

# RIASSUNTO

L'ipertensione arteriosa rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare. Negli ultimi anni sono stati identificati alcuni marcatori per la stratificazione del rischio cardiovascolare, utili a fini di screening, prevenzione e trattamento dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa. Alcuni di questi possono essere valutati con esami strumentali di routine come l'ecografica carotidea. In particolare, è stato dimostrato che l'aumento di spessore medio-intimale carotideo, la presenza di placche ateromasiche e più recentemente l'aumento della rigidità arteriosa sono predittori indipendenti di eventi cardiovascolari.

Scopo dello studio è analizzare il rapporto tra parametri di aterosclerosi e di arteriosclerosi carotidea e precisamente valutare il rapporto tra rigidità carotidea e presenza di placca aterosclerotica in un gruppo di pazienti ipertesi con co-morbidità ricoverati per patologia acuta presso l'Ospedale Unico della Versilia.

A questo scopo sono stati reclutati 31 pazienti ipertesi consecutivi ricoverati per patologia internistica acuta presso la U.O. Medicina Generale dell'Ospedale Unico della Versilia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla valutazione ecografica dell'arteria carotide comune, biforcazione carotidea, carotide interna per la valutazione dei seguenti parametri: 1) rigidità arteriosa locale, tramite misurazione delle variazioni sistole-diastoliche di diametro; 2) misurazione dello Spessore medio-intimale (IMT); 3) eventuale presenza, dimensioni e caratteristiche della placca aterosclerotica. Le immagini ecografiche sono state analizzate da un sistema di misurazione automatica-computerizzata, basato su un algoritmo di riconoscimento automatico dei bordi, implementato su un sistema per elaborazione di immagini che acquisisce ed analizza il segnale video in tempo reale. La distensibilità carotidea ( $C_{dist}$ ) è stata calcolata (come il rapporto tra la differenza area sistolica-diastolica della sezione trasversa del lume carotideo e la pressione di pulsazione) e convertita in rigidità carotidea (CS) mediante la formula di Bramwell-Hill. Per quanto

riguarda i parametri di aterosclerosi, sono stati valutati spessore e caratteristiche di placca a livello della parete anteriore e posteriore di carotide comune, bulbo e carotide interna, ottenendo i seguenti score: Plaque score (somma di tutti gli spessori massimi); Plaque number (numero placche) Calcium plaque score (numero placche calcifiche); Max thickness (spessore massimo di placca).

Per valutare l'impatto clinico dei parametri di aterosclerosi e di rigidità carotidea, abbiamo confrontato tali parametri nei pazienti ricoverati per evento cerebrovascolare acuto o per altre cause. I 31 pazienti ipertesi reclutati (18 uomini e 13 donne) avevano una età media di 73 anni. Di questi, 17 (55%) erano ricoverati per un evento cerebrovascolare acuto. I rimanenti 14 (45%) erano stati ricoverati per altra patologia acuta e ovvero 8 di essi erano stati ricoverati per scompenso cardiaco congestizio, 2 pazienti per BPCO riacutizzata, 1 paziente per crisi ipertensiva, 1 paziente per pancreatite acuta, 1 paziente per embolia polmonare acuta e 1 paziente per ipertensione polmonare severa. Inoltre 10 pazienti (32%) erano fumatori, 9 pazienti (29%) ex fumatori. Infine, 15 pazienti (48.6%) erano dislipidemicici, 9 pazienti (29%) diabetici, 7 pazienti (22.6%) con IRC e 12 pazienti (37.7%) presentavano storia anamnestica di pregressi eventi cardiovascolari.

Non è stata evidenziata alcuna correlazione significativa tra i parametri di aterosclerosi, valutata sia come plaque score che Max thickness, e rigidità carotidea ( $r=-0.20$ ,  $p=0.27$  e  $r=-0.25$ ,  $p=0.15$ , rispettivamente). La presenza di aterosclerosi carotidea risultava inversamente correlata con la funzione renale stimata come eGFR (plaque score:  $r=-0.41$ ,  $p=0.02$  e Max thickness:  $r=-0.38$ ,  $p=0.03$ ). Al contrario la rigidità carotidea era correlata con la PA ( $r=0.59$ ,  $p=0.0004$ ) e col colesterolo HDL ( $r=0.45$ ,  $p=0.009$ ).

I pazienti ricoverati per ictus ischemico presentavano un colesterolo LDL più elevato (137 vs 109,  $p=0.006$ ) e una PA diastolica più elevata (82 vs 77.7,  $p=0.015$ ). Tuttavia, il Plaque score (9.66 vs 10.05,  $p=0.59$ ) e plaque number (2.41 vs 2.32,  $p=0.85$ ) erano sovrapponibili nei due gruppi. Il coefficiente di distensibilità tendeva ad essere minore nei pazienti con ictus acuto (18.7 vs 22.3,  $p=0.16$ ), e la rigidità carotidea maggiore (7.47 vs 6.97,  $p=0.25$ ), ma nessuno dei due parametri

raggiungeva la significatività statistica.

I risultati di questa tesi suggeriscono pertanto che in una coorte di pazienti ipertesi con comorbidità ricoverati per patologia acuta presso l'Ospedale Unico della Versilia, non esiste alcuna correlazione tra i parametri di aterosclerosi e di rigidità carotidea, che risultano inoltre influenzati da fattori di rischio diversi. La presente analisi inoltre suggerisce che i parametri di rigidità carotidea, ma non quelli di aterosclerosi, possano essere correlati alla presenza di eventi cerebrovascolari.

L'ampliamento della casistica potrà confermare l'eventuale significato prognostico dell'utilizzo di un'analisi automatica delle immagini ecografiche carotidee che permettano una definizione accurata e simultanea dei parametri di alterazioni morfo-funzionali.

# CAPITOLO 1

## L'ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare

L'ipertensione essenziale rappresenta oggi uno dei principali fattori di rischio per la patologia cardiovascolare<sup>1-3</sup>. Il rischio di eventi cerebro-vascolari e cardiaci è direttamente proporzionale all'aumento dei valori pressori per ogni categoria d'età, dai giovani adulti agli anziani<sup>4-5</sup>.

Le più recenti linee guida dell'ipertensione arteriosa<sup>2,3</sup> hanno sottolineato che oltre ai valori pressori altri fattori influenzano la prognosi del paziente iperteso, nel quale è fondamentale un'accurata stratificazione del rischio cardiovascolare (figura 1).

		Pressione arteriosa(mmHg)				
Altri fattori di rischio, danno d'organo o riscontro di patologia concomitante		Normale PAS 120-129 o PAD 80-84	Normale alta PAS130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS140-159 o PAD90-99	Grade 2 PAS160-179 o PAD100-109	Grade 3 PAS≥180 o PAD≥110
Nessun altro fattore di rischio aggiunto		Rischio nella media	Rischio nella media	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato
1-2 fattori di rischio		Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto molto elevato
3 o più fattori di rischio, SM, danno d'organo o diabete		Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto molto elevato
Malattia CV o renale		Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato

**FIGURA 1: Stratificazione del rischio cardiovascolare in base ai valori di pressione arteriosa, fattori di rischio concomitanti, danno d'organo e malattie associate.**

Tale stratificazione si basa su:

1) **Fattori di rischio classici** (familiarità per mortalità cardiovascolare, valori di pressione arteriosa, abitudine al fumo, glicemia, dislipidemia)

2) **Diabete mellito**, che ha un valore prognostico maggiore rispetto ai precedenti ed assieme alla presenza di **Danno d'organo sub-clinico**, ed identifica pazienti ad elevato rischio

3) **Malattie cardiovascolari o renali conclamate** quali malattie cerebro vascolari (ictus ischemico, emorragia cerebrale; attacco ischemico transitorio); Malattie cardiache (infarto del miocardio, angina, rivascolarizzazione coronarica, scompenso cardiaco); insufficienza renale; aneurisma dell'aorta e arteriopatia obliterante agli arti inferiori, che identificano pazienti a rischio molto elevato.

Le linee guida dell'ipertensione hanno introdotto oltre alla valutazione del rischio cardiovascolare stimato da modelli quali il Framingham score<sup>6</sup>, la valutazione del danno d'organo associato all'ipertensione, per il quale è stato dimostrato un valore prognostico predittivo per l'insorgenza di futuri eventi cardiovascolari come il lieve incremento della creatinina o riduzione del filtrato glomerulare, la microalbuminuria e l'evidenza elettrocardiografiche ed ecografica di IVS. In considerazione dell'importanza della determinazione del danno d'organo sub-clinico nella determinazione del rischio cardiovascolare totale del paziente iperteso, una specifica sezione dettagliata dedicata al danno d'organo subclinico è stata introdotta nelle ultime stesure delle linee guida<sup>2,3</sup>. Un particolare interesse è stato confermato per alcuni marcatori vascolari come il ispessimento medio-intimale o la presenza di placche ateroma sicche carotidee; la riduzione dell'indice caviglia braccio; inoltre è stato inserito un nuovo parametro di alterazione morfo-funzionale come la rigidità arteriosa (aumentata pulse wave velocity carotido-femorale) (Figura 2).

- Evidenza elettrocardiografica (Sokolow-Lyon  $> 38$  mm; Cornell  $> 2440$  mm\*ms)  
o ecocardiografica di IVS (IMVS M  $\geq 125$  g/m<sup>2</sup>, F  $\geq 110$  g/m<sup>2</sup>)
- Ispessimento della parete carotidea (IM  $> 0.9$  mm) o placche ateromasiche
- Velocità dell'onda di polso carotidea - femorale  $>12$  m/sec
- Indice pressorio arti inferiori/arti superiori  $< 0.9$
- Lieve incremento della creatinina plasmatica: M: 1.3-1.5 mg/dl; F:1.2-1.4 mg/dl
- Riduzione del filtrato glomerulare <sup>†</sup> ( $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>)  
o della creatinina-clearance <sup>°</sup> ( $< 60$  ml/min)
- Microalbuminuria (30-300 mg/24ore)  
o rapporto albumina-creatinina (M  $\geq 22$  o F  $\geq 31$  mg/g)

**FIGURA 2: Danno d'organo secondo le linee guida dell'ipertensione arteriosa.**

# CAPITOLO 2

## **Ispessimento medio-intimale e placca carotidea**

### **Cenni di fisiopatologia**

L'aterosclerosi può essere definita una malattia infiammatoria <sup>7</sup> e rappresenta la maggior causa di morbilità e mortalità nei paesi occidentali. Essa è un processo focalizzato non solo nello spazio (parete arteriosa), ma anche nel tempo, essendo l'aterogenesi un processo che si forma in molti decenni e in modo discontinuo, non lineare con periodi di crescita significativa della placca e periodi di quiescenza. Nella genesi della placca particolare importanza assumono come *primum movens* le lipoproteine a bassa densità ed in particolare le LDL piccole e dense, (specie se ossidate) che si accumulano a livello dell'intima delle arterie danneggiate (da vari fattori quali l'ipertensione, fumo di sigaretta, elevati livelli di colesterolo o di glucosio) che pertanto diventa permeabile alle lipoproteine che migrando nell'endotelio si associano a costituenti della matrice extracellulare ed in particolare a proteoglicani. Il sequestro delle lipoproteine all'interno dell'intima le separa da alcuni antiossidanti plasmatici e favorisce modificazioni ossidative delle stesse. Queste lipoproteine modificate possono scatenare una risposta infiammatoria locale, responsabile negli stadi successivi, della formazione della lesione. Ciò si traduce pertanto in un migrazione leucocitaria e adesione degli stessi all'interno della parete arteriosa, facilitato anche dall'aumentata permeabilità endoteliale e dopo aver attraversato lo strato endoteliale, linfociti e monociti si insediano nella tonaca intima. Le forze di taglio determinato dal flusso turbolento, come quello che si determina a livello delle ramificazioni arteriose, favorisce l'adesione dei leucociti e la formazione della placca aterosclerotica. Una volta insediatesi nella tonaca intima, i fagociti mononucleati si differenziano in macrofagi e successivamente in cellule "schiumose" ricche di lipidi che si aggregano a formare le strie lipidiche, la lesione più precoce riconoscibile dell'aterosclerosi e che sono talvolta evidenziabili già in età infantile e possono aumentare di dimensioni o rimanere tali per anni.

Durante l'espansione della lesione intimale alcune cellule schiumose muoiono verosimilmente per apoptosi (morte programmata). La morte dei fagociti mononucleati ha come conseguenza la formazione di un nucleo o "core" necrotico ricco di lipidi all'interno della lesione. In questo stadio la placca è debole e suscettibile di rottura (placca vulnerabile); le cellule infiammatorie si concentrano tra il nucleo lipidico e l'endotelio. Pertanto in base alle caratteristiche la placca può essere distinta in placca stabile, a basso rischio di rottura e placca instabile e ad alto rischio di rottura come la placca non calcificata e la "placca soft".

### **Valutazione dell'aterosclerosi carotidea**

Lo studio dei vasi cerebro-afferenti nella pratica clinica è eseguito mediante dispositivi di Ecografia –color doppler che offrono una valutazione morfologica ed emodinamica, una ottima sensibilità e specificità, è una metodica non invasiva e a basso costo, eseguibile a letto del paziente, sicura senza radiazioni, mentre tra gli svantaggi bisogna ricordare che è sicuramente una procedura operatore-dipendente, richiede una formazione e una esperienza adeguata e presenta una certa difficoltà ad esplorare le arterie più distali (ovvero la parte più distale delle arterie carotidi interne ed esterne) ed il circolo arterioso intracranico.

Con la metodica ecografica color doppler dei vasi cerebro afferenti vengono pertanto esplorate la carotide comune, la biforcazione, la carotide interna ed esterna, la succlavia e le arterie vertebrali.

Possiamo acquisire immagini morfologiche in modalità B-mode dei tronchi sovra-aortici visualizzando il vaso attraverso la scala dei grigi e in particolare possiamo eseguire, visualizzare e studiare gli strati più importanti della parete vasale ed in particolare l'intima e la media, l'eventuale presenza di placca, e/o trombo all'interno del vaso.

Le funzioni dell'ecografia color-doppler dei TSA sono rappresentate da:

- misurare l'ispessimento intima-media, segno di danno d'organo correlato con i comuni fattori di rischio e gli eventi cardiovascolari (vedi capitoli precedenti)
- evidenziare la presenza di placche carotidee determinanti stenosi emodinamiche o



dall'aspetto instabile, per eventualmente indirizzare il paziente al chirurgo vascolare

- Follow-up delle lesioni

Lo spessore medio-intimale carotideo (C-IMT) è solitamente misurato a livello dell'arteria carotide comune, viene studiata la "parete lontana" mediante un approccio circonferenziale e longitudinale. E' possibile valutare l'IMT in 3 segmenti carotidei standardizzati della parete lontana in regione libera da placche studiando il segmento distale della carotide comune, la biforcazione carotidea e il tratto prossimale della carotide interna <sup>8</sup>

#### **Tecnica di misurazione:**

- 1) Le misure devono essere effettuate mediante sonda lineare ad alta risoluzione con trasduttore ad almeno 7 MHz;
- 2) paziente in decubito supino, testa ruotata in senso controlaterale;
- 3) Si parte dalla base del collo a livello della clavicola procedendo in direzione craniale verso il bulbo carotideo e visualizzare man mano la carotide comune (CC), biforcazione (BIF), carotide interna (CI), carotide esterna (CE)
- 4) Sezione longitudinale, preferibilmente sulla parete lontana (Far wall)
- 5) Misurazione del diametro vasale

Gli studi di coorte nella popolazione hanno stabilito che le persone con stenosi carotidea sono a rischio maggiore di un successivo ictus, infarto miocardico e morte. Il rischio di ictus è massimo per le persone con sintomi neurologici quali l'attacco ischemico transitorio, ma risulta aumentato anche nelle persone con lesioni asintomatiche. La prevalenza di una stenosi emodinamicamente significativa varia in funzione dell'età e di altri fattori di rischio. Studi di popolazione hanno calcolato che lo 0,5% delle persone nella quinta decade di età e circa il 10% dei soggetti con più di 80 anni abbiano stenosi carotidee maggiori del 50%.

Anche la presenza di placca carotidea si associa ad un aumentato rischio di eventi cerebro e cardiovascolari. Ad esempio è stato dimostrato in una popolazione anziana (uomini) che il numero di

placche è un forte predittore indipendente di mortalità cardiovascolare per qualsiasi causa <sup>9</sup>.

Nello studio MESA<sup>10</sup>, uno studio prospettico condotto su 6562 individui seguiti in un periodo di follow-up di 8 anni, sono state valutate 6 definizioni diverse pubblicate di placca:

- soggettivamente definito come presente;
- causando un restringimento relativo del lume > del 25%;
- misurata come valore continuo dell'IMT della carotide interna (ICA);
- Combinando un giudizio soggettivo dell'operatore definendo la placca come presente o meno e spessore IMT > 1,5 mm a livello della parete lontana della CC e dell'ICA;
- Misurata come massimo IMT > 1,5 mm a livello dell'ICA
- Calcolato come media del massimo IMT dell'ICA

Utilizzando tali misurazioni la presenza di placche variava dal 13,2 al 43,5% a seconda della definizione di misura di placca utilizzata. Fermo restando che tutti i fattori di rischio di Framingham dopo 8 anni di follow-up erano significativamente predittori di eventi cardiovascolari e coronarici, il risultato (che poi era lo scopo principale dello studio) di aggiungere ai fattori di rischio di Framingham ciascuna delle definizioni di misurazioni di placca per affinare e migliorare la sensibilità nel predire incidenza di MCV, ha dimostrato che in realtà tutti i parametri di placca erano significativamente associati con l'incidenza di malattie cardiovascolari nelle analisi multivariate e aggiustate, con l'associazione più forte visto per la definizione di placca che causa restringimento > del 25% del lume, mentre il più debole era data dalla misurazione della media del massimo IMT dell'ICA. Mentre il risultato di aggiungere ciascuna delle misurazioni di placca ai fattori di rischio di Framingham per le malattie cardiovascolari è stato che tutti i parametri di misurazione di placca erano significativamente associati all'incidenza di coronaropatia nelle analisi multivariate e aggiustate con Hazard ratio che variava dall'1,27 all'1,80, con associazione più forte che è stato visto per la misura che prevedeva un IMT > 1,5 mm; mentre la misura per il massimo IMT dell'ICA

era il peggiore non raggiungendo una significatività statistica. Infine il risultato di aggiungere ciascun criterio di misurazione di placca al modello proporzionale di Cox per Ictus, ha evidenziato che solo la misurazione di placca intesa come restringimento >25% del lume era significativamente associato. Un dato molto importante che risalta in questo studio è che la prevalenza di placca variava dal 13% a oltre il 43% della popolazione studiata, a secondo della “definizione di placca” utilizzata.

Questo studio dimostra pertanto non solo l'importanza dello studio della placca ATS nella stratificazione del rischio cardiovascolare totale, ma anche quanto sia importante definire dei criteri uniformi e univoci nello stabilire la definizione di placca aterosclerotica.

Le linee guida dell'ipertensione <sup>2,3</sup> hanno criteri più restrittivi:

- Valore IMT normale < 0,9 mm
- ispessimento medio-intimale 0,9 mm-1,2 mm
- Placca se IMT>1.3 mm (biforcazione) o > 1,5 mm (carotide interna)

### **Ispessimento medio-intimale carotideo**

L'ispessimento medio-intimale carotideo (CIMT) è considerato un marcatore di aterosclerosi precoce che può essere facilmente valutato mediante la misurazione su immagini ultrasonografiche B-Mode in maniera sicura, poco costosa, precisa e riproducibile<sup>8,9</sup>. In realtà, le scansioni ultrasonografiche limitate all'arteria carotide comune (un sito infrequentemente interessato da aterosclerosi) permettono la misura dell'ipertrofia vascolare, mentre la valutazione dell'aterosclerosi necessita l'esame della biforcazione e/o della carotide interna dove le placche sono più frequentemente localizzate.

Esiste una stretta relazione fra CIMT e i principali fattori di rischio cardiovascolare sia nei pazienti a rischio cardiovascolare sia nella popolazione generale, sebbene, l'ipertensione sembra avere il peso maggiore sulla C-IMT <sup>8, 11-12</sup>, verosimilmente attraverso l'ipertrofia mediale, che è un processo

specificatamente correlato a questa patologia <sup>13</sup>.

Numerose evidenze hanno dimostrato che il CIMT è associato ad alterazioni cardiovascolari o a danno d'organo, come la microalbuminuria <sup>14</sup> e l'ipertrofia ventricolare sinistra <sup>15</sup>. L'aumento del CIMT è stato associato con la presenza di lesioni cerebrali della materia bianca <sup>16</sup>.

Numerosi studi prospettici di prevenzione primaria hanno dimostrato un valore predittivo dell'IMT verso le complicanze cliniche cardiovascolari, come l'infarto del miocardio e l'ictus <sup>17-21</sup>.

Nonostante ciò, numerose evidenze dimostrano che l'aumento del CIMT conferisce un aumentato rischio per futuri eventi coronarici e per l'ictus ischemico e quindi è stato utilizzato in numerosi studi clinici randomizzati e controllati, come end-point surrogato per morbilità e mortalità cardiovascolare<sup>8</sup>.

## CAPITOLO 3

### **Rigidità arteriosa**

#### ***Cenni di fisiopatologia***

L'irrigidimento della parete arteriosa è un evento rilevante da considerare in ambito cardiovascolare per svariati motivi. La rigidità arteriosa rappresenta un punto centrale nel processo patogenetico dell'ipertensione sistolica isolata<sup>11</sup>, condizione che è tipicamente appannaggio della popolazione adulta anziana e che si associa a un considerevole eccesso di morbidità e mortalità<sup>12</sup>. L'irrigidimento delle arterie di grosso calibro compromette la loro capacità di adattarsi al volume di sangue espulso dal ventricolo sinistro durante la fase di eiezione sistolica. Inoltre, promuove lo sviluppo di un'eccessiva pressione di pulsazione a carico del microcircolo di organi target quali reni e encefalo<sup>24</sup>. Non solo l'invecchiamento, ma anche molti fattori di rischio cardiovascolare e altri processi biologici possono causare un aumento della rigidità arteriosa: l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'obesità, il fumo di sigaretta, l'ipercolesterolemia, le nefropatie e patologie caratterizzate da uno stato d'infiammazione sistemica cronica<sup>25</sup>.

Nel lungo periodo, un eccesso di pulsatilità causa lo stiramento e la rottura delle lamelle elastiche all'interno della parete vascolare e lo stress meccanico che vi grava contribuisce a generare cambiamenti strutturali e irrigidimento. La misurazione della rigidità arteriosa può dunque fornire informazioni non solo sui processi patologici presenti in un determinato paziente o gruppo di pazienti, ma anche informazioni circa la storia d'esposizione cumulativa ai vari fattori di rischio.

#### **Rigidità arteriosa: tecniche di misurazione**

La rigidità arteriosa può essere stimata a livello sistemico, regionale e locale (tabella 1). Diversamente dalla rigidità arteriosa sistemica, che può essere calcolata indirettamente tramite modelli matematici della circolazione, la rigidità arteriosa locale e regionale sono misurabili in maniera diretta e non invasiva in diversi siti dell'albero arterioso. Il principale vantaggio

nell'utilizzare queste ultime è quello di ottenere delle misurazioni dirette di parametri fortemente associati alla rigidità arteriosa.

	Strumento	Metodi
Rigidità Regionale	Complior® Sphygmocor® Pulsepen® Vicorder® WallTrack® Artlab® Sistemi US	Trasduttore meccanico Tonometro Tonometro Tonometro/Oscillometro Echotracking Echotracking Ecodoppler
Rigidità locale	WallTrack® NIUS® Artlab® Sistemi US vari Sistemi MRI Carotid studio	Echotracking Echotracking Echotracking Echotracking Cine-MRI Echo tracking
Rigidità sistemica	Metodo dell'area HDI PW CR-2000 SV/PP	Decadimento diastolico Windkessel modificato V di eiezione e Pulse pressure
SV/PP = volume di eiezione/pressione di pulsazione.		

**Tabella 1 – Strumenti e metodi utilizzati per determinare la rigidità arteriosa**

La determinazione locale della rigidità arteriosa permette di ricavare i coefficienti di *compliance* (CC) e di *distensibilità* (DC) ed è di solito ottenuta attraverso la misurazione delle variazioni del diametro o dell'area di sezione trasversa dell'arteria, determinate dalla pressione di pulsazione locale. Generalmente la misurazione della rigidità locale è condotta a livello dell'arteria carotide comune, vaso superficiale di grosso calibro e facilmente accessibile; questa valutazione è considerata particolarmente precisa, poiché stima in maniera diretta la rigidità parietale, misurando il diametro vascolare e le sue variazioni durante il ciclo cardiaco (variazione sistolica del diametro o distensione)<sup>25</sup>. Al contrario, la misurazione della rigidità regionale tramite come velocità dell'onda di polso carotido-femorale (cfPWV) non è una misura diretta, in quanto basata sull'accettazione del modello propagativo del sistema arterioso.

Tutti i sistemi ultrasonografici classici, bidimensionali, possono essere impiegati per misurare il

diametro carotideo in diastole e durante l'eiezione sistolica. Alcuni ricercatori hanno adoperato la MRI per valutare la rigidità di arterie situate in profondità, come l'aorta. Ad ogni modo, la maggior parte degli studi farmacologici e fisiopatologici condotti finora ha adoperato sistemi echo-tracking. La valutazione della rigidità arteriosa locale richiede un maggior grado di esperienza tecnica e più tempo rispetto alla misurazione della cfPWV. Tuttavia, attualmente, rappresenta l'unico mezzo per determinare in maniera non invasiva le proprietà elastiche della parete arteriosa (attraverso la determinazione del modulo di Young), la relazione tra IMT e proprietà elastiche e l'influenza del tipo di rimodellamento sulla distensibilità arteriosa.

Ad oggi, sono disponibili due diversi approcci per determinare localmente le variazioni di diametro di un'arteria: un dispositivo basato sulla processazione di immagini ultrasonografiche B-mode e un sistema *echo-tracking* basato su radiofrequenze (RF) <sup>29-30</sup>. Gli strumenti che processano i dati RF sono accurati, essendo basati su segnali dotati di una risoluzione spaziale elevata. Questi dispositivi sono stati sviluppati per misurare il diametro vascolare telediastolico e le variazioni di volume del vaso con alta precisione. I primi due dispositivi ad essere introdotti sono stati il *WallTrack System* e il *NIUS02*, il più utilizzato al momento è l'*ArtLab*® (Esaote BV, Maastricht, Olanda), sistema che include l'utilizzo di una sonda multiarray 128-RF. Le misurazioni sono generalmente effettuate lungo un segmento arterioso di 4 cm in tempo reale. Ogni interfaccia è determinata con un proprio algoritmo, ottenendo un'elevata dinamicità del segnale RF nel definire le interfacce (intima-lume e media-avventizia) e nel seguirle lungo il ciclo cardiaco. Utilizzando l'acquisizione bidimensionale, il sistema determina i parametri arteriosi con una precisione e riproducibilità molto elevate. I valori di diametro e di IMT, sono ottenuti con una risoluzione spaziale di 21  $\mu\text{m}$ ; la modalità di acquisizione del movimento della parete arteriosa misura la variazione di diametro ( $\Delta D$ ) con una risoluzione spaziale di 1.7  $\mu\text{m}$ .

Quando si adottano sistemi basati sul B-mode devono essere fatte alcune considerazioni, dal momento che l'accuratezza di questi dispositivi dipende da molti aspetti (tra cui la qualità delle

immagini ottenute) e può essere influenzata dalle impostazioni del sistema.

I dispositivi RF sono considerati più accurati dei sistemi B-mode, che presentano risoluzione spaziale determinata dall'analisi dei pixel. Per questa ragione, la precisione dei sistemi B-mode è spesso considerata intorno a 150  $\mu\text{m}$  (cioè la dimensione del pixel), chiaramente non sufficiente a determinare le variazioni di diametro sistoliche. Tuttavia, sono disponibili mezzi B-mode fondati su algoritmi con precisione sub-pixel (es. *Carotid Studio*; Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Pisa, Italia), in grado di valutare cambiamenti in diametro inferiori a 15  $\mu\text{m}$  e pertanto adatti alla valutazione della rigidità arteriosa locale. In un recente lavoro<sup>31</sup> le tecniche basate su RF e sul B-mode, testate all'interno della stessa popolazione, hanno mostrato risultati comparabili e una buona concordanza. Non sembra dunque necessario l'utilizzo dei metodi RF ad alta risoluzione nelle valutazioni cliniche standard. Per adesso in letteratura vi è un numero ridotto di studi incentrati sui parametri di elasticità carotidea e rischio cardiovascolare; potrebbe perciò essere importante lo sviluppo di sistemi di valutazione del diametro e della distensibilità carotidei semplici d'uso e relativamente poco costosi, dunque accessibili. Riepilogando, i dispositivi echo-tracking basati sulle RF sono considerati la tecnica di riferimento, da cui si ricavano le condizioni ottimali per la misurazione simultanea della rigidità arteriosa locale e del C-IMT, per via della loro elevata accuratezza, ma non sono facilmente disponibili nelle apparecchiature ecografiche standard. Comunque, tecniche B-mode robuste, riproducibili e validate, che sono applicabili a qualsiasi apparecchiatura ecografica ad alta risoluzione), possono essere considerate a tutti gli effetti una valida alternativa.

La determinazione dei parametri di rigidità carotidea, riassunti in **Tabella 2**, richiede la misura della pressione arteriosa, che dovrebbe essere quella locale. Essa può essere ottenuta tramite l'analisi delle forme d'onda ricavate dalle variazioni sisto-diastoliche di diametro, oppure tramite tonometria ad appianazione a livello radiale e funzione di trasferimento validata, oppure attraverso tonometria a livello carotideo e calibrazione mediante pressione brachiale.



Parametro	Definizione
Distension ( $\Delta D$ )	Variazione del diametro durante la sistole, $\Delta D = D_s - D_d$ $D_s = \text{diametro sistolico}$ , $D_d = \text{diametro diastolico}$
Variazione dell'area luminale ( $\Delta A$ )	Variazione dell'area luminale durante la sistole, $\Delta A = 2\pi (D_s - D_d)/4$
Coefficiente di compliance carotidea (CC)	$CC = \Delta A / \Delta P$ $\Delta P = \text{pressione di pulsazione locale}$
Coefficiente di distensibilità carotidea (DC)	Cambiamento relativo dell'area trasversale durante la sistole per una data variazione pressoria, $DC = \Delta A / (A_1 \times \Delta P)$ Con $A_1 = \text{area diastolica}$
Rigidità carotidea (Carotid Stiffness, CS)	$CS = (DC) \cdot 1/2\rho$ $\rho = \text{densità ematica}$
Modulo elastico incrementale di Young	$[3 \times (1 + A/WCSA)] / DC$ $WCSA = \text{area della sezione trasversale parietale}$

**Tabella 2 – Parametri di rigidità carotidea**

Per il calcolo di questi parametri, si assume che la sezione trasversale dell'arteria sia circolare. Le proprietà elastiche dell'arteria, in quanto struttura cava, sono valutate a partire dalle variazioni sistoliche e diastoliche dell'area della sezione trasversale del vaso e dalla PP locale<sup>61</sup>. Le proprietà elastiche del materiale che costituisce la parete arteriosa possono essere stimate mediante il modulo incrementale di Young, che tiene in considerazione lo spessore della parete arteriosa. Lo spessore dell'IMT è considerato come un surrogato dello spessore della parete arteriosa.

## **Rigidità carotidea ed eventi cardiovascolari**

Nel corso degli anni, è stato dimostrato che la rigidità arteriosa è un fattore predittivo di mortalità e morbilità cardiovascolare<sup>23</sup>; si crede inoltre che possa essere cruciale proprio nello sviluppo delle malattie cardiovascolari. Tale valore predittivo è maggiormente documentato per quanto riguarda i valori di cfPWV<sup>23</sup>, ma è presente anche per gli indici di rigidità locale carotidea<sup>32</sup>. Attualmente, queste misurazioni sono ampiamente sfruttate in studi clinici d'intervento, per stabilire l'effetto di terapie farmacologiche e non sul rischio cardiovascolare<sup>33</sup>.

Lo studio di Blacher *et al.* è stato il primo ad analizzare la relazione tra rigidità carotidea ed eventi in una coorte di 79 pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti ad emodialisi, con età media di  $58 \pm 15$  anni<sup>32</sup>. La durata del follow-up è stata di  $25 \pm 7$  mesi, durante i quali si sono verificati 10 eventi fatali cardiovascolari e 8 non cardiovascolari. Lo studio dimostra che, nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'aumentata rigidità carotidea è un fattore predittivo indipendente di mortalità cardiovascolare e generale indipendentemente da altri fattori. Anche a seguito di trapianto renale, la distensibilità dell'arteria carotide comune ha dimostrato di predire in maniera indipendente lo sviluppo di malattie cardiovascolari, confermando l'importanza delle nefropatie croniche nell'influenzare la meccanica della parete carotidea<sup>34</sup>. Nell'ambito dello SMART study (Second Manifestations of ARTERial disease), è stato esaminato in maniera prospettica un gruppo di 2183 pazienti con vasculopatia cerebrale, aortica, coronarica o periferica, seguiti per una media di 2.8 anni, per stabilire se la rigidità arteriosa carotidea fosse legata all'insorgenza di eventi e alla mortalità cardiovascolare<sup>35</sup>. I risultati dello studio hanno mostrato che, negli stessi pazienti e in analisi non corrette per età, un aumento della rigidità carotidea è associato a un maggior rischio di eventi e di mortalità cardiovascolare. Questa relazione tuttavia scompare effettuando la correzione per età. Di conseguenza, nell'intera popolazione, la rigidità carotidea non è risultata un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di eventi vascolari. Tuttavia, un'importante limitazione in questo studio è stata l'utilizzo della pressione arteriosa brachiale, invece di quella locale, per il calcolo dei parametri di rigidità carotidea. Ciò potrebbe avere sottostimato la relazione tra rigidità locale ed eventi cardiovascolari.

Nel Three-City study, sono state studiate le caratteristiche meccaniche della parete carotidea in 3337 soggetti anziani (età media  $73.2 \pm 4.7$ ), seguiti per una media di 43.8 mesi<sup>36</sup>. In questo studio, i pazienti che in basale presentavano una distension ( $\Delta D$ ) più elevata, hanno avuto un maggior rischio di eventi coronarici, rispetto a quelli con  $\Delta D$  più bassa. Questa relazione è apparsa indipendente da età, sesso, pressione di pulsazione (PP) brachiale e carotidea, frequenza cardiaca, trattamenti antipertensivi, C-IMT, placche carotidee e altri fattori di rischio cardiovascolare

maggiori. Nello studio la PP carotidea è apparsa strettamente correlata ad eventi coronarici. Tuttavia l'associazione osservata tra  $\Delta D$  carotidea ed eventi coronarici è risultata indipendente da PP carotidea, suggerendo che la distensione della parete arteriosa non sia stata totalmente dovuta allo stress. In questo studio però non si è trovata alcuna associazione tra eventi coronarici e distensibilità; inoltre, l'associazione tra eventi coronarici e  $\Delta D$ , compliance carotidea, si è mostrata indipendente dalla presenza di aterosclerosi. Infine, in alcuni studi la rigidità carotidea è risultata predittore dell'insorgenza di ictus ischemico<sup>37,38</sup>, nonostante altri non abbiano trovato la stessa relazione<sup>39</sup>. Sebbene l'elevata variabilità tra le tecniche di misurazione usate per esaminare la rigidità carotidea e la pressione arteriosa sia stata la principale responsabile della conflittualità dei vari dati, non sorprende la stretta relazione causa-effetto con eventi cerebrovascolari, piuttosto che cardiovascolari. Questa è stata confermata da un'analisi recente, condotta su 10407 individui dell'ARIC Study, seguiti per 13.8 anni. Lo studio mostra che, dopo un aggiustamento per i fattori di rischio cardiovascolari, le misurazioni ultrasonografiche della rigidità arteriosa carotidea sono associate ad un'aumentata incidenza di ictus ischemico, ma non di eventi coronarici, benché i due eventi condividano fattori di rischio simili<sup>40</sup>.

Il valore predittivo della rigidità locale carotidea, resta dunque da stabilire in futuri studi clinici prospettici. Infine, è necessario precisare che al momento non sono stati pubblicati valori di riferimento per i parametri di rigidità carotidea.

# CAPITOLO 4

## **Scopo della tesi**

I parametri di aterosclerosi e studio della placca carotidea, come pure i parametri di rigidità carotidea si sono dimostrati dei predittori indipendenti di sviluppo di eventi cardiovascolari. Tuttavia la loro correlazione è ancora poco studiata.

Scopo del lavoro è studiare il rapporto tra parametri di aterosclerosi e di arteriosclerosi carotidea e precisamente valutare il rapporto tra rigidità carotidea e presenza di placca aterosclerotica in un gruppo di pazienti ipertesi con comorbidità ricoverati per patologia acuta presso l'Ospedale Unico della Versilia.

Per valutare l'impatto clinico dei parametri di aterosclerosi e di rigidità carotidea, abbiamo confrontato tali parametri nei pazienti ricoverati per evento cerebrovascolare acuto o per altre cause.

# CAPITOLO 5

## Metodi

### Selezione e caratteristiche dei pazienti

1. I criteri di inclusione sono stati:

- età superiore ai 18 anni;
- paziente in grado di collaborare ;
- diagnosi di ipertensione arteriosa secondo le Linee Guida per il Management dell'Ipertensione arteriosa<sup>3</sup>;

2. I criteri di esclusione sono stati:

- ipertensione arteriosa secondaria nota;
- paziente incapace di collaborare (agitazione psico-motoria o stato oppositivo)
- paziente non ricoverato in Medicina o per patologia acuta

Ciascun paziente ha eseguito un'anamnesi e una serie di esami utili per la stratificazione del rischio cardiovascolare secondo le Linee Guida<sup>3</sup>. Tali esami comprendono: elettrocardiogramma, ecodoppler cardiaco e dei vasi cerebro-afferenti, esami emato-chimici di routine (creatinina, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, glicemia).

Nella valutazione anamnestica dei pazienti sono stati considerati:

- età;
- sesso;
- fumo di sigaretta in atto o pregresso;
- peso, altezza, BMI,

- anamnesi di ipertensione arteriosa;
- presenza di diabete mellito e/o ipercolesterolemia;
- pregressi eventi cardiovascolari (cardiopatía ischemica acuta, interventi di rivascolarizzazione coronarica, attacco ischemico transitorio, ictus);
- terapia farmacologica completa in atto

### **Misurazione della pressione arteriosa clinica**

Tutte le misurazioni sono state condotte con pazienti in posizione supina, in una stanza tranquilla, a una temperatura di 24 °C. La pressione arteriosa è stata misurata, dopo 10 minuti di riposo, per tre volte a intervalli di tre minuti con un dispositivo manuale, al braccio dominante. La pressione brachiale è stata calcolata come valor medio delle ultime due misurazioni.

### **Misurazione dell' IMT, dei parametri di aterosclerosi e di rigidità carotidea**

Le immagini della sezione longitudinale della carotide comune destra e sinistra sono state acquisite da un singolo operatore esperto, tramite l'impiego di un apparecchio ecografico in dotazione alla Azienda Versilia, GE LOGICQ P6 PRO, adeguatamente settato nella regolazione della scala di grigi del B-mode, nel range dinamico (DR), per il guadagno settoriale e la distanza dalla sonda. Il paziente in decubito supino, con la testa ruotata in senso controlaterale, veniva studiato con sonda ecografica di tipo lineare ad alta risoluzione con trasduttore 7 MHz partendo dalla base del collo a livello della clavicola procedendo in direzione craniale verso il bulbo carotideo e visualizzare man mano la carotide comune (CC), biforcazione (BIF), carotide interna (CI), carotide esterna (CE)

Sono state acquisite sequenze di immagini in proiezione lungitudinale della durata di 10 secondi ciascuna, sia a livello della carotide destra che sinistra. La carotide comune è stata acquisita in

laterale e in posteriore ed eseguita analisi PW per acquisizione della velocimetria. Il Bulbo è stato studiato in proiezione laterale B-Mode. La carotide interna è stata acquisita nel suo tratto prossimale in sezione laterale e valutata la velocimetria in PW.

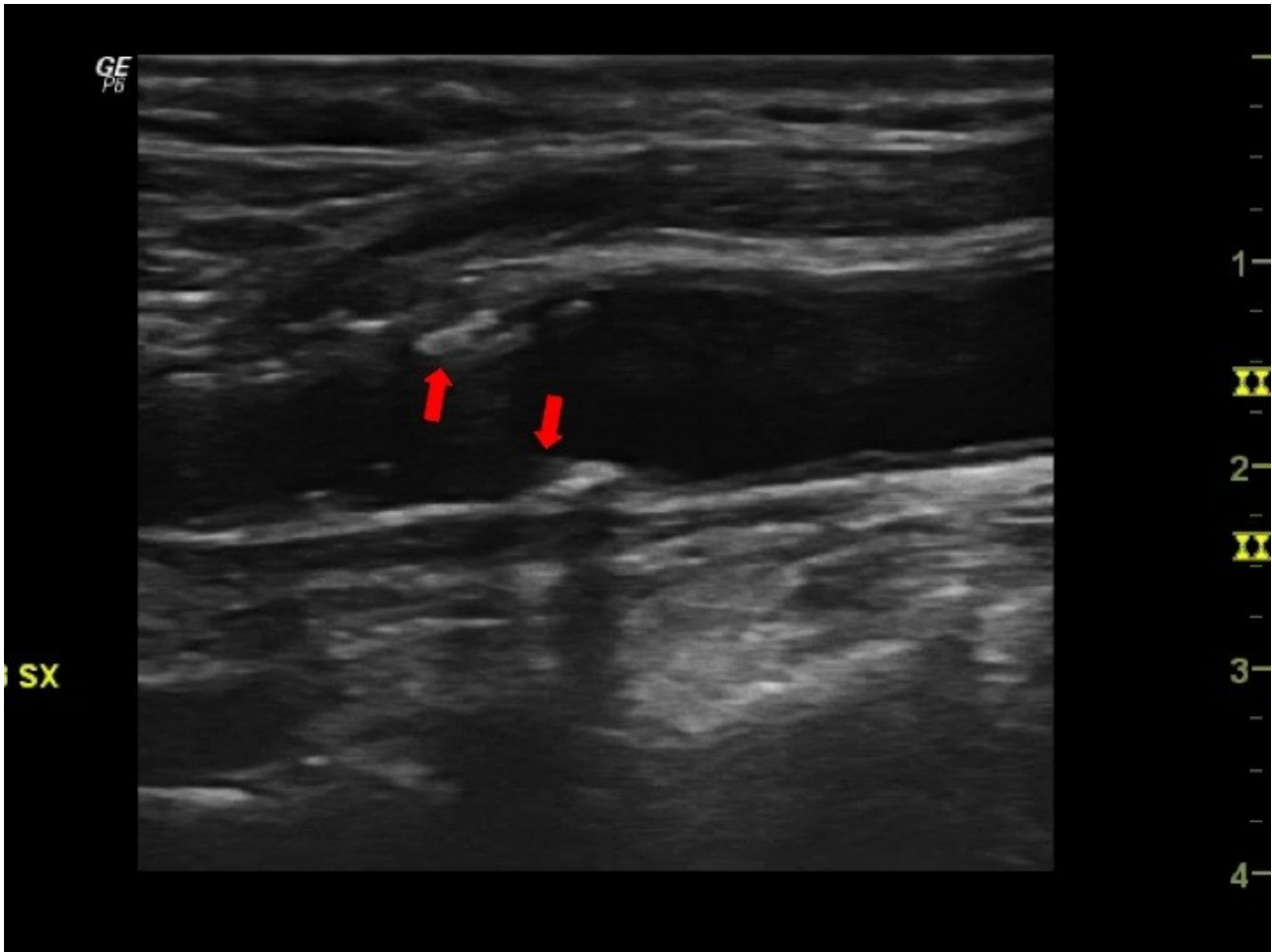
Durante l'analisi delle immagini ecografiche, l'operatore ha identificato la regione d'interesse per l'identificazione dello spessore dell'interfaccia intima-lume/media-avventizia al fine di stimare l'IMT; le immagini sono state elaborate mediante un sistema di misurazione automatica-computerizzata (Carotid Studio, Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Pisa, Italia)<sup>31,41</sup>, che consente la contemporanea valutazione dello spessore medio-intimale carotideo e della rigidità carotidea (figura 3).



**FIGURA 3: Interfaccia grafica del sistema automatico utilizzato per la valutazione istantanea del diametro (in alto a sinistra) e dello spessore medio-intimale carotideo (in basso a sinistra).**

Per quanto riguarda i parametri di





**FIGURA 4: Esempio di placca a livello del bulbo carotideo: le frecce in rosso indicano presenza di placca sia sul bordo inferiore che su quello superiore.**

aterosclerosi (figura 4), sono stati valutati spessore e caratteristiche di placca a livello della parete anteriore e posteriore di carotide comune, bulbo e carotide interna, ottenendo i seguenti score:

- **Plaque score** (somma di tutti gli spessori massimi);
- **Plaque number** (numero placche)
- **Calcium plaque score** (numero placche calcifiche);
- **Max thickness** (spessore massimo di placca)

Per quanto riguarda i parametri di geometria e rigidità arteriosa, mediante il sistema automatico di analisi delle immagini sono stati analizzati filmati della durata di 10 secondi relativi alla carotide comune destra e sinistra. Le variazioni sisto-diastoliche di diametro dell'arteria carotide comune

sono state stimate con un sistema automatico ed è stata fatta la misurazione simultanea dell'IMT sulla stessa sequenza di immagini B-mode. In questo modo sono stati ottenuti i seguenti parametri:

Sono stati calcolati i seguenti parametri di rigidità carotidea: distension ( $\Delta D$ ), compliance (CC), distensibilità (DC) e rigidità (CS), secondo le formule precedentemente illustrate in **Tabella 2**.

## **Analisi statistica**

I risultati sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard. Le differenze tra le medie delle variabili continue considerate tra V0 e V1 sono state paragonate mediante t-test per dati appaiati, mentre le variabili discrete sono state analizzate mediante  $\chi^2$ . Le differenze sono state considerate statisticamente significative con  $p < 0.05$ . Per valutare le associazioni tra le variabili è stata utilizzata l'analisi di regressione lineare univariata e multivariata. Per tutte le procedure statistiche è stato utilizzato il programma NCSS 2008.

# CAPITOLO 6

## Risultati

Sono stati reclutati 31 pazienti ipertesi di età media  $72.9 \pm 9.5$  anni; Tale popolazione era ripartita in 18 uomini (58%) e 13 donne (42%). Di questi, 17 (55%) erano ricoverati per un evento cerebrovascolare acuto. I rimanenti 14 (45%) erano stati ricoverati per altra patologia acuta e ovvero 8 di essi erano stati ricoverati per scompenso cardiaco congestizio, 2 pazienti per BPCO riacutizzata, 1 paziente per crisi ipertensiva, 1 paziente per pancreatite acuta, 1 paziente per embolia polmonare acuta e 1 paziente per ipertensione polmonare severa. Inoltre 10 pazienti (32%) erano fumatori, 9 pazienti (29%) ex fumatori

Dal punto di vista delle comorbidità (tabella 3) da segnalare che 15 pazienti (48.6%) erano dislipidemici, 9 pazienti (29%) diabetici, 7 pazienti (22.6%) con IRC e 12 pazienti (37.7%) presentavano storia anamnestica di pregressi eventi cardiovascolari.

**Tabella 3. Comorbidità**

Parametri	Popolazione totale	No ictus	Ictus	P
Età (anni)	72.9±9.5	73.0	72.8	0.93
Uomini (n, %)	18 (58%)	10 (71%)	8 (47%)	0.17
Donne (n,%)	13 (42%)	4 (28,6%)	9 (71,4)	0.05
Fumatori ( n,%)	10 (32,3%)	6 (42,9%)	4 (23,5%)	0.20
Non fumatori (n,%)	12 (38,7%)	4 (28.6%)	8 (47.1%)	
Ex fumatori (n,%)	9 (29%)	4 (28.6%)	5 (29,4%)	
Dislipidemici (n,%)	15 (48,6%)	8 (57.1),%)	7 (41.2)%	0,21
Non dislipidemia (n,%)	16 (51,6%)	6 (42.9%)	10 (52,8%)	
Diabetici (n,%)	9 (29%)	5 (35.7)	4 (23.6%)	0.29
Non diabetici (n,%)	22 (71%)	9 (64.3%)	13 (76.4%)	
IRC (n,%)	7 (22.6%)	3 (21.4%)	4 (23.5%)	0.28
Eventi CV pregr. (n,%)	12 (37.7%)	5 (35.7%)	7 (41.2%)	0.66

Tra le principali caratteristiche cliniche della popolazione (tabella 4), sia il plaque score che Max thickness risultavano inversamente correlati col eGFR ( $r=-0.41$ ,  $p=0.02$  e  $r=-0.38$ ,  $p=0.03$  rispettivamente); al contrario la stiffness carotidea era correlata con la PA ( $r=0.59$ ,  $p=0.0004$ ) e col colesterolo HDL ( $r=0.45$ ,  $p=0.009$ ).

Non è stata evidenziata alcuna correlazione significativa tra i parametri di aterosclerosi e la stiffness carotidea (plaque score  $r=-0.20$ ,  $p=0.27$ , plaque number  $r=-0.25$ ,  $p=0.15$

#### **Tabella.4** aratteristiche cliniche

Parametri	Valore medio	No ictus	Ictus	P value
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,8	24	27	0.08
PAS (mm/hg)	139	138.2	139.4	0.95
PAD (mm/Hg)	80	77.7	82	0.015
PAM (mmHg)	99.8	97	101	0.50
Hb Glicata (%)	6.6	6.90	6.4	0.014
Colesterolo Tot (mg/dl)	205	189	219	0.010
Colesterolo HDL (mg/dl)	46.5	47	46	0.82
Colesterolo LDL (mg/dl)	124	109	137	0.05
Trigliceridi (mg/dl)	172	166	177	0.16
Creatinina (mg/dl)	1.04	1.07	1.01	0.67
GFR (ml/min)	71.4	73	70	0.23

Per valutare l'impatto clinico dei parametri di aterosclerosi e di rigidità carotidea, abbiamo confrontato tali parametri nei pazienti ricoverati per evento cerebrovascolare acuto o per altre cause.

I pazienti ricoverati per ictus ischemico presentavano un colesterolo LDL più elevato ed una PA diastolica più elevata (tabella 4).

I parametri di aterosclerosi carotidea (tabella 5), in particolare Plaque score (9.66 vs 10.05,  $p=0.59$ ) e plaque number (2.41 vs 2.32,  $p=0.85$ ) erano sovrapponibili nei due gruppi. Il calcium score tendeva ad essere maggiore nei pazienti con ictus, anche se non in modo significativo.

Il C-IMT era sovrapponibile nei due gruppi.

Per quanto riguarda i parametri di rigidità carotidea, il coefficiente di distensibilità tendeva ad essere minore e la rigidità carotidea maggiore nei pazienti con ictus acuto, ma nessuno dei due parametri raggiungeva la significatività statistica.

**Tabella-5 Parametri di aterosclerosi e rigidità carotidea**

Parametri	Valore medio	No ictus	Ictus	P
Plaque score	9.83	10.05	9.66	0.59
Plaque number	2.37	2.32	2.41	0.84
Calcium score	1.03	0.82	1.20	0.29
Max Thick (mm)	2.31	2.44	2.21	0.33
IMT (mm)	0.86	0.87	0.85	0.67
PP (mmHg)	59.12	60	57	0.48
D-medio (mm)	8.20	8.24	8.16	0.68
D-diast (mm)	7.87	7.95	7.82	0.51
D-sist (mm)	8.47	8.57	8.38	0.56
Distension (mm)	0.59	0.63	0.56	0.72
Compliance	1.1	1.15	0.90	0.29
Distensibility	20.3	19	24	0.26
Stiffness (m/s)	7.25	6.97	7.47	0.25

# CAPITOLO 7

## DISCUSSIONE

I parametri vascolari derivanti dallo studio ecografico dei vasi cerebro afferenti, in particolare il C-IMT e la presenza di placche, rientrano nella stratificazione del rischio del paziente iperteso <sup>2,3</sup>, in quanto sono stati dimostrati predittori indipendenti di sviluppo di eventi cardiovascolari <sup>8-10, 17-21</sup>.

Più recentemente anche la rigidità arteriosa è stata inserita nella valutazione del danno d'organo, come valutazione regionale tramite cfPWV per l'elevato valore predittivo <sup>23</sup>. Tuttavia, numerosi studi hanno evidenziato che anche la valutazione della rigidità locale carotidea ha un impatto significativo nello stratificare la prognosi <sup>32, 35-40</sup>.

L momento attuale non sono disponibili dati sulla valutazione dei parametri di aterosclerosi e di arteriosclerosi carotidea del loro rapporto in pazienti ipertesi che eseguano una valutazione ecografica carotide nell'ambito di un ricovero per una patologia acuta.

Pertanto, lo scopo di questa tesi è stato quello di valutare il C-IMT, la presenza e l'entità delle placche aterosclerotica e la rigidità carotidea, l'eventuale correlazione tra questi parametri, i rapporti con i fattori di rischio in un gruppo di pazienti ipertesi con comorbidità ricoverati per patologia acuta presso l'Ospedale Unico della Versilia. A questo scopo è stato utilizzato uno strumento software che permette la misurazione simultanea ed automatica di tutti i parametri carotidei <sup>30,31</sup>.

Inoltre, per valutare l'impatto clinico dei parametri di aterosclerosi e di rigidità carotidea, abbiamo confrontato tali parametri nei pazienti ricoverati per evento cerebrovascolare acuto o per altre cause.

Nel un gruppo di pazienti ipertesi con comorbidità ricoverati per patologia acuta presso l'Ospedale Unico della Versilia, non abbiamo riscontrato alcuna correlazione significativa tra i parametri di aterosclerosi e di rigidità carotidea, che sembrano inoltre influenzati da fattori di rischio diversi.

Infatti, tra i principali fattori di rischio della popolazione, i parametri di impegno aterosclerotico, sia

il plaque score che Max thickness risultavano inversamente correlati con la funzione renale stimata (eGFR), confermando l'importanza prognostica della riduzione della funzione renale nel paziente iperteso<sup>2,3</sup>. Al contrario la rigidità carotidea era correlata direttamente con la pressione arteriosa, come atteso<sup>26,28,30</sup> ed in modo inatteso anche con il colesterolo HDL

Per quanto riguarda l'analisi dei due sottogruppi, i pazienti ricoverati per ictus e quelli ricoverati per altra patologia acuta, i parametri di aterosclerosi carotidea, in particolare il plaque score e plaque number erano sovrapponibili nei due gruppi. La valutazione automatica del calcium score dalle immagini ecografiche tendeva ad essere maggiore nei pazienti con ictus, anche se non in modo significativo. Nei due gruppi di pazienti il valore C-IMT era sovrapponibile. E' da ricordare che attraverso l'analisi automatica dell' IMT si ottengono valori minori (in media inferiori di 0,2 mm rispetto a quelli che si ottengono con la misura tradizionale con i calibri e che sono utilizzati per definire gli attuali cut-off di normalità<sup>30</sup>.

Un dato interessante i parametri di rigidità carotidea, in quanto il coefficiente di distensibilità tendeva ad essere minore e la rigidità carotidea maggiore nei pazienti con ictus acuto, sebbene nessuno dei due parametri raggiungeva la significatività statistica. Questi dati preliminari suggeriscono che i parametri di rigidità carotidea, ma non quelli di aterosclerosi, possano essere correlati alla presenza di eventi cerebrovascolari acuti in una popolazione ipertesa.

Lo studio ha la limitazione principale della non ampia numerosità del campione, che ha influenzato i risultati in termini di significatività statistica. L'ampliamento della popolazione in studio potrà chiarire se le tendenze riscontrate saranno confermate. Inoltre, il disegno trasversale limita le interpretazioni su una possibile relazione di causa effetto.

Il vantaggio è stato quello di applicare uno strumento validato, automatico ed operatore indipendente per la misurazione simultanea di tutti i parametri morfo-funzionali carotidei<sup>30-31</sup>.

Nonostante l'impatto iniziale di tale risultato possa apparire controverso, dobbiamo considerare che

la fisiopatogenesi di aterosclerosi e arteriosclerosi, (nonostante queste due patologie condividano alcuni fattori predisponenti comuni), in realtà è diversa.

E' inoltre importante ricordare che i più importanti studi effettuati su placca aterosclerotica o su rigidità carotidea come predittori di eventi cardio e cerebro-vascolari non hanno dato risultati univoci. Ad esempio, nello studio SMART la rigidità carotidea non sembrava essere un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di eventi vascolari, mentre nel Three-City study i parametri di rigidità carotidea correlavano con gli eventi cardiovascolari, così come nell'ARIC study i parametri di rigidità carotidea correlavano con gli eventi cerebrovascolari <sup>35-40</sup>. Come precedentemente riportato, anche la definizione e misurazione di placca che sono state diversamente adottate nei vari studi che hanno analizzato la predittività dei parametri di aterosclerosi su futuri eventi cardio- e cerebro-vascolari, può essere una chiave di lettura sulla non uniformità di risultati che questi studi hanno presentato e che necessita una maggiore standardizzazione.

In conclusione i risultati di questa tesi suggeriscono che in una coorte di pazienti ipertesi con comorbidità ricoverati per patologia acuta presso l'Ospedale Unico della Versilia, è possibile misurare simultaneamente i parametri di aterosclerosi e rigidità carotidea durante un esame ecografico dei vasi del collo di routine, utilizzando un software dedicato.

Non è stata rilevata alcuna correlazione tra i parametri di aterosclerosi e di rigidità carotidea, che risultano inoltre influenzati da fattori di rischio diversi. La nostra analisi, seppur preliminare, inoltre suggerisce che i parametri di rigidità carotidea, ma non quelli di aterosclerosi, possano essere correlati alla presenza di eventi cerebrovascolari.

L'ampliamento della casistica potrà confermare l'eventuale significato prognostico dell'utilizzo di un'analisi automatica delle immagini ecografiche carotidee che permettano una definizione accurata e simultanea dei parametri di alterazioni morfo-funzionali carotidee.



## BIBLIOGRAFIA

1. Ezzati M, Lopez AD, Rogers A et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-1360
2. Mancia G. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25; 1105-87
3. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31; 1281-1357
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335, 765-74
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A Meta-analysis of individual data for one million adult in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13
6. D'Agostino RB, Sr, Grundy S., Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease in prediction scores; results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-7
7. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *New Eng J Med* 1999;340: 115-26
8. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* 2010; 31: 182-9.
9. Strok S, van den Bel Aw, von Schacky C et al. Carotid plaque burden, stiffness, and mortality in elderly men a prospective population-based cohort study. *Circulation* 2004; 110; 344-348;
10. Polak JF, Szklo M, Kronmal G, et al. Value of carotid artery plaque intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of arteriosclerosis *J Am Heart Ass* 2013; 2: e000087
11. Simon A., Garipey, Chironi G, et al. Intima-media thickness a new model for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertension*. 2002; 20: 159-1698.
12. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated whit alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercolesteroalemic hypertension of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. *J Hypertens* 2001; 19: 79-88
13. Gamero L, Levenson J, Armetano R, et al. Carotid Wall internal index increase is related to intima media thickening in hypertensive patients *J Hypertension*. 1999; 17: 1825-29
14. Mykkanen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH et al. Microalbuminuria and carotid intima-media thickness in non diabetic and NIDM subject. The insulin resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*. 1997; 28: 1710-16
15. Linhart A, Garipey J, Giral P, et al. Carotid artery and left ventricular structural relationship in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1996; 127: 103-112
16. Bots ML, Van Swieten JC, Breteler MM et al. Cerebral White matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam study. *Lancet*. 1993; 341: 1232-1237
17. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk coronary heart disease. , *Aterioscler Tromb Vasc Biol* 1991; 11:1 245-1249

18. 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 adult. Cardiovascular health study collaborative research group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22
19. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam study. *Circulation* 1997; 96; 1432-7
20. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et Al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146: 483-494
21. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000; 151; 478-487
22. Franklin SS. Hypertension in older people: Part 1. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 444-449
23. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-27
24. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: Cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200-4.
25. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27; 2588-605.
26. Laurent S. Arterial Wall Hypertrophy and Stiffness in Essential Hypertensive Patients. *Hypertension* 1995; 26, 355-62.
27. Bussy C., Boutouyrie P, Lacolley P., et al. Intrinsic Stiffness of the Carotid Arterial Wall Material in Essential Hypertensives. *Hypertension* 2000; 35: 1049-54.
28. Boutouyrie P, Bussy C, Hayzoz D, et al. Local Pulse Pressure and Regression of Arterial Wall Hypertrophy During Long-Term Antihypertensive Treatment. *Circulation* 2000; 101; 2601-6.
29. van Bortel LM, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek JJ, et al. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertens* 2001;19: 1037-44.
30. Bianchini E, Giannarelli C, Bruno RM, et al. Functional and structural alterations of large arteries: methodological issues. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 2390-400.
31. Bianchini E, Bozec E, Gemignani V, et al. Assessment of carotid stiffness and intima-media thickness from ultrasound data: comparison between two methods. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1169-175.
32. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 22: 570-4.
33. Ghiadoni L, Bruno RM, Stea F, et al. Central blood pressure, arterial stiffness, and wave reflection: new targets of treatment in essential hypertension. *Curr Hypertension Rep* 2009; 11: 190-196.
34. Barenbrock M, Kosch M, Joster E, et al. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. *J Hypertens* 2002; 20: 79-84.
35. Dijk JM, Algra A, van der Graaf Y, et al. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1213-20.

36. Leone N, Ducimetiere P, Garipey J, et al. Distension of the carotid artery and risk of coronary events: the three-city study. *Arterios Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1392-7
37. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454-60.
38. Tsivgoulis G, Vemmos K, Papamichael C, et al. Common carotid arterial stiffness and the risk of ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2006; 13, 475-81.
39. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. *Circulation* 2006; 113: 657-663
40. Yang EY, Chambless L, Sharrett AR, et al. Carotid arterial wall characteristics are associated with incident ischemic stroke but not coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2012; 43: 103-8.
41. Faita F, Gemignani V, Bianchini E et al. Real-time measurement system for evaluation of the carotid intima-media thickness with a robust edge operator, *J Ultrasound Med* 2008; 27: 1353-61