJ, Kirkpatrick JN, Lang RM, Sorrentino MJ, Williams KA. The effect of preoperative statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. *International journal of cardiology*. 2005; 104: 264-268.
 32. de L, II, Hoeks SE, van Gestel YR, et al. Usefulness of hypertensive blood pressure response during a single-stage exercise test to predict long-term outcome in patients with peripheral arterial disease. *The American journal of cardiology*. 2008; 102: 921-926.
 33. Jones WS, Patel MR, Tsai TT, et al. Anatomic runoff score predicts cardiovascular outcomes in patients with lower extremity peripheral artery disease undergoing revascularization. *American heart journal*. 2015; 170: 400-408.
 34. Vrsalovic M, Vucur K, Car B, Krcmar T, Vrsalovic Presecki A. C-reactive protein, renal function, and cardiovascular outcome in patients with symptomatic peripheral artery disease and preserved left ventricular systolic function. *Croat Med J*. 2015; 56: 351-356.
 35. Lee JH, Ko YG, Shin DH, et al. Attainment of low-density lipoprotein cholesterol goal after endovascular treatment is associated with reduced cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2016; 63: 756-763.
 36. Matsubara Y, Matsumoto T, Inoue K, et al. Sarcopenia is a risk factor for cardiovascular events experienced by patients with critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery* 2017; 65: 1390-1397.
 37. Siracuse JJ, Van Orden K, Kalish JA, et al. Endovascular treatment of the common femoral artery in the Vascular Quality Initiative. *Journal of vascular surgery* 2017; 65: 1039-1046.
 38. Kumakura H, Kanai H, Matsuo Y, Iwasaki T, Ichikawa S. Asymptomatic cerebral infarction is a predictor of long-term survival and vascular or limb events in peripheral arterial disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019; 5: 43-50.
 39. Khan SZ, Rivero M, Nader ND, et al. Metformin Is Associated with Improved Survival and Decreased Cardiac Events with No Impact on Patency and Limb Salvage after Revascularization for Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Surg*. 2019; 55: 63-77.
 40. Feringa HH, Karagiannis SE, van Waning VH, et al. The effect of intensified lipid-lowering therapy on long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2007; 45: 936-943.
 41. Feringa HH, Karagiannis SE, Vidakovic R, et al. Glycemic control, lipid-lowering treatment, and prognosis in diabetic patients with peripheral atherosclerotic disease. *Ann Vasc Surg*. 2007; 21: 780-789.
 42. Vidula H, Tian L, Liu K, et al. Comparison of effects of statin use on mortality in patients with peripheral arterial disease with versus without elevated C-reactive protein and d-dimer levels. *The American journal of cardiology*. 2010; 105: 1348-1352.

43. Tomoi Y, Soga Y, Iida O, et al. Efficacy of statin treatment after endovascular therapy for isolated below-the-knee disease in patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Interv Ther*. 2013; 28: 374-382.
44. Hsu CY, Chen YT, Su YW, Chang CC, Huang PH, Lin SJ. Statin Therapy Reduces Future Risk of Lower-Limb Amputation in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017; 102: 2373-2381.
45. Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, et al. Renal dysfunction predicts long-term mortality in patients with lower extremity arterial disease. *Journal of internal medicine*. 2007; 262: 668-677.
46. Suckow BD, Kraiss LW, Schanzer A, et al. Statin therapy after infrainguinal bypass surgery for critical limb ischemia is associated with improved 5-year survival. *Journal of vascular surgery*. 2015; 61: 126-133.
47. Tern PJW, Kujawiak I, Saha P, Berrett TB, Chowdhury MM, Coughlin PA. Site and Burden of Lower Limb Atherosclerosis Predicts Long-term Mortality in a Cohort of Patients With Peripheral Arterial Disease. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2018 56: 849-856.
48. O'Donnell TFX, Deery SE, Darling JD, et al. Adherence to lipid management guidelines is associated with lower mortality and major adverse limb events in patients undergoing revascularization for chronic limb-threatening ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2017; 66: 572-578.
49. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, et al. 3-Year Outcomes of the OLIVE Registry, a Prospective Multicenter Study of Patients With Critical Limb Ischemia: A Prospective, Multi-Center, Three-Year Follow-Up Study on Endovascular Treatment for Infra-Inguinal Vessel in Patients With Critical Limb Ischemia. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015; 8: 1493-1502.
50. Isma N, Barani J, Mattiasson I, Lindblad B, Gottsater A. Lipid-lowering therapy is related to inflammatory markers and 3-year mortality in patients with critical limb ischemia. *Angiology*. 2008; 59: 542-548.
51. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2008; 47: 774-781.
52. Aiello FA, Khan AA, Meltzer AJ, Gallagher KA, McKinsey JF, Schneider DB. Statin therapy is associated with superior clinical outcomes after endovascular treatment of critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2012; 55: 371-379; discussion 80.
53. Faglia E, Clerici G, Scatena A, et al. Effectiveness of combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins in reducing mortality in diabetic patients with critical limb ischemia: an observational study. *Diabetes research and clinical practice*. 2014; 103: 292-297.
54. Parmar GM, Novak Z, Spangler E, et al. Statin use improves limb salvage after intervention for peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2019.
55. Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *Journal of vascular surgery*. 2004; 39: 357-365.
56. Carter A, Murphy MO, Halka AT, et al. The natural history of stenoses within lower limb arterial bypass grafts using a graft surveillance program. *Ann Vasc Surg*. 2007; 21: 695-703.
57. Stavroulakis K, Borowski M, Torsello G, Bisdas T, collaborators C. Association between statin therapy and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia in the CRITISCH registry. *Journal of vascular surgery*. 2017; 66: 1534-1542.
58. Thatipelli MR, Pellikka PA, McBane RD, et al. Prognostic value of ankle-brachial index and dobutamine stress echocardiography for cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2007; 46: 62-70; discussion
59. van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with peripheral arterial disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of cardiology*. 2008; 102: 192-196.
60. Randon C, Jacobs B, De Ryck F, Beele H, Vermassen F. Fifteen years of infrapopliteal arterial reconstructions with cryopreserved venous allografts for limb salvage. *Journal of vascular surgery*. 2010; 51: 869-877.
61. Scali ST, Beck AW, Nolan BW, et al. Completion duplex ultrasound predicts early graft thrombosis after crural bypass in patients with critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2011; 54: 1006-1010.
62. Iida O, Soga Y, Kawasaki D, et al. Angiographic restenosis and its clinical impact after infrapopliteal angioplasty. *European journal of vascular*

- and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2012; 44: 425-431.
63. Siracuse JJ, Giles KA, Pomposelli FB, et al. Results for primary bypass versus primary angioplasty/stent for intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusive disease. *Journal of vascular surgery*. 2012; 55: 1001-1007.
 64. Baril DT, Patel VI, Judelson DR, et al. Outcomes of lower extremity bypass performed for acute limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2013; 58: 949-956.
 65. Saqib NU, Domenick N, Cho JS, et al. Predictors and outcomes of restenosis following tibial artery endovascular interventions for critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2013; 57: 692-699.
 66. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Galinanes EL, Kruse RL. Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2013; 6: 694-700.
 67. Todoran TM, Connors G, Engelson BA, Sobieszcyk PS, Eisenhauer AC, Kinlay S. Femoral artery percutaneous revascularization for patients with critical limb ischemia: outcomes compared to patients with claudication over 2.5 years. *Vasc Med*. 2012; 17: 138-144.
 68. Siracuse JJ, Gill HL, Cassidy SP, et al. Endovascular treatment of lesions in the below-knee popliteal artery. *Journal of vascular surgery*. 2014; 60: 356-361.
 69. Spiliopoulos S, Theodosiadou V, Katsanos K, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Infrapopliteal Drug-Eluting Stent Placement for Critical Limb Ischemia in Diabetic Patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2015; 26: 1423-1430.
 70. Kim W, Gandhi RT, Pena CS, et al. The Influence of Statin Therapy on Restenosis in Patients Who Underwent Nitinol Stent Implantation for de Novo Femoropopliteal Artery Disease: Two-Year Follow-up at a Single Center. *J Vasc Interv Radiol*. 2016; 27: 1494-1501.
 71. Klingelhofer E, Bergert H, Kersting S, et al. Predictive factors for better bypass patency and limb salvage after prosthetic above-knee bypass reconstruction. *Journal of vascular surgery*. 2016; 64: 380-8 e1.
 72. Mehaffey JH, Hawkins RB, Fashandi A, et al. Lower extremity bypass for critical limb ischemia decreases major adverse limb events with equivalent cardiac risk compared with endovascular intervention. *Journal of vascular surgery*. 2017; 66: 1109-16 e1.
 73. de Grijs D, Teixeira P, Katz S. The association of statin therapy with the primary patency of femoral and popliteal artery stents. *Journal of vascular surgery*. 2018; 67: 1472-1479.

PREVENZIONE

PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: IMPORTANZA DI UNA NUOVA ETICHETTATURA EUROPEA DEGLI ALIMENTI

Cardiovascular prevention: the key importance of a new European food labeling

ROBERTO VOLPE¹, STEFANIA MAGGI^{2,3}, MASSIMO VOLPE^{4,5,6}

¹Unità Prevenzione e Protezione, CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche) Roma;

²Istituto Neuroscienze, CNR Padova;

³FDM (Fondazione Dieta Mediterranea);

⁴Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università di Roma "La Sapienza",
Ospedale Sant'Andrea, Roma;

⁵IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS);

⁶SIPREC (Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare)

SUMMARY

Front of Pack Nutrition Labeling, if easy to read and to understand, can support an informed, aware, and healthier food purchase. There are already validated nutrition labels currently used in Europe as the so called "Positive" labels (Swedish Keyhole Label, the Slovenian Protective Food Symbol, the Finnish Heart Symbol, the Croatian Healthy Living) and the algorithms labels (as the British Multiple Traffic Light, the French Nutri-Score). Moreover, Italy is working on its own system, the NutrInform Battery that underlines the importance of considering the quantity of the food recommended and the percentage of daily intake. These food labeling systems have several plus points, but also some minus points. Therefore, CNR, FDM e SIPREC suggest a new European algorithm that should express a more comprehensive global appraisal and that takes into consideration other important nutrition facts is desirable. It could be also an incentive for food industries to reformulate and improve the nutrition quality of their products and express, when possible, the portions in product units rather than in grams. All these actions, accompanied by an educational campaign, could be a crucial measure to promote healthier food choices and fight obesity and all the cardiovascular risks that are associated to it, and concur to improve the cardiovascular prevention in Europe.

Key words: Cardiovascular prevention, food labeling, algorithm, portions.

Indirizzo per la corrispondenza

Roberto Volpe
Unità Prevenzione e Protezione, CNR
Piazzale Aldo Moro, 7 - 00185 Roma
E-mail: roberto.volpe@cnr.it

Introduzione

Errate abitudini alimentari e obesità sono tra i principali fattori di rischio per infarto del miocardio e ictus cerebrale che,

nel loro insieme, costituiscono, rispettivamente, il 22% e il 18% delle cause di morte degli uomini e delle donne europee che muoiono prima dei 65 anni, morti che possiamo considerare premature e, in gran parte, prevenibili (1). In effetti, se un'alimentazione non corretta può essere associata al rischio cardiovascolare (ad esempio, una dieta ricca in grassi saturi, in acidi grassi trans e in colesterolo è associata all'ipercolesterolemia, un aumento dell'assunzione di sale all'ipertensione arteriosa) (2, 3), è anche vero che un'alimentazione sana comporta una riduzione di tale rischio: ad esempio, un aumento dell'assunzione di frutta e verdura è associato a un minor rischio coronarico, un aumento dell'assunzione di cereali integrali e fibre a un minor rischio di malattie cardiovascolari (MCV), così pure un'aderenza alla Dieta Mediterranea (4-6). Premesso che la scelta del cibo che viene acquistato appare in relazione anche (se non soprattutto) a componenti quali il gusto personale, l'età dell'acquirente, il prezzo, il suo stato economico, il suo stato socio-culturale, il tempo a disposizione per fare la spesa, è altresì vero che l'etichettatura nutrizionale dei prodotti alimentari, attraverso una scelta informata e consapevole, potrebbe orientare i consumatori verso l'acquisto e il consumo di alimenti salutari, come raccomandato, ad esempio, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dall'European Heart Network (7).

L'etichettatura nutrizionale dei prodotti alimentari ("Front of Pack Nutrition Labeling", FOPNL)

In Europa, il Regolamento dell'Unione Europea 1169/2011 sancisce che i prodotti preconfezionati venduti in Unione Europea, salve alcune eccezioni, debbano riportare in etichetta una tabella contenente il loro contenuto in calorie, quantità di grassi, di

grassi saturi, di carboidrati, di zuccheri, di proteine e di sale per 100 grammi (se prodotti solidi) o 100 ml (se prodotti liquidi). Su base volontaria, inoltre, i produttori possono anche esprimere tali valori e quantità per porzione e, sempre su base volontaria, essi possono fornire ulteriori informazioni. A tal riguardo però, va considerato che spesso l'industria si basa su propri criteri di *cut-off*, che potrebbero non essere validi dal punto di vista scientifico, e che spesso le informazioni sulle porzioni sono espresse in grammi di prodotto (e non in unità di consumo), cosa che non risulta facilmente comprensibile al consumatore. E se è fondamentale che l'etichettatura sia ben comprensibile da tutti, indipendentemente dal livello culturale, alcuni *report* ci indicano che spesso i consumatori non comprendono le informazioni nutrizionali presenti in essa (8). Pertanto, le etichette nutrizionali dovrebbero avere anche l'obiettivo di concorrere a contrastare le disuguaglianze nell'incidenza delle MCV a sfavore delle classi meno favorite dal punto di vista sociale e culturale (9, 10). Uno sforzo in tale direzione è suggerito dalla Commissaria alla Salute europea, Stella Kyriakides, che ha indicato come, accanto alla tabella nutrizionale, sia presente anche un logo colorato, un codice o un grafico, in modo da fornire ai consumatori un'informazione immediata e facile da comprendere che li aiuti a decodificare i valori riportati nella tabella nutrizionale e a valutare le differenze tra un prodotto e l'altro (9-12).

Loghi europei attualmente in uso

In Europa ci sono già diversi modelli validati quali il Keyhole svedese (introdotto nel 1989 e raccomandato a livello governativo e utilizzato anche in Danimarca, Islanda, Lituania, Macedonia del Nord e Norvegia), il Protective Food Symbol slo-

veno del 1992, l'Heart Symbol finlandese del 2000, il Multiple Traffic Light britannico del 2013 (raccomandato e utilizzato anche in Irlanda), l'Healthy Living croato del 2015 e il Nutri-Score francese del 2017 (consigliato dall'European Consumer Organization BEUC e raccomandato e utilizzato anche in Austria, Belgio, Germania, Lussemburgo, Paesi Bassi, Portogallo, Slovacchia, Spagna e Svizzera) (12, 13).

Il **Keyhole**, il **Protective Food Symbol**, l'**Heart Symbol** e l'**Healthy Living** (rispettivamente, *figure 1, 2, 3 e 4*) sono logo di rinforzo di tipo binario, nel senso che esprimono un giudizio globale di salubrità del prodotto che si basa su un criterio soglia di *cut-off* positivo/negativo. Il loro simbolo viene applicato solo su prodotti considerati complessivamente salutari in virtù del loro contenuto in grassi totali, in

grassi saturi, in carboidrati, in zuccheri, in fibre e in sale. Diversi sono i punti di forza: sono facilmente e velocemente comprensibili in virtù di una figura ben riconoscibile e validata (chiave, cuore) e per questo ben consolidati nelle popolazioni che li usano; prendono in considerazione anche i cereali integrali e li differenziano da quelli raffinati; permettono un confronto con alimenti appartenenti alla stessa categoria; possono essere applicati su menu; possono stimolare la riformulazione dei prodotti in ottica più salutare. Tuttavia, non forniscono informazioni sui cibi meno salutari, non contengono informazioni sui singoli nutrienti per cui il pubblico potrebbe sovrastimare la salubrità dei prodotti su cui è applicato il logo, penalizzano molto i grassi saturi (ad esempio, il logo viene applicato solo al latte che abbia un contenuto in grassi <0,5%); essen-

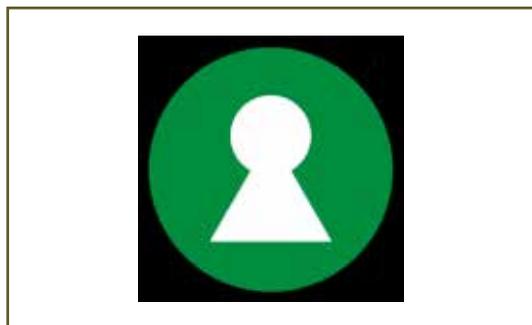


Figura 1 - Key Hole svedese.

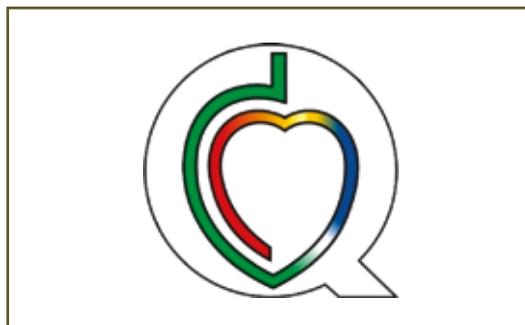


Figura 2 - Protective Food Symbol sloveno.



Figura 3 - Heart Symbol finlandese.



Figura 4 - Healthy Living croato.

do focalizzati soprattutto su grassi e sale, se possono essere molto utili per pazienti ipercolesterolemici o ipertesi, lo sono meno per la popolazione generale, vero obiettivo dell'etichettatura nutrizionale.

Il **Multiple Traffic Light (MTL)** (*Figura 5*) è stato il primo ad esprimere un giudizio graduato e non binario, usando i colori verde, arancione e rosso del semaforo in base a un punteggio cut-off dei singoli nutrienti (calorie, grassi totali, grassi saturi, zuccheri, sale) valutati in rapporto alla loro quantità, rispettivamente bassa, media o elevata. Pertanto, esprime un giudizio che, a seconda del nutriente considerato, può risultare positivo o negativo all'interno dello stesso prodotto. Diversi sono i punti di forza: è facilmente e velocemente comprensibile per il concetto del semaforo e per i colori che, inoltre, attirano l'attenzione dell'acquirente; permette il confronto tra alimenti appartenenti alla stessa categoria; permette al pubblico di prestare attenzione anche ai singoli nutrienti; prende in considerazione le porzioni del prodotto che, se superano i 100 g o i 150 ml, non ottengono il semaforo verde per via dell'eccessivo apporto calorico; può stimolare la riformulazione dei prodotti in ottica più salutare. Tuttavia, può confondere se, come dovrebbe essere giustamente fatto dai consumatori, andiamo ad analizzare i nutrienti del prodotto e ciò perché, nello stesso prodotto

possiamo trovare più giudizi (più colori); nella valutazione dei grassi, considerando solo la quantità e non la loro qualità, non li differenzia in termini di rischio cardiovascolare, penalizzando ad esempio, l'olio extra-vergine di oliva (EVO) (6).

Anche il **Nutri-Score (NS)** (*Figura 6*) si basa su un punteggio globale frutto di singoli punteggi applicati ai diversi nutrienti presenti nel prodotto (non solo calorie, grassi saturi, zuccheri e sodio, ma anche proteine, fibre, verdure, frutta fresca e frutta secca). Ne risulta un punteggio finale che va da -15 (il più salutare) a +40 (il meno salutare), in grado di fornire un giudizio qualitativo globale del prodotto evidenziato su una scala cromatica che va dall'A in verde scuro (prodotto altamente consigliabile) alla E in rosso (prodotto sconsigliato), passando per un B in verdino, un C in giallo, un D in arancione. A tutt'oggi sembrerebbe che il NS possa rappresentare un modello a cui far riferimento. In effetti, oltre a risultare come un codice facilmente e velocemente compreso dai consumatori (grazie anche al simbolo della classe di efficienza energetica europea già da diversi anni applicata agli elettrodomestici), anche da quelli con livello socio-culturale ed economico svantaggiato, a permettere un confronto con alimenti appartenenti alla stessa categoria, a stimolare la riformulazione dei prodotti in

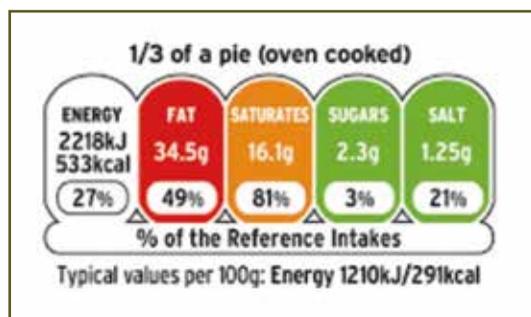


Figura 5 - Multiple Traffic light britannico.



Figura 6 - Nutri-Score francese.

ottica più salutare, è quello che considera più nutrienti e che esprime un giudizio interpretativo globale (e non binario) del prodotto in base ai singoli nutrienti positivi e negativi, giudizio che appare in sintonia con i principi alla base della Piramide Alimentare Mediterranea (Figura 7) (14). Inoltre, se attraverso il miglioramento della qualità della dieta possiamo concorrere nel ridurre l'incidenza delle malattie croniche non degenerative, in un recente articolo è stato stimato che, utilizzando il NS, si possa ottenere una riduzione della mortalità di queste malattie del 3,4% (versus -2,8% utilizzando l'Health Star australiano, -1,6% utilizzando il MTL e -1,1% utilizzando il SENS, Systeme d'Etiquetage Nutritionnel Simplifié) (15). Tuttavia, anch'esso ha dei punti deboli come, ad esempio, il fatto che, ad eccezione del pane, non differenzi tra cereali raffinati e o che componenti importanti, come i grassi parzialmente idrogenati, il colesterolo alimentare, i dolcificanti, l'alcool non vengano presi in considerazione per formularne il giudizio o che per alcuni prodotti, come l'EVO, basare il giudizio sui 100 ml di prodotto, quando la porzione giornaliera consigliata è molto più bassa (2 cucchiaini, che corrisponde a circa 20 ml), può penalizzarne il punteggio (EVO che, comunque, rientra nella categoria C e non D o E come gli altri oli). Infine, un giudizio globale potrebbe portare il consumatore a non prestare attenzione ai singoli nutrienti.

Anche l'Italia sta lavorando su una nuova etichetta, la **NutriInform Battery** (Figura 8), con simbolo una batteria di colore azzurrino-celeste, alla cui base vi è l'invito a controllare che la dieta quotidiana sia equilibrata verificando che la somma dei valori energetici e nutrizionali per singola porzione di alimento, in rapporto ai diversi cibi consumati nell'ambito della giornata, non superi il 100% di calorie, grassi totali,



Figura 7 - Nutri-Score e Piramide alimentare mediterranea.

grassi saturi, zuccheri o sale raccomandati per un adulto medio a dieta giornaliera di 2.000 kcal (16). Questa caratteristica appare innovativa, in quanto, non escludendo nessun alimento, nell'ottica di un'alimentazione varia, bilanciata e moderata, sottolinea l'importanza delle quantità consigliate dei diversi alimenti. Tuttavia, non è una guida per interpretare se il prodotto sia salutare o meno e, se l'etichettatura ha lo scopo di semplificare le informazioni nutrizionali presenti sulla confezione ed evidenziare il prodotto migliore, la Batteria italiana non sembra raggiungere tale scopo: al di là che non appare facile decodi-

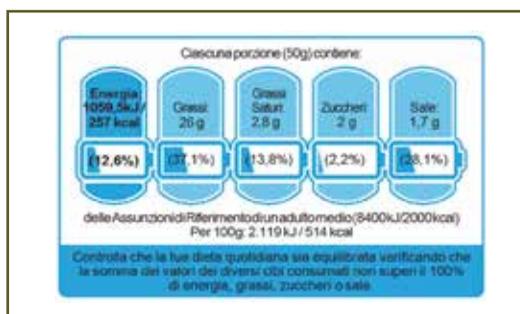


Figura 8 - NutriInform Battery.

ficare i minuscoli numeri riferiti a calorie e fabbisogno nutrizionale posti alla base della batteria, le immagini delle etichette presentano una certa uniformità cromatica fra un prodotto e l'altro (e i colori, come il verde o il rosso, sono fondamentali per permettere una rapida e facile valutazione e un confronto immediato fra prodotti simili). Inoltre, l'uso delle porzioni, se viene espresso in g o ml di prodotto, non risulta comprensibile e, anzi, appare confondente, oltre a non permettere il confronto tra prodotti della stessa categoria ma a diversa grammatura, se non attraverso un non semplice calcolo matematico.

Necessità di un nuovo algoritmo europeo

Partendo dall'evidenza che ogni logo fin qui utilizzato in Europa presenta pregi, ma anche difetti, sarebbe auspicabile basarci su un nuovo algoritmo valido per la popolazione in generale (e non solo per categorie di pazienti) che, partendo dalle positività presenti nei loghi già in uso (in particolare, ci sentiamo di affermare che l'algoritmo del NS sia una buona base di partenza) ed eliminandone gli aspetti negativi, esprima un giudizio integrato e ancora più globale, che tenga conto di altre importanti informazioni nutrizionali quali, ad esempio, la differenza tra grassi saturi carnei e caseari (questi ultimi meno dannosi, se non addirittura leggermente protettivi) (17), la presenza di grassi parzialmente idrogenati (la cui pericolosità è ben nota) (18), la differenza tra cereali raffinati e integrali con la valutazione dell'indice glicemico (5), la natura degli zuccheri presenti (naturali o aggiunti) (19), il contenuto in calcio (20), vitamine e anti-ossidanti (polifenoli) (6). Un ulteriore, successivo passo avanti potrebbe essere quello di avere un'informazione che riguardi anche l'impatto ambien-

tale del prodotto in termini di consumo di energia, di produzione di gas/inquinanti, di rispetto della biodiversità. A tal riguardo, il codice a barra avrebbe il vantaggio di poter contenere tutte queste informazioni senza occupare uno spazio eccessivo. Aprendo una parentesi, va ricordato che App a supporto di una spesa più informata sono già disponibili in Italia (e in Europa) (21). Esse, basandosi su score nutrizionali codificati, agevolano l'accesso alle informazioni nutrizionali sui prodotti. Inoltre, alcune possono consentire di scoprire le alternative nella stessa categoria di alimenti e, grazie alla possibilità di impostare il profilo alimentare (preferenze, intolleranze, allergie), possono esprimere la compatibilità del consumatore con il prodotto.

Ritornando al nuovo algoritmo europeo, sarebbe, quindi, utile istituire una commissione scientifica europea ad hoc, fatta di esperti in materia di nutrizione, di salute pubblica, di prevenzione cardio-oncologica per far sì che l'algoritmo che venga sviluppato sia congruente con le Linee Guida non solo internazionali, ma anche nazionali, cosa che non sempre avviene oggi (22), e che abbia il pregio di rappresentare tutti i paesi europei, con differenti culture alimentari e differenti problemi nutrizionali. Potrebbe anche essere utile che esso sia il frutto di un confronto con altri *player* quali associazioni di produttori, venditori, consumatori, ma rimanendo indipendente da interessi commerciali, in modo da risultare trasparente e credibile.

La riformulazione

Ci sono diverse evidenze che suggeriscono come l'etichettatura degli alimenti possa incoraggiare la loro riformulazione (11, 23). Questo deve essere l'obiettivo anche del nuovo algoritmo europeo. Quindi, sempre nell'ottica di rispettare il dirit-

to dei consumatori di poter fare la scelta più salutare, lo sforzo per migliorare le etichette andrebbe affiancato da un lavoro di persuasione e di stimolo innovativo alla riformulazione dei prodotti alimentari da parte dei produttori e dei venditori, al fine di avere sul mercato prodotti più salutarissimi sia come composizione nutrizionale, che come quantità delle porzioni (al fine di contenerne l'apporto calorico totale) e, di conseguenza, un *marketing* che tenga finalmente in considerazione anche la salute dei consumatori (24).

Le porzioni

Per quanto riguarda l'uso delle porzioni, come già accennato, quando esse, in aggiunta alla tabella nutrizionale in 100 g/ml, vengono espresse in grammi di prodotto, possono risultare non facilmente comprensibili al consumatore, se non confondenti, oltre a non permettere il confronto con prodotti analoghi. Basterebbe che la porzione venisse espressa in unità (ad es., una fetta biscottata, un cucchiaino di cereali da colazione, un hamburger, un vasetto

di yogurt, dieci pistacchi, un cucchiaino di olio, un biscotto, una pallina di gelato) e che contenesse, per semplicità, la sola informazione riguardante le calorie, affinché essa possa risultare utile per i soggetti con problemi di peso.

Conclusioni

In conclusione, pensiamo che una nuova etichettatura europea dei prodotti alimentari che sia scientificamente completa e valida, la riformulazione dei prodotti in ottica qualitativa e quantitativa, la rimodulazione delle porzioni, l'informazione sulle porzioni espresse in unità di consumo, possano promuovere, insieme a una imprescindibile opera di educazione alimentare (elemento fondamentale, tra l'altro, per una migliore interpretazione e valutazione delle informazioni nutrizionali), scelte alimentari più consapevoli e più salutari e concorrere a contrastare l'obesità e gli altri fattori di rischio cardio-metabolici e migliorare la prevenzione cardiovascolare nel nostro continente.

RIASSUNTO

Un'etichettatura nutrizionale dei prodotti alimentari, che sia semplice da leggere e capire, può orientare i consumatori verso un acquisto informato, consapevole e salutare. In Europa ci sono già diversi modelli validati come il Keyhole svedese, il Protective Food Symbol sloveno, l'Heart Symbol finlandese, l'Healthy Living croato, che esprimono un giudizio di salubrità del prodotto che si basa su un criterio soglia di *cut-off* positivo/negativo, ed altri, come il Multiple Traffic Light britannico o il Nutri-Score francese, che invece esprimono un giudizio globale graduato. Anche l'Italia sta lavorando su una nuova etichetta, la NutrInform Battery, ma in un'ottica diversa che, al di là della valutazione sulla salubrità del prodotto, enfatizza l'importanza di moderarne le quantità. Tuttavia, siccome ogni logo fin qui utilizzato presenta pregi, ma anche dei difetti, CNR, FDM e SIPREC auspicano un nuovo algoritmo in grado di esprimere un giudizio che tenga conto anche di altre importanti informazioni nutrizionali fin qui non considerate. Ma compito della nuova etichettatura deve essere anche quello di stimolare una rimodulazione delle porzioni in ottica qualitativa e quantitativa e una nuova informazione sulle porzioni espresse in unità di consumo, piuttosto che in grammi. L'insieme di queste azioni potrebbe promuovere, insieme a una imprescindibile opera di educazione alimentare, scelte alimentari più consapevoli e più salutari, concorrendo a contrastare l'obesità e gli altri fattori di rischio cardio-metabolici e migliorare la prevenzione cardiovascolare in Europa.

Parole chiave: Prevenzione cardiovascolare, etichettatura alimenti, algoritmo, porzioni.

Bibliografia

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels, Belgium: Logstrup S, European Heart Network. 2017.
2. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016; 133: 187-225.
3. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD 2017 Diet Collaborators. *Lancet*. 2019; 393: 1958-1972.
4. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr*. 2006; 136: 2588-2593.
5. Chen GC, Tong X, Hu JY, et al. Whole-grain intake and cardiovascular, cancer, and total mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104: 164-172.
6. Etrusch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1279-1290.
7. Volkova E, Ni Mhurchu C. The influence of nutrition labeling and point of purchase information on food behaviours. *Curr Obes Rep*. 2015; 4: 19-29.
8. World Health Organization: Portuguese consumers' attitudes towards food labelling 2017. Copenhagen, Denmark: WHO. 2018.
9. Miklavec K, Pravst I, Raats MM, Pohar J. Front of package symbol as a tool to promote healthier food choices in Slovenia: accompanying explanatory claim can considerably influence the consumer's preferences. *Food Res Intern*. 2016; 90: 235-243.
10. Cecchini M, Warin L. Impact of food labelling systems on food choices and eating behaviours: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Obes Rev*. 2016; 17: 201-210.
11. Shangguan S, Afshin A, Shulkin M, et al. A meta-analysis of food labeling effects on consumer diet behaviors and industry practices. *Am J Prev Med*. 2019; 56: 300-314.
12. Temple NJ. Front-of-package food labels: A narrative review. *Appetite*. 2020; 144: 104485. doi: 10.1016/j.appet.2019.104485. Epub 2019 Oct 9.
13. Van der Bend DLM, Lissner L. Differences and similarities between Front-of-Pack Nutrition Labels in Europe: a comparison of functional and visual aspects. *Nutrients*. 2019; 11: 626-641.
14. Egnell M, Talati Z, Hercberg S, et al. Objective Understanding of Front-of-Package Nutrition Labels: An International Comparative Experimental Study across 12 Countries. *Nutrients*. 2018; 10: 1542-1557.
15. Egnell M, Crosetto P, d'Almeida T, et al. Modelling the impact of different front-of-package nutrition labels on mortality from non-communicable chronic disease. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019; 16: 1-11.
16. Schema di decreto ministeriale che stabilisce la forma di presentazione e le condizioni di utilizzo del logo nutrizionale facoltativo complementare alla dichiarazione nutrizionale in applicazione dell'articolo 35 del regolamento (UE) 1169/2011. Numero di notifica: 2020/31/I (Italia). Data di ricezione: 27/01/2020.
17. De Olivera Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, et al. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96: 397-404.
18. Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of Specific Dietary Fats With Total and Cause-Specific Mortality. *J Am Med Assoc Intern Med*. 2016; 176: 1134-1145.
19. World Health Organization. Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva, Switzerland: WHO. 2015.
20. Volpe R, Sotis G, Gavita R, et al. Healthy diet to prevent cardiovascular diseases and osteoporosis. The experience of the "Pro.Sa." project. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012; 19: 65-71.
21. Primavesi L, Caccavelli G, Ciliberto A, Pause Emmanuel. Nutrieconomic model can facilitate healthy and low-cost food choices. *Public Health Nutr*. 2015; 18: 827-835.
22. Van Tongeren C, Jansen L. Adjustments needed for the use of Nutri-Score in the Netherlands: lack of selectivity and conformity with Dutch dietary guidelines in four product groups. *Int J Nutr Food Sci*. 2020; 9: 33-42.
23. Vyth EL, Steenhuis IHM, Roodenburg AJC, et al. Front-of-pack nutrition label stimulates healthier product development: a quantitative analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2010; 7: 65-71.
24. Neal B, Crino M, Dunford E, et al. Effects of different types of front-of-pack labelling information on the healthiness of food purchases - a randomised controlled trial. *Nutrients*. 2017; 9 (12). pii: E1284.

CORONARY CALCIUM SCORE

L'IMAGING CORONARICO NELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE DEL PAZIENTE DIABETICO: IL RUOLO DEL CORONARY ARTERY CALCIUM SCORE

Coronary imaging in cardiovascular prevention of the diabetic patient: The role of the coronary artery calcium score

**ROBERTO SCICALI, ANTONINO DI PINO, VIVIANA FERRARA,
AGATA MARIA RABUAZZO, FRANCESCO PURRELLO, SALVATORE PIRO**
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by a high worldwide incidence and prevalence. Despite the constant improvement of the altered glyceic homeostasis management, DM is still associated with significant cardiovascular morbidity and mortality. In fact, diabetic patients have a three high folder risk of developing coronary heart disease (CHD), cerebrovascular disease and peripheral arterial disease (PAD) than non-diabetic subjects. While various data in the literature support the concept of diabetes as a "coronary equivalent", several studies reject this consideration. In this context, it's needed to stratify the cardiovascular risk in diabetes subjects. Despite the high predictive value, the traditional cardiovascular risk factors seem to be not entirely exhaustive. Therefore, new biomarkers of atherosclerotic damage could be useful in better discriminating the cardiovascular risk of diabetic subjects. In recent years, the coronary artery calcium (CAC) score has been widely used for the assessment of atherosclerotic damage in clinical practice and it is considered a useful instrumental biomarker of macroangiopathic atherosclerosis in the general population. In this review we will evaluate the main characteristics of the CAC score, its impact on the cardiovascular risk assessment and its use in the diagnostic-therapeutic setting of the diabetic patients.

Parole chiave: *Diabetes, coronary artery calcium score, atherosclerosis, cardiovascular prevention.*

Introduzione

Il diabete è una malattia metabolica caratterizzata da elevati livelli glicemici nel circolo ematico. In base alle ultime stime della Federazione Internazionale Diabetologica (International Diabetes Federation, IFD) 425 milioni di soggetti nel mondo (9,03%) sono diabetici; considerando i tassi di incidenza della malattia si stima che nel 2040 il numero di soggetti affetti da diabete mellito (DM) arriverà a 642 milioni (10,4%) (1). Nonostante il costante miglioramento degli standard di cura, il DM è associato ad una significativa morbilità e mortalità cardiovascolare (2). Infatti, i pazienti diabetici hanno un rischio tre volte maggiore di andare incontro a malattia coronarica (CHD), cerebrovasculopatia ed arteriopatia periferica (PAD) rispetto ai soggetti non diabetici (3). Inoltre, l'aumentato rischio cardiovascolare dei soggetti diabetici dovuto all'alterata omeostasi glicemica è già evidenziabile in fasi precedenti alla diagnosi di DM (4, 5). Se da un lato diversi dati in letteratura sostengono il concetto di diabete come "equivalente coronarico" (6, 7), dall'altro vari studi rigettano tale considerazione (8, 9). Nell'ambito di una popolazione con una tale eterogeneità, appare quindi necessario riconoscere il più precocemente possibile quei soggetti a maggior rischio di eventi cardiovascolari.

Nonostante l'elevato valore predittivo, i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare si sono rivelati non del tutto esaustivi. Pertanto, nuovi biomarcatori di danno aterosclerotico potrebbero essere utili nel

discriminare meglio il rischio cardiovascolare dei soggetti diabetici (10). Vari sono i biomarcatori strumentali utilizzati nella pratica clinica per la definizione del rischio cardiovascolare. Sebbene alcuni di questi come la valutazione della rigidità arteriosa e la misurazione dello spessore medio-intimale carotideo siano facilmente eseguibili nella pratica clinica, sia nelle linee guida americane che europee sulla prevenzione cardiovascolare non hanno ottenuto un elevato livello di raccomandazione (11, 12). Il coronary artery calcium (CAC) score è stato negli ultimi anni largamente utilizzato per la valutazione del danno aterosclerotico nella pratica clinica (13) ed è considerato un valido biomarcatore strumentale di aterosclerosi macroangiopatica nella popolazione generale (14). In questa rassegna valuteremo le caratteristiche principali del CAC score, il suo impatto sulla valutazione del rischio cardiovascolare ed il suo utilizzo nel setting diagnostico-terapeutico del paziente diabetico.

Il CAC score nella pratica clinica: dall'esecuzione ai rischi correlati

L'interesse per la valutazione dell'aterosclerosi coronarica mediante CAC score risale agli studi di Rumberger et al. in cui l'estensione di CAC era associato all'area delle placche aterosclerotiche coronariche valutate su sezioni istologiche (15). La valutazione di CAC si esegue mediante scansioni con tomografia computerizzata (TC) limitata al torace, con il paziente posto in posizione supina e senza utilizzo di mezzo di contrasto. Il numero di scansioni per ogni esame TC sono circa 20, in modo tale da visualizzare completamente il sistema coronarico. Ogni scansione TC ha uno spessore di 3 mm e viene effettuata in 100 msec. L'esame viene sincronizzato con monitoraggio elettrocardiografico, in

Indirizzo per la corrispondenza

Dott. Scicali Roberto
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Ospedale Garibaldi-Nesima, Medicina Interna
Via Palermo, 636 - 95122 Catania
E-mail: robertoscicali@gmail.com

modo tale da ottenere le scansioni coronariche durante la diastole cardiaca. Durante l'esame viene chiesto al paziente di trattenere il respiro per 3-5 secondi (16). CAC è stato definito radiologicamente come una lesione >130 unità Hounsfield con un'area ≥ 3 pixels adiacenti (almeno 1 mm²) (17). Il calcolo del CAC score originato da Agatston *et al* è determinato dal prodotto tra l'area della placca calcifica e la massima densità della lesione stessa (range da 1 a 4 in base alle unità Hounsfield) (18). Per standardizzare la gravità delle lesioni calcifiche coronariche, in base al valore di CAC sono state sviluppate 5 distinte categorie: CAC score 0 unità di Agtston (UA) = assenza di placche calcifiche, CAC score 1-10 UA = minime lesioni calcifiche, CAC score 11-100 UA = lievi calcificazioni ateromasiche, CAC score 101-400 UA = moderate lesioni ateromasiche, CAC score >400 UA = placche calcifiche severe (19). Mentre un CAC score =0 UA ha un elevato valore predittivo negativo di coro-

naropatia (20), un CAC score >400 UA è stato significativamente associato alla presenza di malattia coronarica (21, 22). Uno dei principali rischi correlati all'esame TC è l'esposizione alle radiazioni. Il comitato scientifico dell' American Heart Association sulla Diagnostica per Immagini Cardiovascolari ha conferma che la dose di radiazioni per ogni esame TC finalizzato alla valutazione del CAC è ≤ 1 milliSievert (mSv), comparabile al quantitativo di radiazioni emesse da una mammografia (0,8 mSv) (23). Alcuni nuovi algoritmi diagnostici sono riusciti a ridurre la dose media di radiazioni a 0,37 mSv; tale dose varia comunque in base alle ditte venditrici (24). Alcuni studi hanno ipotizzato un minimo rischio tumorale dovuto all' esposizione cumulativa di radiazioni assorbite durante la valutazione del CAC score; tuttavia, tale rischio è solamente ipotizzato e non osservato (25). Invece, nel Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Handy *et al.* trovarono che mentre un CAC score

Tabella I - Riclassificazione del rischio cardiovascolare mediante l'utilizzo del CAC score.

Studi	% Riclassificazione	Numero di soggetti	Età, anni	Follow-up, anni
MESA		5878	62,2	5,8
FRS 0%-6%	11,6			
FRS 6%-20%	54,4			
FRS >20%	35,8			
NRI	25			
Heinz Nixdorf		4487	45-75	5,0
FRS <10%	15,0			
FRS 10%-20%	65,6			
FRS >20%	34,2			
NRI	22,4			
Rotterdam		2028	69,6	9,2
FRS <10%	12			
FRS 10%-20%	52			
FRS >20%	34			
NRI	19			

I dati sono presentati come medie e percentuali. CAC = coronary artery calcium, MESA = Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, FRS = Framingham Risk Score, NRI = net reclassification index,

>400 UA era associato ad un aumentato rischio di patologie extra-coronariche quali neoplasie, bronco-pneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale cronica e fratture dell'anca, i soggetti con un CAC score =0 UA avevano un rischio minore di sviluppare tali comorbidità (26).

Il CAC score ed il rischio cardiovascolare

Uno degli aspetti più interessanti e rilevanti della valutazione del CAC nella pratica clinica è la riclassificazione del rischio cardiovascolare dei pazienti asintomatici in prevenzione primaria (27). Nella *Tabella 1* sono riportati i dati riguardanti la riclassificazione del rischio cardiovascolare (net reclassification index, NRI) in tre grandi studi prospettici di coorte: il MESA, l' HEINZ-NIXFORD ed il ROTTERDAM (28-30). In questi studi, la percentuale di soggetti con un NRI in seguito a valutazione del CAC score era l'11,6-15,0% nella categoria a basso rischio, 52,0-65,6% nel gruppo a rischio intermedio e 34,0-35,8% nella categoria ad alto rischio. Complessivamente, il NRI si aggirava tra il 19% ed il 25%. Inoltre, Yeboah et al. hanno recentemente dimostrato che tra i vari fattori di rischio non tradizionali quali la proteina C reattiva, l'indice caviglia-braccio e la familiarità per eventi cardiovascolari in età precoce, il CAC score era l'unico fattore a migliorare significativamente la valutazione del rischio cardiovascolare (10). Infine, nello studio MESA Folsom et al. trovarono che il CAC score prediceva meglio gli eventi cardiovascolari rispetto alla valutazione dell'IMT carotideo, parametro largamente utilizzato nella pratica clinica per la valutazione del rischio cardiovascolare (31).

Un altro aspetto da considerare è l'impatto del CAC score nell'aderenze terapeutica.

Infatti, in una recente metanalisi Gupta et al. hanno descritto che la percentuale di pazienti che iniziavano e continuavano le terapie farmacologiche (in particolare la terapia statinica) era significativamente più alta nella popolazione con un CAC score >0 UA rispetto ai soggetti con CAC score =0 UA (32). Un argomento di acceso dibattito è il significato clinico della progressione del CAC score in pazienti in terapia statinica. Infatti, se da un lato Henein et al. scoprirono che l'incidenza di eventi cardiovascolari non era associata all'incremento di CAC score nei soggetti in terapia statinica, Raggi et al. trovarono che, in una coorte di soggetti in prevenzione primaria che iniziavano la terapia statinica, quelli che successivamente andavano incontro ad infarto miocardico avevano un incremento del 25% di CAC score rispetto ai soggetti senza eventi coronarici (33). Ulteriori studi sono necessari per chiarire il significato clinico e prognostico della progressione di CAC nei soggetti in terapia statinica.

Il CAC score nel paziente diabetico asintomatico: ruolo decisionale per la terapia antiaggregante?

Come precedentemente accennato, vi è un acceso dibattito nel mondo scientifico riguardo la considerazione del diabete come equivalente coronarico (34); in questo contesto, la presenza o meno di CAC potrebbe individuare i pazienti diabetici da considerare coronaropatici. In questo contesto, Wong et al. trovarono elevati valori di CAC in pazienti diabetici asintomatici per eventi coronarici rispetto a soggetti non diabetici (35); inoltre, Khaleeli et al. scoprirono che la prevalenza di CAC score >0 UA nei diabetici asintomatici era simile a quella dei pazienti coronaropatici senza DM (36). Per quanto riguarda l'as-

senza di CAC score, Hecth et al. trovarono che pazienti diabetici con un CAC score =0 UA avevano lo stesso rischio di eventi coronarici di soggetti non diabetici con il medesimo valore di CAC (37). Pertanto, la presenza o meno di CAC potrebbe avere risvolti utili nell'ambito della terapia antiaggregante nel paziente diabetico, ulteriore ambito di dibattito nella letteratura scientifica (38). Inoltre, Naghavi et al. hanno precedentemente suggerito, nei soggetti asintomatici con un CAC score >400 UA, l'utilizzo di test non invasivi di secondo livello provocativi quali l'ecocardiogramma sotto stress (fisico o farmacologico) o la tomografia ad emissione di fotone singolo (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) di perfusione miocardica nel sospetto di ischemia

miocardica (39). Newmann et al. hanno recentemente proposto l'utilizzo della cardioaspirina nei soggetti diabetici asintomatici in prevenzione primaria con un rischio cardiovascolare a 10 anni >10% (secondo ASCVD risk score) (40). Purtroppo, il limite dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare è l'assenza della valutazione dell'aterosclerosi (coronarica e/o periferica) mediante esami strumentali di primo livello (ecocolordoppler carotideo ed esame TC per la valutazione del CAC score). Secondo le ultime linee guida europee sulla aterosclerosi periferica prodotte dalla European Society of Cardiology (ESC) ed European Society for Vascular Surgery (ESVS), l'utilizzo della cardioaspirina in prevenzione primaria è raccomandata in presenza di una stenosi carotidea >50%

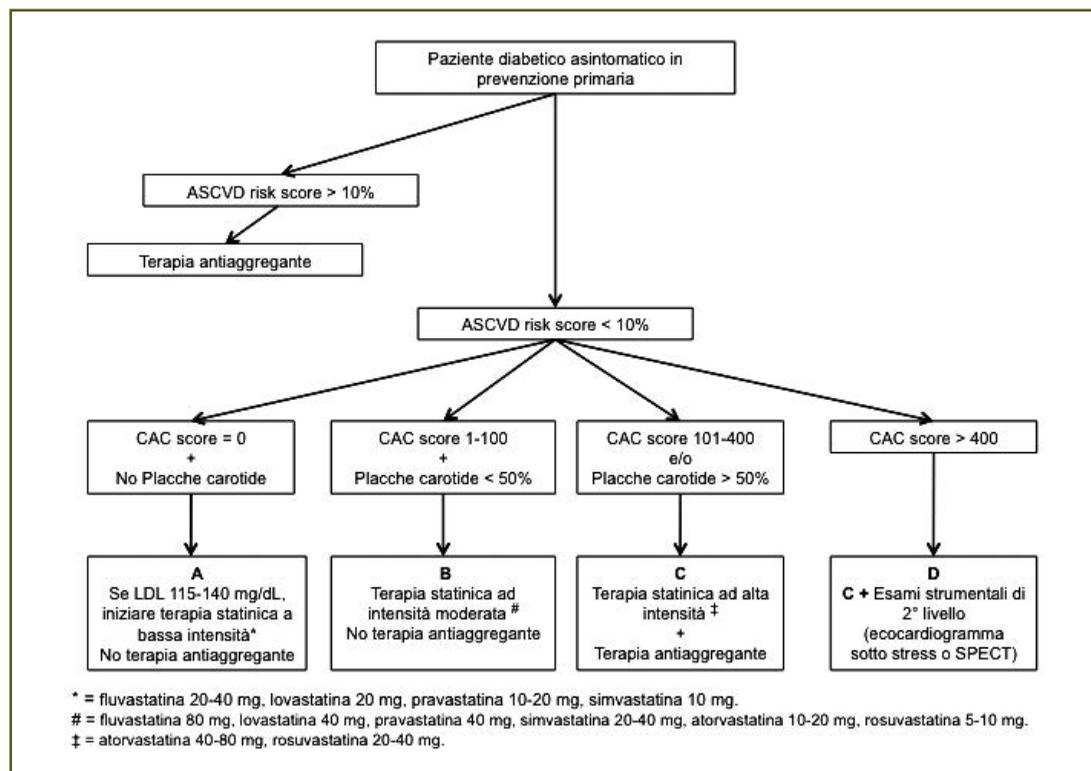


Figura I - Strategie terapeutiche nel paziente diabetico asintomatico in prevenzione primaria in base ai valori di CAC score e la presenza di aterosclerosi carotidea.

(secondo metodo NASCET) (41). In base a tali considerazioni, il trattamento con cardioaspirina in pazienti diabetici in prevenzione primaria potrebbe essere indicata, oltre che nei soggetti con un rischio cardiovascolare >10%, anche in individui con un rischio cardiovascolare <10% ma con un CAC score >100 UA e/o presenza di placche carotidee >50%. Inoltre, in presenza di CAC score >400 UA, potrebbe essere raccomandato l'utilizzo di test non invasivi di secondo livello quali l'ecocardiogramma sotto stress o la SPECT di perfusione miocardica (*Figura 1*).

Valutazione costo-beneficio del CAC score

Dato che per la valutazione del CAC score è necessario eseguire un esame TC, appare necessaria la valutazione degli eventuali costi correlati all'esecuzione dell'esame. Non esistono studi di costo-efficacia del CAC score rispetto a terapia antiaggregante nei soggetti diabetici. Gli studi di maggior rilievo sono studi di confronto con il trattamento statinico. Sebbene il costo di una TC per valutare il CAC è circa 100 \$ rispetto ad 1 \$ per statina, nel MESA Pletcher et al. mostrarono che, nei soggetti con un'età ≥55 anni ed un rischio cardiovascolare >7,5%, trattare con statina solo i soggetti con un CAC score >0 UA corrispondeva ad una spesa annua di circa 19.000 \$/anno rispetto ai 79.000 \$/anno del trattamento statinico di tutti i soggetti (42). Inoltre, in 5.534 soggetti del MESA che non assumevano statine, il numero necessario da trattare per evitare un evento cardiovascolare (number need to treat, NNT) dopo l'inizio del trattamento statinico era 30 nei soggetti senza dislipidemia ma CAC score >100 UA rispetto ad un NNT di 154 negli individui con una dislipidemia aterogena e CAC score =0 UA (43).

Conclusioni

Il DM è una malattia ad elevato rischio cardiovascolare, in cui il mancato controllo glicemico e dei fattori di rischio aggiuntivi quali il fumo, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia ne aumentano fortemente il rischio (44). Per tale motivo, nei soggetti diabetici in prevenzione primaria con un rischio cardiovascolare >10% è raccomandato il trattamento antiaggregante. Per valutare meglio il rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici in prevenzione primaria, l'utilizzo di esami strumentali quali ecocolordoppler TSA ed esame TC per la valutazione del CAC score potrebbero ridefinire il rischio cardiovascolare di tali soggetti. In particolare, il CAC score si è dimostrato l'unico tra i vari fattori di rischio non tradizionali a migliorare la definizione del rischio cardiovascolare. Pertanto, oltre che nei pazienti diabetici con un rischio cardiovascolare >10%, l'utilizzo della cardioaspirina potrebbe avere un razionale nei soggetti con DM che, nonostante un rischio cardiovascolare <10%, presentano un CAC score >100 UA e/o placche carotidee >50%. Infine, in presenza di CAC score >400 UA, potrebbe essere raccomandato l'utilizzo di test non invasivi di secondo livello quali l'ecocardiogramma sotto stress o la SPECT di perfusione miocardica. Sebbene i costi associati alla valutazione del CAC siano superiori all'utilizzo della terapia medica, il CAC score potrebbe meglio individuare i soggetti che maggiormente necessitano di trattamento nell'ambito della prevenzione cardiovascolare. In Italia non vi è una codifica precisa da parte del Sistema Sanitario Nazionale per quanto riguarda l'esame TC per la valutazione del CAC score, né una precisa indicazione all'utilizzo del CAC score per la valutazione del rischio cardiovascolare in determinate categorie. Lo sviluppo di raccomandazioni da parte delle

RIASSUNTO

Il diabete mellito (DM) è una malattia metabolica caratterizzata da un'elevata incidenza e prevalenza in tutto il mondo. Nonostante il costante miglioramento degli standard di cura dell'alterata omeostasi glicemica caratterizzante il DM, tale patologia è ancora oggi associata ad una significativa morbilità e mortalità cardiovascolare. Infatti, i pazienti diabetici hanno un rischio tre volte maggiore di andare incontro a malattia coronarica (CHD), cerebrovasculopatia ed arteriopatia periferica (PAD) rispetto ai soggetti non diabetici. Se da un lato diversi dati in letteratura sostengono il concetto di diabete come "equivalente coronarico", dall'altro vari studi rigettano tale considerazione. Nell'ambito di una popolazione con una tale eterogeneità, appare quindi necessario riconoscere il più precocemente possibile quei soggetti a maggior rischio di eventi cardiovascolari. Nonostante l'elevato valore predittivo, i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare si sono rivelati non del tutto esaustivi. Pertanto, nuovi biomarcatori di danno aterosclerotico potrebbero essere utili nel discriminare meglio il rischio cardiovascolare dei soggetti diabetici. Il coronary artery calcium (CAC) score è stato negli ultimi anni largamente utilizzato per la valutazione del danno aterosclerotico nella pratica clinica ed è considerato un valido biomarcatore strumentale di aterosclerosi macroangiopatica nella popolazione generale. In questa rassegna valuteremo le caratteristiche principali del CAC score, il suo impatto sulla valutazione del rischio cardiovascolare ed il suo utilizzo nel setting diagnostico-terapeutico del paziente diabetico.

Parole chiave: *Diabete, coronary artery calcium score, aterosclerosi, prevenzione cardiovascolare.*

principali società scientifiche nazionali potrebbe essere d'aiuto nel realizzare chiare raccomandazioni per quanto riguarda la valutazione del CAC score.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

1. International Diabetes Federation 2017. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: <http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed 26 Jan 2018.
2. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999; 22: 233-240.
3. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-952.
4. Di Pino A, Scicali R, Calanna S, et al. Cardiovascular Risk Profile in Subjects With Prediabetes and New-Onset Type 2 Diabetes Identified by HbA_{1c} According to American Diabetes Association Criteria. *Diabetes Care*. 2014; 37: 1447-1453.
5. Scicali R, Giral P, Gallo A, et al. HbA1c increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2016. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.003
6. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339: 229-234.
7. Pajunen P, Koukkunen H, Ketonen M, et al. Myocardial infarction in diabetic and non-diabetic persons with and without prior myocardial infarction: the FINAMI Study. *Diabetologia*. 2005; 48: 2519-2524.
8. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, et al. Impact of Diabetes and Previous Myocardial Infarction on Long-term Survivalå25-Year Mortality Follow-up of Primary Screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trialå/å Arch Intern Med. 2004; 164: 1438.
9. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, et al. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia*. 2005; 48: 856-861.
10. Yeboah J, Young R, McClelland RL, et al. Utility of Nontraditional Risk Markers in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 139-147.
11. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American Col-

- lege of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 2935-2959.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2315-2381.
 13. Uretsky S, Chokshi N, Kobrinski T, et al. The Interplay of Physician Awareness and Reporting of Incidentally Found Coronary Artery Calcium on the Clinical Management of Patients Who Underwent Noncontrast Chest Computed Tomography. *Am J Cardiol.* 2015; 115: 1513-1517.
 14. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1336-1345.
 15. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation.* 1995; 92: 2157-2162.
 16. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology.* 1998; 208: 807-814.
 17. Hounsfield GN. Computed medical imaging. *Science.* 1980; 210: 22-28.
 18. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15: 827-832.
 19. Isma'eel H, Min D, Al-Shaar L, et al. Assessing Level of Agreement for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Categorization Between Coronary Artery Calcium Score and the American College of Cardiology/American Heart Association Cardiovascular Prevention Guidelines and the Potential Impact on Treatment Recommendations. *Am J Cardiol.* 2016; 118: 1480-1485.
 20. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2016; 133: 849-858.
 21. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation.* 2000; 101: 244-251.
 22. Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 923-930.
 23. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, et al. Ionizing Radiation in Cardiac Imaging: A Science Advisory From the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation.* 2009; 119: 1056-1065.
 24. Hecht HS, de Siqueira MEM, Cham M, et al. Low- vs. standard-dose coronary artery calcium scanning. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16: 358-363.
 25. Chen J, Einstein AJ, Fazel R, et al. Cumulative Exposure to Ionizing Radiation From Diagnostic and Therapeutic Cardiac Imaging Procedures. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 702-711.
 26. Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, et al. The Association of Coronary Artery Calcium With Noncardiovascular Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016; 9: 568-576.
 27. de Lemos JA, Ayers CR, Levine BD, et al. Multimodality Strategy for Cardiovascular Risk Assessment. *Clinical Perspective.* *Circulation.* 2017; 135: 2119-2132.
 28. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1397-406.
 29. Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1407-1414.
 30. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary Artery Calcium Score and Risk Classification for Coronary Heart Disease Prediction. *JAMA.* 2010; 303: 1610.
 31. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary Artery Calcification Compared With Carotid Intima-Media Thickness in the Prediction of Cardiovascular Disease Incidence. *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).* *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1333.
 32. Gupta A, Lau E, Varshney R, et al. The Identification of Calcified Coronary Plaque Is Associated With Initiation and Continuation of Pharmacological and Lifestyle Preventive Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017; 10: 833-842.
 33. Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of Coronary Artery Calcium and Risk of First Myocardial Infarction in Patients Receiving Cholesterol-Lowering Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 1272-1277.

34. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2009; 26: 142-148.
35. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, et al. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1547-1553.
36. Khaleeli E, Peters SR, Bobrowsky K, et al. Diabetes and the associated incidence of subclinical atherosclerosis and coronary artery disease: Implications for management. *Am Heart J.* 2001; 141: 637-644.
37. Hecht HS, Narula J. Coronary artery calcium scanning in asymptomatic patients with diabetes mellitus: a paradigm shift. *J Diabetes.* 2012; 4: 342-350.
38. Lloyd-Jones DM, Huffman MD, Karmali KN, et al. Estimating Longitudinal Risks and Benefits From(1) Lloyd-Jones DM, Huffman MD, Karmali KN, Sanghavi DM, Wright JS, Pelsler C, et al. Estimating Longitudinal Risks and Benefits From Cardiovascular Preventive Therapies Among Medicare Patients. *J Am Coll Card.* *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 1617-1636.
39. 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.
40. Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 883-893.
41. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2017; doi: 10.1093/eurheartj/ehx095
42. Pletcher MJ, Pignone M, Earnshaw S, et al. Using the Coronary Artery Calcium Score to Guide Statin Therapy: A Cost-Effectiveness Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014; 7: 276-284.
43. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2014; 129: 77-86.
44. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care. 2013; 1999-2010. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1613-1624.

MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ

LA TECNOLOGIA DEI VACCINI PER LE MALATTIE EREDITARIE

Vaccine technology for hereditary diseases

MAURO GIACCA*Professor of Cardiovascular Sciences, King's College London, School of Cardiovascular Medicine & Sciences*

I vaccini di Pfizer e Moderna sono una pietra miliare nel campo della medicina, non soltanto per il controllo dell'attuale epidemia, ma anche (e forse soprattutto) per aver portato alla ribalta una nuova tecnologia per la somministrazione dell'RNA. Ne è una prima prova uno studio clinico, pubblicato lo scorso 26 giugno sul *New England Journal of Medicine*, che utilizza la medesima tecnologia dei vaccini per correggere il difetto genetico responsabile di una malattia ereditaria.

Il crescendo di questa storia è entusiasmante. Tutto nasce nel 2013, quando Emmanuelle Charpentier, una ricercatrice francese in quegli anni a Umeå in Svezia e Jennifer Doudna, biochimica americana all'Università di Berkeley, descrivono come un fattore presente nei batteri, la proteina Cas9, sia in grado di stimolare la correzione di una mutazione del DNA. Cas9 può essere veicolata a livello di una mutazione semplicemente disegnando un RNA, chiamato CRISPR, complementare

alla regione dove la mutazione è localizzata. È la prima volta che la comunità scientifica ha a disposizione uno strumento semplice per affrontare un obiettivo che sembrava lontano anni luce, quello dell'*editing* genetico preciso, ovvero la possibilità di cambiare direttamente la sequenza del patrimonio genetico di una cellula. Nell'uomo, piccoli errori nella sequenza del Dna a livello di oltre 4mila geni sono responsabili dello sviluppo di altrettante malattie ereditarie, nella maggior parte dei casi incurabili. Con CRISPR/Cas9, si può finalmente pensare di correggere direttamente queste mutazioni. Lo scorso anno, Doudna e Charpentier hanno vinto il premio Nobel per la Chimica per aver portato alla luce questa possibilità.

Ma se il sistema CRISPR/Cas9 in pochi anni ha già cambiato il modo in cui si fa ricerca nei laboratori, applicare questa tecnologia nei pazienti è rimasto ancora complicato. Il sistema è basato su due componenti: Cas9, una proteina relativamente di grandi dimensioni e l'Rna CRISPR, entrambi i quali devono essere presenti nelle cellule per innescare il meccanismo di editing preciso. Per veicolare Cas9 e CRISPR, può venire in aiuto la terapia genica, grazie alla quale abbiamo a disposizione almeno 3 tipi di vettori virali molto efficaci per trasferire

Indirizzo per la corrispondenza

Mauro Giacca, MD PhD
Professor of Cardiovascular Sciences
King's College London
School of Cardiovascular Medicine & Sciences
E-mail: mauro.giacca@kcl.ac.uk

i geni. Di questi, tuttavia, quelli basati sul virus Hiv (i vettori lentivirali) funzionano solo nelle cellule dei pazienti coltivate in laboratorio (tipicamente, le cellule staminali ematopoietiche o i linfociti per la tecnologia CAR-T), mentre i vettori basati su adenovirus causano una forte reazione infiammatoria; questa è salutare per i vaccini (ne è la prova l'efficacia di quelli di AstraZeneca e Johnson&Johnson per il coronavirus), ma del tutto da evitare nella cura delle malattie genetiche. Per veicolare CRISPR/Cas9, allora, in realtà rimane solo un tipo di virus utilizzabile, l'innocuo virus adeno-associato (AAV). Ma i vettori AAV hanno dimensioni piccole, mentre il gene che codifica per la proteina Cas9 è molto grande. Difficile fare stare il suo DNA all'interno di un virus così minuscolo. E poi, AAV consente una terapia genica permanente, efficace ad esempio nelle malattie ereditarie della retina che portano a cecità o nell'atrofia muscolare spinale, dal momento che in entrambi i casi esiste la necessità di esprimere permanentemente il gene corretto. Ma nel caso di Cas9 un'espressione duratura non è così desiderabile, visto che questa è una proteina dei batteri e può quindi scatenare una reazione immunitaria.

Ed è a questo punto che la tecnologia dei vaccini di Pfizer e Moderna entra in gioco. Un'azienda biotec americana, la Intellia Therapeutics, di cui Doudna è una delle fondatrici, ha sintetizzato l'RNA messaggero di Cas9 e l'RNA di CRISPR e, per veicarli all'interno dell'organismo, anziché uno dei vettori virali, ha utilizzato delle sferette di lipidi ottenute con il medesimo metodo con cui sono stati prodotti i vaccini. La tecnologia è quella delle cosiddette SNALP (Stable Nucleic Acid Particle), che consente di ottenere delle nanoparticelle lipidiche, del diametro di circa 100 nanometri, in cui l'involucro è formato da 4 particolari tipi di lipidi, mentre all'interno

sono contenute le molecole di RNA che si vogliono veicolare (l'RNA messaggero di Spike nel caso dei vaccini). La malattia che Intellia vuole correggere è un raro difetto genetico del fegato, l'amiloidosi ereditaria, dovuta alla mutazione del gene che codifica per la proteina transtiretina. Questa è una malattia progressiva, che culmina nella morte dei pazienti solo pochi anni dopo la diagnosi a causa dell'accumulo della proteina mutata, prodotta dal fegato e circolante nel sangue, a livello di tutti gli organi, in particolare nei nervi e nel cuore.

Nello studio appena pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, a 6 pazienti con questa malattia sono state quindi iniettate delle nanoparticelle lipidiche contenenti l'RNA messaggero di Cas9 e l'RNA di CRISPR, con lo scopo di veicolare Cas9 a livello della mutazione. Iniettate nel sangue, queste sferette lipidiche vengono spontaneamente ricoperte dall'apolipoproteina E che circola nel sangue e, grazie a questa, sono captate dalle cellule epatiche che esprimono il recettore per questa proteina. Dopo un mese dall'iniezione, i livelli patologici di transtiretina sono risultati ridotti dall'80% al 96% nei pazienti trattati, un risultato straordinario e superiore a qualsiasi altra terapia finora disponibile, compreso un farmaco introdotto nel 2018 per la terapia di questa malattia, il patisiran, anch'esso costituito da una nanoparticella lipidica in grado di diminuire i livelli della proteina mutata, ma non di azzerarli come nel caso dell'editing genetico preciso. Al di là di questa specifica malattia, questo nuovo studio apre scenari entusiasmanti per la medicina, dal momento che la convergenza delle due tecnologie (utilizzo di fattori che consentono l'editing genetico preciso e nanoparticelle lipidiche per la loro somministrazione) promette applicazioni finora impensabili per una lunga lista di malattie ereditarie ad oggi incurabili.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**AHA 2020****MANUELA CASULA**

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva,
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Nello mese di novembre 2020 si è tenuto il virtual meeting dell'American Heart Association (AHA). Tra gli argomenti discussi durante il congresso, ricordiamo i risultati promettenti ottenuti dalla polipillola cardiovascolare, testata nel trial TIPS-3, e dal nuovo inibitore SGLT1/2 sotagliflozin. Tra gli altri, sono stati presentati e discussi i risultati deludenti del trial STRENGTH, con la combinazione icosapent etile+ acido docosaesaenoico, e del trial GALACTIC-HF, con omecamtiv mecarbil.

SAMSON trial: la maggior parte dei dolori muscolari sperimentati con le statine derivano da effetto nocebo

Un nuovo studio randomizzato, che ha indagato il principale effetto avverso associato a uno dei farmaci più comunemente prescritti al mondo, ha concluso che i sintomi solitamente considerati come manifestazioni di intolleranza alle statine, come la debolezza muscolare o il dolore, sono quasi interamente dovuti a effetto nocebo. I pazienti che riferiscono tali sintomi durante l'assunzione di statine probabilmente li avvertono realmente, ma questi sono il risul-

tato dell'assunzione di compresse piuttosto che di qualsiasi effetto farmacologico.

I 60 pazienti arruolati nel trial Self-Assessment Method for Statin Side-effects or Nocebo (SAMSON), tutti con una storia di abbandono delle statine a causa di effetti collaterali, hanno assunto atorvastatina 20 mg/die, un placebo o nulla per 1 mese, alternando i regimi in ordine casuale per 1 anno in modo che ciascuno fosse seguito complessivamente per 4 mesi. Ai soggetti in studio è stata messa a disposizione una *app* per *smartphone* per registrare la gravità di eventuali effetti avversi, non necessariamente solo il dolore, su una scala da 0 a 100. I punteggi di intensità dei sintomi erano in media di 16,3 per atorvastatina e 15,4 per il placebo (differenza non significativa), ma solo 8,0 nei mesi senza compresse ($p < 0,001$ rispetto alla statina o al placebo).

Poiché tali sintomi sembrano essere basati sulle aspettative del paziente rispet-

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
E-mail: manuela.casula@unimi.it

to alla terapia con statine, una comunicazione positiva su ciò che i farmaci possono ottenere e su come vengono descritte le fasi successive del trattamento può svolgere un ruolo importante nel loro uso continuato.

L'assistenza a distanza e non guidata da un medico riduce LDL e PA nei pazienti ad alto rischio

Un nuovo programma di gestione della malattia basato su algoritmi, guidato da farmacisti e personale non medico, ha dimostrato di poter ottimizzare i livelli di colesterolo e pressione arteriosa nei pazienti ad alto rischio.

Tra gennaio 2018 e maggio 2020, i ricercatori hanno esaminato 18.810 pazienti all'interno del sistema sanitario del Mass General Brigham e hanno arruolato 5000 pazienti con colesterolo LDL e/o pressione arteriosa incontrollati.

Lo *staff* che costituiva il contatto principale del paziente prescriveva test di laboratorio e forniva formazione a intervalli prestabiliti, fino al raggiungimento degli obiettivi di trattamento. Il personale è stato supportato da un programma *software* costruito internamente per fornire un supporto decisionale e alle attività di relazione con il paziente, oltre a strumenti di comunicazione. I farmacisti prescrivevano e titolavano i farmaci, con medici supervisori eventualmente disponibili per una gestione aggiuntiva. Non erano previste interazioni frontali e tutte le relazioni erano gestite a distanza.

Il programma ha portato a una riduzione dei livelli medi di colesterolo LDL (C-LDL) da 133 mg/dL a 109 mg/dL ($p < 0,001$), e della pressione arteriosa sistolica media da 138 mm Hg a 124 mm Hg e della pressione diastolica media da 78 mm Hg a 72 mm Hg (entrambi $p < 0,001$).

TIPS-3 trial: la polipillola fornisce una prevenzione cardiovascolare primaria significativa

Una polipillola una volta al giorno, contenente quattro farmaci per abbassare la pressione e il C-LDL, ha ridotto gli eventi cardiovascolari avversi maggiori del 21% rispetto al placebo nelle persone a rischio cardiovascolare intermedio. Con l'aggiunta di aspirina a 75 mg al giorno, la combinazione ha ottenuto una riduzione del rischio relativo ancora più robusta del 31%.

TIPS-3 ha incluso 5.713 partecipanti, la metà donne, a rischio cardiovascolare intermedio, con un rischio di eventi stimato dell'1,8% all'anno utilizzando l'INTERHEART Risk Score. Più dell'80% dei partecipanti aveva l'ipertensione e quasi il 40% aveva il diabete o una ridotta tolleranza glucidica. Tutti i partecipanti hanno ricevuto consigli sulla gestione dello stile di vita e sono stati poi randomizzati a ricevere una polipillola o un placebo; ogni gruppo è stato poi ulteriormente randomizzato a ricevere 75 mg/die di aspirina o un placebo corrispondente. La polipillola conteneva 40 mg di simvastatina, 100 mg di atenololo, 25 mg di idroclorotiazide e 10 mg di ramipril.

Durante un follow-up medio di 4,6 anni, il tasso di eventi cardiovascolari avversi maggiori composti primari si è verificato nel 4,4% del gruppo con polipillola, nel 4,1% nel gruppo con polipillola più aspirina e nel 5,8% nel gruppo con doppio placebo. I gruppi in polipillola e placebo si sono differenziati in termini di esito primario a partire dal sesto mese di studio.

Gli eventi avversi gravi sono stati meno comuni con la polipillola rispetto al placebo. È importante sottolineare che non vi era alcuna differenza nel sanguinamento maggiore, minore o gastrointestinale tra il gruppo in polipillola più aspirina e i con-

trolli trattati con placebo, probabilmente poiché le persone con una storia di sanguinamento o sintomi gastrointestinali erano escluse da TIPS-3, e perché la dose di aspirina utilizzata è stata inferiore rispetto ad altri studi di prevenzione primaria.

STRENGTH trial: in dubbio i benefici cardiovascolari di Omega-3 ad alte dosi

Le perplessità sui benefici cardiovascolari degli acidi grassi omega-3 e del derivato dell'acido eicosapentaenoico (EPA), l'icosapent etile (Vascepa, Amarin), sono riemerse con la presentazione e la pubblicazione dello studio STRENGTH, che non ha mostrato alcun beneficio sui tassi di eventi cardiovascolari in 13.078 partecipanti già trattati con statine e ad alto rischio cardiovascolare, ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL, randomizzati a una combinazione ad alte dosi di EPA e acido docosaesaenoico (DHA) in un nuovo prodotto (Epanova, AstraZeneca) o a placebo. A gennaio è stato annunciato che il trial è stato interrotto a causa della bassa probabilità di mostrare benefici.

I risultati hanno mostrato tassi di eventi cardiovascolari simili con il prodotto EPA/DHA ad alte dosi e il placebo, con un HR per l'*endpoint* primario di 0,99. Oltre a nessun beneficio, si sono verificati più effetti avversi nel braccio di trattamento attivo, soprattutto gastrointestinali e fibrillazione atriale.

Grandi benefici dal primo inibitore SGLT1 e 2 in pazienti diabetici e in diabetici con insufficienza cardiaca

Sotagliflozin, un nuovo tipo di inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT) diretto sia a SGLT1 che a SGLT2, ha mo-

strato i diversi benefici offerti da questa classe di farmaci in due grandi trial internazionali (SOLOIST e SCORED) che insieme hanno arruolato quasi 12.000 pazienti con diabete di tipo 2. I risultati comprendevano una grande riduzione sia degli infarti miocardici che degli ictus; una capacità di ridurre significativamente l'iperglicemia in pazienti con grave disfunzione renale con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) di 25-29 ml/min per 1,73 m²; sicurezza ed efficacia nei pazienti ancora ricoverati (ma stabili) per un episodio di insufficienza cardiaca acuta; e una sorprendente riduzione del rischio relativo del 37% di morte cardiovascolare, ricoveri per insufficienza cardiaca o visita ambulatoriale urgente per insufficienza cardiaca nei 739 pazienti in entrambi gli studi che avevano insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF).

GALACTIC-HF: una nuova classe di farmaci miotropi mostra un beneficio modesto nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta

Omecamtiv mecarbil, un membro della nuova classe di farmaci miotropi che migliora le prestazioni cardiache, ha prodotto in modo sicuro un miglioramento significativo ma modesto degli eventi di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare, lasciando gli esperti incerti sul ruolo che questo farmaco potrebbe avere in un elenco già affollato di quattro classi di farmaci di prima linea per pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF). Il trattamento con Omecamtiv mecarbil ha prodotto un risultato positivo per l'*endpoint* primario dello studio, con una riduzione assoluta del 2,1% nel tasso combinato di morte cardiovascolare, primo ricovero per insufficienza cardiaca o

prima visita urgente per insufficienza cardiaca rispetto al placebo durante un *follow-up* mediano di circa 22 mesi. Ciò ha rappresentato una riduzione del rischio relativo dell'8%.

Un'altra domanda sollevata dallo studio è come funzionerebbe questo farmaco se

usato in aggiunta a quella che oggi è considerata la terapia quadrupla standard per la maggior parte dei pazienti con HFrEF: un beta-bloccante, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi, sacubitril-valsartan e un agente della classe degli inibitori SGLT2.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**ACC 2021****MANUELA CASULA**

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva,
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Nello scorso mese di marzo si è tenuto, in modalità completamente a distanza, il meeting annuale dell'American College of Cardiology (ACC). Tra gli argomenti discussi durante il congresso ricordiamo la conferma di efficacia di inclisiran nel ridurre drasticamente le LDL, oltre ai dati promettenti di evinacumab nel contrasto all'ipertrigliceridemia grave e di ziltivekimab, inibitore dell'interleuchina 6 in grado di ridurre i marker di flogosi e trombosi.

RESCUE trial: ziltivekimab riduce la PCR nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare

I risultati dello studio RESCUE di fase 2 mostrano che l'inibizione dell'interleuchina (IL)-6 con ziltivekimab riduce i biomarcatori di infiammazione e trombosi in 264 pazienti ad alto rischio aterosclerotico con malattia renale cronica (CKD) da moderata a grave e proteina C-reattiva elevata. A 12 settimane, i livelli mediani di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) sono stati ridotti del 77%, 88% e 92% con dosi di ziltive-

kimab rispettivamente di 7,5 mg, 15 mg e 30 mg, ogni 4 settimane, rispetto alla riduzione del 4% con placebo (tutti i $p < 0,0001$).

ORION programme: confermata l'efficacia di inclisiran nel ridurre il colesterolo LDL

L'inclisiran, un piccolo RNA interferente a doppio filamento che sopprime la traduzione della proprotein convertasi subtilisina-kexina di tipo 9 (PCSK9) nel fegato, ha confermato la sua efficacia ipolipemizzante nell'analisi aggregata degli studi ORION-9 (Trial to Evaluate the Effect of Inclisiran Treatment on LDL-C in Subjects With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [HeFH]), ORION-10 (Inclisiran for Participants with Atherosclerotic Cardiovascular Disease [ASCVD] and Elevated LDL-C) e ORION-11 (Inclisiran for

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
E-mail: manuela.casula@unimi.it

Subjects with ASCVD or ASCVD-Risk Equivalents and Elevated LDL-C). Complessivamente, sono stati valutati 3660 adulti. La variazione di C-LDL con inclisiran rispetto a placebo al giorno 510 è stata di -50,7% (95% CI da -52,9% a -48,4%; $p < 0,0001$). La sicurezza era simile in entrambi i gruppi. I risultati mostrano che inclisiran somministrato due volte all'anno in aggiunta alla terapia con statine, alla massima dose tollerata, con o senza altri agenti che abbassano il colesterolo LDL (C-LDL), è un trattamento efficace, sicuro e ben tollerato.

Il profilo genetico dei pazienti influenza fortemente la dimensione dell'effetto di evinacumab nei pazienti con grave ipertrigliceridemia

Soggetti con livelli estremamente elevati di trigliceridi e un profilo genetico specifico hanno ottenuto una sostanziale riduzione dei trigliceridi dopo aver assunto evinacumab rispetto a quelli che assumevano un placebo.

Evinacumab è un anticorpo monoclonale che agisce legandosi alla proteina 3 simile all'angiopoietina (ANGPTL3), attualmente approvato per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare (FH). Precedenti studi clinici hanno mostrato che evinacumab riduceva i trigliceridi, oltre al C-LDL, nelle persone con FH.

Per studiare gli effetti di evinacumab sui trigliceridi, il nuovo studio di fase 2 ha arruolato 51 pazienti non FH con ipertrigliceridemia e precedente ricovero per pancreatite acuta. Al momento dello *screening*, i livelli di trigliceridi dei pazienti erano pari o superiori a 500 mg/dL nonostante il mantenimento di una dieta rigorosa.

Alla fine del periodo in doppio cieco controllato con placebo di 12 settimane, il livello mediano di trigliceridi era diminui-

to di oltre 800 mg/dL (- 57%) nei pazienti che assumevano evinacumab, rispetto a un aumento complessivo di 50 mg/dL (1,8%) nei partecipanti che assumevano un placebo. L'entità della riduzione dei trigliceridi con evinacumab era fortemente dipendente dal profilo genetico dei partecipanti. Quelli omozigoti per mutazioni dei geni coinvolti nella via metabolica della lipasi lipoproteica non hanno avuto alcun beneficio da evinacumab, mentre i pazienti con una singola mutazione o nessuna mutazione di questi geni hanno visto riduzioni dei trigliceridi di circa l'80%.

INSPIRATION-S: atorvastatina come potenziale trattamento nel COVID-19?

Per i pazienti con COVID-19 ricoverati in terapia intensiva, la somministrazione di atorvastatina 20 mg/die non ha comportato una riduzione significativa del rischio di trombosi venosa o arteriosa, di trattamento con ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) o di mortalità per tutte le cause rispetto a placebo nello studio INSPIRATION-S. Tuttavia, sembrava esserci un beneficio nel sottogruppo di pazienti che sono stati trattati entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19.

COVID-19 è caratterizzato da una risposta immunitaria eccessiva, con un potenziale per eventi trombotici a causa dell'attivazione endoteliale potenziata e di uno stato protrombotico. In questo contesto, le statine possono essere indagate come potenziali agenti per i loro effetti antinfiammatori e antitrombotici.

Lo studio INSPIRATION, condotto in 11 ospedali in Iran, ha avuto un disegno fattoriale 2x2 per studiare diverse strategie anticoagulanti e l'uso di atorvastatina nei pazienti COVID-19 ricoverati in unità di terapia intensiva (ICU).

Nella parte anticoagulante dello studio, non c'era alcuna differenza nell'*endpoint* primario di una dose intermedia e una dose standard di enoxaparina. Per la parte relativa alle statine, 605 pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere atorvastatina 20 mg al giorno o placebo. Sono stati esclusi i pazienti che avevano precedentemente assunto statine. I risultati hanno mostrato che l'atorvastatina non era associata a una riduzione significativa dell'*endpoint* primario - un composito di trombosi venosa o arteriosa accertata, trattamento con ECMO o mortalità entro 30 giorni - che si è verificata nel 32,7% nel gruppo in statina rispetto al 36,3% nel gruppo placebo (OR 0,84; $p=0,35$). L'atorvastatina non è stata associata ad alcuna differenza significativa in nessuno dei singoli componenti dell'*endpoint* composito primario.

Le analisi dei sottogruppi erano per lo più coerenti con i risultati principali, con un'eccezione: nel sottogruppo di pazienti che si sono presentati entro i primi 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19, c'era un potenziale effetto protettivo dell'atorvastatina. In questo gruppo di 171 pazienti, l'*endpoint* primario si è verificato nel 30,9% di quelli che assumevano atorvastatina, contro il 40,3% di quelli che assumevano placebo (OR 0,60; $p=0,055$). Gli autori hanno anche suggerito che i pazienti in terapia intensiva potrebbero non essere stati la popolazione giusta in cui testare una statina in quanto, in pazienti in cui la malattia è già sufficientemente grave da richiedere l'ospedalizzazione, cercare di frenare la tempesta di citochine infiammatorie e l'interazione con la trombosi è molto difficile. Potrebbe essere appropriato provare le statine in una fase precedente della malattia, per prevenire il processo infiammatorio, piuttosto che cercare di fermarlo dopo che è già iniziato. In questo contesto, potrebbe essere anche opportu-

no testare dosaggi più alti, comparabili a quelli utilizzati in prevenzione cardiovascolare secondaria.

GALACTIC-HF trial: omecamtiv mecarbil più efficace nei pazienti con HFrEF più gravi

Il più grande beneficio relativo di omecamtiv mecarbil, un membro della nuova classe di farmaci miotropi che migliora le prestazioni cardiache, è prodotto nei pazienti con insufficienza cardiaca con bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), come mostrato da una nuova analisi del GALACTIC-HF di fase 3. I risultati rafforzano la potenziale utilità di questo farmaco nella gestione degli stadi più avanzati di insufficienza cardiaca con maggiore riduzione della frazione di eiezione (HFrEF).

Lo studio multinazionale di fase 3 GALACTIC-HF, pubblicato all'inizio di quest'anno, ha collegato omecamtiv mecarbil a una riduzione dell'8% del rischio di eventi correlati a insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare, rispetto al placebo.

Nel quartile più basso di LVEF, definito da una LVEF del 22% o inferiore, la riduzione del rischio di eventi ha raggiunto il 17% (HR 0,83; 95% CI 0,73-0,95) per omecamtiv mecarbil rispetto al placebo. Nel quartile più alto, definito da una LVEF del 33% o superiore, il beneficio non è stato significativo (HR 0,99; 95% CI, 0,84-1,16). Attraverso i quartili, LVEF era il modificatore più forte dell'effetto del trattamento, emergendo in questa analisi come una variabile continua statisticamente significativa ($p=0,004$).

PARADISE-MI: sacubitril/valsartan non superiore a ramipril nei pazienti con infarto miocardico acuto

Il trattamento con sacubitril/valsartan, un pilastro della terapia nei pazienti con

insufficienza cardiaca cronica con frazione di eiezione ridotta, non è riuscito a mostrarsi efficace nel prevenire la morte cardiovascolare o l'insufficienza cardiaca in pazienti che hanno appena avuto un infarto miocardico, ma senza una storia di insufficienza cardiaca. Tuttavia, il trattamento ha mostrato una buona sicurezza, simile al trattamento di confronto dello studio, ramipril, un agente della classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Lo studio PARADISE-MI (Prospective ARNI vs. ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After MI) ha arruolato 5.669 pazienti senza storia di insufficienza cardiaca entro una media di 4 giorni dopo un infarto miocardico acuto. I pazienti avevano in media 64 anni, circa tre quarti erano uomini, circa il 43% aveva una storia di diabete. L'*endpoint* primario dello studio era il tasso combinato di morte cardiovascolare al primo evento, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o visita ambulatoriale per insufficienza cardiaca. Durante un *follow-up* mediano di 23 mesi, ciò si è verificato con una frequenza di 7,4/100 anni paziente nel braccio ramipril e 6,7/100 anni paziente nel braccio sacubitril/valsartan, una riduzione del rischio relativo del 10% con sacubitril/valsartan che non è risultata significativa.

Diverse analisi secondarie, pure esplorative, di efficacia hanno mostrato benefici significativi da sacubitril/valsartan, rispetto a ramipril, incluso il numero totale di eventi che comprendeva l'*end point* primario, con una riduzione del rischio relativo del 21% associato a sacubitril/valsartan. Il beneficio dell'*endpoint* primario di sacubitril/valsartan è stato significativo anche in due analisi di sottogruppi: pazienti di età pari o superiore a 65 anni (circa la metà della coorte dello studio), che hanno avuto

una riduzione del rischio relativo del 24% con sacubitril/valsartan rispetto a ramipril, e pazienti che hanno ricevuto un trattamento con angioplastica coronarica per infarto miocardico acuto, che hanno avuto una riduzione del rischio relativo del 19% con sacubitril/valsartan, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto ramipril.

Beneficio di sotagliflozin nei pazienti con HFpEF confermato da nuove analisi

Il cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT) inibitore 1 e 2 sperimentale sotagliflozin è il primo agente a mostrare chiaramente, in un'analisi prespecificata di studi randomizzati, di migliorare gli esiti clinici in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFpEF).

I ricercatori che hanno condotto i trial SCORED e SOLOIST-WHF hanno integrato i dati mostrati per la prima volta nel novembre 2020 durante le sessioni scientifiche annuali dell'American Heart Association con il rapporto di follow-up. Questa metanalisi includeva 4.500 pazienti con diabete di tipo 2 e insufficienza cardiaca diagnosticata all'ingresso; l'*endpoint* primario, lo stesso in entrambi gli studi, era l'incidenza combinata di morte cardiovascolare e il numero totale di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca o visite ambulatoriali urgenti per insufficienza cardiaca.

Rispetto al placebo, il trattamento con sotagliflozin per una mediana di circa 15 mesi ha ridotto l'*endpoint* composito del 33% tra i 1.931 che hanno iniziato lo studio con una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) di almeno il 50% (HFpEF), del 22% nei 1.758 pazienti entrati con una FEVS inferiore al 40% (pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta) e del 43% tra gli 811 pazienti che

hanno iniziato lo studio con una FEVS del 40%-49% (pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione di media entità), rispetto al controllo. I benefici clinici osservati con il trattamento di pazienti con diabete di tipo 2 con sotagliflozin erano coerenti, indipendentemente dalla frazione di eiezione che avevano all'ingresso.

ADATTABILE trial: aspirina a basso o ad alto dosaggio nella malattia coronarica?

Nello studio ADAPTABLE, trial pragmatico e in aperto, su 15.076 pazienti non è stata osservata alcuna differenza significativa negli eventi cardiovascolari o sanguinamento maggiore tra i pazienti con malattia coronarica accertata (CHD) assegnati a una dose giornaliera di aspirina di 81 mg e quelli che ricevevano una dose di 325 mg.

Dopo un follow-up medio di 26 mesi, l'*endpoint* primario di efficacia - un composto di morte per tutte le cause, infarto miocardico (IM) o ictus - si è verificato nel 7,28% del gruppo con 81 mg e nel 7,51% del gruppo con 325 mg (HR 1,02; 95% CI 0,91-1,14).

Il principale *endpoint* di sicurezza, l'ospedalizzazione per sanguinamento maggiore con associata trasfusione di sangue, si è verificato nello 0,63% del gruppo con 81 mg e nello 0,60% del gruppo con 325 mg (HR 1,18; 95% CI 0,79-1,77).

HOST-EXAM trial: clopidogrel meglio di aspirina come monoterapia dopo stent

Per i pazienti con uno *stent* a rilascio di farmaco che completano i primi 6-18 mesi di doppia terapia antiaggregante, proseguire la monoterapia con clopidogrel a lungo termine porta a un rischio significativamente ridotto sia di eventi ischemici

che di sanguinamento maggiore rispetto alla monoterapia con aspirina.

Il trial HOST-EXAM ha assegnato in modo casuale 5530 pazienti che avevano ricevuto una doppia terapia antiplastrinica senza eventi clinici da 6 a 18 mesi dopo lo *stent* a rilascio di farmaco a ricevere o la monoterapia con clopidogrel 75 mg una volta al giorno o aspirina 100 mg una volta al giorno per 24 mesi. L'*endpoint* primario, un composto di morte per tutte le cause, IM non fatale, ictus, riammissione per sindrome coronarica acuta (ACS) e sanguinamento di tipo ≥ 3 , si è verificato nel 5,7% dei pazienti nel gruppo clopidogrel e 7,7% nel gruppo aspirina (HR 0,73; $p=0,0035$). I risultati hanno anche mostrato che clopidogrel ha ridotto sia gli *endpoint* ischemici che quelli emorragici rispetto all'aspirina.

Prediabete collegato a tassi più elevati di CVD e CKD

Le persone con prediabete, definito da un'emoglobina A1c del 5,7%-6,4%, hanno un tasso significativamente aumentato di eventi di malattia cardiovascolare aterosclerotica e malattia renale cronica incidente, come mostrato da uno studio su quasi 337.000 persone incluse nella UK Biobank. I risultati suggeriscono che il prediabete conferisce un rischio aumentato anche senza progressione verso il diabete di tipo 2.

L'*endpoint* primario esaminato nella nuova analisi era l'incidenza combinata durante un *follow-up* mediano di poco più di 11 anni di eventi ASCVD (malattia coronarica, ictus ischemico o malattia arteriosa periferica), CKD o insufficienza cardiaca tra adulti che al basale non avevano nessuna di queste condizioni, né diabete di tipo 1.

L'*endpoint* primario era del 24% tra quelli con diabete di tipo 2, del 14% in quelli con prediabete e dell'8% in quelli che erano normoglicemici all'ingresso. In un'ana-

lisi aggiustata per più di una dozzina di fattori demografici e clinici, la presenza di prediabete era correlata ad aumenti significativi del tasso di incidenza di tutti e tre gli esiti rispetto alle persone normoglicemiche al basale. L'analisi ha anche identificato un livello di A1c del 5,0% come collegato alla più bassa incidenza di ciascuno dei tre esiti avversi. I risultati evidenziano l'importanza di identificare e gestire in modo completo il rischio cardiometabolico nelle persone con prediabete, compresa la modifica della dieta, l'esercizio fisico, la perdita di peso e la gestione dell'obesità, la cessazione del fumo e l'attenzione all'ipertensione e all'ipercolesterolemia.

HOLIDAY Monitors:
anche un drink raddoppia il rischio di fibrillazione atriale entro 4 ore

Bere alcol aumenta la probabilità che si verifichi un episodio di fibrillazione atriale (FA) entro poche ore, e più alcol si consuma, maggiore è il rischio.

Per lo studio HOLIDAY (How Alcohol Induces Atrial Tachyarrhythmias) Monitors, 100 pazienti (età media 64 anni; 79% maschi) con FA parossistica che hanno consumato almeno una bevanda alcolica al mese hanno indossato un monitor ECG continuo e un monitor transdermico dell'alcol alla caviglia (SCRAM) per 4 settime-

ne. Le registrazioni hanno rivelato che i pazienti hanno consumato una mediana di 19 drink (IQR 10-38) e 56 pazienti hanno avuto almeno un episodio di FA. Ogni aumento dello 0,1% della concentrazione massima di alcol nel sangue dedotta nelle 12 ore precedenti era associato a un aumento del 38% di probabilità di un episodio di FA (HR 1,38; IC 95% 1,04-1,83).

Ipertensione peggiorata dalla prescrizione di farmaci comunemente usati

Quasi un adulto americano su cinque con ipertensione assume un farmaco prescritto, noto per aumentare la pressione sanguigna, sulla base dell'analisi di oltre 27.000 persone incluse nei recenti rapporti del ricorrente National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

La classe di agenti con questo effetto più utilizzata era quella degli antidepressivi, seguito da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), steroidi ed estrogeni.

I ricercatori hanno stimato che questo potrebbe essere ciò che impedisce a circa 560.000-2,2 milioni di americani di ottenere il controllo pressorio, presumendo che la metà di coloro che assumono agenti per aumentare la pressione sanguigna potrebbero interromperli e sostituirli con farmaci alternativi.

