



A.D. MDLXII

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

---

**SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE BIOMEDICHE**

Direttore: Prof. Eusebio Tolu

---

**INDIRIZZO FISIOPATOLOGIA MEDICA**

**RUOLO DEI MARCATORI DI DANNO  
D'ORGANO SUBCLINICO NELLA  
STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO  
CARDIOVASCOLARE: DALL'IMAGING  
ALLE ALTERAZIONI FUNZIONALI**

Tutore:  
**Chiar.mo Prof. Antonello Ganau**

Dottoranda:  
**Dr.ssa Silvia Denti**

*Anno Accademico 2008-2011*

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## **Abstract**

### **Biomarkers of subclinical organ damage in cardiovascular risk assessment: from imaging to functional alterations**

Global cardiovascular (CV) risk estimation represents the first line approach in CV risk assessment. However, although this approach is widely used and recommended by international guidelines, it shows important limitations. Thus, ultrasonographic (US) detection of left ventricular hypertrophy (LVH) and carotid atherosclerosis (ATS) has become crucial in CV risk stratification. Similarly, functional abnormalities of the large arteries as investigated by carotid applanation tonometry (CAT) have emerged as alternative prognostic markers.

In different studies we demonstrated that both LVH and carotid ATS significantly improves CV risk prediction, but carotid US has to be preferred as first line examination in CV risk stratification.

Moreover, the persistence or new development of structural organ damage significantly increases the risk of future CV events. However, although the prognostic importance of US techniques in CV risk assessment, they can hardly be extended to the whole population of subjects at risk for economic reasons. . CAT is a “new” technique that has demonstrated to improve CV events prediction similarly to cardiac and carotid US. Moreover, CAT shows high sensitivity for organ damage and high negative predictive value for CV events. Thus, an altered CAT strongly reflects structural organ damage, while a normal exam would exclude further more expensive investigations. Thus, CAT could be a useful screening tool for wide populations of subjects at risk. <sup>1</sup>

---

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: “Ruolo dei marcatori di danno d’organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall’imaging alle alterazioni funzionali”.

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## INDICE

<b>PREMESSA</b> .....	4
<b>IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE E LE CARTE DEL RISCHIO</b> .....	7
<b>LE METODICHE DI IMAGING PER VALUTARE IL DANNO SUBCLINICO</b> .....	13
1. Valore prognostico dell'ultrasonografia cardiaca e carotidea .....	13
2. Valore prognostico degli esami di imaging seriati .....	29
a. <i>Valore prognostico dei cambiamenti di massa ventricolare sinistra</i> .....	29
b. <i>Valore prognostico dei cambiamenti di spessore medio-intimale carotideo</i> .....	35
<b>NUOVI MARCATORI DI DANNO SUBCLINICO BASATI SU ALTERAZIONI</b>	
<b>FUNZIONALI DELL'ALBERO ARTERIOSO</b> .....	40
1. Valore prognostico dei marcatori funzionali e valutazione prognostica comparativa tra tecniche di imaging e tecniche basate su marcatori arteriosi funzionali.....	40
2. Predittività delle alterazioni funzionali arteriose per il danno d'organo strutturale e applicabilità clinica della tonometria carotidea come esame di screening .....	47
<b>CONCLUSIONI FINALI</b> .....	51
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	54
<b>TABELLE</b> .....	66
<b>FIGURE</b> .....	106
<b>APPENDICE 1</b> .....	128
<b>APPENDICE 2</b> .....	136

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## PREMESSA

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati. L'aterosclerosi è la condizione patologica responsabile della maggior parte degli eventi cardiovascolari e può essere considerata come il punto di arrivo di numerosi fattori predisponenti quali l'ipertensione arteriosa (<sup>1</sup>), l'ipercolesterolemia (<sup>2</sup>), il diabete (<sup>3</sup>), l'invecchiamento (<sup>4</sup>) e il fumo di sigaretta (<sup>5</sup>).

Nonostante la crescente attenzione nei confronti della prevenzione cardiovascolare, ancora oggi si registra un elevato livello di morbilità e di mortalità attribuibile alle complicanze cliniche dell'aterosclerosi. Diventa quindi fondamentale identificare, all'interno di una data popolazione, gli individui più esposti ai fattori di rischio cardiovascolare e conseguentemente con la più alta probabilità di andare incontro ad eventi morbosi, pur in assenza di evidenti manifestazioni cliniche.

I fattori di rischio sono caratteristiche individuali o collettive, individuate attraverso ampi studi epidemiologici osservazionali (<sup>6-9</sup>), significativamente associate al successivo manifestarsi di cardiopatia ischemica. La prevenzione cardiologica ha fatto proprie queste evidenze epidemiologiche sviluppando il concetto di rischio cardiovascolare globale assoluto che definisce, con un singolo valore, la probabilità di incorrere in un evento cardiovascolare maggiore in un dato periodo di tempo (in genere 10 anni), fornendo al tempo stesso una stima che esprime l'effetto contemporaneo e combinato di molti parametri (sesso, età, pressione arteriosa, colesterolemia, diabete o abitudine al fumo di sigaretta) che

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

difficilmente l'osservazione clinica può valutare obiettivamente e in modo preciso, tenendo conto che generalmente si tende attribuire maggiore importanza all'alterazione grave di un singolo fattore più che a modeste alterazioni contemporanee di numerosi fattori. La carta del rischio è una raffigurazione grafica di classi di rischio globale assoluto e rappresenta uno strumento rapido e semplice per stimare la probabilità di eventi cardiovascolari maggiori in individui esposti a uno o più fattori di rischio e graduare pertanto l'intensità dell'intervento preventivo.

Tuttavia, nonostante l'approccio tradizionale sia raccomandato dalle linee guida nazionali e internazionali ha nel tempo rivelato i suoi limiti dal momento che è stato dimostrato che il solo calcolo del rischio cardiovascolare globale non consente di identificare tutti i soggetti che andranno incontro ad eventi avversi<sup>(10)</sup>, né tutti i soggetti esposti a fattori di rischio sviluppano necessariamente le complicanze cliniche dell'aterosclerosi. Sebbene vi sia una correlazione tra livello di esposizione ai fattori di rischio e gravità dell'aterosclerosi, esiste infatti una estrema variabilità individuale nello sviluppo ed estensione della malattia, che dipende da diversi fattori: la suscettibilità genetica, lo stile di vita, l'interazione di fattori di rischio classici ed emergenti (obesità, sindrome metabolica e infiammazione), nonché la durata di esposizione a un dato fattore di rischio. Si tratta di elementi significativi che non vengono presi in considerazione nel calcolo del rischio cardiovascolare globale e che rendono pertanto imprecisa la quantificazione del rischio individuale.

Inoltre è noto che lo sviluppo di eventi clinicamente manifesti consegue all'intervento di fattori scatenanti (triggers) che agiscono su un substrato

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

anatomico e/o funzionale già alterato (<sup>11</sup>). Esiste infatti un processo biologico evolutivo dall'esposizione ai fattori causali alla manifestazione di malattia cardiovascolare conclamata, che passa attraverso una fase intermedia definita come "*malattia cardiovascolare preclinica*". Essa comprende una serie di alterazioni strutturali e funzionali, che si instaurano a livello cardiaco, vascolare e renale e che comportano un significativo incremento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori. La ricerca di tali alterazioni rappresenta oggi un valido strumento per identificare i soggetti a più alto rischio di eventi, da indirizzare a strategie terapeutiche più aggressive.

Nei successivi capitoli viene discusso il l'approccio classico alla stima del rischio cardiovascolare basato sull'uso della carte de rischio, il valore prognostico additivo delle varie tipologie di danno d'organo preclinico e il ruolo delle metodiche non invasive nella stratificazione del rischio cardiovascolare, con particolare riferimento alle indagini ultrasonografiche e alla tonometria carotidea di appianamento.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



## **Il rischio cardiovascolare globale e le carte del rischio**

L'identificazione degli individui a rischio coronarico elevato è uno degli obiettivi principali della prevenzione primaria e costituisce una premessa necessaria per l'attivazione di una serie di azioni finalizzate a ridurre i fattori di rischio modificabili, che vanno dal cambiamento dello stile di vita all'intervento farmacologico. L'identificazione degli individui ad alto rischio cardiovascolare, da indirizzare a trattamenti più intensivi per la prevenzione degli eventi cardiovascolari, ha conosciuto solo recentemente l'evoluzione metodologica inerente il concetto di rischio globale assoluto.

La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto è attualmente accettata come imprescindibile strumento a supporto delle decisioni cliniche e rappresenta il primo passo per una corretta strategia di prevenzione a livello individuale. Il rischio coronarico globale assoluto indica la probabilità del singolo individuo di essere colpito da malattia coronarica nel decennio successivo, tenendo conto di molteplici fattori metabolici (colesterolemia totale, colesterolemia LDL, colesterolemia HDL, diabete mellito), biologici (pressione arteriosa) o legati allo stile di vita (fumo di sigaretta), che interagiscono con l'età e il sesso di appartenenza. Il peso dei diversi fattori di rischio si valuta seguendo nel tempo gruppi di individui (studi prospettici di coorte) di cui si conoscono tutte queste caratteristiche. Sulla base dei dati così raccolti si elaborano funzioni, che vengono tradotte in carte del rischio di facile consultazione (<sup>6-9</sup>).

La valutazione del rischio coronarico globale assoluto ha il vantaggio di rispettare l'eziologia multifattoriale della malattia cardiovascolare e di offrire diverse scelte

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

di trattamento secondo il profilo individuale. Il plauso per questo passo avanti concettuale è tuttavia mitigato dal fatto che l'appropriatezza dell'uso delle carte di rischio dipende dalle caratteristiche della popolazione cui si applicano.

Il peso eziologico dei fattori di rischio (vale a dire i coefficienti delle funzioni di rischio) risulta infatti diverso nei diversi contesti geografici, culturali e forse genetici; per esempio, avere 230 mg/dl di colesterolo totale in Italia comporta un rischio inferiore di eventi coronarici rispetto a paesi ad alto rischio come gli Stati Uniti, i paesi scandinavi, la Scozia o l'Inghilterra. Ciò significa che un italiano ha, a parità di livelli di colesterolo, una minore probabilità di avere un infarto rispetto a un nordeuropeo o un nordamericano.

Le prime linee guida europee utilizzavano una carta di rischio, ricavata dallo studio americano di Framingham <sup>(6)</sup>, che era ragionevolmente applicabile anche alle popolazioni nordeuropee ma più difficilmente a quelle dell'area mediterranea. Se applicato a queste ultime, infatti, tende a sovrastimare notevolmente il rischio.

In Europa è disponibile un'altra funzione di rischio, derivata dal Progetto SCORE che include, oltre alle variabili utilizzate nel Framingham, anche la familiarità, la trigliceridemia e il colesterolo LDL <sup>(12)</sup>. Per questa funzione sono utilizzabili carte del rischio, o un calcolatore per stimare il rischio, che producono stime del rischio coronarico sensibilmente più basse rispetto a quelle ottenute con le carte di Framingham. Dal momento che le suddette carte del rischio coronarico sono derivate da indagini epidemiologiche condotte su popolazioni differenti, esse si fondano su informazioni e dati non direttamente valutati sulla popolazione italiana. Pertanto, nonostante queste carte siano state adottate da altri paesi europei, appare necessario poter contare su uno strumento di valutazione che

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

rappresenti nel suo insieme la popolazione italiana. Per tale motivo è stata realizzata la carta del rischio italiana derivata dai dati di follow up del Progetto Cuore e basata, per entrambi i sessi, su una funzione di rischio applicabile alla popolazione italiana che hanno dimostrato di rappresentare bene le popolazioni europee a basso rischio cardiovascolare quale quella italiana (<sup>9</sup>).

Tuttavia l'affidabilità dell'uso di funzioni di rischio cardiovascolare nel definire gli individui a rischio aumentato, che dovrebbero essere oggetto di un trattamento preventivo più intensivo, necessita una attenta valutazione per vari motivi. L'appropriatezza di uso delle funzioni di rischio dipende dalle caratteristiche del rischio proprie della popolazione da cui derivano gli individui ai quali viene applicata la funzione. La funzione di rischio è caratterizzata da una notazione matematica che include tre elementi: 1) valori di popolazione dei fattori di rischio (per esempio la media dei valori di colesterolemia della popolazione), 2) coefficienti (fattori moltiplicativi) che attribuiscono un peso eziologico ad ogni singolo fattore, 3) la probabilità di ammalarsi (o meglio, di sopravvivere senza la malattia) da parte della popolazione stessa.

Medie, distribuzioni e prevalenze dei fattori di rischio cambiano da popolazione a popolazione, in particolare se si confrontano popolazioni che vivono culture molto diverse tra loro (per esempio, paesi nordamericani e paesi mediterranei). Le misure di «posizione» (come per esempio la media) della popolazione nella distribuzione dei singoli fattori di rischio condizionano, dunque, l'applicabilità di una certa funzione di rischio. I coefficienti presenti in una determinata funzione di rischio identificano il peso di quei fattori nella popolazione data. Nonostante la coerenza di quanto si trova in letteratura sui fattori di rischio cardiovascolare

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

classici, in realtà il loro peso eziologico (vale a dire i coefficienti delle funzioni di rischio) risulta diverso da popolazione a popolazione. La popolazione italiana non sfugge a questo problema, se una qualsiasi funzione proveniente da popolazioni nordamericane o nordeuropee viene applicata per determinare il rischio cardiovascolare individuale. È un dato di fatto che le popolazioni hanno probabilità differenti di ammalarsi della stessa malattia (nel nostro caso della malattia cardiovascolare) e quindi la sopravvivenza senza la malattia è diversa da popolazione a popolazione. L'uso di una funzione che contiene la sopravvivenza di una data popolazione in un'altra popolazione con differente sopravvivenza non può che essere poco accurato. Questo problema non si pone solamente nel confronto tra popolazioni ma anche nel confronto tra coorti generazionali diverse. Il trend di diminuzione della frequenza di malattia cardiovascolare nei paesi economicamente privilegiati, che dura da oltre 20 anni, pone problemi di uso di funzioni ricavate dall'analisi di coorti la cui probabilità di sopravvivere senza la malattia può essere stata anche molto diversa da quella delle coorti generazionali successive.

A questi limiti di tipo metodologico vanno inoltre aggiunte considerazioni di tipo fisiopatologico che riguardano l'evoluzione dell'aterosclerosi e delle sue complicanze. Sappiamo che non tutti i soggetti esposti a fattori di rischio sviluppano necessariamente le complicanze cliniche dell'aterosclerosi. Infatti, sebbene vi sia una correlazione tra livello di esposizione ai fattori di rischio e gravità dell'aterosclerosi, esiste infatti una estrema variabilità individuale nello sviluppo ed estensione della malattia, che dipende da diversi fattori: la suscettibilità genetica, lo stile di vita, l'interazione di fattori di rischio classici ed

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

emergenti (obesità, sindrome metabolica e infiammazione), nonché la durata di esposizione a un dato fattore di rischio. Si tratta di elementi significativi che non vengono presi in considerazione nel calcolo del rischio cardiovascolare globale e che, insieme ai limiti precedentemente descritti, contribuiscono a sopravvalutare o a sottovalutare il rischio individuale, con delle ricadute non trascurabili. Da una parte l'eventuale sopravvalutazione della condizione di rischio individuale comporterebbe notevoli costi sul piano umano (ansia da inutile medicalizzazione) e sociale (alterazione delle relazioni interpersonali dovuti alla medicalizzazione, sprechi di risorse finanziarie), dall'altra l'eventuale sottovalutazione della condizione di rischio individuale produrrebbe diseguità di accesso a misure preventive nella popolazione (mancato accesso al trattamento, rimborsabilità del farmaco).

Un altro importante elemento che non viene preso in considerazione dalle attuali carte del rischio è il ruolo del danno d'organo preclinico, cioè di tutte quelle alterazioni strutturali e funzionali che si instaurano a livello degli organi bersaglio per effetto dei fattori di rischio, che decorrono in assenza di corrispettivi clinici e che rappresentano il presupposto per lo sviluppo successivo degli eventi acuti. L'identificazione dei marcatori di danno d'organo preclinico attraverso metodiche non invasive, relativamente semplici e a basso costo, rappresenta oggi un valido strumento nella identificazione dei soggetti ad alto rischio. Nostri dati su diverse popolazioni di soggetti a rischio cardiovascolare hanno consentito di confermare quanto precedentemente discusso sui limiti delle carte del rischio, in particolare quelle italiane, in termini di applicabilità e di attendibilità nella stima del rischio di futuri eventi cardiovascolari. In un campione di 278 soggetti ipertesi seguiti

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

prospettivamente per circa 8 anni (Tabella a), abbiamo dimostrato come il numero di eventi registrato era significativamente superiore a quello predetto dalle carte del rischio, in particolare nella fascia con profilo di rischio medio-basso (Tabella b). Tale discrepanza è verosimilmente attribuibile alla presenza di altri elementi di rischio non considerati nel calcolo del rischio cardiovascolare globale, che contribuiscono a rendere imprecisa la quantificazione del reale profilo di rischio. Abbiamo infatti constatato che la prevalenza dei marcatori strutturali di malattia preclinica era molto rilevante non solo nei pazienti ad alto rischio ma anche nelle classi a rischio medio-basso (Tabella c).

Sulla base di queste evidenze abbiamo voluto analizzare il valore prognostico additivo delle varie tipologie di danno d'organo preclinico e il ruolo delle metodiche non invasive oggi a disposizione per ricercare tali alterazioni, nella stratificazione del rischio cardiovascolare.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## **Le metodiche di imaging per valutare il danno subclinico**

### 1. Valore prognostico dell'ultrasonografia cardiaca e carotidea

Sono diverse le metodiche diagnostiche che consentono di svelare la presenza di alterazioni subcliniche (<sup>13</sup>), ma le più utilizzate nella pratica clinica per la non-invasività, buona riproducibilità e accuratezza diagnostica nella ricerca di danno vascolare e cardiaco, sono le metodiche ultrasonografiche.

L'ispessimento medio-intimale, le placche aterosclerotiche carotidee e l'ipertrofia del ventricolo sinistro sono marcatori di danno anatomico facilmente studiabili con metodi ultrasonografici, strettamente correlati ad un aumentato rischio di eventi avversi (<sup>14</sup>) e pertanto ampiamente utilizzati nella stratificazione del rischio cardiovascolare individuale (<sup>15,16</sup>).

La valutazione ultrasonografica dello spessore medio-intimale carotideo, definito come la distanza tra le linee di separazione tra media e avventizia e tra intima e corrente ematica (<sup>17</sup>), costituisce un valido ausilio nella stratificazione del rischio e la presenza di ispessimento medio-intimale risulta essere un potente predittore indipendente di eventi sia cerebrovascolari che cardiovascolari (<sup>18-23</sup>). In una visione dinamica dell'aterosclerosi, come malattia sistemica della parete arteriosa che può evolvere o regredire in rapporto all'azione di una serie di fattori di rischio (<sup>24,25</sup>), l'ispessimento medio-intimale rappresenta la prima tappa evolutiva di un progressivo processo di rimodellamento di parete, che può persistere asintomatico per tutta la vita o esordire come malattia vascolare acuta clinicamente manifesta (<sup>26,27</sup>). L'incremento dello spessore medio-intimale, può essere considerato come

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

la risposta preclinica all'esposizione a fattori di rischio quali il fumo, il diabete, la dislipidemia aterogena, l'obesità, ma soprattutto l'ipertensione (<sup>27-30</sup>). Se tali fattori non vengono rimossi tempestivamente il successivo passo nel processo aterosclerotico, vede la formazione di una lesione più complessa della parete vascolare: la placca ateromasica (<sup>31</sup>), definita come un ispessimento localizzato della parete vasale >50% rispetto alle pareti adiacenti, formato sia da materiale calcifico che non calcifico e che protrude nel lume vasale modificando le caratteristiche emodinamiche del flusso ematico (<sup>32</sup>).

Diversi studi hanno dimostrato la stretta associazione tra la presenza di placche carotidee ed una aumentata morbilità cardiovascolare e soprattutto cerebrovascolare (<sup>33-36</sup>). In particolare l'impatto prognostico delle placche sembrerebbe strettamente correlato all'estensione del processo aterosclerotico, espresso in termini di *plaque score*, cioè di numero complessivo di siti carotidei coinvolti, nonché dal loro impatto emodinamico in termini di percentuale di stenosi. Infatti la presenza di una patologia aterosclerotica diffusa (score  $\geq 5$ ) o di placche stenosanti sembrano identificare i soggetti a più alto rischio di infarto miocardico e ictus fatali e non fatali (<sup>20,33-38</sup>).

E' stata inoltre sottolineata la frequente associazione tra la presenza di placche e di ispessimento medio-intimale a livello carotideo, in un quadro più complesso di aterosclerosi diffusa extracoronarica alla quale viene attribuito un elevato valore predittivo per eventi, con un profilo di rischio pari a quello conferito alla malattia cardiovascolare pregressa (<sup>22,25,39-46</sup>). La presenza di aterosclerosi preclinica a livello carotideo valutata all'esame ultrasonografico è strettamente correlata alla severità ed estensione della malattia coronarica valutata angiograficamente (<sup>47,48</sup>).

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



Tuttavia è stato recentemente dimostrato che l'ispessimento medio-intimale carotideo rilevato tramite metodica ultrasonografica B-mode correla in maniera ancora più significativa con la misurazione del complesso intima-media ottenibile direttamente a livello coronarico tramite ultrasonografia intravascolare (IVUS), indipendentemente dal grado di coronaropatia evidenziabile allo studio invasivo. In particolare nei soggetti con quadro coronarografico giudicato normale o in presenza di lesioni minime, un valore di spessore medio-intimale massimo >1 mm aumentava significativamente il rischio di avere una stenosi limitante il flusso all'IVUS <sup>(49)</sup>. Questo spiega il forte valore prognostico indipendente dell'ispessimento medio-intimale carotideo, non solo per eventi cerebrovascolari ma anche per eventi coronarici come precedentemente riportato e giustifica l'utilizzo di questo marcatore nella stratificazione del rischio cardiovascolare soprattutto nei soggetti a rischio intermedio <sup>(50)</sup>.

Analogamente ai marcatori strutturali carotidei, anche l'ipertrofia ventricolare sinistra è stata ampiamente utilizzata nella stratificazione del rischio cardiovascolare, soprattutto in soggetti ipertesi non complicati <sup>(15,16,51)</sup>. Un ampio numero di studi ha dimostrato l'esistenza di una associazione tra misure elettrocardiografiche o ecocardiografiche d'ipertrofia ventricolare sinistra e il successivo rischio di eventi fatali o non fatali, in popolazioni selezionate su base clinica o epidemiologica <sup>(52)</sup>. Già dal 1986, Casale e coll. <sup>(53)</sup> documentarono l'importanza dell'ipertrofia ventricolare sinistra come fattore prognostico negativo indipendente per eventi cardiovascolari avversi in pazienti ipertesi. Altri studi hanno confermato ed esteso questi risultati, dimostrando che la massa ventricolare sinistra è un forte predittore di morbosità e mortalità cardiaca e cerebrovascolare,

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

indipendente dalla pressione arteriosa e da altri fattori di rischio, ma limitatamente a soggetti ipertesi non complicati (<sup>54-60</sup>).

Nonostante le numerose evidenze sull'importanza dell'ultrasonografia cardiaca e carotidea nella identificazione dei soggetti a maggior rischio di eventi cardiovascolari, attualmente la ricerca sistematica di ipertrofia ventricolare sinistra e delle alterazioni aterosclerotiche carotidee è raccomandata solo nei soggetti ipertesi non complicati classificati, sulla base delle sole carte del rischio, come a rischio medio-basso. Le attuali linee guida europee dell'Ipertensione arteriosa specificano che senza la valutazione ultrasonografica del cuore e delle carotidi fino al 50% dei soggetti ipertesi verrebbe erroneamente considerato a rischio medio-basso, mentre la presenza di danno d'organo li colloca nella classe di rischio più elevata e pertanto da indirizzare a trattamenti terapeutici più aggressivi volti a ridurre il profilo di rischio individuale (<sup>61</sup>).

Rimangono tuttavia dei punti ancora poco chiari. Le linee guida non chiariscono quale esame abbia il peso maggiore non solo nel ristrutturare il rischio ma soprattutto nella identificazione dei soggetti che realmente andranno incontro ad eventi e quale sia quindi l'algoritmo diagnostico ottimale nell'approccio al paziente iperteso a rischio, anche in termini di un migliore impatto economico. Alcune evidenze (<sup>62</sup>) suggeriscono che l'uso combinato dell'ultrasonografia cardiaca e carotidea, in associazione alla ricerca di microalbuminuria quale definito marcatore di rischio (<sup>63,64</sup>), migliori ampiamente la ricerca di danno d'organo in pazienti ipertesi non complicati, consentendo di identificare un maggior numero di soggetti a più alto rischio rispetto alla stima ottenibile dai soli fattori di rischio. Tuttavia, poiché è dimostrato che le differenti tipologie di danno

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

d'organo tendono a clusterizzare solo parzialmente nello stesso sottogruppo di pazienti, tutte le suddette alterazioni dovrebbero essere ricercate per massimizzare la sensibilità ed accuratezza del processo valutativo. In particolare, dopo uno screening iniziale attraverso la ricerca di microalbuminuria, la valutazione ultrasonografica cardiaca seguita da quella carotidea sembrerebbe l'algoritmo più vantaggioso in termini di costo efficacia nella identificazione del danno d'organo, ma limitatamente in soggetti ipertesi non complicati.

A tutt'oggi mancano dati che definiscano l'iter diagnostico nei soggetti non solo ipertesi ma esposti a diversi fattori di rischio o con un precedente evento cardiovascolare, che costituiscono la maggior parte dei pazienti che incontriamo quotidianamente nella pratica clinica e quindi più rappresentativi del "mondo reale". Inoltre nessuno studio ha sinora analizzato, in una stessa popolazione non selezionata di soggetti a rischio, quale tra i marcatori ultrasonografici di malattia preclinica (ipertrofia VS, ispessimento e placche carotidiche) abbia il maggiore valore prognostico indipendente e vada quindi prioritariamente ricercato nella stratificazione del rischio di futuri eventi cardiovascolari. Colmare questa lacuna aiuterebbe a chiarire quale esame ultrasonografico dovrebbe essere privilegiato nella ricerca della malattia cardiovascolare preclinica in popolazioni non selezionate e se l'informazione fornita da tale esame consenta una stratificazione del rischio globale più accurata rispetto al calcolo convenzionale basato sulle carte del rischio.

A tal fine abbiamo studiato una coorte di 445 soggetti adulti con uno o più fattori di rischio cardiovascolare, afferenti agli ambulatori del Servizio di Cardiologia dell'Università di Sassari (Figura 5). Tutti i soggetti arruolati sono stati sottoposti

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

ad una valutazione basale completa, che comprendeva la raccolta dei dati anamnestici riguardanti i fattori di rischio cardiovascolare maggiori (<sup>2</sup>), e ad una duplice valutazione ultrasonografica cardiaca e carotidea per la ricerca di danno d'organo strutturale (Appendice 1). Il rischio cardiovascolare globale è stato calcolato secondo l'algoritmo del Progetto CUORE (<sup>9,65</sup>). L'ipertrofia ventricolare sinistra è stata definita per valori di massa ventricolare sinistra  $\geq 125 \text{ g/m}^2$  per entrambi i sessi, un indice ampiamente validato in studi di prognosi (<sup>52-55,66</sup>) (Figura 1). E' stata inoltre valutata la presenza di ispessimento medio-intimale carotideo, definito da valori di spessore medio-intimale  $\geq 0,9 \text{ mm}$  (<sup>67</sup>) (Figure 2-3), e la presenza di placche (<sup>68,69</sup>) (Figura 4). Inoltre il carico aterosclerotico a livello carotideo è stato espresso non solo sia in termini di presenza/assenza di qualsiasi placca, ma anche in termini di *plaque score* che riflette il numero complessivo di siti interessati da placche (da 0 a 6), e di lesioni stenosanti (stenosi  $>70\%$ ). Tutti i pazienti sono stati seguiti prospetticamente per valutare l'eventuale occorrenza di eventi cardiovascolari maggiori fatali e non fatali.

A differenza di studi precedenti, la nostra popolazione comprendeva un'alta percentuale di soggetti non ipertesi (44%), nonché con differenti associazioni di fattori di rischio e con storia di malattia cardiovascolare (34%) (Tabella 1). Pertanto il campione analizzato, per le modalità di arruolamento e il profilo clinico, rispecchia più fedelmente la popolazione di soggetti non selezionati che si è soliti incontrare nella pratica clinica.

In accordo con altri studi (<sup>19-23, 52-59</sup>), nella nostra popolazione sia l'ipertrofia ventricolare sinistra che, in maniera ancora più significativa, la presenza di

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

ispessimento medio-intimale o placche a livello carotideo, erano potenti predittori di eventi, indipendentemente dai fattori di rischio convenzionali (Tabelle 4-5). Il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali e di infarto miocardico e/o ictus aumentava di circa due volte in presenza di ispessimento medio-intimale, con una riduzione della sopravvivenza, nei soggetti i cui valori di spessore medio-intimale carotideo superavano i 0,9 mm, che risultava significativa già a distanza di circa un anno dall'esame ultrasonografico (Figure 6-7). Questi dati sono in accordo con quanto riportato da una recente metanalisi <sup>(23)</sup> che ha analizzato i risultati di otto studi osservazionali riguardanti il ruolo dello spessore medio-intimale nella predizione di eventi coronarici e cerebrovascolari nella popolazione generale. In questa metanalisi, dopo aggiustamento per i convenzionali fattori di rischio, un incremento di spessore medio-intimale pari a 0,1 mm si associava ad un significativo incremento del rischio di infarto miocardico e ictus (rapporto medio di rischio globale pari a 1.13 e 1.10, rispettivamente). Tuttavia, a differenza degli studi considerati in questa analisi che avevano analizzato lo spessore medio-intimale misurato a livello di diversi segmenti carotidei con metodica ultrasonografica B-mode, includendo nella misurazione anche piccole placche, nel presente studio abbiamo analizzato separatamente il valore prognostico dell'ispessimento medio-intimale (misurato con ultrasonografia M-mode a livello della carotide comune) e delle placche carotidee.

Sebbene entrambe le singole alterazioni fossero significativamente correlate ad una peggiore prognosi, l'impatto delle placche nella predizione di tutti gli eventi cardiovascolari era inferiore a quella dell'ispessimento medio-intimale, mentre in relazione alla capacità predittiva per eventi coronarici e cerebrovascolari le

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

placche carotidee erano il più potente marcatore di rischio (Tabella 5). La performance predittiva delle placche inoltre migliora significativamente quando il loro valore prognostico viene valutato in termini di estensione e diffusione delle lesioni aterosclerotiche. Infatti, il rischio di eventi avversi aumenta progressivamente e parallelamente al crescere del numero di siti carotidei coinvolti dal processo aterosclerotico e la presenza di una patologia aterosclerotica diffusa (score  $\geq 5$ ) identifica i soggetti a più alto rischio di eventi cardiovascolari (RR 2.90), soprattutto coronarici e cerebrovascolari (RR 8.06) (Tabella 5). Questo è in accordo con quanto riportato da una recente rielaborazione dei dati dello studio Rotterdam (<sup>36</sup>), che ha analizzato la relazione tra la presenza di placche e numero di siti carotidei coinvolti, con il successivo rischio di eventi cerebrovascolari, riportando un incremento del rischio di ictus significativamente maggiore in presenza un alto *plaque score* ( $\geq 5$ ) che in presenza di singole lesioni (rispettivamente RR 2.44 IC 95% 1.42–4.20 e RR 1.31 IC 95% 0.90–1.91).

Come riportato da diversi studi (<sup>19,33-37</sup>), l'importanza prognostica delle placche è inoltre fortemente condizionata dall'impatto emodinamico di tali alterazioni, valutata in termini di percentuale di stenosi. Salonen e coll. (<sup>19</sup>) hanno osservato che, rispetto ai soggetti senza riscontro di aterosclerosi carotidea, il rischio a 4 anni di infarto miocardico era significativamente maggiore in presenza di placche stenosanti (RR 6.3) che in presenza di piccole placche (RR 3.4) o di ispessimento medio-intimale (RR 2.1), con risultati sovrapponibili in riferimento all'ictus, a dimostrazione che le lesioni aterosclerotiche carotidee e coronariche hanno un destino comune. Altri studi hanno esteso questi risultati dimostrando che la

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

progressione della lesione aterosclerotica e lo sviluppo di placche emodinamicamente significative si associa ad un importante incremento della morbilità e mortalità coronarica e cerebrovascolare. Nella nostra casistica la presenza di placche determinanti una stenosi >70% conferiva un significativo incremento di rischio, sebbene inferiore rispetto alla valutazione del *plaque score* e dell'ispessimento medio-intimale, mentre risultava un potente predittore indipendente di morte da tutte cause (Tabella 5). Questo risultato è in accordo con lo studio Tromsø<sup>(35)</sup> che ha riportato un significativo incremento del rischio aggiustato di morte da tutte le cause solo in presenza di placche determinanti una stenosi  $\geq 75\%$  (RR 3.24 IC 95% 1.12 – 9.35), mentre gradi inferiori di stenosi non erano correlate ad un significativo incremento di rischio.

Analogamente ai marcatori strutturali carotidei anche l'ipertrofia ventricolare sinistra era un importante marker di prognosi. In questa popolazione eterogenea, che comprendeva un'alta percentuale di soggetti non ipertesi, il rischio aggiustato di eventi cardiovascolari in presenza di valori di massa ventricolare sinistra  $\geq 125$  g/m<sup>2</sup> era pari a 1.79, in accordo con i dati di una nota metanalisi<sup>(52)</sup> che, riassumendo i risultati di 20 studi (per un totale 48.545 partecipanti) aveva riportato un rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali attribuibile all'ipertrofia ventricolare sinistra elettrocardiografica o ecocardiografica compreso 1.5 e 3.5 (rapporto medio di rischio globale 2.3).

Tuttavia il rischio aggiustato attribuibile alla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra risulta inferiore a quello dei marcatori strutturali carotidei per tutti gli end-points. Ciò può trovare spiegazione nella bassa prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra (18%) presente nella nostra popolazione, rispetto

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

all'ispessimento medio-intimale (33%) e alle placche (61%) e nella relativamente bassa prevalenza di ipertensione (56%). Gli studi di confronto presenti in letteratura (<sup>15,16</sup>) avevano analizzato il ruolo dei marcatori strutturali cardiaci e carotidei nella stratificazione del rischio cardiovascolare esclusivamente in soggetti ipertesi non complicati e indicavano una maggiore efficacia dell'ipertrofia ventricolare sinistra ecocardiografica rispetto alle alterazioni carotidee, nella identificazione dei soggetti a più alto rischio cardiovascolare, in relazione alla maggiore prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra (36% vs 24%). Tuttavia questi studi non avevano analizzato l'impatto di tale ristatificazione sulla prognosi, obiettivo primario del presente studio.

Analizzando esclusivamente i soggetti ipertesi, abbiamo riscontrato una maggiore prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra (25%), seppur sempre inferiore a quella dell'ispessimento medio-intimale (49%) e delle placche (73%). Nel sottogruppo di ipertesi il rischio aggiustato di eventi cardiovascolari attribuibile alla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra era superiore a quello delle placche carotidee (rispettivamente RR 1.53 IC 95% 1.00 – 2.37 e RR 1.60 IC 95% 0.88 – 2.93), ma comunque inferiore a quello attribuibile all'ispessimento medio-intimale (RR 1.94 IC 95% 1.20 – 3.14), che rimaneva il più potente predittore di eventi anche in questo sottogruppo di soggetti.

A differenza degli studi precedenti, abbiamo poi confrontato direttamente il valore predittivo dell'ipertrofia ventricolare sinistra, dell'ispessimento medio-intimale e delle placche carotidee in una stessa popolazione di soggetti esposti a fattori di rischio cardiovascolare, per identificare il maggiore predittore indipendente di eventi avversi. Sebbene tutti i marcatori ultrasonografici di malattia preclinica

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



risultino singolarmente associati ad un maggior rischio di eventi, una volta analizzati comparativamente, solo l'ispessimento medio-intimale carotideo e l'ipertrofia ventricolare sinistra, ma non le placche, rimangono significativamente correlati ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. La loro presenza priva di valore predittivo indipendente tutti i fattori di rischio convenzionali, tranne il diabete. Ciò dimostra che il danno d'organo, una volta instauratosi per l'azione dei fattori di rischio cardiovascolari, diventa il principale fattore prognostico sfavorevole (Figura 9-a).

Può sembrare sorprendente che la placca carotidea non figuri come predittore indipendente di eventi cardiovascolari allorché venga analizzata insieme all'ispessimento medio-intimale, dal momento che viene considerata uno stadio di malattia aterosclerotica più avanzato. Questo può essere in parte dovuto al fatto che nel nostro studio le placche carotidee erano per lo più rappresentate da lesioni aterosclerotiche focali e precoci, come dimostrato dal basso *plaque score* medio (0.96) e dalla bassa percentuale media di stenosi (23%). Infatti quando il peso delle placche veniva analizzato in termini di *plaque score* o di percentuale di stenosi, un alto *plaque score* (5-6 siti coinvolti) o la presenza di placche stenosanti raddoppiavano il rischio di eventi, indipendentemente dalle covariate cliniche e dagli altri marcatori strutturali (Figura 9-b). Inoltre prendendo in considerazione solo gli eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali, le placche mostravano la migliore performance predittiva. Infatti, nei modelli finali di Cox, le placche carotidee ma soprattutto un alto *plaque score* e la presenza di placche stenosanti, erano i più potenti predittori indipendenti di eventi coronarici e cerebrovascolari, superiori alla malattia cardiovascolare pregressa in grado di

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

spiazzare l'ispessimento medio-intimale, l'ipertrofia ventricolare sinistra e i convenzionali fattori di rischio cardiovascolari.

Sulla base di quanto discusso emerge l'importante significato prognostico del danno d'organo strutturale cardiaco e vascolare. Tuttavia non è riportato in letteratura se le informazioni che ricaviamo dagli esami ultrasonografici forniscono informazioni aggiuntive a quelle ottenibili dall'approccio classico, basato sui soli fattori di rischio, in termini di stratificazione prognostica. Resta anche da dimostrare quale esame ultrasonografico sia preferibile per una migliore definizione del profilo di rischio individuale. Nella nostra esperienza, confrontando le due metodiche diagnostiche, l'ultrasonografia carotidea mostra una maggiore accuratezza predittiva per eventi cardiovascolari rispetto all'ecocardiografia, in relazione alla buona sensibilità e specificità delle alterazioni strutturali carotidee in questa popolazione eterogenea di soggetti (Figura 10). Integrando la stima del rischio ottenibile dal calcolo convenzionale con le informazioni prognostiche ottenibili dagli esami ultrasonografici in termini di danno d'organo, emerge inoltre come l'ultrasonografia carotidea, attraverso la ricerca di ispessimento medio-intimale e placche, migliori significativamente la stima del rischio rispetto alla valutazione ecocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra, mentre l'uso combinato delle due metodiche non sembra migliorare significativamente la stratificazione del rischio individuale rispetto alla sola valutazione ultrasonografica carotidea (Figura 11-b). Pertanto, il maggior rischio e la maggiore accuratezza predittiva attribuibili alle alterazioni strutturali carotidee rispetto all'ipertrofia ventricolare sinistra, sembrerebbe indicare che, dopo la valutazione convenzionale del profilo di rischio, lo studio

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

ultrasonografico delle carotidi sia l'esame da preferire per una migliore stratificazione prognostica.

Tuttavia l'accuratezza predittiva dell'ultrasonografia carotidea e dell'ecocardiografia è strettamente correlata al profilo di rischio individuale e solo nei soggetti a medio-basso rischio le metodiche ultrasonografiche sembrano aggiungere informazioni prognostiche rilevanti (Figura 11-c).

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## SINTESI

L'ipertrofia ventricolare sinistra, l'ispessimento medio-intimale e le placche carotidee sono potenti predittori indipendenti di eventi cardiovascolari in soggetti esposti a fattori di rischio.

Confrontando la performance predittiva dei marcatori strutturali cardiaci e carotidei, l'ipertrofia ventricolare sinistra e, in maniera ancora più significativa, l'ispessimento medio-intimale sono correlati ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, mentre le placche sono il più potente predittore indipendente di infarto miocardico e ictus.

L'importanza delle placche nella quantificazione del rischio cardiovascolare è strettamente correlata alla estensione e severità del processo aterosclerotico carotideo. Infatti, la presenza di placche a livello di più siti dell'albero arterioso carotideo o ad alto impatto emodinamico identificano in maniera più significativa i soggetti a maggior rischio di eventi avversi, rispetto alla valutazione di singole lesioni precoci. La stima integrata del rischio cardiovascolare individuale basata sull'uso degli algoritmi classici e dell'ultrasonografia carotidea, migliora significativamente la definizione del reale profilo di rischio rispetto all'ecocardiografia.

L'esame ultrasonografico delle carotidi, attraverso la ricerca e la quantificazione del danno d'organo, appare quindi l'esame da preferire nella stratificazione del rischio. Tuttavia l'utilizzo clinico di tale metodica trova applicazione solo nei

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

soggetti a rischio medio-basso, dal momento che nei soggetti già ad alto rischio questo esame non sembra aggiungere ulteriori informazioni prognostiche.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## 2. Valore prognostico degli esami di imaging seriati

### *a. Valore prognostico dei cambiamenti di massa ventricolare sinistra*

Dal momento che l'ipertrofia VS è un potente predittore di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, sorge naturale il quesito se la sua regressione dell'IVS si accompagni a una riduzione proporzionale del rischio. Un numero limitato di studi ha esaminato la relazione tra i cambiamenti dell'ipertrofia e il successivo rischio di eventi cardiovascolari in soggetti con ipertensione essenziale, in trattamento antipertensivo e senza pregressi eventi cardiovascolari (<sup>70-75</sup>). Koren e coll. (<sup>76, 77</sup>) hanno analizzato il follow-up di un gruppo di 166 ipertesi essenziali, che non avevano sofferto di complicanze né al momento dello studio iniziale né al tempo di un successivo esame ecocardiografico, eseguito mediamente 5 anni dopo lo studio basale. Il 37% dei soggetti erano donne e più del 90% erano di razza bianca. Questo studio osservazionale seguì i pazienti per una media di circa sei anni dopo l'ecocardiogramma ad interim. Gli individui nei quali l'ipertrofia ventricolare sinistra non regrediva o si sviluppava durante il follow-up avevano una maggiore probabilità di andare incontro ad eventi morbosi di quelli nei quali l'ipertrofia non si era mai sviluppata o regrediva durante il follow-up. Un'analisi più conservativa, che confrontava i soggetti con incrementi, anche minimi, di massa ventricolare sinistra con quelli che presentavano riduzione, anche minima della stessa, mostrava una maggiore probabilità di eventi cardiovascolari nel primo gruppo.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

Yurenev e coll. (<sup>78</sup>), arruolarono in un trial terapeutico 304 ipertesi di sesso maschile, la maggior parte dei quali era di razza bianca, e li seguirono per quattro anni. Tutti i pazienti avevano un'ipertensione in stadio II WHO sulla base della valutazione clinica, e tutti avevano ipertrofia o massa ventricolare sinistra normale-alta all'esame ecografico basale. Gli ecocardiogrammi furono eseguiti basalmente e ad ogni follow-up annuale. Quando fu effettuato il controllo retrospettivo dei due gruppi che avevano (n = 54) e non avevano (n = 250) sviluppato complicanze, la principale differenza tra i due, era una maggiore progressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra nel gruppo con eventi cardiovascolari.

Muiesan coll. (<sup>79</sup>) seguirono 151 individui di razza bianca (42% donne) che avevano un'ipertensione inizialmente non complicata. I pazienti furono richiamati dopo 7-13 anni. Gli ecocardiogrammi basali e i successivi controlli intermedi furono letti in cieco. I soggetti furono raggruppati in base alla presenza o assenza di ipertrofia ventricolare sinistra nello studio basale e al successivo controllo ecocardiografico. L'analisi di sopravvivenza di Cox mostrò che la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra al secondo esame ecocardiografico, era il fattore che correlava più strettamente con gli eventi morbosi; inoltre si osservavano frequenze ugualmente basse di eventi morbosi nel gruppo di pazienti nei quali l'ipertrofia basale era regredita e in quello che aveva una massa ventricolare sinistra normale in entrambi gli ecocardiogrammi basale e finale.

Verdecchia e coll (**Errore. Il segnalibro non è definito.**), hanno studiato 430 ipertesi essenziali, nei quali furono eseguiti l' ecocardiogramma e il monitoraggio ambulatorio delle 24 ore della pressione arteriosa, prima di iniziare la terapia

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



antipertensiva. Mesi o anni dopo il contatto ecocardiografico intermedio, 31 pazienti soffrirono di un primo evento cardiovascolare. I pazienti con una riduzione di massa ventricolare sinistra tra la visita basale e quella di follow-up, furono confrontati con quelli nei quali, tra i due esami, si era verificato un incremento di massa. Si verificarono 15 eventi nel gruppo con riduzione di massa ventricolare sinistra, e 16 eventi in quello con aumento della massa ( $p < 0,029$ ). Nel sottogruppo con massa ventricolare sinistra  $> 125 \text{ g/m}^2$  alla visita basale (26% dei soggetti) la frequenza di eventi era più bassa nei pazienti con regressione dell'ipertrofia rispetto a quelli senza regressione. In questo studio, dunque, la riduzione della massa ventricolare sinistra durante il trattamento antipertensivo era un marker prognostico favorevole, che prediceva un più basso rischio di successivi eventi cardiovascolari, indipendentemente dalla massa ventricolare sinistra al basale, dalla pressione arteriosa clinica e ambulatoria basale e dal grado di riduzione della pressione arteriosa.

Lo studio più recente che ha affrontato il significato prognostico della regressione o dello sviluppo/persistenza dell'IVS ha interessato 8281 partecipanti del trial HOPE <sup>(80)</sup>, con un follow-up di 4,5 anni. Venne esaminata la relazione tra i cambiamenti sequenziali delle misure elettrocardiografiche di ipertrofia ventricolare sinistra ed un end-point composito di eventi cardiovascolari. L'ECG fu registrato basalmente e alla fine dello studio. In condizioni basali, 676 pazienti avevano ipertrofia ventricolare sinistra e 7605 pazienti non avevano ipertrofia; alla fine dello studio in 336 pazienti trattati con ramipril ed in 406 pazienti trattati con placebo si era sviluppata o persisteva ipertrofia; mentre, in 3799 pazienti del gruppo ramipril e in 3740 del gruppo placebo si era verificata

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

regressione/prevenzione dell'ipertrofia ( $p=0,007$ ). Tali pazienti avevano una più bassa incidenza di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti con sviluppo/persistenza dell'ipertrofia.

Infine dati di metanalisi (<sup>81</sup>) evidenziano come la regressione dell'IVS durante il trattamento antipertensivo, confrontata con la sua persistenza e/o progressione, si associ ad una significativa riduzione del rischio di successivi eventi cardiovascolari fatali e non fatali (59%).

Tutti gli studi sul valore prognostico della regressione dell'IVS sono stati condotti esclusivamente su soggetti ipertesi, che allo studio ecocardiografico basale erano esenti da malattia cardiovascolare. Nessuno studio ha analizzato il valore predittivo dei cambiamenti seriali dell'IVS in una popolazione più composita composta anche da soggetti non ipertesi esposti a fattori di rischio, con o senza malattia cardiovascolare pregressa. In un campione di 251 pazienti che avevano effettuato a scopo diagnostico un duplice esame ecocardiografico, abbiamo esaminato il ruolo prognostico delle modificazioni strutturali del ventricolo sinistro (Appendice 1). A differenza dei precedenti studi ecocardiografici che hanno valutato il valore prognostico dell'ipertrofia ventricolare sinistra basale e dei cambiamenti seriali esclusivamente in popolazioni di soggetti ipertesi liberi da complicanze cardiovascolari, in questo studio abbiamo esaminato la relazione tra la massa VS basale e dei suoi cambiamenti seriali con l'incidenza di successivi eventi avversi cardiovascolari, in una popolazione di soggetti non soltanto ipertesi e anche con malattia cardiovascolare pregressa (Tabella 6), pertanto più simile a quella che si incontra nella pratica clinica e che viene inviata nei laboratori di ecocardiografia.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

Dalla nostra analisi è emerso che i soggetti con massa VS normale al primo e al secondo esame ecocardiografico (72% dei casi) hanno il rischio più basso e che i soggetti con regressione dell'IVS (8% dei casi) hanno un rischio di successivi eventi cardiovascolari sostanzialmente simile a quello di coloro che non hanno mai avuto ipertrofia. Al contrario la persistenza dell'ipertrofia VS durante il follow-up ecocardiografico (15% dei casi) come pure il suo sviluppo tra il primo e il secondo esame (5% dei casi) si associa ad una più elevata morbosità e mortalità cardiovascolare, identificando soggetti nei quali il rischio di eventi cardiovascolari risulta essere raddoppiato (Tabella 7). In accordo con quanto dimostrato da precedenti studi sul significato prognostico della massa VS (**Errore. Il segnalibro non è definito.**,<sup>70, 72, 74, 75</sup>), la persistenza o progressione dell'ipertrofia VS si associa ad un significativo peggioramento della prognosi (Figura 12-a). Infatti i soggetti nei quali persiste una massa VS aumentata o nei quali questa progredisce ulteriormente tra le due misurazioni ecocardiografiche, hanno un rischio relativo di complicanze vascolari quasi doppio rispetto ai soggetti con assenza o regressione dell'ipertrofia VS (Tabella 9), con una riduzione della sopravvivenza libera da eventi pari a circa il 20% già a 12 mesi di distanza dall'esame di follow-up ecocardiografico (Figura 12-b). Dai nostri dati emerge chiaramente come i cambiamenti di massa VS si verificano in una percentuale non trascurabile di pazienti (13%) e abbiano un peso prognostico altrettanto e anche più rilevante dei valori di massa VS basale, risultando i più potenti predittori prognostici di cui disponiamo (Tabella 10). Pertanto, lo studio ecocardiografico ripetuto può fornire utili indicazioni sulla necessità di un trattamento più aggressivo volto a far regredire l'ipertrofia VS nei pazienti nei quali questa persiste o si sviluppa ex-

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

novo nel corso della malattia. Non a caso nei pazienti in cui l'ipertrofia VS non era regredita o si era sviluppata avevano un peggiore controllo della pressione arteriosa sistolica e diastolica e della colesterolemia, rispetto ai pazienti che non avevano sviluppato ipertrofia VS o nei quali questa era regredita (Tabella 8) grazie ad un più efficace trattamento.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## b. Valore prognostico dei cambiamenti di spessore medio-intimale

Analogamente alla riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, è stato ipotizzato che anche la regressione dell'ispessimento medio-intimale carotideo, quale marker precoce di aterosclerosi, possa essere associato ad un miglioramento della prognosi in soggetti esposti a fattori di rischio. A tutt'oggi risultano pochi gli studi che hanno analizzato gli effetti della regressione dell'ispessimento medio-intimale sulla prognosi, in genere nell'ambito di trials di trattamento con farmaci antiipertensivi o ipolipemizzanti <sup>(82, 83, 84, 85)</sup>. Alcuni dati mostrano che la progressione nel tempo dell'ispessimento medio-intimale, più che il valore assoluto dello spessore, riveste un ruolo di primaria importanza nella predizione di stroke e infarto del miocardio<sup>(86)</sup>. Lo studio VHAS <sup>(83)</sup> (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis study) ha valutato, per un periodo complessivo di quattro anni, circa 500 pazienti affetti da ipertensione di grado lieve-moderato randomizzati a ricevere trattamento con verapamil o clortalidone, eventualmente in associazione con captopril. Le misurazioni eseguite nel corso dello studio hanno evidenziato che la regressione dello spessore carotideo medio-intimale era direttamente proporzionale allo spessore iniziale e più marcata nei pazienti in trattamento con verapamil rispetto al placebo (IMT = -0,082 mm/anno con verapamil vs IMT = - 0,037 mm/anno con placebo;  $p < 0,02$ ), a parità di controllo pressorio.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dell'IMT-INSIGHT <sup>(84)</sup> sottostudio dell'INSIGHT ( International Nifedipine GITS Study : Intervention as a Goal in Hypertension treatment) che ha messo a confronto gli effetti di Nifedipina GITS

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

ed idroclorotiazide. Nei 242 pazienti che hanno completato l'intero periodo di follow-up (4 anni), la percentuale che presentava una progressione dell'ispessimento medio-intimale ( $p=0,002$ ), variazioni dell'ispessimento medio-intimale ( $p=0.001$ ), e di spessore delle carotidi ( $p=0.006$ ) differivano nei due bracci dello studio, evidenziando un beneficio della terapia con nifedipina a parità di controllo pressorio.

Lo studio PROTECT<sup>(85)</sup> è stato invece il primo a valutare l'effetto a lungo termine di un ACE inibitore, il perindopril, verso un diuretico, l'idroclorotiazide, sulle modificazioni dell'ispessimento medio-intimale sia a livello carotideo che femorale in un gruppo di 800 ipertesi.

La progressione dell'ispessimento medio-intimale, inoltre, è stata studiata in pazienti con o senza coronaropatia e si è dimostrata più rapida nei soggetti con aterosclerosi coronarica rispetto ai controlli<sup>(87)</sup>. Hodis e coll. in uno studio<sup>(88)</sup> condotto allo scopo di determinare se lo spessore medio-intimale carotideo fosse predittore di eventi coronarici, hanno realizzato un follow-up a lungo termine (media 8,8 anni) in una coorte di pazienti che avevano completato il Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study; uno studio di imaging durato due anni, randomizzato, che ha valutato gli effetti della riduzione dei livelli lipidici sulla progressione dell'aterosclerosi. Il gruppo di studio era composto da 146 uomini tra i 40 e i 59 anni, che erano stati precedentemente sottoposti ad un intervento di by-pass coronarico. L'aterosclerosi della carotide comune è stata valutata non invasivamente ogni 6 mesi mediante esame ultrasonografico B-mode. I pazienti sono stati inoltre sottoposti ad angiografia coronarica quantitativa all'esame basale e dopo due anni. Alla fine de trial , è stata documentata l'incidenza di

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

eventi coronarici (infarto acuto del miocardio non fatale ed intervento di rivascolarizzazione coronarica).

Dall'analisi dei dati ottenuti risultò che, per ogni incremento annuale dello spessore medio-intimale della carotide comune pari a 0,03 mm, il rischio relativo di infarto acuto del miocardio non fatale o di morte coronarica era pari a 2,2 ed il RR per ogni altro evento coronarico era pari a 3,1.

Lo spessore medio-intimale e la progressione dell'ispessimento si sono rivelati predittori di eventi coronarici in misura maggiore rispetto a quanto non facciano le misure di aterosclerosi coronarica e la valutazione del profilo lipidico.

Ciò porta a concludere che la valutazione ultrasonografica della progressione dell'ispessimento medio-intimale della carotide comune sia un valido predittore di eventi cardiovascolari.

Sulla base di queste evidenze abbiamo studiato retrospettivamente un campione di 419 soggetti che avevano effettuato a scopo diagnostico un duplice esame ultrasonografico carotideo, in modo da esaminare il ruolo prognostico delle modificazioni strutturali del complesso media-intima della carotide (Appendice 1). A differenza degli studi precedenti, condotti su popolazioni altamente selezionate, in questo studio abbiamo esaminato la relazione tra l'ispessimento medio-intimale e i suoi cambiamenti seriali con l'incidenza di successivi eventi avversi cardiovascolari, in una popolazione meno selezionata e più simile a quella che si incontra nella pratica clinica e che viene inviata nei laboratori di ultrasonografia vascolare (Tabella 11).

Dalla nostra analisi è emerso che i soggetti con spessore normale al primo e al secondo esame ultrasonografico (39% dei casi) hanno il più basso profilo di

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

rischio cardiovascolare e che i soggetti con regressione dell'ispessimento medio-intimale (12% dei casi) hanno un rischio di successivi eventi cardiovascolari sostanzialmente simile a quello di coloro che non hanno mai avuto tale alterazione strutturale. Al contrario la persistenza dell'ispessimento medio-intimale carotideo durante il follow-up ecocardiografico (32% de casi) come pure il suo sviluppo tra il primo e il secondo esame (17% dei casi) si associa ad una più elevata morbosità cardiovascolare (Tabella 13, Figura 13). Dal nostro studio emerge chiaramente come i cambiamenti di spessore medio-intimale si verificano in una percentuale non trascurabile di pazienti (29%) ed abbiano un peso prognostico altrettanto e anche più rilevante dei valori di ispessimento basale. Infatti, anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio convenzionali, la progressione e/o sviluppo di ispessimento medio-intimale è il più potente predittore di eventi cardiovascolari fatali e non fatali (Tabella 16, Figura 14). Pertanto lo studio ultrasonografico ripetuto può fornire utili indicazioni sulla necessità di un trattamento più aggressivo volto a far regredire l'ispessimento medio-intimale nei pazienti nei quali questo persiste o si sviluppa ex-novo. Non a caso i pazienti in cui l'ispessimento non è regredito o si è sviluppato, erano anche quelli che avevano un peggiore controllo della pressione arteriosa sistolica e diastolica ed una percentuale inferiore di pressione al target terapeutico, rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato ispessimento medio-intimale (Tabella 15).

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



## **SINTESI**

La persistenza di ipertrofia ventricolare sinistra e di ispessimento medio-intimale o la comparsa ex-novo di tali alterazioni aumenta in maniera significativa il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali e spesso riflette un controllo non ottimale dei fattori di rischio.

Il follow-up ultrasonografico cardiaco e carotideo può fornire informazioni prognosticamente rilevanti in un'alta percentuale di pazienti e aiuta ad identificare i soggetti a maggior rischio di eventi cardiovascolari nei quali l'alterazione persiste o si sviluppa ex novo, e fornisce pertanto utili indicazioni sulla opportunità di trattamenti più aggressivi, soprattutto antipertensivi e ipolipemizzanti.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## **Nuovi marcatori di danno arterioso subclinico basati su alterazioni funzionali dell'albero arterioso**

### 1. Valore prognostico dei marcatori funzionali e valutazione prognostica comparativa tra tecniche di imaging e tecniche basate su marcatori arteriosi funzionali

La ricerca delle alterazioni strutturali carotidee e dell'ipertrofia ventricolare sinistra come marcatori di danno anatomico ha un forte impatto nella stratificazione del rischio globale individuale. Tuttavia queste metodiche evidenziano alterazioni vascolari macroscopicamente evidenti ma non sono in grado di rilevare anomalie funzionali che possono precedere le lesioni anatomiche o accompagnare le prime fasi del danno strutturale. Ciò spiega l'interesse crescente mostrato negli ultimi anni verso alcuni markers funzionali vascolari. Tra questi lo studio degli indici di rigidità arteriosa tramite tonometria carotidea di appianamento può rappresentare una metodica alternativa nella valutazione clinica dei pazienti a rischio.

La tonometria si basa sul principio che l'appianamento della superficie curva dell'arteria, bilanciando la forza esercitata sulla parete, permette un'accurata misurazione non invasiva della pressione vigente all'interno del vaso (<sup>115</sup>) (Appendice 1). Infatti la morfologia dell'onda pressoria è strettamente corrispondente a quella ottenuta da registrazione intra-arteriosa. E' stata in particolare dimostrata un'ottima corrispondenza tra curva di pressione carotidea manometrica e quella ricavata invasivamente in aorta ascendente.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

L'onda pressoria generata dalla sistole viaggia lungo l'albero arterioso in direzione centrifuga e viene riflessa in corrispondenza dei punti di brusca variazione d'impedenza; quindi, le onde riflesse originatesi alla periferia ripercorrono l'albero arterioso in direzione centripeta, verso il cuore.

Nei soggetti giovani, in cui la temporizzazione dell'onda riflessa è ottimale, questa incontra l'onda anterograda nelle fasi precoci della diastole. La fusione delle due onde pressorie porta ad un incremento della pressione diastolica aortica, che contribuisce alla perfusione coronarica (<sup>116</sup>); in tal caso l'onda pressoria presenta una caratteristica morfologia cosiddetta "*early peak*" (Figura 16).

Invece, in presenza di un albero arterioso reso più rigido dall'invecchiamento (<sup>117</sup>), dall'aterosclerosi (<sup>118,119</sup>), dall'ipertensione (<sup>120,121</sup>) o dall'aumentato introito di sodio (<sup>122</sup>) si realizza un incremento della velocità dell'onda pressoria e la fusione tra la componente anterograda e retrograda avviene in sistole. Ciò causa nell'aorta ascendente un incremento della pressione sistolica e della differenziale (<sup>123</sup>). In questo caso l'onda pressoria registrata avrà una morfologia cosiddetta "*late peak*" (Figura 17).

Individuata l'inflessione (*Inflection Point*) indotta sul carotidogramma dall'onda pressoria riflessa, l'incremento pressorio assoluto dovuto all'onda pressoria riflessa (*Augmentation Pressure*, AP, espresso in mmHg) viene misurato dalla differenza tra la pressione sistolica di picco (Ppk) e la pressione all'inflection point (Pi)

$$AP = (Ppk - Pi)$$

Nei casi con morfologia *early peak*, dal momento che l'onda riflessa non determina nessun incremento pressorio, il valore di AP risulta uguale a zero.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

Un'altra modalità di quantificazione dell'onda riflessa è la determinazione dell'*Augmentation Index* (<sup>124-126</sup>) (espresso come % della pressione differenziale centrale) e calcolato come:

$$AI = [(Ps - Pi)/PP]$$

Per convenzione l'AI assume valori positivi nei casi con morfologia late peak, mentre i suoi valori sono negativi se il punto d'inflessione è tardivo, come si osserva comunemente in soggetti giovani e normotesi, e sono tanto più negativi quanto più tardivo è l'arrivo dell'onda riflessa e la sua fusione con l'onda incidente.

Il tempo impiegato dall'onda per percorrere nei due sensi la distanza tra arco aortico e sito principale di riflessione (*Tempo di Transito*, TT, in msec) si calcola dall'intervallo di tempo tra il piede del carotidogramma e l'inflection point. Allo scopo di avere una stima della fase del ciclo cardiaco nella quale le onde riflesse ritornano al cuore, il tempo di transito è stato normalizzato per il tempo di eiezione (TE = intervallo tra il piede e l'incisura dicrota del carotidogramma) ed espresso in percentuale:

$$TT/TE \times 100$$

Tale rapporto costituisce la "frazione di impatto delle onde riflesse", cioè la frazione percentuale del ciclo cardiaco in cui l'onda riflessa arriva al ventricolo sinistro.

La rigidità arteriosa è espressione dell'arteriosclerosi, il processo di ispessimento e perdita di elasticità della parete arteriosa che colpisce principalmente i vasi di capacitanza e di conduttanza. L'aumento della rigidità arteriosa è correlata non

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

solo con l'età (<sup>89</sup>), ma anche con l'ipertensione (<sup>90</sup>), ed è maggiore nei soggetti affetti da diabete mellito (<sup>91</sup>), aterosclerosi (<sup>92</sup>) ed insufficienza renale cronica (<sup>93</sup>). Una diretta conseguenza emodinamica della maggiore rigidità arteriosa che si osserva in queste situazioni è costituita dall'incremento della pressione pulsatoria (<sup>94</sup>), per effetto dell'aumentata pressione sistolica e della ridotta pressione diastolica. Ciò si traduce in un maggior afterload ventricolare sinistro e può condurre all'ipertrofia miocardica (<sup>95</sup>), mentre la ridotta pressione diastolica può compromettere la perfusione coronarica (<sup>96-100</sup>). L'incremento della pressione sistolica e della pressione pulsatoria, la ridotta pressione diastolica e l'ipertrofia ventricolare sinistra sono riconosciuti come predittori indipendenti di morbilità e mortalità cardiovascolare nella popolazione generale (<sup>101-103</sup>).

Alcuni studi hanno, in particolare, ampiamente dimostrato il forte valore predittivo della pressione differenziale (Pulse Pressure, PP) nei riguardi di malattia coronarica (<sup>104-108</sup>), stroke (<sup>109</sup>), in pazienti ipertesi e nella popolazione generale (<sup>110</sup>) e del ripetersi di eventi dopo un infarto del miocardio in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (<sup>111</sup>). Chirinos et al. (<sup>112</sup>), in una popolazione di soggetti con storia documentata di malattia coronarica e indicazione ad eseguire una coronarografia, hanno dimostrato che i parametri di ampiezza dell'onda pressoria riflessa sono predittori indipendenti di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, angina instabile, stroke e morte improvvisa).

Il parametro più utilizzato quale indicatore di rigidità arteriosa è la Pulse Wave Velocity (PWV). Essa rappresenta la velocità con cui l'onda sfigmica, originata a livello del ventricolo sinistro durante la fase d'eiezione, si propaga lungo l'albero arterioso, e si calcola misurando il tempo impiegato dall'onda pressoria per

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

percorrere un tratto di albero arterioso di lunghezza nota (<sup>113</sup>). Solitamente si calcola la PWV del tratto carotido-femorale, che comprende l'intera aorta. Dato che, a partire dall'arco aortico, l'onda sfigmica percorre in direzioni opposte la carotide e l'aorta ascendente, la distanza realmente percorsa nell'intervallo di tempo compreso tra le due onde si calcola sottraendo la distanza giugulo-carotidea dalla distanza giugulo-femorale, (Figura 15) (Appendice 1). Un aumento della PWV si verifica in relazione a determinati fattori di rischio cardiovascolari, quali l'età (<sup>114,115</sup>), l'ipercolesterolemia (<sup>116</sup>), il diabete mellito di tipo I e II (<sup>117</sup>) e la vita sedentaria (<sup>118</sup>) e si è dimostrata un importante predittore di eventi CV(<sup>119-122</sup>).

Le evidenze disponibili in letteratura indicano che la valutazione non invasiva di markers funzionali analizzabili tramite tonometria può rappresentare una nuova frontiera nell'individuazione precoce dei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare. Tuttavia, nonostante gli indici di rigidità arteriosa forniscano importanti informazioni prognostiche riguardo gli eventi cardiovascolari, non vi sono ancora dati sufficienti di prognosi per stabilire un loro ruolo di primo piano come markers di malattia preclinica, in popolazioni di soggetti a rischio cardiovascolare. Inoltre, non esistono dati sul confronto, in termini di potere predittivo, fra i nuovi markers funzionali di malattia preclinica ed i markers ultrasonografici ampiamente studiati e validati. Pertanto ad oggi non è ben definito il ruolo della tonometria carotidea di appianamento nella stratificazione del rischio cardiovascolare.

Abbiamo pertanto studiato prospetticamente un campione di 250 soggetti esposti a fattori di rischio cardiovascolari, che avevano eseguito al basale un valutazione ultrasonografica cardiaca e carotidea per la valutazione di ipertrofia VS e

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

aterosclerosi carotidea (ispessimento medio-intimale e/o placche) e anche la tonometri carotidea di appianamento per lo studio delle onde riflesse e la misurazione della PWV per misurare la rigidità arteriosa (Tabelle 17-18).

Nella nostra popolazione, confrontando direttamente il valore predittivo dei singoli marcatori funzionali con i fattori di rischio convenzionali, l'Augmentation Pressure, il rapporto TT/ET, la pressione sistolica e differenziale carotidea risultavano significativamente correlati ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali (Tabelle 22-23). Tra questi indici, l'Augmentation Pressure mostrava un valore predittivo indipendente dalla presenza di alterazioni strutturali cardiache e carotidee (HR 1.03, IC 95% 1.01 – 1.05 (Tabella 24).

Nel presente studio abbiamo inoltre voluto analizzare in maniera comparativa il valore predittivo della tonometria carotidea con quello delle metodiche ultrasonografiche. A tal fine abbiamo realizzato un nuovo parametro, lo score tonometrico, che riassume l'importanza della tonometria come metodica. Lo score è compreso tra un valore minimo di 0 (esame tonometrico normale) e un valore massimo di 5 e riflette il grado di disfunzione arteriosa (Appendice 1). I nostri risultati mostrano come tale approccio si sia dimostrato uno strumento efficace nella predizione del rischio di eventi cardiovascolari. Infatti, analogamente alle metodiche ultrasonografiche, lo score tonometrico è risultato essere un potente predittore indipendente di eventi cardiovascolari (Figura 18). Tuttavia, quando la performance delle diverse metodiche veniva messa a diretto confronto nello stesso modello di regressione, solo l'ultrasonografia carotidea (HR 3.25, 1.32-7.96) e cardiaca (HR 2.38, 1.41-4.02) mantenevano il loro valore prognostico

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

indipendente, mentre il valore predittivo della tonometria (HR 2.02, 0.68-5.96) e dello score (HR 1.27, 0.72-2.21) era in gran parte mediato dalla presenza del danno d'organo strutturale. Infatti, abbiamo constatato che gran parte dei pazienti con tonometria positiva (83%) aveva danno d'organo cardiaco e/o carotideo e la presenza di almeno una alterazione alla tonometria aveva un'alta sensibilità (85%) nel rilevare la presenza di danno strutturale, mentre la presenza di 3, 4 o tutte le alterazioni conferiva una specificità prossima al 100% (92%, 97% e 100% rispettivamente) (Figura 19).

Rispetto alla sola valutazione del rischio cardiovascolare globale, la valutazione integrata con l'ecocardiografia, l'ultrasonografia carotidea e la tonometria, migliora significativamente la predizione di eventi avversi, con una performance predittiva del tutto sovrapponibile tra le varie metodiche (Figura 21). Tuttavia la tonometria mostra il più alto valore predittivo negativo (94%) simile a quello di una metodica ben più costosa quale l'ultrasonografia carotidea (93%) e superiore all'ecocardiografia (84%). Infatti solo 4 eventi (6%) sono stati registrati nei soggetti con tonometria normale.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



2. Predittività delle alterazioni funzionali arteriose per il danno d'organo strutturale e applicabilità clinica della tonometria carotidea come esame di screening

Sulla base di quanto precedentemente descritto, una tonometria normale non giustificherebbe ulteriori indagini mentre un esame alterato, riflettendo la presenza di danno d'organo, porrebbe indicazione ad altri approfondimenti diagnostici. L'elevata sensibilità e specificità della tonometria di appianamento, unitamente al suo relativo basso costo e portabilità, collocherebbe questa metodica tra quelle di scelta per lo screening, anche decentrato, di ampie popolazioni di soggetti a rischio cardiovascolare, con particolare riferimento a patologie di notevole impatto epidemiologico in Sardegna, quali il diabete e l'ipercolesterolemia. Abbiamo pertanto valutato testare l'affidabilità di questo score in una seconda popolazione di 478 soggetti di età >35 anni, affetti da patologie dismetaboliche quali diabete mellito di tipo II e tipo I, compresi pazienti affetti da diabete latente autoimmune dell'adulto (LADA), stati prediabetici quali ridotta tolleranza ai carboidrati, obesità e sindrome metabolica <sup>(107)</sup>, e dislipidemia familiare e non familiare (Tabella 26). Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad indagine ecocardiografica, ad ultrasonografia carotidea e a tonometria carotide a di appianamento. Per tutti è stato inoltre calcolato il rischio cardiovascolare globale secondo l'algoritmo del progetto CUORE.

I risultati ottenuti hanno permesso di validare l'applicabilità dello score tonometrico nella identificazione dei soggetti portatori alterazioni strutturali svelabili tramite metodiche ben più complesse e costose quali l'ultrasonografia

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

cardiaca e carotidea. Infatti, nella nostra popolazione, in accordo con quanto precedentemente dimostrato, ben l'86% dei pazienti con tonometria alterata presentava ipertrofia VS e/o aterosclerosi carotidea. Inoltre, un'alterata rigidità aortica aveva un'alta sensibilità (85%) nel rilevare la presenza di danno strutturale, e la presenza di più alterazioni alla tonometria conferiva una specificità prossima al 100%. Pertanto una tonometria normale non giustificerebbe ulteriori indagini, mentre un esame alterato, riflettendo la presenza di danno d'organo, porrebbe indicazione ad altri approfondimenti diagnostici. L'uso della tonometria come indagine iniziale consentirebbe così un notevole risparmio di risorse, destinando le indagini più costose e complesse solo ai soggetti che presentino alterazioni all'esame tonometrico. Infatti, nonostante l'elevato valore prognostico, a tutt'oggi l'utilizzo delle metodiche ultrasonografiche non è estensibile all'intera popolazione di soggetti a rischio cardiovascolare. L'utilizzo sistematico ed estensivo delle tecniche ultrasonografiche per la stratificazione del rischio cardiovascolare porterebbe infatti ad un notevole incremento della spesa sanitaria. Di contro, l'uso della tonometria quale indagine iniziale a basso costo, in grado di identificare i soggetti portatori del danno strutturale, consentirebbe un uso mirato di indagini più costose e complesse e un notevole risparmio di risorse, con particolare riferimento a patologie di notevole impatto epidemiologico in Sardegna quali il diabete e pre-diabete.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## SINTESI

La presenza di alterazioni funzionali dell'albero arterioso indagabili tramite tonometria carotidea, comportano un significativo incremento del rischio di eventi CV, analogamente ai marcatori strutturali, più utilizzati e validati ai fini prognostici. L'utilizzo di uno score che riassume l'importanza prognostica dei diversi marcatori tonometrici e della tonometria come metodica, si è dimostrato uno strumento efficace nella predizione del rischio di futuri eventi CV. La tonometria carotidea consente di ottenere importanti informazioni prognostiche, indipendenti e superiori a quelle ricavabili dall'approccio classico, e sovrapponibili a quelle ottenibili con metodiche molto più costose quali l'ultrasonografia cardiaca e carotidea. Considerati i costi inferiori rispetto agli altri esami ultrasonografici, la non invasività e la facilità di esecuzione, la tonometria carotidea potrà rappresentare in un prossimo futuro un valido strumento per lo screening dei soggetti esposti a fattori di rischio cardiovascolare, una fascia di popolazione troppo vasta per poter essere oggi sottoposta ad indagini relativamente costose come l'ultrasonografia.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## CONCLUSIONI

La ricerca del danno d'organo a livello di organi bersaglio costituisce un aspetto importante nella gestione clinica dei pazienti esposti a fattori di rischio cardiovascolari, in relazione al limitato valore predittivo dei sistemi di calcolo convenzionali (carte del rischio).

La ricerca di ipertrofia ventricolare sinistra o di aterosclerosi carotidea tramite ultrasonografia hanno dimostrato di migliorare significativamente la stima del rischio cardiovascolare nel singolo paziente.

Tra le metodiche ultrasonografiche, l'ultrasonografia carotidea sembra essere l'esame di scelta nella stratificazione del rischio cardiovascolare, soprattutto nei soggetti a rischio medio-basso.

La persistenza o la nuova comparsa di alterazioni strutturali cardiache e carotidee riflette un controllo non ottimale dei fattori di rischio e aumenta in maniera significativa il rischio di futuri eventi cardiovascolari.

Nonostante l'importanza delle informazioni ricavabili da questi esami, attualmente la valutazione ultrasonografica cardiaca e carotide non è estensibile all'intera popolazione dei soggetti a rischio.

La tonometria carotidea si è dimostrata una "nuova" metodica che consente di identificare i soggetti con danno d'organo strutturali e di ottenere informazioni prognostiche additive rispetto a quelle ricavabili dalle sole carte del rischio, e sovrapponibili a quelle ottenibili con l'ultrasonografia.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

Considerato il basso costo, la non invasività e l'elevato valore predittivo negativo, la tonometria può essere considerato un valido esame per lo screening di ampie popolazioni di soggetti a rischio CV.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## BIBIOGRAFIA

- 1 The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
- 2 The Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 3 American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl ):S1-S114.
- 4 White KW, Edwards JE, Dry TJ: Then relationship of the degree of coronary atherosclerosis with age in men. *Circulation* 1950; 1:645-654.
- 5 Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS: Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities ( ARIK ) Study. *JAMA* 1998; 279:119-124.
- 6 Kannel WB, McGee D, Gordon T: A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46-51.
- 7 Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP et al.: Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131-136.
- 8 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
- 9 Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, et al per il Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE: La carta del rischio cardiovascolare globale. *Ital Heart J* 2004;5(3):177-185.
- 10 Grover SA, Coupal L, Hu X-P : Identifying adults at increased risk of coronary disease: how well do the current guidelines work? *JAMA* 1995; 274: 801-06.
- 11 Devereux RB, Alderman MH: Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation*, 1993;88:1444-1455.
- 12 Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al, for the SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



- 13 Naghavi M 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(suppl):2H–15H.
- 14 Mancini JBJ, Dahlöf B, Diez J: Surrogate Markers for Cardiovascular Disease: structural markers. *Circulation* 2004;109(suppl IV):22–30.
- 15 Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A: Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J of Hypertens* 2002; 20:1307-1314.
- 16 Cuspidi C, Mancia G, Ambrosioni E, Pessina A, Trimarco B, Zanchetti A: Left ventricular and carotid structure in untreated, uncomplicated essential hypertension: results from the Assessment Prognostic Risk Observational Survey. *Journal of Human Hypertension* 2004 18:891-896.
- 17 Pignoli P, Tremoli E , Poli A, Oreste P, Paletti R: Intima plus media thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-1406.
- 18 Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T, for the Osaka study group: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis (the OSACA study). *Stroke* 1995;26: 1781–6.
- 19 Salonen JT, Salonen R: Arterial wall thickness, carotid atherosclerosis and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular stroke. In "Intima media-thickness and atherosclerosis, predicting the risk?" Touboul PJ, Crouse JR Eds. The Partenon Publishing Group. New York-London, 1996.
- 20 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96(5):1432-7.
- 21 O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340: 14–22.
- 22 Chambless LE, Folsom AR, Clebb LX, Sharrett AR, Nieto FJ, Shahar E, Rosamond W, Evans G. Carotid Wall Thickness in predicting of incident clinical stroke. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol.* 2000;151: 478-487.
- 23 Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M: Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation* 2007;115:459-467.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: “Ruolo dei marcatori di danno d’organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall’imaging alle alterazioni funzionali”.

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

- 24 Markus RA, Mack WJ, Azen SP and Hodis HN: Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1000-4.
- 25 Chambless LE, Folsom AR, Davis V et al.: Risk Factors for Progression of Common Carotid Atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998. *Am J Epidemiol* 2002;155:38–47.
- 26 de Groot E, Hovingh JK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JP: Measurement of Arterial Wall Thickness as a surrogate Marker for Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(suppl. III):33-38.
- 27 Salonen JT, Salonen R: Ultrasound B-Mode Imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(suppl.II):56- 65.
- 28 Bots ML, Hofman A, de Bruyn AM, de Jong PTVM, Grobbee DE: Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery: the Rotterdam Elderly Study. *Hypertension* 1993;13:64-69.
- 29 Salonen R, Salonen JT: Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med.* 1991;229(3):225-31.
- 30 Vincenzini E, Ricciardi MC, Puccinelli F et al.: Common carotid artery intima-media thickness determinants in a population study. *J Ultrasound Med* 2007;26:427-432.
- 31 Zureik M, Ducimetière P, Touboul PJ et al.: Common Carotid Intima-Media Thickness Predicts Occurrence of Carotid Atherosclerotic Plaques: Longitudinal Results From the Aging Vascular (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1622-1629.
- 32 Zwiebel WJ. Doppler evaluation of carotid stenosis. In: Zwiebel WJ, editor. Introduction to vascular ultrasonography, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp.123-32.
- 33 Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaidis AN: The carotid intima-media thickness as a marker of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J* 1994;15:781-785.
- 34 Van Der Meer IM, Bots ML, Hofman A, Del Sol AI, Van der Kuip Deirdre AM, Witteman JC: Predictive value of non invasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation*, 2004;109:1089-1094.
- 35 Joakimsen O, Bønaa KH, Mathiesen EB, Stensland-Bugge E, Arnesen E: Prediction of Mortality by Ultrasound Screening of a General Population for Carotid Stenosis.The Tromsø Study. *Stroke* 2000; 31:1871-1876.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: “Ruolo dei marcatori di danno d’organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall’imaging alle alterazioni funzionali”.

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

- 36 Hollander M, Bots ML, Iglesias del Sol A, Koudstaal PJ, Witteman JCM, Grobbee DE, Hofman A and Breteler MMB: Carotid Plaques Increase the Risk of Stroke and Subtypes of Cerebral Infarction in Asymptomatic Elderly: The Rotterdam Study. *Circulation* 2002;105:2872-2877.
- 37 Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, Cesarone MR, DeSantis M, Incandela L, Barsotti A: Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6 years follow-up study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 851- 856.
- 38 Störk S., van den Beld L, Bots ML, Angermann M, Lamberts SWJ, Diederick E: Carotid Artery Plaque Burden, Stiffness, and Mortality Risk in Elderly Men. A Prospective, Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2004;110:344-349.
- 39 Wofford JL, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR: Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:1786-1794.
- 40 Bots ML, Grobbee DE: Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:341–351.
- 41 O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson Jr SK, Bommer W, Price TR Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1992;23:1752-1760.
- 42 Bots ML, Witteman JCM, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis*. 1993;102:99-105.
- 43 Garipey J, Simon A, Massonneau M, Linhart A, Levenson J. Wall thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1995;113:141-151.
- 44 Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes GR. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: the Edinburgh Artery Study. *Stroke*. 1997;28: 348–353.
- 45 Touboul P. J., Labreuche J., Vicaut E., Amarenco P. and on behalf of the GENIC Investigators: Carotid Intima-Media Thickness, Plaques, and Framingham Risk Score as Independent Determinants of Stroke Risk. *Stroke* 2005; 36:1741-1745.
- 46 Held C, Hjerdah P, Eriksson SV, Bjorkander I, Forslund L, Rehnqvist N: Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001; 22:62-72.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: “Ruolo dei marcatori di danno d’organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall’imaging alle alterazioni funzionali”.

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

- 47 Bots ML, Baldassarre D, Simon A, de Groot E, O’Leary DH, Riley W, Kastelein JJ, Grobbee DE: Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J* 2007;28:398–406.
- 48 Granér M, Varpula M, Kahri J et al,: Association of Carotid Intima-Media Thickness With Angiographic Severity and Extent of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2006;97:624–629.
- 49 Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani PM, et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2094-101.
- 50 Baldassarre D, Amato M, Pustina L, Castelnuovo S, Sanvito S, Gerosa L, et al. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2007;191(2):403-8.
- 51 Cuspidi C, Michev L, Severgnini B, Meani S, Fusi V, Valerio G, Bertazzoli G, Magrini F, Zanchetti A: Change in cardiovascular risk profile by echocardiography in medium-risk elderly hypertensives. *Journal of Human Hypertension* 2003;17:101–106.
- 52 Vakili BA, Okin PM, Devereux RB: Prognostic significance of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334-341.
- 53 Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med*. 1986;105:173-178.
- 54 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH : Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-352.
- 55 Bikkina M, Levy D, Evans JC, et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;272:33-6.
- 56 de Simone G, Palmieri V, Koren MJ, Mensah GA, Roman MJ, Devereux RB : Prognostic implications of the compensatory nature of left ventricular mass in arterial hypertension. *J of Hypertens* 2001;19:119-125.
- 57 Cipriano C, Gosse P, Bemurat L, Mas D, Lemetayer P, N’Tela G and Clementy J: Prognostic Value of Left Ventricular Mass and Its Evolution During Treatment in the Bordeaux Cohort of Hypertensive Patients. *Am J Hypertens* 2001;14:524–529.
- 58 Verdecchia P, Porcellani C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, Ambrosio Giuseppe: Left ventricular hypertrophy as independent predictor of

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: “Ruolo dei marcatori di danno d’organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall’imaging alle alterazioni funzionali”.

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001;104:2039-2044.

- 59 Koren M J, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH and Devereu RB: Left Ventricular Mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J of Hypertens* 2002;15:1021-1028.
- 60 Avelar E, Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Strong M, Pendleton RC, Segerson N, Adams TD, Gress RE, Hunt SC, Litwin SE: Left Ventricular Hypertrophy in Severe Obesity Interactions Among Blood Pressure, Nocturnal Hypoxemia, and Body Mass. *Hypertension* 2007;49:34-39.
- 61 The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1462–1536.
- 62 Viazzi F, Leoncini G, Parodi D, et al.: Impact of Target Organ Damage Assessment in the Evaluation of Global Risk in Patients with Essential Hypertension. *J Am Soc Nephrol* 16: S89–S91, 2005.
- 63 Hertz C, Gerstein, Johannes F. E. Mann, Qilong Yi et al., for the HOPE Study Investigators: Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA* 2001;286:421-426.
- 64 Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, Viazzi F, Ratto E, Vettoretti S, Parodi D, Bezante GP, Del Sette M, Deferrari G and Pontremoli R Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2002;16:399–404.
- 65 Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on cardiovascular Disease Prevention in clinical practice. European Guidelines on cardiovascular disease Prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007;28:2375-2414.
- 66 American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: Nelson B. Shiller, MD et al. Recommendations for Quantification of the left ventricle by Two-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
- 67 Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. ASE consensus statement: Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111.
- 68 Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hongaka H, Ogawa S, Fukunaga R, Yoneda S, Kimura K, Kamada T: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:1567-1572.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: “Ruolo dei marcatori di danno d’organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall’imaging alle alterazioni funzionali”.

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

- 69 Ricotta JJ, Bryan FA, Bond MG, Kurtz A, O'Leary DH, Raines JK, Berson AS, Clouse ME, Calderon-Ortiz M, Toste JF, De Weese JA, Smullens SN, Gustafson NF: Multicenter validation study of real-time (B-mode) ultrasound, arteriography, and pathologic examination. *J Vasc Surg* 1987;6:512-520.
- 70 Koren MJ, Ulin RJ, Laragh JH, Devereux RB: Reductions of left ventricular mass during treatment of essential hypertension is associated with improved prognosis..*Am J Hypertens* 1991; 4; 1A.
- 71 Koren MJ, Ulin RJ, Laragh JH, Devereux RB: Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. *Circulation* 1990;82(suppl III):III-29.
- 72 Yurenev AP, Dyakonova HG, Novikov ID, Vitols A, Pahl L, Haynemann G, Wallrabe D, et al: Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy. Multicenter trial. *Am J Hypertens*, 1992 ; 5 : 182s-189s.
- 73 Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB: prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 1994;90:1786-1793.
- 74 Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E: Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13:1091-1105
- 75 Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, Bosch J, Sussex B, Probstfield J, Yusuf S: Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic marker of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104:1615-1621.
- 76 Koren MJ, Ulin RJ, Laragh JH, Devereux RB: Reductions of left ventricular mass during treatment of essential hypertension is associated with improved prognosis. (abstr).*Am J Hypertens* 1991; 4; 1A.
- 77 Koren MJ, Ulin RJ, Laragh JH, Devereux RB: Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. (Abstr.)*Circulation* 1990;82(suppl III):III-29.
- 78 Yurenev AP, Dyakonova HG, Novikov ID, Vitols A, Pahl L, Haynemann G, Wallrabe D, et al: Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy. Multicenter trial. *Am J Hypertens*, 1992 ; 5 : 182s-189s.
- 79 Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E: Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13:1091-1105
- 80 Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, Bosch J, Sussex B, Probstfield J, Yusuf S: Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic marker of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104:1615-1621.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

- 81 Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, De Simone G, Devereux RB, Porcellati C: Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: A meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16:895– 899 © 2003 American Journal of Hypertension, Ltd.
- 82 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;124:548-56.
- 83 Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, for the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study(VHAS). The Verapamil in Hypertension and Athrosclerosis Study (VHAS): results of long term randomised treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima media thickness. *J Hypertens* 1998; 16:1667-1676.
- 84 Simon A, Gariepy J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of Nifedipine and CO-Amilozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949-2954.
- 85 Stumpe KO, Ludwig M, Heagerty AM el al.Vascular wall thickness in hypertension: the Perindopril Regression of of Vascular Thickening European Community Trial: PROTECT. *Am J Cardiol* 1995; 76:50E-54E.
- 86 Michiel L. Bots, MD, PhD; Arno W Hoes, MD, PhD; Peter J Koudstaal, MD, PhD; Albert Hofman, MD, PhD; Diederick E. Grobbee MD; PhD. Common Carotid Intima Media Thickness and Risk of Stroke and Miocardial infarction.The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432-1437.
- 87 John R. Crouse III, MD; Rong Tang, MD, PhD; Mark A. Espeland, PhD; James G. Terry, MS; Timothy Morgan, PhD; Michele Mercuri, MD, PhD. Association of Extracranial Carotid Atherosclerosis Progression With Coronary Status and Risk Factors in Patients With and Without Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2002;1006:2061-2066.)
- 88 Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128:262-269.
- 89 Kelly R, Hayward C, AvolioA, O'Rourke M. Non invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse.*Circulation* 1989;80:1652-1659.
- 90 Kelly R, Daley J, Avolio A , O'Rourke M.Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of dilevalol in hypertension. *Hypertension* 1989;14:14-21.
- 91 Lehman ED, Gosling RG, Sonksen PH. Aterrial waal compliance in diabetes. *Diabet Med*. 1992;9:114-119.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

- 92 Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T, Uchida T, Yamazaki S. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1994;14:479-482.
- 93 London GM, Marchais SJ, Safar ME, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int.* 1990;37:137-142.
- 94 Blacher J, Asmar R, et al. Aortic Pulse Wave Velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-1117.
- 95 Sorof JM. Prevalence and consequence of systolic hypertension in children. *Am J Hypertens* 2002;15:57S– 60S.
- 96 Nichols WW, O'Rourke MF. Properties of the arterial wall. In: Mc Donald's *Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles.* 3<sup>rd</sup> ed. London: Edward Arnold;1990:77-14.
- 97 Lehman ED, Gosling RG, Sonksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med.* 1992;9:114-119.
- 98 Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T, Uchida T, Yamazaki S. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1994;14:479-482.
- 99 London GM, Marchais SJ, Safar ME, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int.* 1990;37:137-142.
- 100 Saeki A, Recchia F, Kass DA. Systolic flow augmentation in hearts ejecting into a model of stiff aging vasculature. Influence on myocardial perfusion-demand balance. *Circ Res* 1995;76:132– 41.
- 101 Kannel WB, Stokes J. Hypertension as a cardiovascular risk factor. In: Robertson JIS, ed. *Handbook of hypertension: Epidemiology of hypertension.* Vol. 6. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishing; 1985:15-34.
- 102 Darné B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional and prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension.* 1989;13:392-400.
- 103 Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens.* 1995; 13:413-419.
- 104 Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension.* 1994; 23: 395-401.
- 105 Franklin SS, Gustin W 4<sup>th</sup>, Wong ND, et al. Hemodynamic Patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997; 96: 308-315.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



- <sup>106</sup> Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 1998; 16: 761-769.
- <sup>107</sup> Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30:1410–1415.
- <sup>108</sup> Benetos A, Rudnichi A, Safar m, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension*. 1998;32:560–564.
- <sup>109</sup> Darné B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis of a prospective analysis of cardiovascular mortality. *Hypertension*. 1989;13:392–400.
- <sup>110</sup> O'Rourke M, Frohlich ED. Pulse pressure: is it a clinically useful risk factor? *Hypertension*. 1999;34:372–374.
- <sup>111</sup> Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer M, for the SAVE Investigators. Sphygmomanometric determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation*. 1997;96:4254–4260.
- <sup>112</sup> Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, Perez G, Mendez AJ. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005 May;45(5):980-5. Epub 2005 Apr 18.
- <sup>113</sup> Eren M, Gorgulu S, et al. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004;90:37-43.
- <sup>114</sup> Bramwell JC, Hill AV, Mc Swiney BA. The velocity of pulse wave in arm in relation to age in as measured by the hot wire sphygmograph. *Heart* 1923;10:233-235.
- <sup>115</sup> Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 88: 1456-1462.
- <sup>116</sup> Lehman ED, Watts GF, Gosling RG. Aortic distensibility and hypercholesterolemia. *Lancet* 1992; 340: 1171-1172.
- <sup>117</sup> Lehman ED, Gosling RG, Sonksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med*. 1992; 9: 114-119.
- <sup>118</sup> Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001 ; 37: 1236-1241.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

- <sup>119</sup> De Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension*. 1999;33:800–805.
- <sup>120</sup> Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1998;32:570–574.
- <sup>121</sup> Blacher J, Guerin A, Marchais SJ, Safar M, London G. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99:2434–2439.
- <sup>122</sup> Stephane Laurent, John Cockcroft, Luc Van Bortel, Pierre Boutouyrie, Cristina Giannattasio, Daniel Hayoz, Bruno Pannier, Charalambos Vlachopoulos, Ian Wilkinson, and Harry Struijker-Boudier on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006; 27: 2588–2605.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: “Ruolo dei marcatori di danno d’organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall’imaging alle alterazioni funzionali”.

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## **TABELLE**

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## TABELLA a

### Caratteristiche basali del campione di ipertesi

<b>Numero casi</b>	278
<b>Durata media dello studio (anni)</b>	8 ± 3
<b>Genere (% maschi)</b>	42
<b>Età (anni)</b>	60 ± 12
<b>Indice di massa corporea (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.9 ± 4.3
<b>PA sistolica (mmHg)</b>	149 ± 21
<b>PA diastolica (mmHg)</b>	87 ± 11
<b>Colesterolo totale (mg/dl)</b>	217 ± 53
<b>Colesterolo LDL (mg/dl)</b>	143 ± 50
<b>Ipercolesterolemia/FH (%)</b>	41/5
<b>Diabete tipo I/ II (%)</b>	4/18
<b>Sindrome Metabolica (%)</b>	16
<b>Fumo di sigaretta attuale / ex (%)</b>	19/25
<b>Trattamento antiipertensivo (%)</b>	61
<b>Rischio Cardiovascolare * a 10 aa (%)</b>	12 ± 8
<b>Classi di rischio (% di casi)/Rischio CV medio (%):</b>	
< 10 %	64/ 5 ± 3
10- 20 %	18/ 14 ± 3
> 20 %	18/ 31 ± 8

PA = pressione arteriosa; FH = ipercolesterolemia familiare

\* = calcolato mediante il calcolatore del rischio del progetto “Cuore” dell’ISS

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: “Ruolo dei marcatori di danno d’organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall’imaging alle alterazioni funzionali”.

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## TABELLA b

Eventi attesi nelle tre classi di rischio ed eventi registrati

<b>Classi di rischio</b>	<b>N° (%)</b>	<b>Rischio CV a 10 anni</b>	<b>Eventi attesi a 10 anni</b>	<b>Eventi registrati (con FU medio di 8 anni)</b>	<b>incidenza</b>
< 10 %	174 (64)	5 ± 3	8.8	24	14%
10- 20 %	49 (18)	14 ± 3	6.9	14	29%
> 20 %	48 (18)	31 ± 8	14.9	14	29%
<b>Totale</b>	278	12 ± 8	30.6	52	19%

CV = cardiovascolare; FU = follow-up.

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## TABELLA c

Prevalenza di danno d'organo nelle tre classi di rischio

Classi di rischio:	N°	IVS	IMI	Placche	ATS	IVS e/o ATS	IVS+ ATS+	IVS- ATS-
< 10 %	174	24 (14%)	55 (32%)	96 (55%)	107 (61%)	110 (63%)	21 (12%)	64 (37%)
10- 20 %	49	8 (16%)	29 (59%)	42 (86%)	45 (92%)	46 (94%)	7 (14%)	3 (6%)
> 20 %	48	10 (21%)	26 (54%)	42 (91%)	47 (98%)	48 (100%)	9 (19%)	0

IVS = ipertrofia ventricolare sinistra (massa VS $\geq$ 125 g/m<sup>2</sup>); IMI = ispessimento medio- intimale; ATS = aterosclerosi carotidea (ispessimento medio- intimale e/o placche)

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



**TABELLA 1**

Caratteristiche della popolazione studiata alla valutazione basale ed al follow-up.

	<b>Basale</b>	<b>Follow-up</b>	<b>p&lt;</b>
<b>Numero casi</b>		445	
<b>Durata media del follow-up(anni)</b>		6.1±2.0	
<b>Genere (% maschi)</b>		50	
<b>Età (anni)</b>		57±15	
<b>Indice di massa corporea (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.9±4.3	26.5±4.6	n.s
<b>PA sistolica (mmHg)</b>	137±20	131±18	0.0001
<b>PA diastolica (mmHg)</b>	81±12	80±10	n.s
<b>Colesterolo totale (mg/dl)</b>	229±72	208±57	0.0001
<b>Colesterolo LDL (mg/dl)</b>	158±71	136±52	0.0001
<b>Ipertensione (%)</b>	56	63	0.0001
<b>Ipercolesterolemia (%)</b>	49	53	0.002
<b>Diabete tipo I/ II (%)</b>	2/13	2/18	0.001
<b>Fumo di sigaretta attuale / ex (%)</b>	21/31	15/36	0.001
<b>Malattia cardiovascolare pregressa (%)</b>		34	
<b>Rischio Cardiovascolare * (% di rischio a 10 aa)</b>		23±11	
<b>Classi di rischio (% di casi)</b>			
< 5 %		38	
5- 10 %		9	
10- 15 %		4	
15 - 20%		2	
20 - 30%		4	
> 30 %		43	

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## TABELLA 2

### Caratteristiche ultrasonografiche cardiache e carotidee

<b>Diametro telediastolico VS (mm)</b>	49.4± 6.1
<b>Spessore telediastolico della parete posteriore (mm)</b>	9.0±1.9
<b>Spessore telediastolico del setto (mm)</b>	9.5±1.5
<b>Indice di massa ventricolare (g/m<sup>2</sup>)</b>	95.0±27.8
<b>Frazione d'iezione (%)</b>	65±10
<b>Ipertrofia VS * (%)</b>	18
<b>Ispezzimento medio-intimale (mm)</b>	0.78±0.18
<b>Ispezzimento medio-intimale ** (% dei casi)</b>	37
<b>Pacche carotidee (%)</b>	61
<b>Plaque score : nessun sito / 1-2 siti /3-4 siti/ 5-6 siti (%)</b>	41 / 33 / 18 / 8
<b>Plaque score medio</b>	0.96±0.95
<b>Placche carotidee: stenosi &gt;70 (%)</b>	9
<b>Stenosi carotidee media (%)</b>	23±27

VS = ventricolo sinistro; \* massa VS  $\geq 125$  g/m<sup>2</sup>; \*\* spessore medio-intimale  $\geq 0.9$  mm

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

### TABELLA 3

Eventi cardiovascolari registrati durante il follow-up

	<b>Non fatali</b>	<b>Fatali</b>	<b>Totali</b>
<b>Infarto del miocardio</b>	28	10	38
<b>Angina pectoris documentata</b>	15	--	15
<b>Rivascolarizzazione chirurgica/PTCA</b>	15 / 11	--	26
<b>Scompenso cardiaco documentato</b>	40	10	50
<b>Ictus</b>	30	4	34
<b>Tromboendoarterectomia</b>	13	--	13
<b>Arteriopatia obliterante periferica</b>	12	--	12
<b>Morte improvvisa CV</b>		5	5
<b>Totale eventi CV</b>	151	29	180
<b>Morti da tutte le cause</b>	--	54	54
<b>Pazienti con eventi CV fatali e non fatali</b>		146 (33%)	

PTCA= angioplastica transluminale coronarica percutanea; CV = cardiovascolare

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## TABELLA 4

Distribuzione degli eventi in relazione in relazione alla presenza o assenza dei markers anatomici cardiaci e carotidei

	<b>Ipertrofia VS</b>		<b>Ispessimento MI</b>		<b>Placche carotidee</b>	
	<b>si</b>	<b>no</b>	<b>si</b>	<b>no</b>	<b>si</b>	<b>no</b>
<b>Numero casi</b>	79 (18%)	366 (82%)	166 (37%)	279 (63%)	268 (60%)	177 (40%)
<b>Follow-up medio (anni)</b>	5.8±1.8	6.2±2.1	5.8±1.8	6.3±2.1	5.9±1.9	6.5±2.2
<b>Eventi fatali e non fatali</b>						
<b>Eventi CV registrati</b>	55	94	102	47	122	27
<b>Eventi CV 100/aa-pz</b>	12.0	4.1	10.5	2.7	7.8	2.3
<b>Morte da tutte le cause</b>						
<b>Eventi registrati</b>	19	35	34	20	45	9
<b>Eventi 100/aa-pz</b>	4.1	1.5	3.5	1.1	2.9	0.7
<b>IMA e/o Stroke</b>						
<b>Eventi registrati</b>	31	54	57	28	72	13
<b>Eventi 100/aa-pz</b>	6.7	2.4	5.9	1.6	4.6	1.1

VS= ventricolo sinistro; MI= medio-intimale; CV= cardiovascolare; aa-pz = anni- paziente

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

**TABELLA 5**

Predittori indipendenti di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, morte da tutte le cause, infarto miocardico e ictus fatali e non fatali:  
Analisi di regressione multipla di Cox

	Eventi CV fatali e non fatali		Morte da tutte le cause		IMA/ictus fatale e non fatale	
	Unadjusted RR	Adjusted RR	Unadjusted RR	Adjusted RR	Unadjusted RR	Adjusted RR
<b>Ipertrofia VS</b>	3.16 (1.99 – 5.04)	1.79 (1.24 – 2.58)	2.93 (1.41 – 6.11)	1.60 (0.90 – 3.01)	1.99 (1.09 -3.66)	1.70 (1.01 - 2.76)
<b>Ispessimento MI</b>	4.66 (3.26 – 6.66)	2.41 (1.60 – 3.63)	3.51 (1.99 – 6.21)	1.52 (0.94 - 2.73)	3.61 (2.25 – 5.91)	1.78 (1.04 – 3.04)
<b>Placche carotidee:</b>						
tutte le placche	3.55 (2.55 – 4.94)	1.81 (1.11 – 2.95)	3.81 (2.21 – 6.55)	1.49 (0.66 – 3.39)	6.00 (3.81 – 9.46)	3.70 (1.61 – 8.48)
Plaque scores:						
1 - 2 siti	2.81 (1.81 - 4.36)	1.72 (1.06 – 2.84)	2.14 (1.01 - 4.80)	1.29 (0.54 – 3.08)	4.31 (2.30 – 8.10)	2.78 (1.27 – 6.56)
3 - 4 siti	3.48 (1.95 – 6.20)	1.76 (1.01 – 3.05)	5.64 (2.50 – 12.73)§	2.06 (0.82 – 5.16)	5.52 (2.40 – 12.71)	2.86 (1.05 – 6.77)
5 - 6 siti	7.47 (3.26 - 17.14) *	2.90 (1.59 – 5.29)	5.24 (1.34 – 20.54)	1.56 (0.43 – 3.80)	11.38 (3.53 – 6.62)*§	8.06 (3.07 – 21.14)
Placche stenosanti	3.80 (1.91 – 4.57)	2.10 (1.38 - 3.19)	4.88 (1.75 – 13.58)	2.60 (1.37 – 4.92)	4.08 (1.79 – 9.32)	2.03 (1.11 - 3.41)

IMA= infarto miocardico; VS= ventricolo sinistro; MI= medio-intimale; CV= cardiovascolare; adjusted RR= risk ratio dopo correzione per: età, sesso, indice di massa corporea, malattia cardiovascolare pregressa, ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, abitudine al fumo. \* statisticamente significativa versus 3-4 siti; § statisticamente significativa versus 1-2 siti (RR 2.66 CI 1.32 – 5.37).

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: “Ruolo dei marcatori di danno d’organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall’imaging alle alterazioni funzionali?”.

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## TABELLA 6

Caratteristiche della popolazione studiata al basale, al secondo esame ecocardiografico e al follow-up clinico.

<b>Variabili</b>			
Numero casi	251		
Tempo tra basale e secondo Ecocg (mesi)	28±18 (6-102)		
Tempo tra il secondo Ecocg e fine del follow-up (mesi)	39±18 (9-102)		
Durata dello studio (mesi)	68±20		
Genere (% maschi)	51		
Età (anni)	64±12		
	<b>Ecocg Basale</b>	<b>Secondo Ecocg</b>	<b>Fu clinico</b>
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	27±5	26±5	26±5
Ipertensione (%)	77	82	83
Ipertesi in trattamento antipertensivo (%)	90	96	96
PA sistolica (mmHg)	142±20	142±1	137±20*
PA diastolica (mmHg)	83±12	85±12	81±11
Ipercolesterolemia (%)	47	52	55
Dilipidemici in trattamento con statine (%)	42	76	76*
Colesterolo totale (mg/dl)	212±66	203±63	199±56*
Colesterolo LDL (mg/dl)	141±66	131±63	127±54*
Colesterolo HDL (mg/dl)	48±15	48±15	50±17
Diabete (%)	20	24	27
Glicemia (mg/dl)	106±40	104±35	1408±36
Fumo di sigaretta attuale / ex (%)	16/33	12/37	11/38
Malattia cardiovascolare pregressa (%)	55	57	

PA = pressione arteriosa;. Malattia cardiovascolare pregressa = Angina pectusis documentata; Infarto miocardico; Ictus; TIA documentato; Arteriopatia obliterante cronica periferica. Le variabili continue sono espresse come media±SD; tra parentesi sono indicati i rispettivi range di oscillazione.  
\* p< 0.01 verso studio basale.

Autore: Silvia Denti

78

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## TABELLA 7

Cambiamenti di massa VS tra lo studio basale e il secondo esame ecocardiografico.

	Gruppi	n°pz	Tempo medio di follow-up clinico	N° pz con eventi /100 aa pz	RR
a)	Ipertrofia Vs assente al primo e al secondo esame (assenza di ipertrofia)	180	3.2±1.5	10.03	1
b)	Ipertrofia Vs presente al primo esame e assente al secondo (regressione dell'ipertrofia)	19 (33%)	3.6±1.5	8.82	0.9 (0.89-1.01)
c)	Ipertrofia Vs assente al primo esame e presente al secondo (progressione dell'ipertrofia)	14 (7%)	3.2±1.7	22.2	2.22 (1.30-3.79)
d)	Ipertrofia Vs presente al primo e al secondo esame (persistenza dell' ipertrofia)	38	3.4±1.4	17.2	1.72 (1.20-2.46)
(a+b)	Gruppo 1 Assenza/regressione di IVS	199	3.2±1.5		
(c+d)	Gruppo 2 Persistenza/progressione di IVS	52	3.3±1.5		

IVS = ipertrofia ventricolare sinistra.

## TABELLA 8

Caratteristiche cliniche basali e al secondo esame ecocardiografico dei pazienti  
con assenza/regressione e persistenza/progressione dell'IVS.

		assenza/ regressione	persistenza/ progressione	P<
Numero casi		199	52	
Tempo tra il secondo Ecocg e fine del follow-up (mesi)		39±18	40±18	n.s
Durata dello studio (mesi)		66±20	68±18	n.s
Età (anni)	B	63±12	66±12	n.s
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	B	26.5±4.9	26.7±4.8	n.s
	FU	26.5±4.2	26.7±4.6	n.s
Ipertensione arteriosa (%)	B	76 (151)	79 (39)	n.s
	FU	82 (163)	83 (43)	n.s
PA sistolica (mmHg)	B	142±18	143±25	n.s
	FU	140±16	147±19	0.01
	Δ	-1.0±18.8	3.6±23.4	n.s
PA diastolica (mmHg)	B	83±12	82±14	n.s
	FU	84±10	89±12***	0.001
	Δ	1.2±13.3	8.0±19.1	0.003
Ipertesi in trattamento antipertensivo (%)	B	91 (138)	92 (36)	n.s
	FU	96 (156)	100 (43)	n.s
Ipertesi n trattamento con PA < 140/90 mmhg (%)	B	39	21	0.02
	FU	77***	15	0.00001
Ipercolesterolemia (%)	B	49	37	n.s
	FU	55	42	n.s
Colesterolo totale (mg/dl)	B	215±66	199±68	n.s
	FU	204±60 **	199±73	n.s
	Δ	-8.7±44.9	-0.7±37.9	n.s
Colesterolo LDL (mg/dl)	B	143±64	128±69	n.s
	FU	131±59 **	127±75	n.s
	Δ	-11.8±44.7	-1.0±34.2	n.s
Diabete (%)	B	20	23	n.s
	FU	24	25	n.s
Fumo di sigaretta attuale (%)	B	15	19	n.s
	FU	12	12	n.s
Malattia cardiovascolare al basale (%)	B	50	75	0.03

Autore: Silvia Denti

80

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



B= basale; FU = follow-up; PA = pressione arteriosa;\* : p <0.01 vs basale all'interno dello stesso gruppo; \*\* : p <0.001 vs basale all'interno dello stesso gruppo

### **TABELLA 9**

Valore prognostico dei cambiamenti di massa ventricolare sinistra:

Eventi cardiovascolari fatali e non fatali (end point primario)

	assenza/ regressione	persistenza/ progressione	<b>RR</b>
N° casi	199	52	
N° pazienti con eventi	64 (32%)	32 (62%)	
Follow-up clinico medio (aa/pz)	3.24±1.52	3.33±1.51	
N° anni di follow-up clinico	645	173	
N° pazienti con eventi /100 aa pz	9.8	18.5	1.89 (1.37-2.60)

R.R= rischio relativo

## TABELLA 10

Analisi multivariata di Cox per eventi cardiovascolari fatali e non fatali (end point primario) dopo il secondo esame ecocardiografico.

	<b>Rischio Relativo</b>
Malattia CV pregressa	11.3 (4.8 - 26.6)
Cambiamenti IVS*	3.7 (2.4 - 5.8)
Non entrano nel modello:	
Indice di massa corporea	
PAS basale	
Sesso	
Eta' basale	
PAS basale	
Rischio Framingham basale	
Colesterolo basale	
Massa VS basale	
$\Delta$ PAS	
$\Delta$ PAD	

\* assenza/regressione o persistenza/progressione di IVS;  $\Delta$  : variazione dall'esame ecocardiografico basale alla fine del follow-up clinico; PAD: pressione arteriosa diastolica

**TABELLA 11**

Caratteristiche della popolazione studiata al basale, al secondo esame ultrasonografico e al follow-up clinico.

<b>Variabili</b>			
Numero casi	419		
Follow-up ultrasonografico (anni)	3.6 ± 2.3		
Follow-up clinico (anni)	3.8 ± 2.5		
Durata dello studio (anni)	7.3 ± 2.9		
Genere (% maschi)	46		
Età (anni)	62 ± 11		
	<b>1 ° Eco-TSA</b>	<b>2° Eco-TSA</b>	<b>FU Clinico</b>
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	26.2 ± 4.1	26.4 ± 4.5	26.4 ± 4.2
Iperensione (%)	73	75 *	78 *†
PA a target terapeutico (%)	31	32 *	49 *†
PA sistolica (mmHg)	143 ± 21	140 ± 19 *	134 ± 18 *†
PA diastolica (mmHg)	83 ± 12	82 ± 11	80 ± 9 *†
Ipercolesterolemia (%)	61	66 *	73 *†
Colesterolo totale (mg/dl)	230 ± 65	211 ± 60 *	201 ± 54 *†
Colesterolo LDL (mg/dl)	159 ± 68	135 ± 64 *	125 ± 51 *†
Colesterolo HDL (mg/dl)	50 ± 16	53 ± 16	55 ± 18 *†
LDL a target terapeutico (%)	21	35 *	41 *†
Diabete (%)	22	27*	31 *†
Glicemia (mg/dl)	109 ± 39	111 ± 40	108 ± 35
Fumo di sigaretta attuale / ex (%)	14/31	12/32 *	9/35 *†
Malattia cardiovascolare pregressa (%)	30	34 *	-
Rischio Framingham ** (% di rischio a 10 aa)	25 ± 15	-	-

PA= pressione arteriosa; malattia cardiovascolare pregressa= angina pectus documentata, infarto miocardico, ictus, TIA documentato, arteriopatia obliterante cronica periferica. \* p< 0.01 verso studio

Autore: Silvia Denti

83

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

basale. †  $p < 0.01$  verso 2° ECO-TSA. \*\*In caso di malattia cardiovascolare pregressa il rischio è stato raddoppiato

## TABELLA 12

Caratteristiche ultrasonografiche della popolazione studiata

	<b>1 ° Eco-TSA</b>	<b>2° Eco-TSA</b>	<b><i>p</i> &lt;</b>
Diametro telediastolico carotideo (mm)	6.74 ± 0.93	6.82 ± 0.91	0.001
Spessore parietale relativo carotideo	0.25 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.01
Cross sectional area carotidea	20.04 ± 5.41	21.08 ± 5.19	0.001
Cross sectional area carotidea indicizzata	11.68 ± 3.03	12.27 ± 2.97	0.001
Ispessimento medio-intimale massimo medio (mm)	0.83 ± 0.16	0.86 ± 0.14	0.001
Ispessimento medio-intimale (%)	44	48	0.001
Placche carotidee (%)	80	86	0.001

TSA= tronchi sovraortici

**TABELLA 13**

Cambiamenti di spessore medio-intimale tra lo studio basale e il secondo esame ultrasonografico

		n° casi	FU clinico medio	CV fatali e non fatali / 100 aa pz
a)	IMI assente al primo e al secondo esame (Assenza di IMI)	163 (39%)	3.49 ± 2.49	0.70
b)	IMI presente al primo esame e assente al secondo (Regressione di IMI)	53 (12%)	3.90 ± 2.24	1.94
c)	IMI presente al primo e al secondo esame (Persistenza di IMI)	133 (32%)	3.99 ± 2.46	19.96
d)	IMI assente al primo esame e presente al secondo (Sviluppo di IMI)	70 (17%)	3.86 ± 2.56	21.48
(a+b)	Gruppo 1	Assenza / Regressione di IMI	216 (52%)	
(c+d)	Gruppo 2	Persistenza / Sviluppo di IMI	203 (48%)	

FU= follow-up; CV= cardiovascolare; IMI= ispessimento medio-intimale

### **TABELLA 14**

Valore prognostico dei cambiamenti di spessore medio-intimale:

Eventi cardiovascolari fatali e non fatali (end point primario)

	<b>Assenza / Regressione</b>	<b>Persistenza / Sviluppo</b>
N° casi	216 (52%)	203 (48%)
N° pazienti con eventi	7 (3%)	164 (81%)
Follow-up clinico medio (aa/pz)	3.59 ± 2.43	3.95 ± 2.49
N° pazienti con eventi /100 aa pz	0.90	20.47

## TABELLA 15

Caratteristiche basali e al follow-up ultrasonografico in base ai cambiamenti di spessore MI

		<b>Assenza/ Regressione</b>	<b>Persistenza/ Sviluppo</b>	<i>p</i> <
Numero casi		216 (52%)	203 (48%)	
FU ultrasonografico (anni)		3.89 ± 2.31	3.22 ± 2.29	0.01
FU clinico (anni)		3.59 ± 2.43	3.95 ± 2.49	n.s
Durata dello studio (anni)		7.48 ± 2.98	7.17 ± 2.94	n.s
Malattia cardiovascolare al basale (%)	B	15	46	0.001
Età (anni)	B	59 ± 12	66 ± 9	0.001
Genere (% maschi)	B	34	58	0.001
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	B	25.9 ± 4.0	26.7 ± 4.1	n.s
	FU	26.0 ± 4.1	26.8 ± 4.8	n.s
Iperensione arteriosa (%)	B	63	83	0.001
	FU	66	84	0.001
PA sistolica (mmHg)	B	139 ± 20	148 ± 23	0.001
	FU	134 ± 16*	146 ± 19	0.001
	Δ	-5 ± 19	-2.7 ± 21	n.s
PA diastolica (mmHg)	B	83 ± 12	84 ± 12	n.s
	FU	81 ± 11**	84 ± 10	0.001
	Δ	-2 ± 14	-0.4 ± 11	n.s
PA al target terapeutico (%)	B	41	19	0.001
	FU	44	18	0.001
Ipercolesterolemia (%)	B	68	55	0.01
	FU	71	60	0.01
Colesterolo totale (mg/dl)	B	235 ± 60	225 ± 71	n.s
	FU	211 ± 59*	211 ± 63*	n.s
	Δ	-23 ± 53	-19 ± 43	n.s
Colesterolo LDL (mg/dl)	B	162 ± 60	155 ± 75	n.s
	FU	136 ± 59*	135 ± 68*	n.s
	Δ	-30 ± 47	-20 ± 45	n.s
LDL a target terapeutico (%)	B	22	21	n.s
	FU	46*	23	0.001
Diabete (%)	B	19	27	0.01
	FU	23	31	n.s
Fumo di sigaretta (%)	B	36	54	0.001
	FU	37	52	0.01

Autore: Silvia Denti

88

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



Placche carotidee (%)	B	69	91	0.001
	FU	79	94	0.001

B= basale; FU = follow-up ultrasonografico; PA = pressione arteriosa; \* p <0.001 vs basale all'interno dello stesso gruppo; \*\* p <0.01 vs basale all'interno dello stesso gruppo

### TABELLA 16

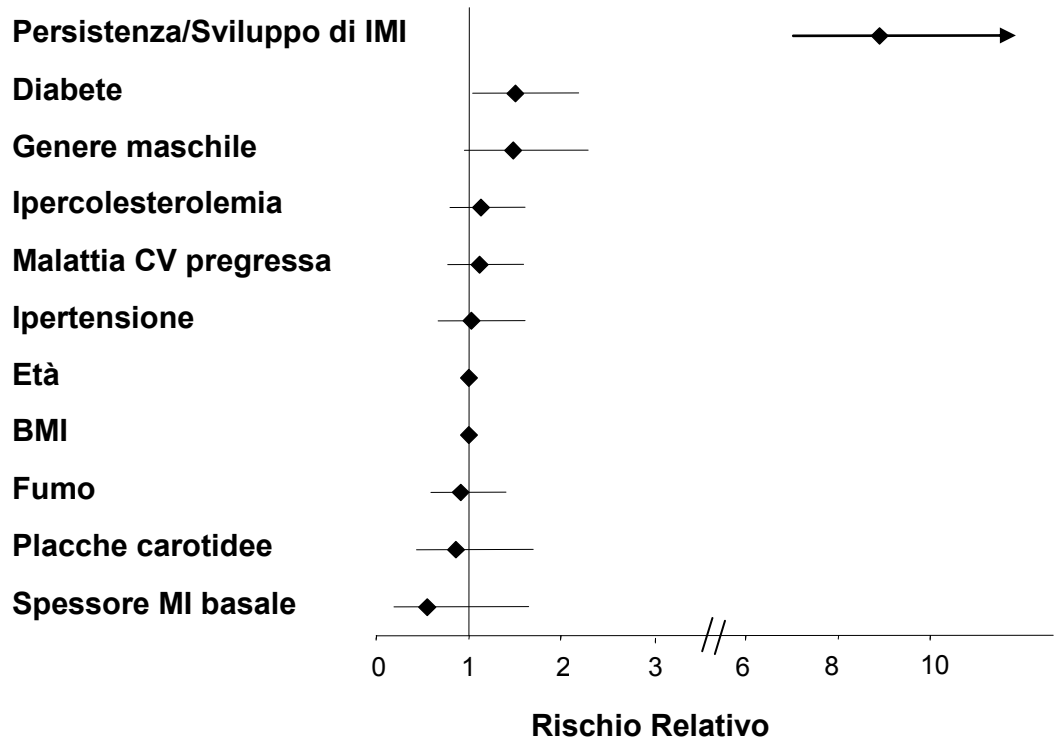
Predittori indipendenti per tutti gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali e per gli eventi coronarici e cerebrovascolari: Analisi di regressione di Cox

	Eventi CV fatali e non fatali	Eventi Coronarici e Cerebrovascolari
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
<b>Modello 1</b>		
Età	1.03 (1.01 - 1.04)	1.02 (1.00 - 1.04)
Malattia CV pregressa	1.81 (1.28 - 2.55)	2.51 (1.61 - 3.92)
Diabete	1.56 (1.10 - 2.23)	1.61 (1.02 - 2.54)
Genere maschile	1.83 (1.30 - 2.58)	1.99 (1.28 - 3.12)
<b>Modello 2</b>		
Diabete	1.51 (1.02 - 2.23)	n.s
Persistenza o Sviluppo di IMI	32.10 (12.99 - 79.26)	24.38 (7.59 - 78.29)
<b>Modello 3</b>		
Malattia CV pregressa	n.s	1.57 (1.01 - 2.48)
Diabete	1.50 (1.04 - 2.17)	n.s
Persistenza o Sviluppo di IMI	6.25 (3.95 - 9.60)	5.30 (2.43 - 6.57)

**Modello 1:** età, genere, indice di massa corporea, malattia cv pregressa, ipertensione, diabete, dislipidemia, fumo. **Modello 2:** Modello 2 + ispessimento medio-intimale e placche; **Modello 3:** Modello 1 + ispessimento medio-intimale e placche. Modelli alternativi realizzanti aggiungendo ai precedenti i valori pressori, di colesterolemia e le rispettive variazioni al follow-up clinico al posto delle variabili categoriche corrispondenti, nonchè il controllo ottimale dei valori di pressione arteriosa e di colesterolemia; CV=cardiovascolare; MI= medio-intimale; RR= rischio relativo; IC= intervallo di confidenza; ns= non significativo

## FIGURA 14

Predittori indipendenti per tutti gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali:  
Modello finale di Cox



## TABELLA 17

### Caratteristiche della popolazione studiata alla valutazione basale

Numero casi	250
Durata media dello studio (anni) / mediana	11±2
Genere (% maschi)	49
Età (anni)	53±13
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	25±4
PA sistolica (mmHg)	135±22
PA diastolica (mmHg)	80±12
Colesterolo totale (mg/dl)	247±73
Colesterolo LDL (mg/dl)	167±73
Colesterolo HDL (mg/dl)	54±18
Iperensione arteriosa (%)	47
Ipercolesterolemia/FH (%)	27 / 28
Diabete tipo I/ II/RTG (%)	1.6 / 8.4 /0.4
Fumo di sigaretta attuale / ex (%)	32 / 24
Malattia CV pregressa (%)	12
Sindrome Metabolica (%)	9.6
Trattamento antiipertensivo (%)	20
Trattamento con statine (%)	30
Pressione arteriosa a target (%)	43
LDL a target (%)	55
<b>Rischio Cardiovascolare (% media di rischio a 10 aa)</b>	<b>15±8</b>
<b>Classi di rischio (% di casi)/Rischio CV medio (%):</b>	
< 10 %	52.4
10- 20 %	9.2

> 20 %

38.4

CV= cardiovascolare; FH=ipercolesterolemia familiare; RTG= ridotta tolleranza ai carboidrati

## TABELLA 18-a

### Caratteristiche ultrasonografiche cardiache e carotidee

<b>Diametro telediastolico VS (cm)</b>	4.8± 0.5
<b>Spessore telediastolico della parete posteriore (cm)</b>	0.9±0.2
<b>Spessore telediastolico del setto (cm)</b>	0.9±0.2
<b>Indice di massa ventricolare (g/m<sup>2</sup>)</b>	89±28
<b>Indice di massa ventricolare (g/m<sup>2.7</sup>)</b>	41±14
<b>Ipertrofia VS (%)</b>	
<b>-massa VS ≥125 g/m<sup>2</sup></b>	12
<b>-massa VS ≥104 g/m<sup>2</sup> F; ≥116 g/m<sup>2</sup> M</b>	23
<b>-massa VS ≥51 g/m<sup>2.7</sup></b>	23
<b>-massa VS ≥46.7 g/m<sup>2.7</sup> F; ≥49.2 g/m<sup>2.7</sup> M</b>	31
<b>Frazione d'eiezione (%)</b>	67±8
<hr/>	
<b>Spessore medio-intimale medio (mm)</b>	0.7±14
<b>Ispessimento medio-intimale * (% dei casi)</b>	24
<b>Pacche carotidee (%)</b>	57
<b>Aterosclerosi carotidea** (%)</b>	62

VS = ventricolo sinistro; \* spessore medio-intimale ≥0.9 mm; \*\* ispessimento medio-intimale e/o placche carotidee.

## TABELLA 18-b

### Rigidità arteriosa e onde riflesse nella popolazione studiata

<b>PA sistolica carotidea (mmHg)</b>	136 ±23
<b>PA diastolica carotidea (mmHg)</b>	73±15
<b>PA differenziale carotidea (mmHg)</b>	62±21
<b>Augmentation pressure (mmHg)</b>	15±12
<b>Augmentation index (%)</b>	0.2±0.2
<b>Tempo di transito (msec)</b>	104±32
<b>Tempo di eiezione (msec)</b>	303±28
<b>Tempo di transito / Tempo di eiezione (%)</b>	35±11
<b>Distanza del sito di riflessione maggiore (cm)</b>	43±14
<b>Pulse wave velocity (m/sec)</b>	8±2
<b>Pulse wave velocity &gt;12 m/sec (%)</b>	10
<b>Morfologia dell'onda pressoria carotidea tipo "late peak" (%)</b>	90

PA = pressione arteriosa; PD = pressione differenziale; Svi = stroke volume indicizzato per la superficie corporea

**TABELLA 19****Correlazioni tra marcatori di danno strutturale e funzionale**

	AP			SBP Car			PP Car			TT			PWV		
	Slope	Coeff. Corr	p<	Slope	Coeff. Corr	p<	Slope	Coeff. Corr	p<	Slope	Coeff. Corr	p<	Slope	Coeff. Corr	p<
<b>SMI</b>	19.24	0.25	0.001	42.98	0.30	0.001	37.7	0.28	0.001	-19.3	-0.27	0.001	4.97	0.32	0.001
<b>LVMI</b>	0.21	0.27	0.001	0.58	0.36	0.001	0.27	0.18	0.001	-0.19	-0.24	0.001	0.06	0.32	0.001

SMI= spessore medio-intimale massimo, LVMI= massa ventricolare sinistra indicizzata; AP= augmentation pressure; SBPcar= pressione sistolica carotidea; PPcar= pressione differenziale carotidea; TT= tempo di transito; PWV= velocità dell'onda di polso carotido-femorale.

## TABELLA 20

### Sensibilità e specificità dei parametri ultrasonografici e tonometrici come predittori di eventi cardiovascolari

Parametri ultrasonografici	Sensibilità	Specificità
<b>Ipertrofia VS:</b>		
-massa VS >125 g/m <sup>2</sup>	0.30	0.95
-massa VS >104 g/m <sup>2</sup> F; >116 g/m <sup>2</sup> M;	0.43	0.86
-massa VS >51 g/m <sup>2.7</sup>	0.43	0.85
-massa VS >46.7 g/m <sup>2.7</sup> F; >49.2 g/m <sup>2.7</sup> M	0.58	0.79
<b>Ispessimento medio-intimale</b>	0.61	0.89
<b>Placche carotidee</b>	0.83	0.52
<b>Aterosclerosi carotidea*</b>	0.90	0.49
<hr/>		
Parametri tonometrici	Sensibilità	Specificità
<b>PA sistolica carotidea &gt;138 mmHg</b>	0.59	0.64
<b>PA differenziale carotidea &gt;65 mmHg</b>	0.59	0.66
<b>Augmentation Pressure &gt;14 mmHg</b>	0.59	0.65
<b>Augmentation Index &gt;22%</b>	0.62	0.58
<b>TT/ET &lt;33%</b>	0.65	0.64
<b>PWV &gt;12 m/sec</b>	0.18	0.93

VS= ventricolare sinistra; F= femmine; M=maschi; \* ispessimento medio-intimale e/o placche carotidee; TT/ET=Tempo di Transito/Tempo di Eiezione

## TABELLA 21

Score tonometrico

	<b>Punti</b>
<b>PWV &gt;12 m/sec</b>	<b>1</b>
<b>PAS carotidea &gt;138 mmHg</b>	<b>1</b>
<b>PP carotidea &gt;65 mmHg</b>	<b>1</b>
<b>AP &gt;14 mmHg</b>	<b>1</b>
<b>TT/ET &lt;33</b>	<b>1</b>
<b>CATS</b>	<b>0-5</b>
<b>CATS <math>\geq 1</math> = Tonometria +</b>	



**TABELLA 22**

Modelli di regressione di Cox per eventi cardiovascolari fatali e non fatali

<b>Variabile</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>
<b>Età</b>	1.05 (1.02 - 1.07)	1.04 (1.02 - 1.07)	1.04 (1.02 - 1.07)	1.03 (1.01 - 1.06)	1.04 (1.01 - 1.06)
<b>Genere Maschile</b>	1.52 (0.86 - 2.71)	1.51 (0.85 - 2.69)	1.70 (0.95 - 3.05)	1.33 (0.74 - 2.40)	1.48 (0.84 - 2.64)
<b>Ipertensione</b>	1.28 (0.74 - 2.20)	-	-	-	-
<b>Diabete</b>	1.93 (1.00 - 3.71)	1.91 (1.00 - 3.68)	1.89 (1.00 - 3.58)	2.34 (1.24 - 4.43)	2.14 (1.14 - 4.03)
<b>Ipercolesterolemia</b>	1.88 (1.11 - 3.20)	1.89 (1.12 - 3.21)	1.84 (1.08 - 3.13)	1.89 (1.11 - 3.23)	1.82 (1.07 - 3.11)
<b>Fumo</b>	1.08 (0.64 - 1.84)	1.10 (0.64 - 1.88)	1.07 (0.63 - 1.83)	1.13 (0.66 - 1.94)	1.11 (0.65 - 1.91)
<b>Pregressa malattia CV</b>	2.03 (1.15 - 3.58)	2.06 (1.16 - 3.67)	2.11 (1.11 - 3.72)	2.39 (1.33 - 4.27)	2.37 (1.32 - 4.23)
<b>PAS brachiale</b>		1.00 (0.99 - 1.02)	1.00 (0.97 - 1.07)	0.98 (0.96 - 1.01)	0.99 (0.98 - 1.01)
<b>PD brachiale</b>			1.02 (0.99 - 1.05)		
<b>PAS carotidea</b>				1.03 (1.01 - 1.05)	
<b>PD carotidea</b>					1.01 (1.00 - 1.03)

## TABELLA 23

Modelli di regressione di Cox per eventi cardiovascolari fatali e non fatali

Variabile	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>Età</b>	1.04 (1.02 - 1.07)	1.03 (1.01 - 1.06)	1.04 (1.02 - 1.07)	1.04 (1.02 - 1.06)	1.06 (1.03 - 1.08)
<b>Genere Maschile</b>	1.51 (0.85 – 2.69)	1.78 (1.00 – 3.17)	1.60 (0.89 – 2.87)	1.91 (1.04 – 3.50)	1.59 (0.90 – 2.82)
<b>PAS brachiale</b>	1.00 (0.99 - 1.02)	1.00 (0.98 - 1.01)	1.00 (0.99 - 1.02)	1.00 (0.98 - 1.01)	1.01 (0.99 - 1.02)
<b>Diabete</b>	1.91 (1.00– 3.68)	2.36 (1.24 – 4.50)	2.00 (1.06 – 3.76)	1.93 81.02– 3.51)	2.86 (1.31 – 6.27)
<b>Ipercolesterolemia</b>	1.89 (1.12 – 3.21)	1.79 (1.05 – 3.11)	1.88 (1.11 – 3.20)	1.94 (1.14 – 3.30)	1.83 (1.05 – 3.18)
<b>Fumo</b>	1.10 (0.64 – 1.88)	1.01 (0.59 – 1.73)	1.11 (0.65 – 1.90)	1.08 (0.63 – 1.83)	1.30 (0.75 – 2.26)
<b>Pregressa malattia CV</b>	2.06 (1.16 – 3.67)	2.14 (1.21 – 3.78)	2.08 (1.16 – 3.73)	1.82 (1.03 – 3.32)	2.49 (1.37 – 4.51)
<b>Augmentation Pressure</b>		1.03 (1.01 - 1.05)			
<b>Augmentation Index</b>			1.12(0.46 – 32.74)		
<b>TT/ET</b>				0.97 (0.94 - 1.00)	
<b>Pulse wave velocity</b>					0.87 (0.76 - 1.03)

**TABELLA 24**

Modelli di regressione di Cox per eventi cardiovascolari fatali e non fatali

<b>Variabile</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>
<b>Età</b>	1.05 (1.02 - 1.07)	1.03 (1.02 - 1.06)	1.02 (1.00 - 1.05)	1.04 (1.02 - 1.06)	1.03 (1.01 - 1.06)
<b>Genere Maschile</b>	1.52 (0.86 - 2.71)	1.41 (0.79 - 2.54)	1.15 (0.64 - 2.05)	1.57 (0.87 - 2.87)	1.44 (0.80 - 2.58)
<b>Ipertensione</b>	1.28 (0.74 - 2.20)	1.45 (0.84 - 2.51)	1.17 (0.68 - 2.00)	1.11 (0.63 - 1.97)	1.21 (0.70 - 2.11)
<b>Diabete</b>	1.93 (1.00 - 3.71)	1.89 (0.97 - 3.70)	2.37 (1.22 - 4.59)	1.57 (0.79 - 3.10)	1.57 (0.80 - 3.09)
<b>Ipercolesterolemia</b>	1.88 (1.11 - 3.20)	2.20 (1.29 - 3.76)	1.77 (1.04 - 3.02)	1.52 (0.87 - 2.66)	1.51 (0.87 - 2.63)
<b>Fumo</b>	1.08 (0.64 - 1.84)	1.18 (0.68 - 2.03)	1.00 (0.58 - 1.70)	1.00 (0.58 - 1.73)	1.02 (0.60 - 1.75)
<b>Pregressa malattia CV</b>	2.03 (1.15 - 3.58)	1.80 (1.01 - 3.19)	1.33 (0.73 - 2.42)	1.85 (1.04 - 3.27)	1.75 (0.98 - 3.09)
<b>Ipertrofia VS</b>		2.76 (1.63 - 4.67)			
<b>Ispessimento MI</b>			4.67 (2.58 - 8.46)		
<b>Placche</b>				2.21 (1.09 - 4.50)	
<b>Aterosclerosi carotidea</b>					3.68 (1.50 - 9.02)

**TABELLA 25**

Modelli di regressione di Cox per eventi cardiovascolari fatali e non fatali corretti per la presenza di danno d'organo

<b>Variabile</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>
<b>Età</b>	1.02 (0.99 - 1.04)	1.01 (0.99 - 1.04)	1.02 (0.99 - 1.04)	1.02 (0.99 - 1.04)	1.01 (1.00 - 1.04)
<b>Genere Maschile</b>	1.13 (0.59 - 2.17)	1.16 (0.60 - 2.23)	1.28 (0.65- 2.53)	1.13 (0.60 - 2.17)	1.06 (0.55- 2.06)
<b>Iperensione</b>	1.15 (0.65 - 2.03)	-	-	-	-
<b>Diabete</b>	1.62 (0.82 - 3.20)	1.74 (0.89 - 3.41)	1.50 (0.75 - 2.99)	1.63 (0.82 - 3.23)	1.50 (0.75 - 2.98)
<b>Ipercolesterolemia</b>	1.68 (0.96- 2.97)	1.70 (0.97- 2.98)	1.67 (0.94- 2.96)	1.68 (0.95- 2.96)	1.64 (0.92- 2.93)
<b>Fumo</b>	1.01 (0.57 - 1.77)	1.01 (0.58 - 1.76)	1.01 (0.58 - 1.76)	1.00 (0.57 - 1.76)	1.03 (0.58 - 1.81)
<b>Pregressa malattia CV</b>	1.50 (0.83 - 2.70)	1.61 (0.89 - 2.90)	1.39 (0.77 - 2.52)	1.47 (0.80 - 2.69)	1.71 (0.93 - 3.16)
<b>Spessore MI*</b>	1.34 (1.09 - 1.66)	1.35 (1.09 - 1.67)	1.31 (1.06 - 1.63)	1.33 (1.07 - 1.64)	1.31 (1.06 - 1.63)
<b>Placche</b>	2.06 (1.00 - 4.27)	2.12 (1.02 - 4.38)	2.00 (0.96 - 4.16)	2.15 (1.03 - 4.47)	2.09 (1.01 - 4.33)
<b>Massa VS</b>	1.02 (1.00 - 1.04)	1.02 (1.00 - 1.03)	1.02 (1.00 - 1.03)	1.02 (1.00 - 1.03)	1.01 (1.00 - 1.03)
<b>PAS brachiale</b>		0.99 (0.98 - 1.01)	0.99 (0.98 - 1.01)	0.99 (0.98 - 1.01)	0.99 (0.98 - 1.01)
<b>PD carotidea</b>			1.01 (0.99 - 1.02)		
<b>Augmentation Pressure</b>				1.03 (1.01 - 1.05)	
<b>TT/ET</b>					0.98 (0.95 - 1.01)

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

\*=incrementi di 0,1 mm

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

**TABELLA 26**

Modelli di regressione di Cox per eventi cardiovascolari fatali e non fatali corretti per il Rischio Italiano e per la presenza di alterazioni funzionali.

<b>Variabile</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>Coeff. Beta</b>
<b>Modello1:</b> Rischio CV globale Pressione Sistolica Carotidea	1.04 (1.02 – 1.06) -----	1.03 (1.02 – 1.05) 1.02 (1.01 – 1.03)	0.034 0.016
<b>Modello2:</b> Rischio CV globale Pressione Differenziale Carotidea	1.04 (1.02 – 1.06) -----	1.03 (1.01 – 1.05) 1.02 (1.01 – 1.03)	0.032 0.017
<b>Modello3:</b> Rischio CV globale Pressione Sistolica Brachiale	1.04 (1.02 – 1.06) -----	1.04 (1.02 – 1.06) 1.01 (1.00 – 1.02)	0.038 0.012
<b>Modello4:</b> Rischio CV globale Augmentation Pressure	1.04 (1.02 – 1.06) -----	1.03 (1.02 – 1.05) 1.03 (1.03 – 1.05)	0.032 0.027
<b>Modello5:</b> Rischio CV globale Augmentation Index	1.04 (1.02 – 1.06) -----	1.04 (1.02 – 1.06) 1.37 (0.63 – 2.99)	0.039 0.31
<b>Modello6:</b> Rischio CV globale Pulse Wave Velocity	1.04 (1.02 – 1.06) -----	1.04 (1.02 – 1.06) 1.12 (1.03 – 1.21)	0.040 0.11
<b>Modello7:</b> Rischio CV globale TT/ET	1.04 (1.02 – 1.06) -----	1.03 (1.02 – 1.05) 0.96 (0.94 – 0.99)	0.0326 -0.035

CV= cardiovascolare; TT/ET= tempo di transito corretto per il tempo di eiezione

Autore: Silvia Denti

103

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche  
Università degli Studi di Sassari

## TABELLA 26

Caratteristiche della popolazione studiata alla valutazione basale

<b>Numero casi</b>	478
<b>Genere (% maschi)</b>	47
<b>Età (anni)</b>	62±11
<b>Indice di massa corporea (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28±5
<b>Circonferenza Vita (cm)</b>	99±12
<b>Obesità;(n pz)</b>	83
<b>Pressione Arteriosa sistolica (mmHg)</b>	134±18
<b>Pressione Arteriosa diastolica (mmHg)</b>	80±9
<b>Pressione Arteriosa differenziale (mmHg)</b>	54±15
<b>Colesterolo totale (mg/dl)</b>	188±44
<b>Colesterolo LDL (mg/dl)</b>	117±40
<b>Colesterolo HDL (mg/dl)</b>	53±15
<b>Trigliceridi</b>	83±4
<b>Glicemia</b>	137±49
<b>Iperensione arteriosa (%)</b>	59
<b>Ipercolesterolemia non FH (%)</b>	62
<b>IpercolesterolemiaFH (%)</b>	14
<b>Diabete tipo I (%)</b>	4
<b>Diabete tipo II (%)</b>	47
<b>Diabete tipo Tipo LADA (%)</b>	12
<b>Ridotta tolleranza ai carboidrati (%)</b>	2
<b>Sindrome Metabolica (%)</b>	67
<b>Fumo di sigaretta attuale / ex (%)</b>	16/ 35
<b>Malattia CV pregressa (%)</b>	11
<b>Rischio CV globale (% media di rischio a 10 aa) (%)</b>	16±13



CV= cardiovascolare; FH=ipercolesterolemia familiare;

Autore: Silvia Denti

105

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche  
Università degli Studi di Sassari

## TABELLA 27

### Caratteristiche ultrasonografiche cardiache

<b>Diametro telediastolico VS (cm)</b>	4.8± 0.41
<b>Spessore telediastolico della parete posteriore (cm)</b>	0.89±0.13
<b>Spessore telediastolico del setto (cm)</b>	0.9±0.14
<b>Indice di massa ventricolare (g/m<sup>2</sup>)</b>	89±21.4
<b>Indice di massa ventricolare (g/m<sup>2.7</sup>)</b>	43±12
<b>Ipertrofia VS (%)</b>	
<b>-massa VS ≥125 g/m<sup>2</sup></b>	6
<b>-massa VS ≥104 g/m<sup>2</sup> F; ≥116 g/m<sup>2</sup> M</b>	14
<b>-massa VS ≥51 g/m<sup>2.7</sup></b>	0
<b>-massa VS ≥46.7 g/m<sup>2.7</sup> F; ≥49.2 g/m<sup>2.7</sup> M</b>	28
<b>Frazione d'eiezione (%)</b>	68±7

VS = ventricolo sinistro

**TABELLA 28**  
**Caratteristiche ultrasonografiche carotidee**

<b>Spessore medio-intimale medio (mm)</b>	0.83±0.17
<b>Diametro carotideo medio</b>	6.3±0.7
<b>Ispessimento medio-intimale * (% dei casi)</b>	41
<b>Placche carotidee (%)</b>	73
<b>Placche con stenosi &gt; 50%</b>	8
<b>Stenosi carotidea massima (%)</b>	29±17
<b>Plaque score : nessun sito / 1-2 siti /3-4 siti/ 5-6 siti (%)</b>	28/39/24/10
<b>Plaque score medio</b>	1.9±1.7
<b>Aterosclerosi carotidea** (%)</b>	78
<b>IMT e/o Ipertrofia ventricolare sx (%)</b>	41
<b>Aterosclerosi carotidea e/o ipertrofia ventricolare sx (%)</b>	65

## TABELLA 29

Prevalenze delle alterazioni funzionali sulla base dello score tonometrico

---

<b>Pulse Wave Velocity &gt; 12 m/sec (% dei casi)</b>	<b>19</b>
<b>Augmentation Pressure &gt;14mmHg (% dei casi)</b>	<b>22</b>
<b>Tempo Transito/Tempo Eiezione &lt; 33% (% dei casi)</b>	<b>48</b>
<b>Pressione sistolica carotidea &gt;138mmHg (% dei casi)</b>	<b>26</b>
<b>Pressione pulsatoria carotidea &gt; 65 mmHg (% dei casi)</b>	<b>20</b>

---

**TABELLA 30**

Sensibilità e Specificità dello score tonometrico per danno strutturale cardiaco (IVS) e/o carotideo (ATS)

Score	SENS.	SPEC.	VPP	VPN
0	100%	0%	10%	100%
1	80%	34%	12%	94%
2	46%	62%	12%	91%
3	22%	89%	20%	91%
4	9%	93%	13%	90%
5	3%	98%	26%	90%

sitivo;VPN: valore predittivo negatvo

## FIGURE

Autore: Silvia Denti

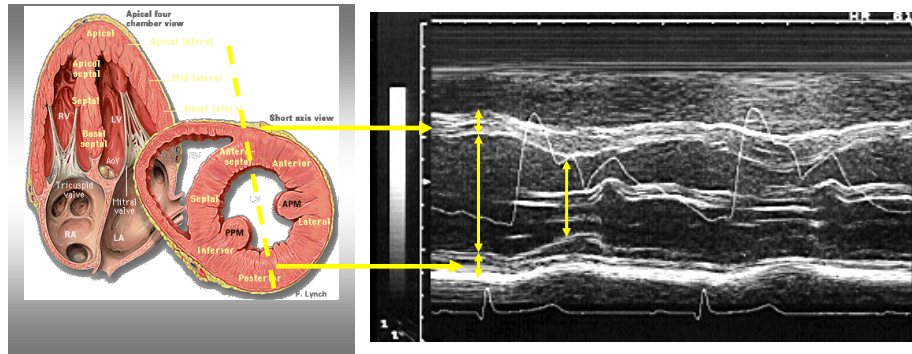
110

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche  
Università degli Studi di Sassari

Figura 1

*Misurazione della massa VS*



M-mode in proiezione parasternale sinistra. asse corto, dopo allineamento ortogonale del fascio ultrasonico rispetto al ventricolo sinistro in proiezione parasternale asse lungo

Figura 2

*Spessore carotideo medio-intimale*

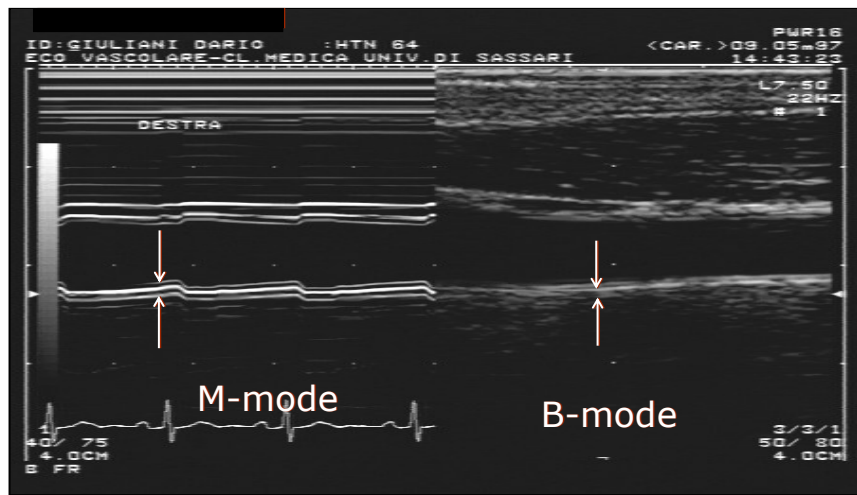


Figura 3

*Misurazione dello spessore medio-intimale*

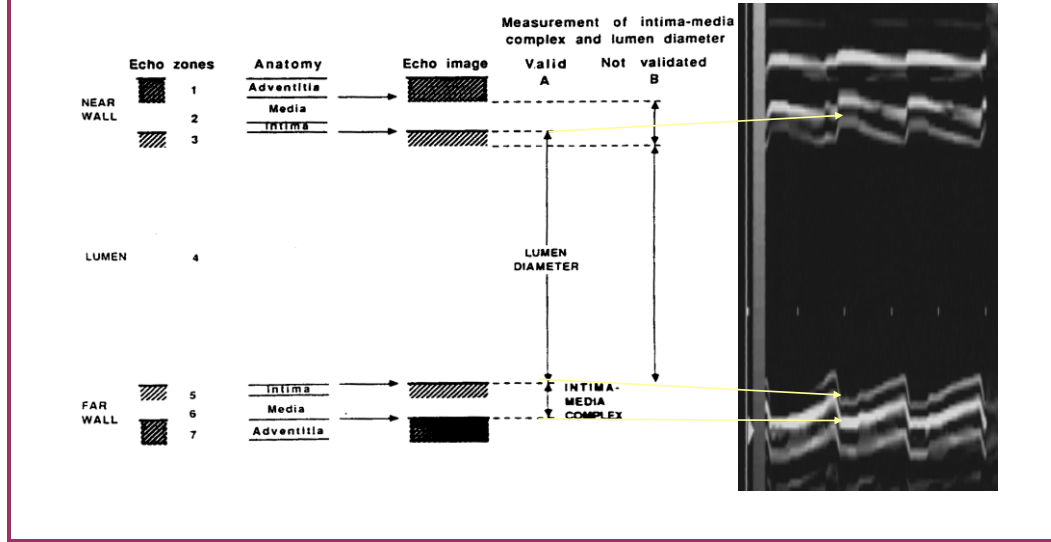


Figura 4

*Placca aterosclerotica carotidea*

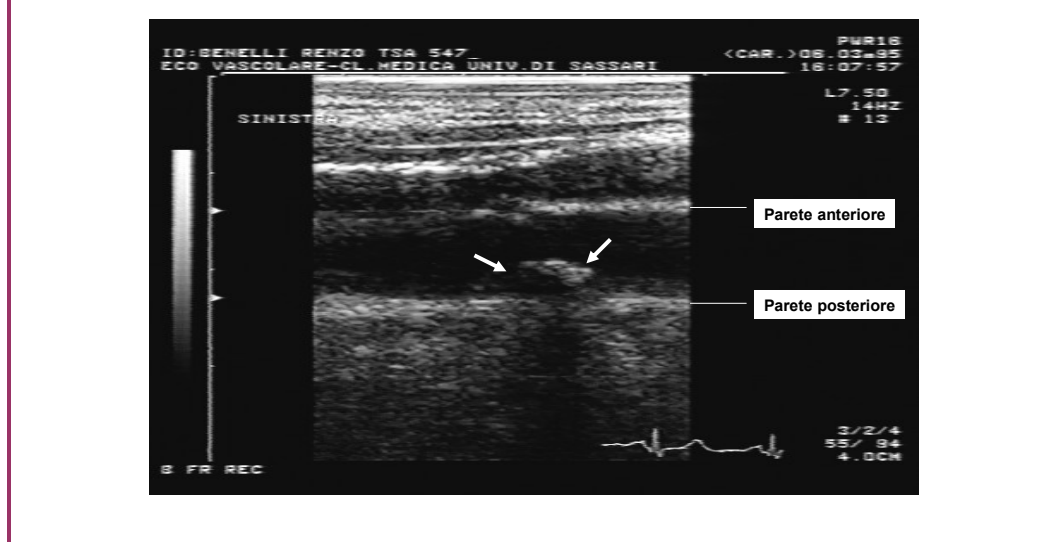




Figura 5

*Selezione della casistica*

**601 pazienti con:**

- ECO-TSA ed ECocg basale
- Uno o più fattori di rischio CV maggiori (diabete, fumo, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia) con o senza malattia vascolare pregressa.

↓  
**475** pz soddisfacevano i criteri di inclusione

**126 pz esclusi per:**

- Valvulopatia di grado moderato/severo
- Cardiomiopatie primitive
- Infarto del miocardio
- US cardiaca e carotidea non ottimale
- Dati clinici e di laboratorio incompleti

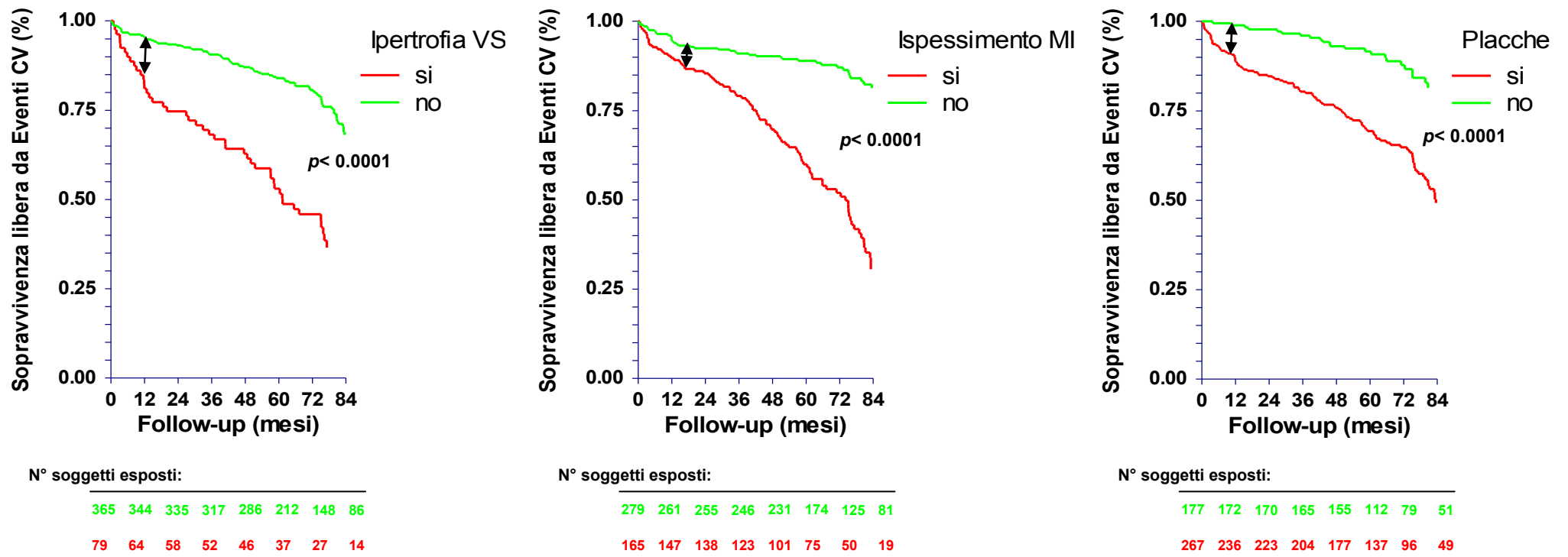
↓  
**445 casi completi**

**• 30 drop out (5,6%)**

per mancato consenso (10 pz) o perché non rintracciabili (20 pz)

**FIGURA 6**

**Valore prognostico dei marker cardiaci e carotidei per eventi cardiovascolari fatali e non fatali:  
Analisi di sopravvivenza**



Autore: Silvia Denti

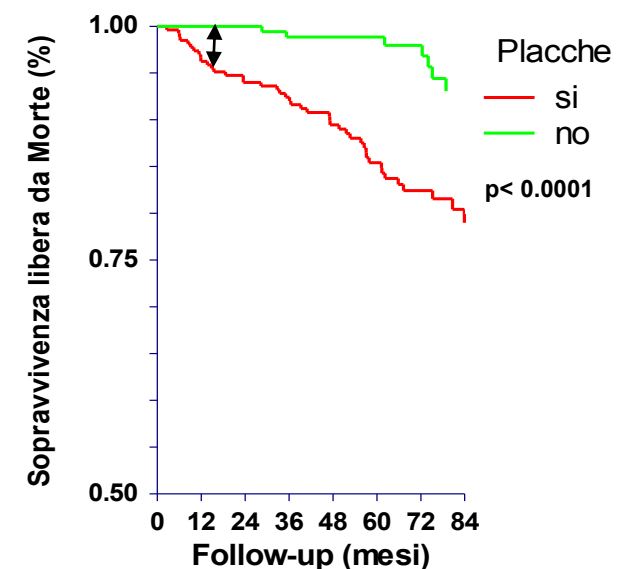
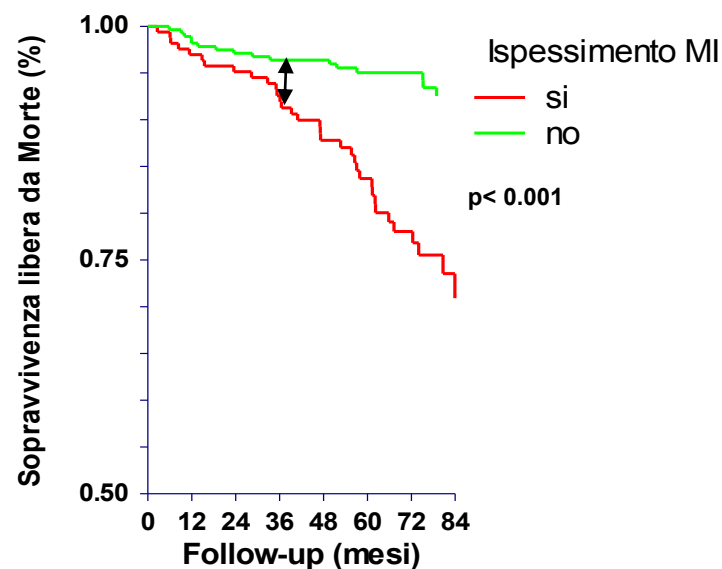
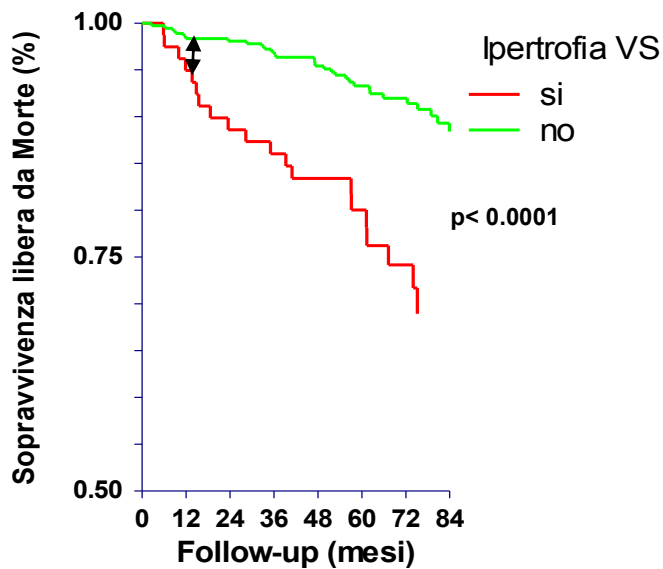
Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

**FIGURA 7**

**Valore prognostico dei marker cardiaci e carotidei morte per da tutte le cause:  
Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier**



N° soggetti esposti:

365 358 355 335 303 230 165 98

79 75 70 66 58 43 31 16

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

N° soggetti esposti:

279 263 269 259 240 179 131 87

165 160 156 142 121 94 65 27

N° soggetti esposti:

177 176 176 172 161 118 87 59

267 256 249 229 200 155 109 55

**FIGURA 8**

**Valore prognostico dei marker cardiaci e carotidei per Infarto miocardico e/o Ictus fatali e non fatali:  
Analisi di sopravvivenza**

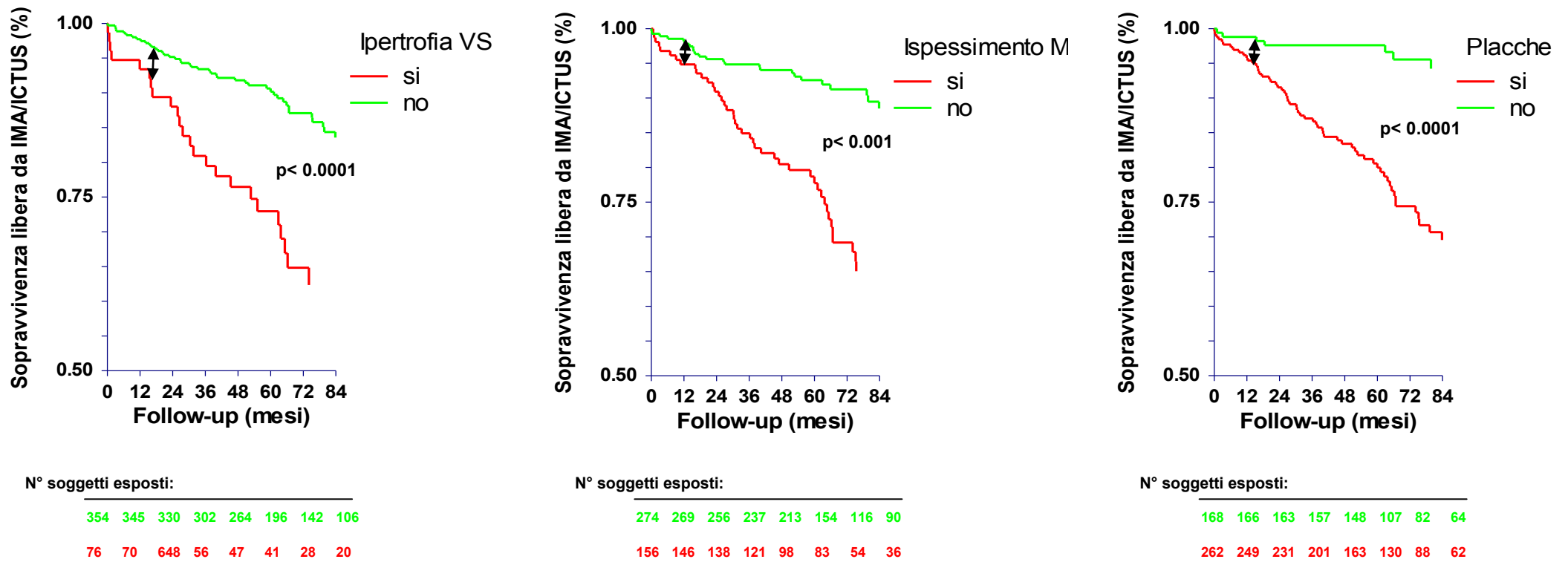
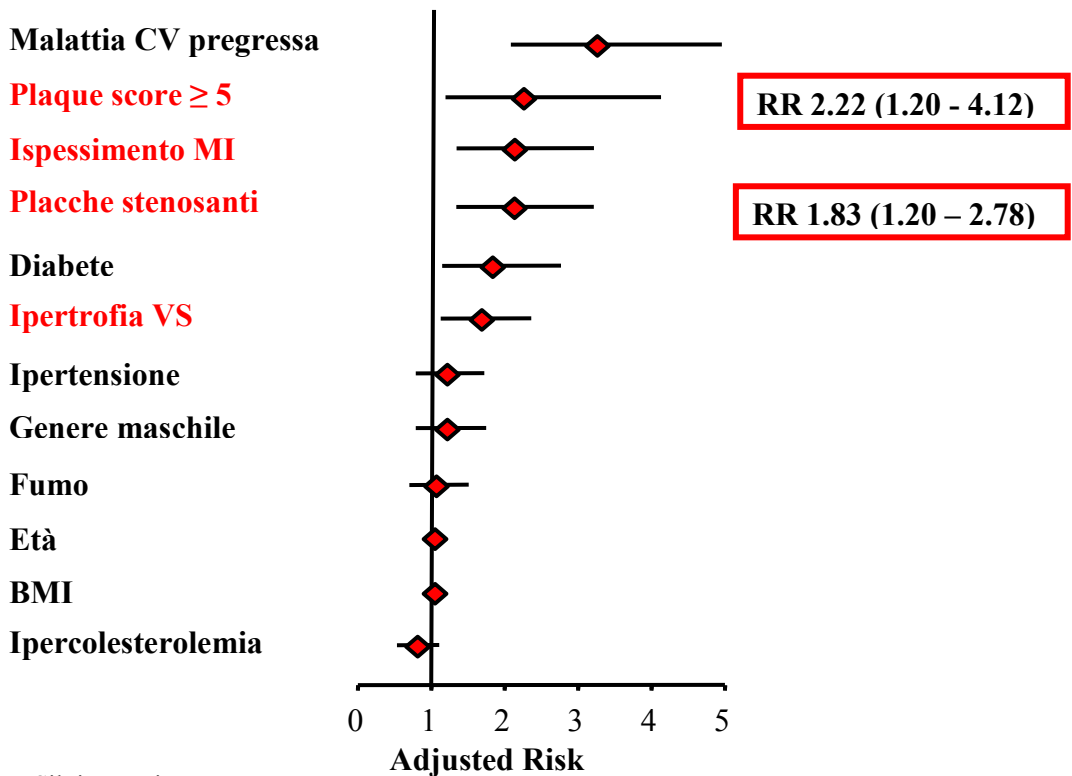
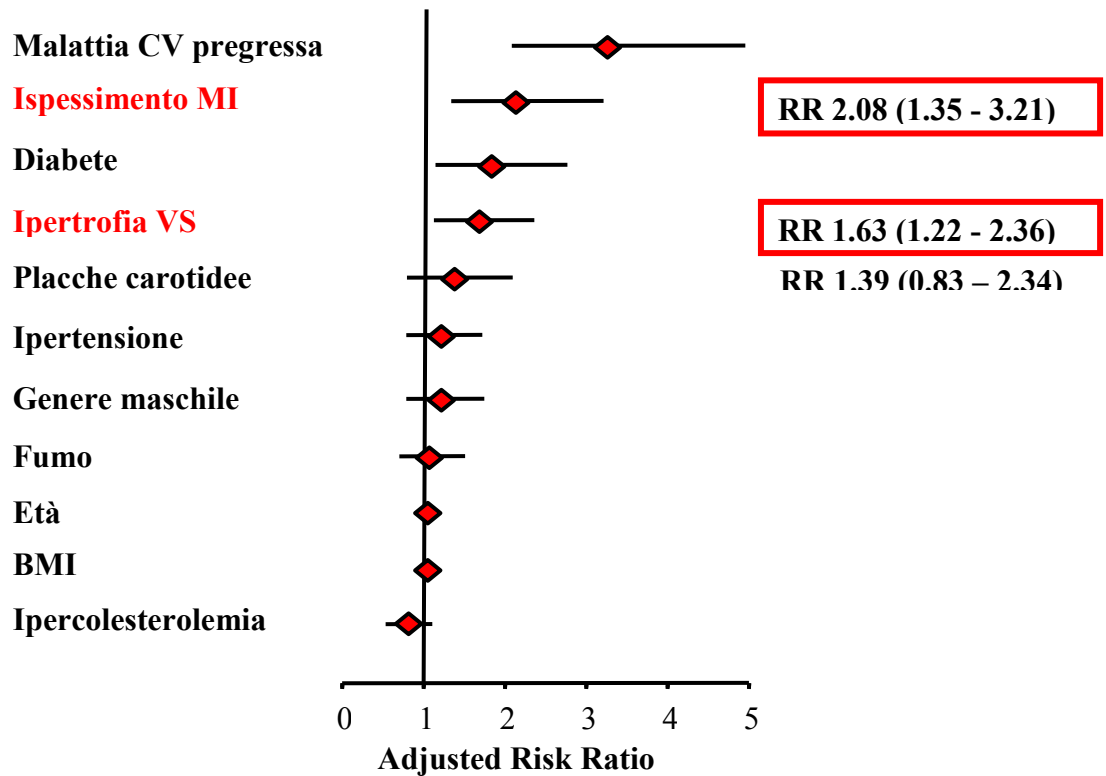


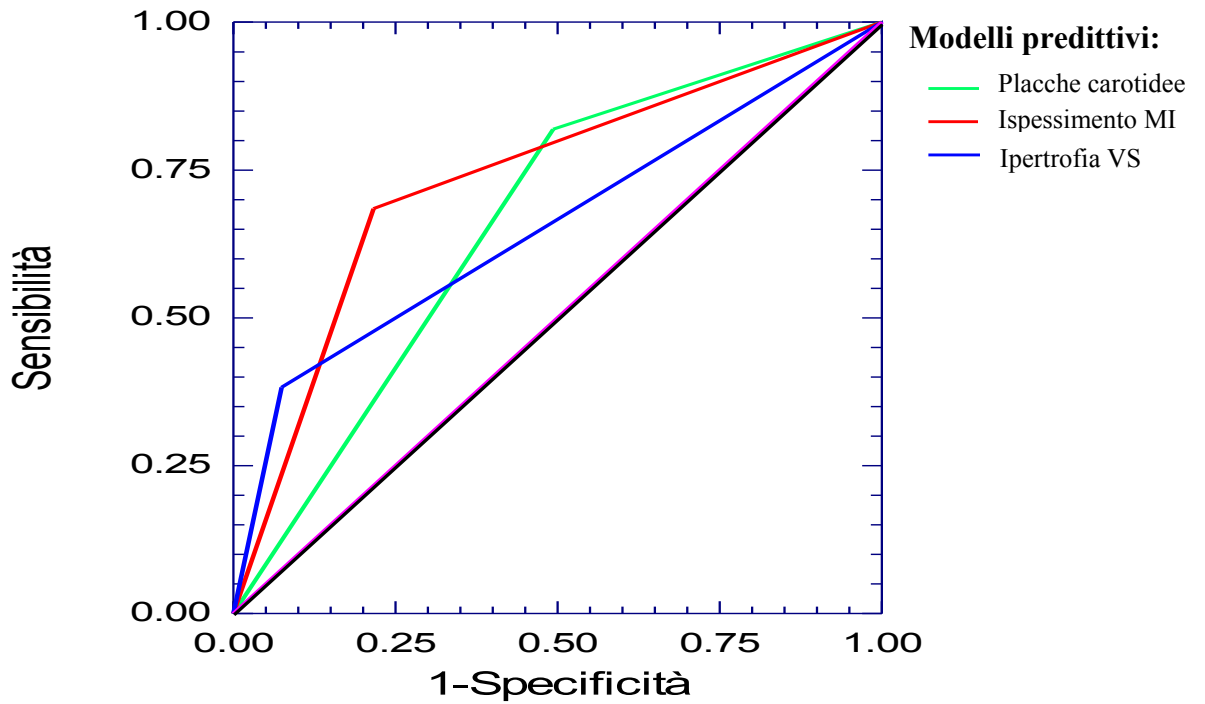
FIGURA 9 a-b

**Predittori indipendenti di eventi cardiovascolari fatali e non fatali:**  
*Modello finale di regressione multipla di Cox*

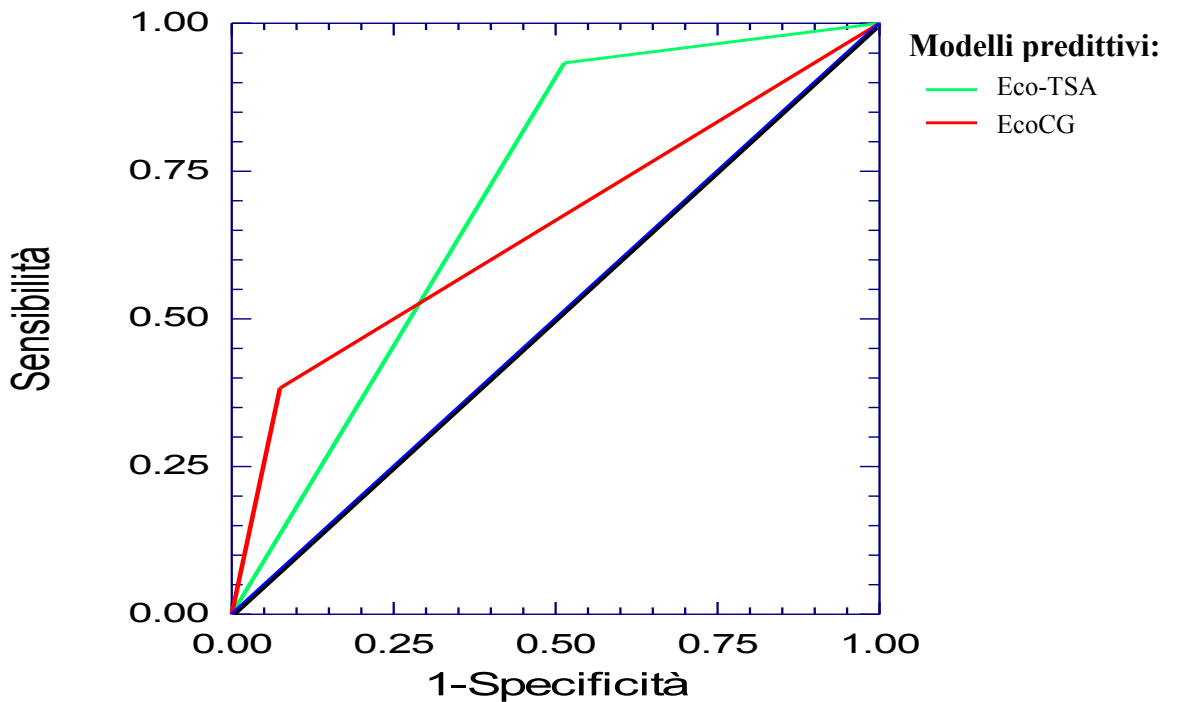


**FIGURA 10 a-b**

a) Specificità e sensibilità dei singoli marcatori strutturali per eventi cardiovascolari fatali e non fatali: Curve ROC



b) Specificità e sensibilità delle metodiche ultrasonografiche per eventi cardiovascolari fatali e non fatali: Curve ROC



Autore: Silvia Denti

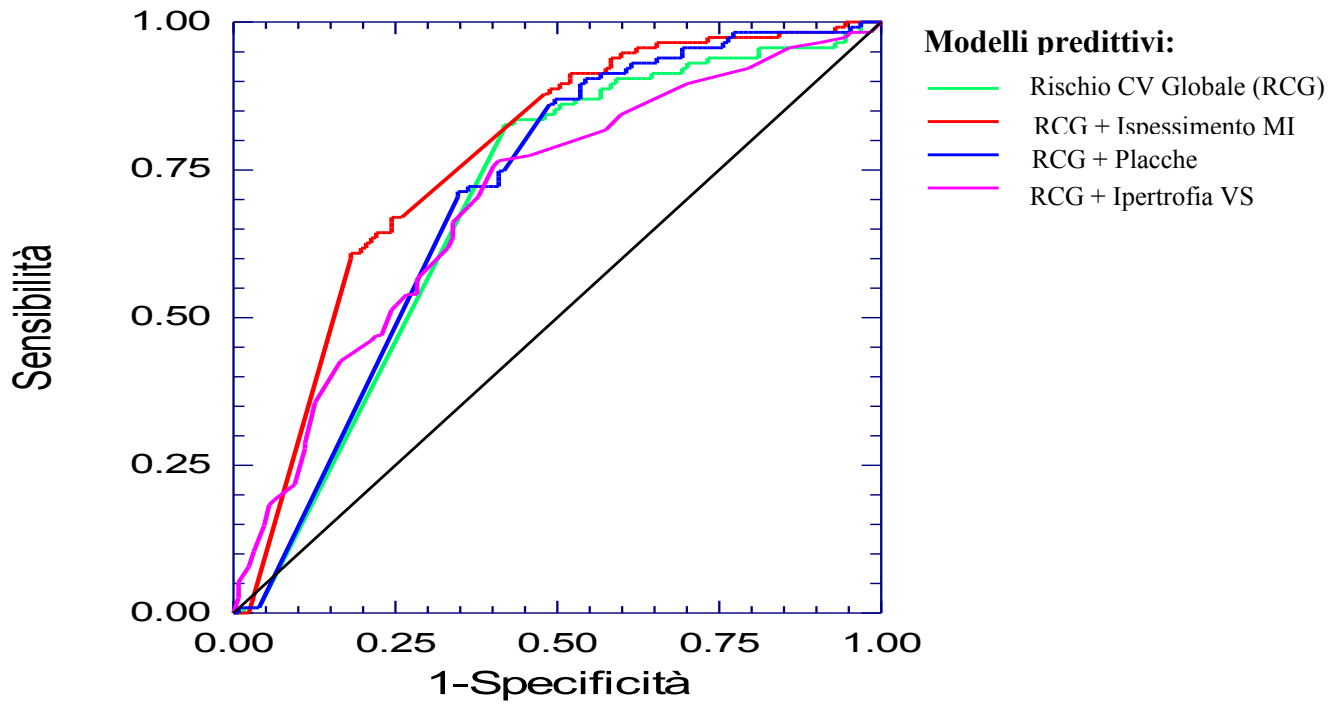
Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

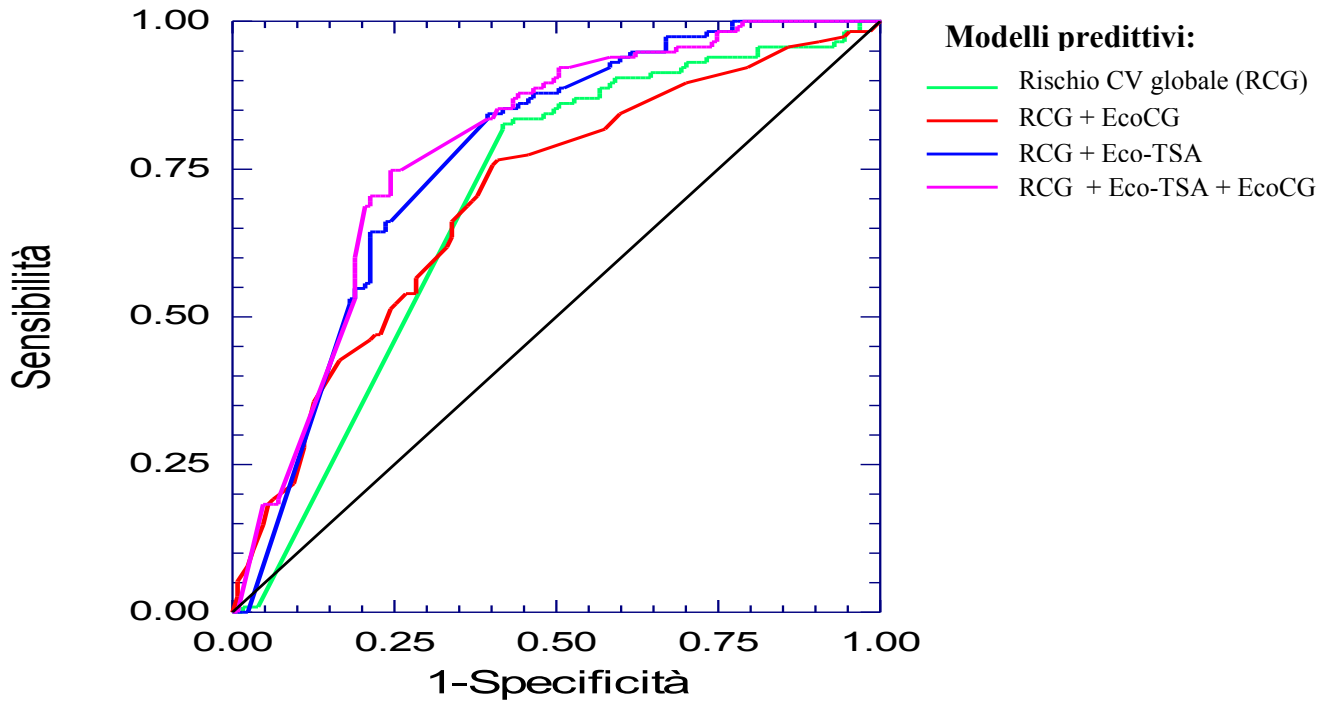
Università degli Studi di Sassari

**FIGURA 11 a-b**

**a) Curve ROC per eventi cardiovascolari dei modelli predittivi di rischio basati sull'integrazione del Rischio Cardiovascolare Globale con i marcatori strutturali**



**b) Curve ROC per eventi cardiovascolari dei modelli predittivi di rischio basati sull'integrazione tra carte del rischio e metodiche ultrasonografiche**



c) Curve ROC per eventi cardiovascolari dei modelli predittivi di rischio basati sull'integrazione tra carte del rischio e metodiche ultrasonografiche nei soggetti ad alto e medio-basso rischio

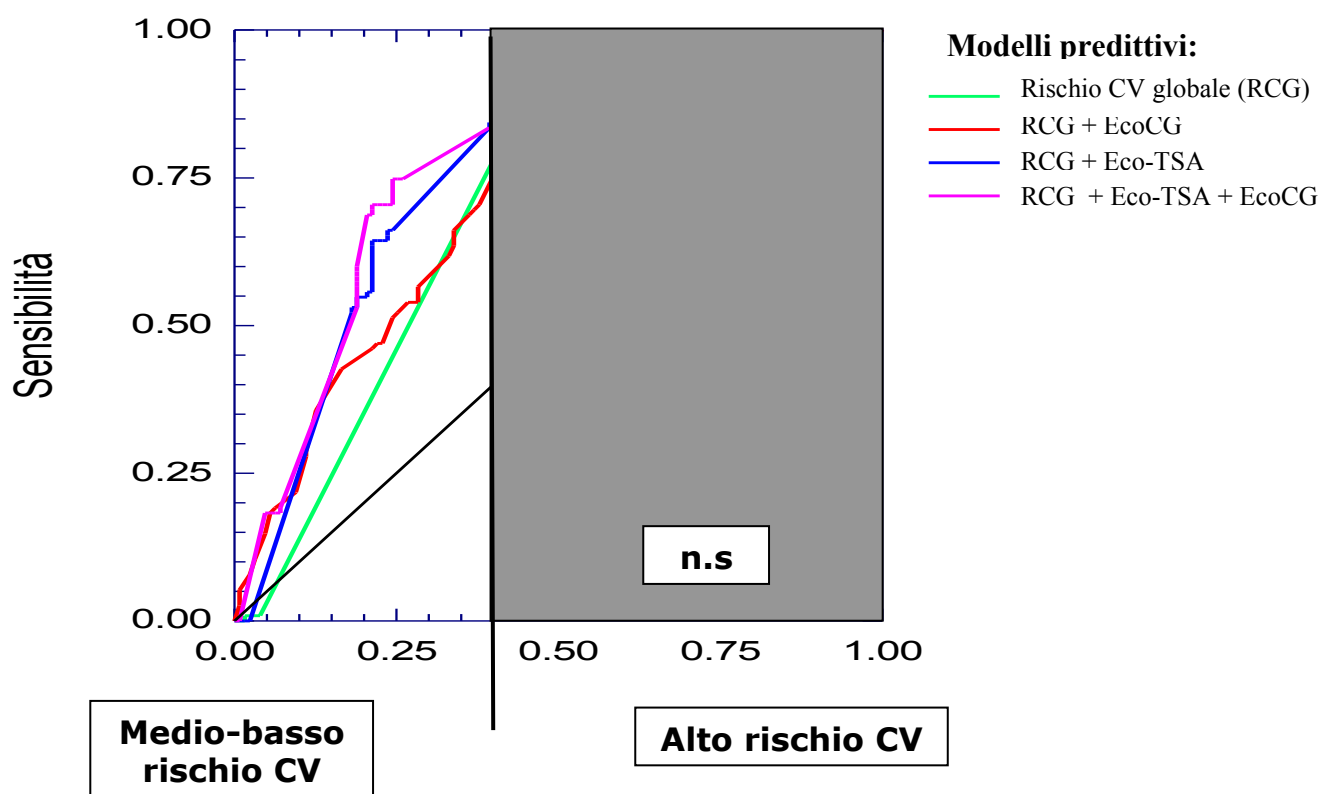
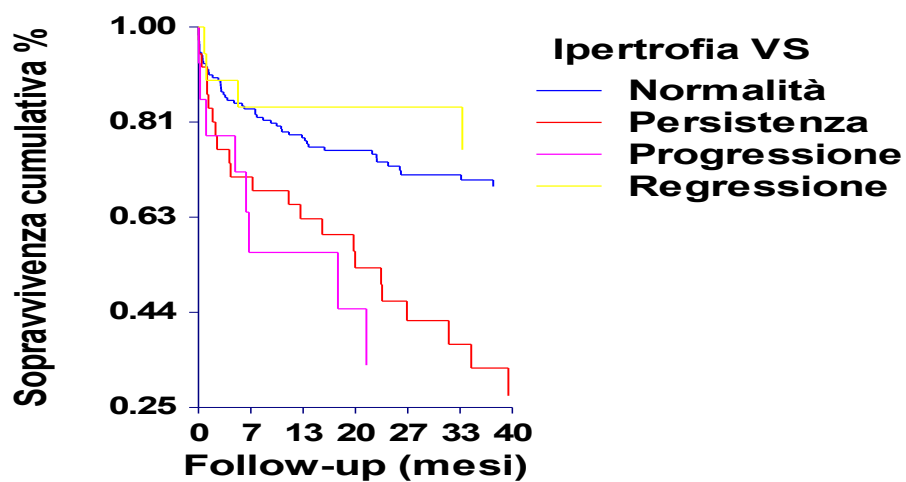




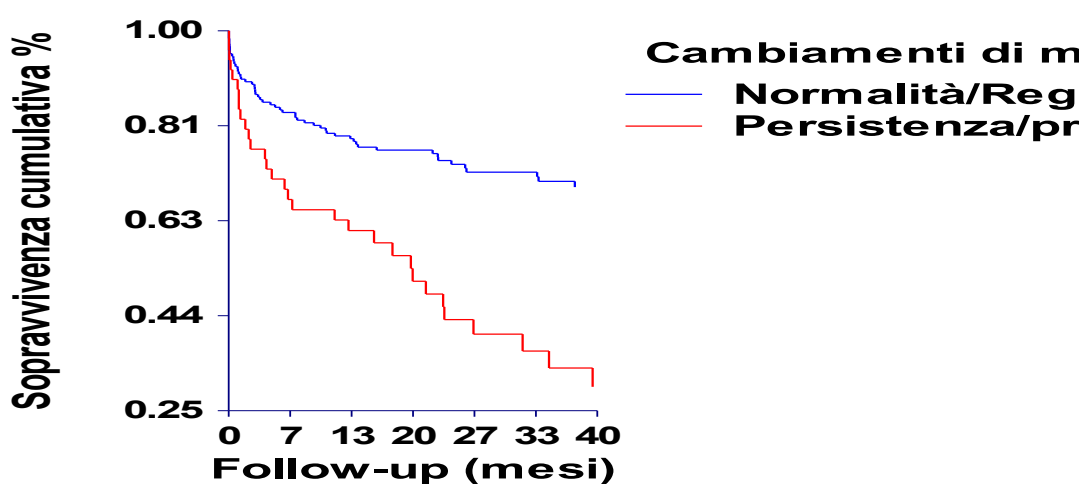
FIGURA 12

**Valore prognostico dell'ipertrofia VS e dei suoi cambiamenti**  
*Analisi di sopravvivenza*

A)

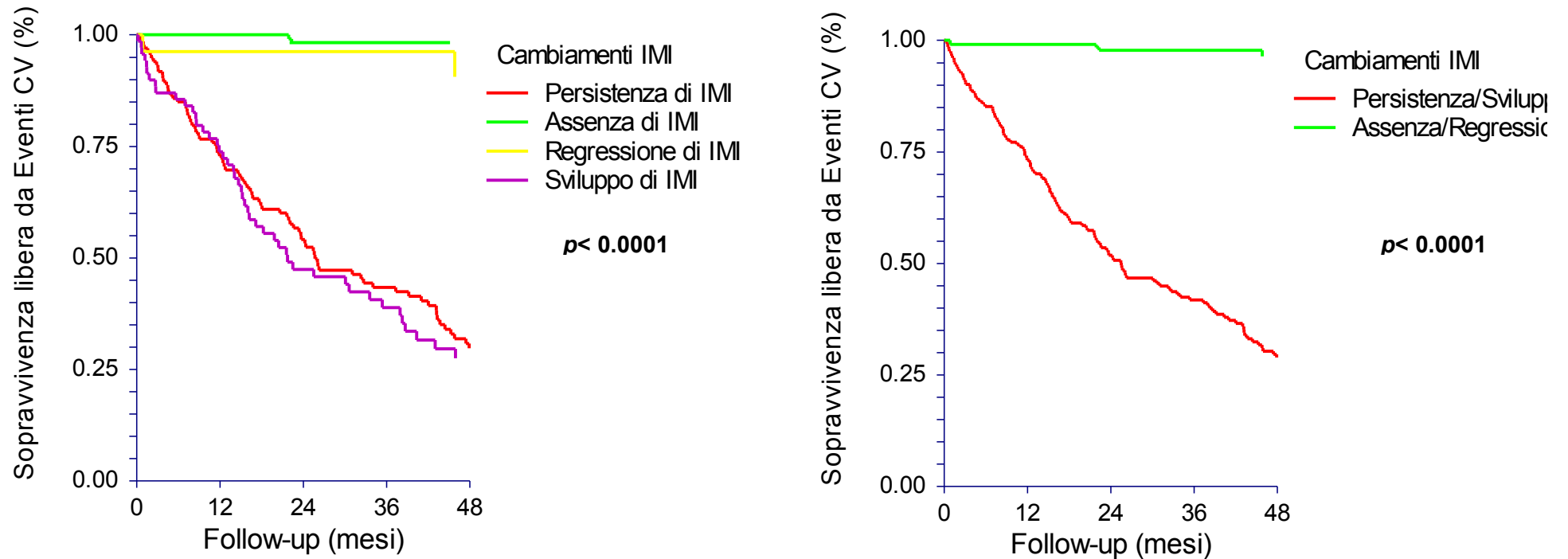


B)



**FIGURA 13**

Valore prognostico dei cambiamenti di spessore medio-intimale per eventi cardiovascolari fatali e non fatali



Autore: Silvia Denti

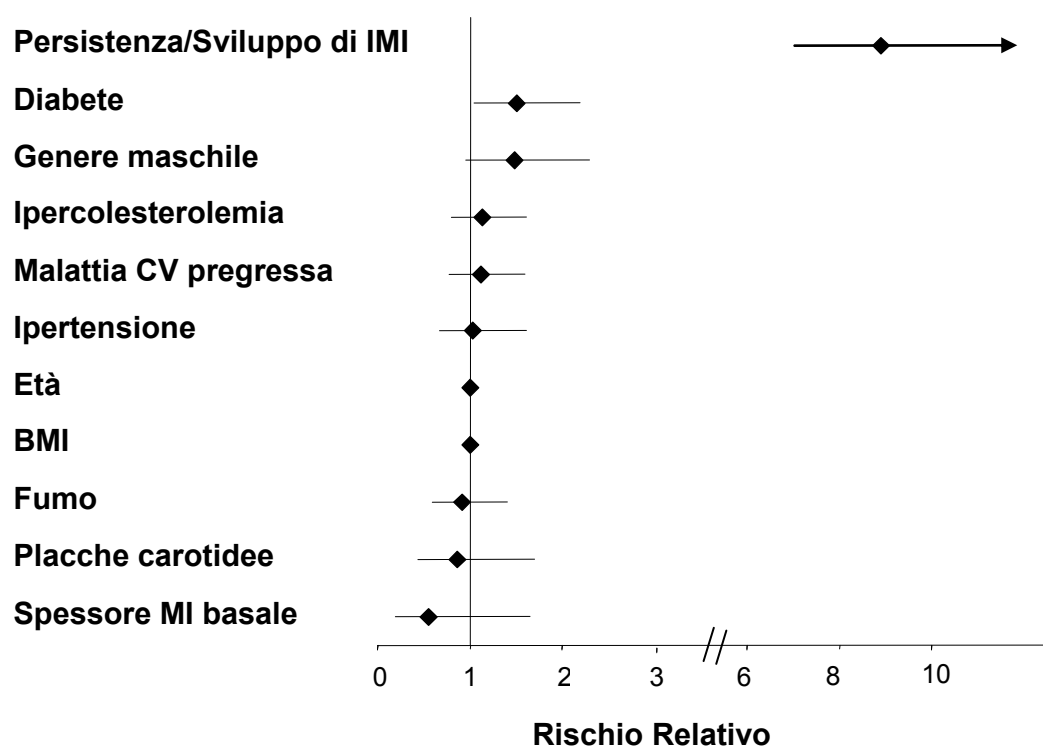
Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

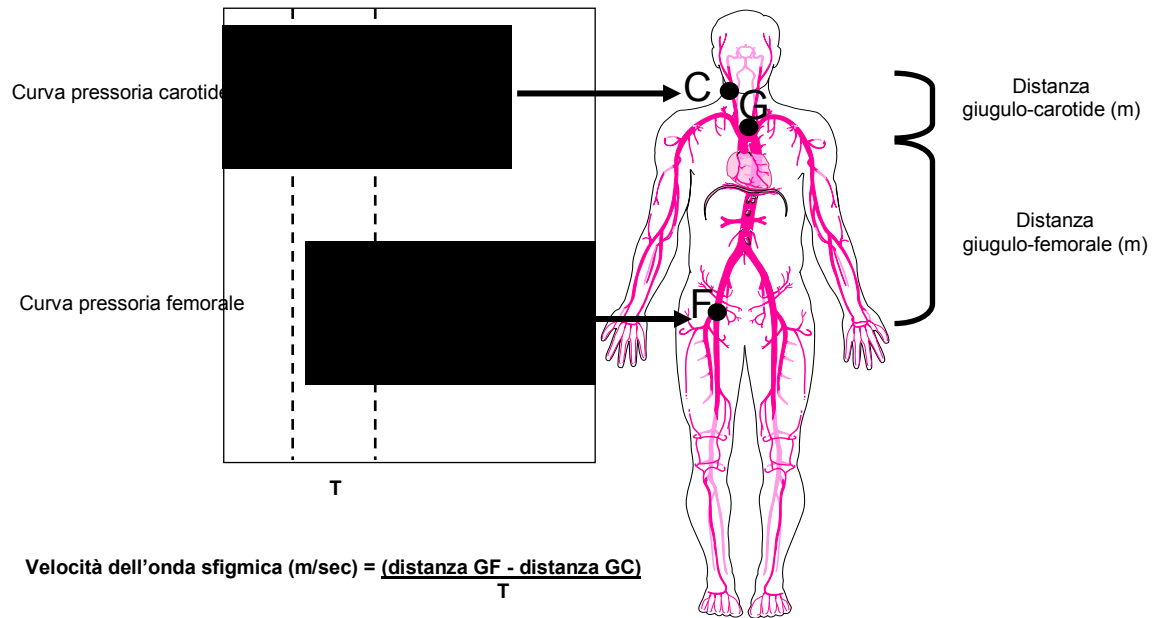
## FIGURA 14

Predittori indipendenti per tutti gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali:  
Modello finale di Cox



**Figura 15**

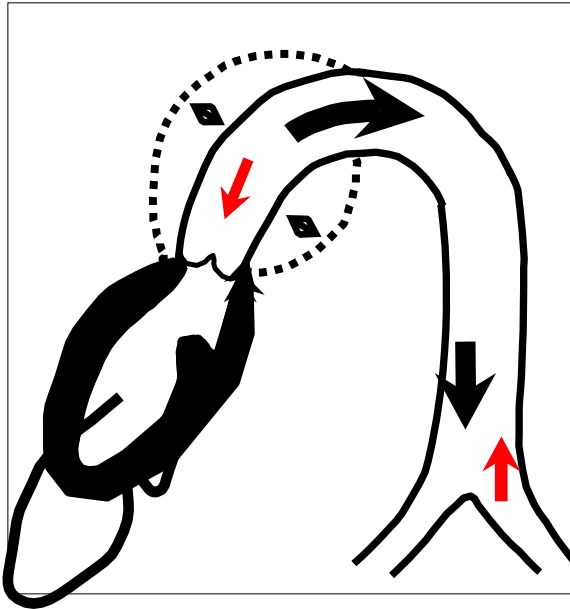
Misurazione della velocità di propagazione dell'onda



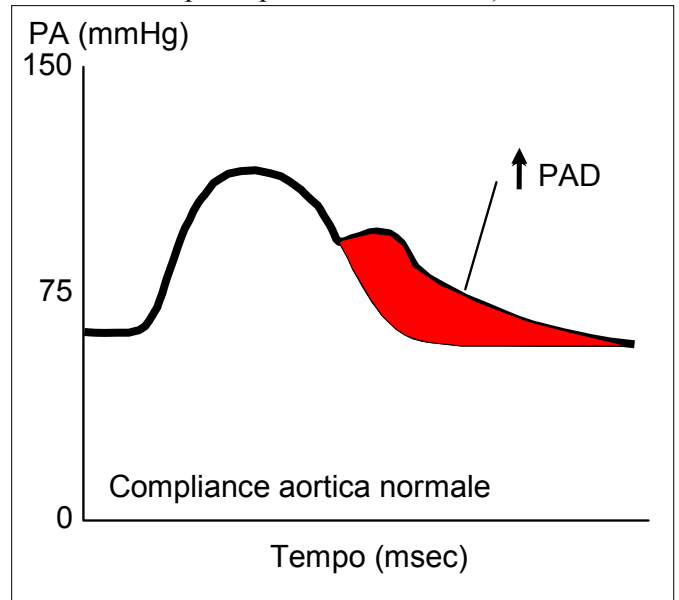
## Figura 16

### Riflessione dell'onda pressoria in un'aorta normalmente

Soggetto giovane e normale



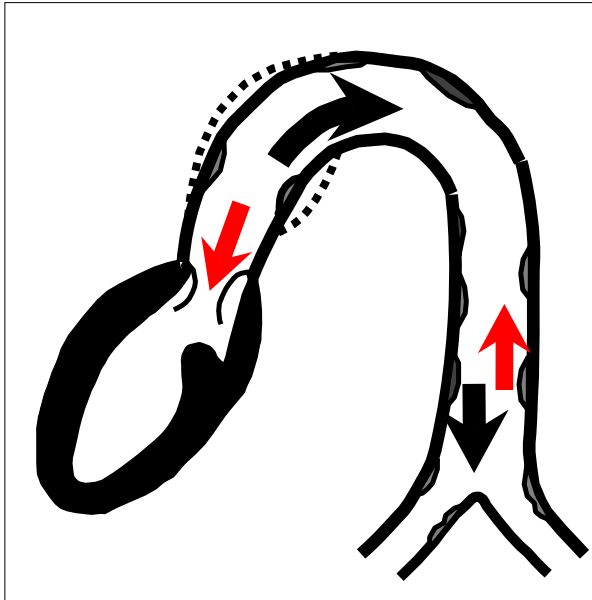
Onda pressoria riflessa debole e tardiva (diastolica, picco precoce dominante)



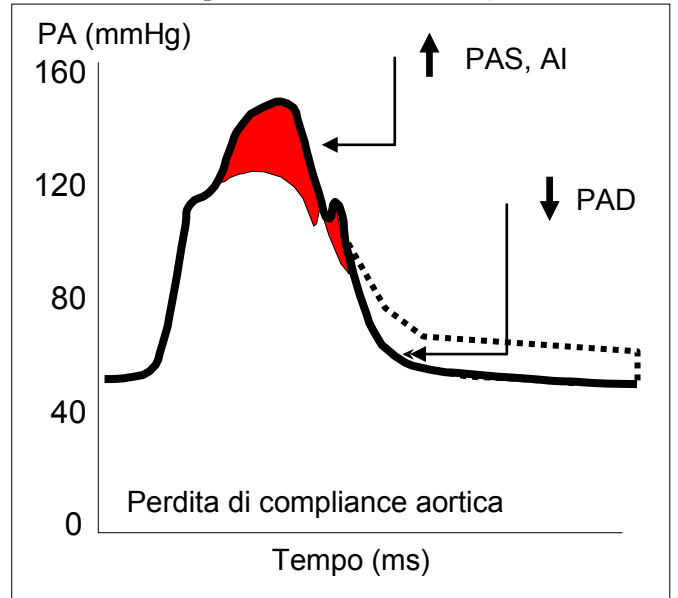
**Figura 17**

**Riflessione dell'onda pressoria in un'aorta rigida**

Soggetto aterosclerotico

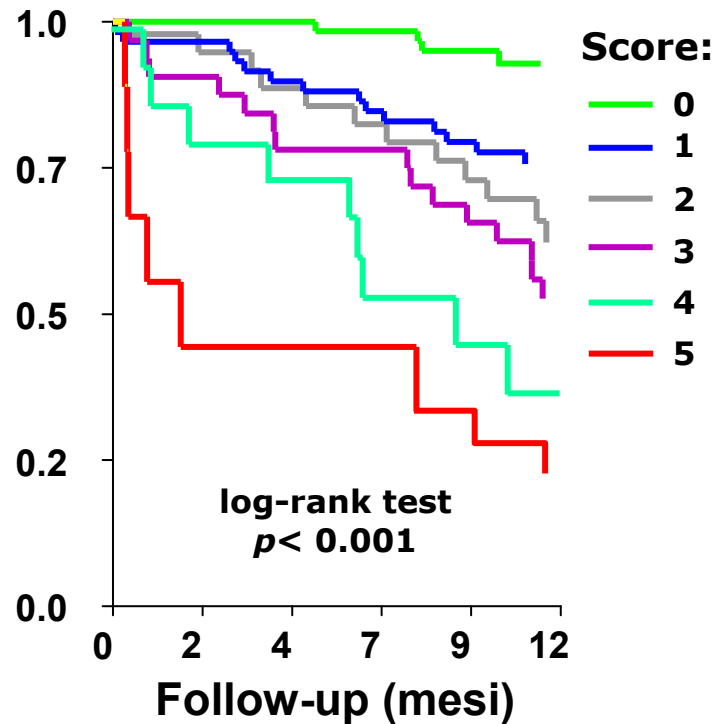


Onda pressoria riflessa più intensa e precoce (sistolica, picco tardivo dominante)



**FIGURA 18**

**Valore prognostico dello score tonometrico per eventi cardiovascolari:  
Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier**



Score	HR (95% IC)*
1/0	2.20 (1.34 – 3.53)
2/0	2.70 (1.12 – 5.01)
3/0	3.20 (1.04 – 7.07)
4/0	4.56 (1.42 – 8.71)
5/0	7.95 (1.82 – 12.12)
Score	<b>1.32 (1.07 – 1.63)</b>

Autore: Silvia Denti

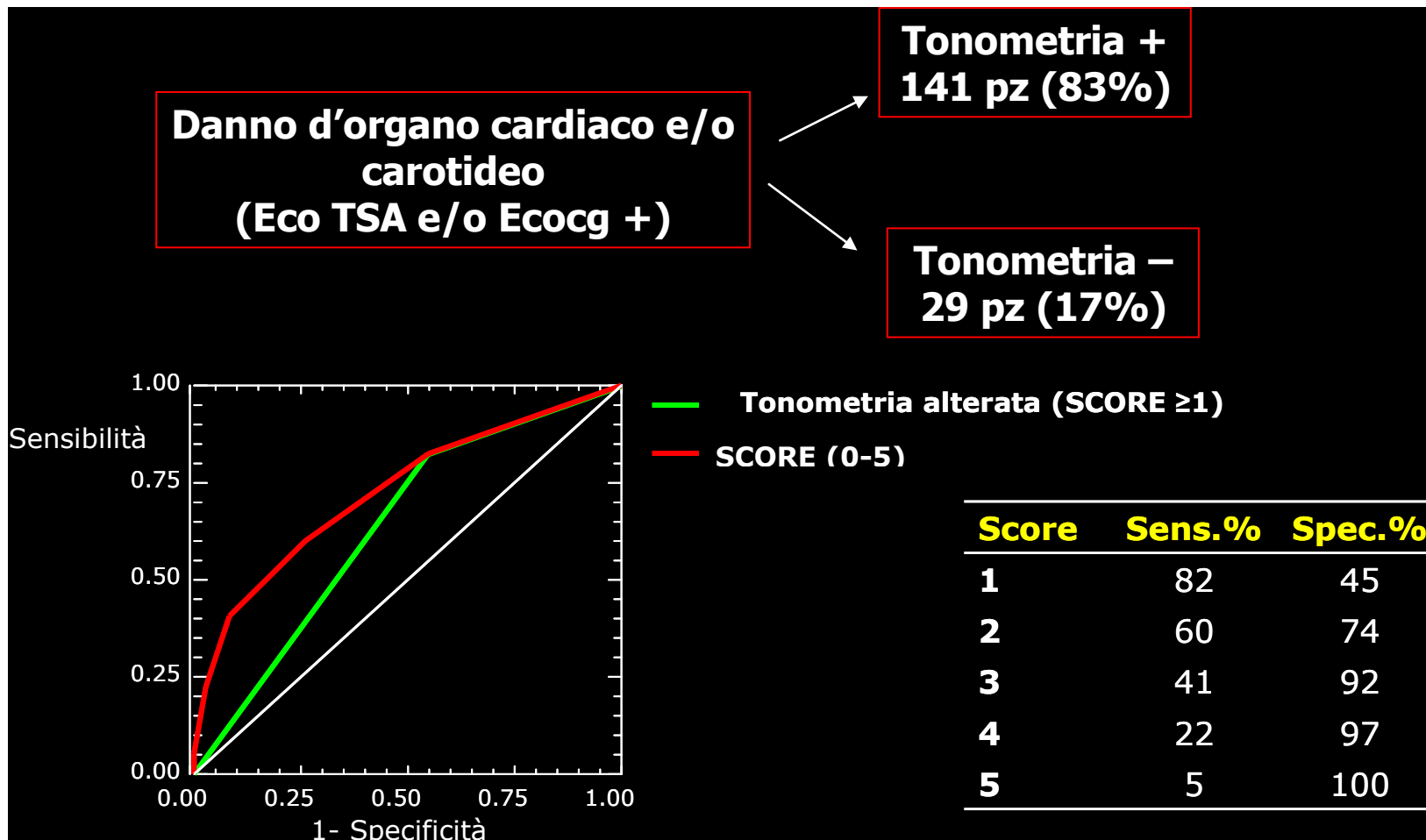
Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

**FIGURA 19**

Specificità e sensibilità della tonometria e dello score tonometrico per il danno d'organo strutturale:  
*Curve ROC*



Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

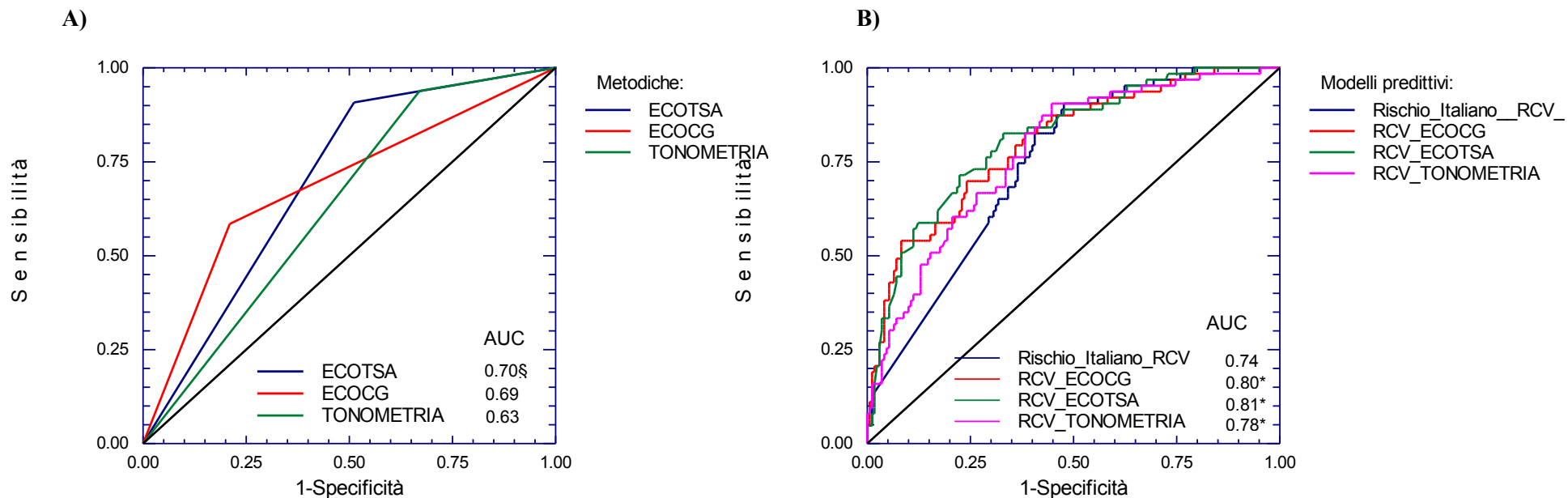
Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



## FIGURA 20

Specificità e sensibilità degli esami strumentali per eventi cardiovascolari fatali e non fatali e confronto con le carte del rischio:  
Curve ROC



Legenda: ECOTSA= presenza di aterosclerosi carotidea; ECOCCG= presenza di ipertrofia VS; TONOMETRIA= presenza di almeno una delle seguenti alterazioni: PDcar >65 mmHg, AP >14 mmHg, TT/ET < 33.1, PWV >12 m/sec ; AUC= area sotto la curva; § p <0.05 versus Tonometria; \* p <0.01 vs Rischio Italiano.

Autore: Silvia Denti

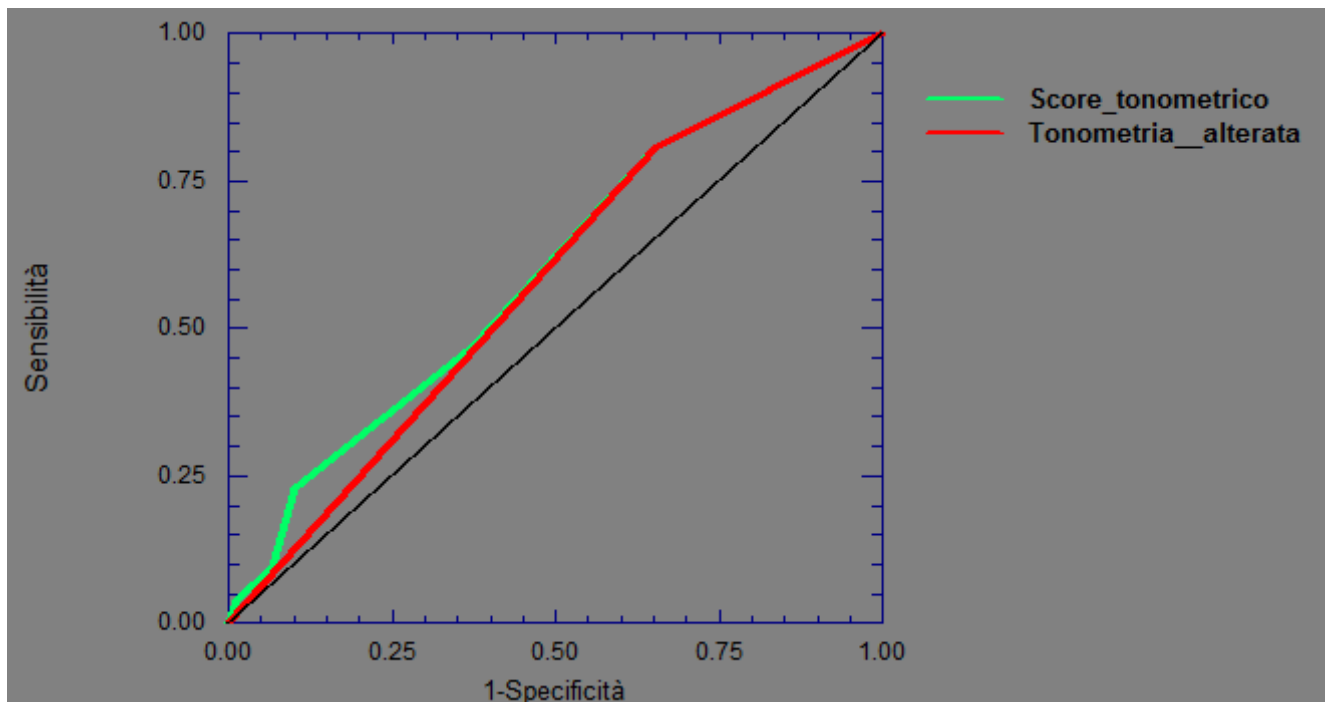
Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

## Figura 21

Specificità e sensibilità della tonometria e dello score tonometrico per il danno d'organo strutturale (IVS e/o Aterosclerosi carotidea):  
*Curve ROC*



## APPENDICE 1

Autore: Silvia Denti

131

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche  
Università degli Studi di Sassari

## Ecocardiografia

L'esame è stato condotto con un ecocardiografo Toshiba SSA 2 e un Acuson Sequoia 70 HG dotato di sonde da 2.0 e 3.5 MHz.

L'esame è stato eseguito con il paziente in decubito laterale sinistro, utilizzando le finestre acustiche parasternale ed apicale. Le misurazioni del ventricolo sinistro sono state eseguite in M-mode, sotto controllo bidimensionale per assicurare la perpendicolarità del fascio ultrasonico rispetto all'asse longitudinale del ventricolo sinistro in parasternale (Figura 1). Le immagini M-mode sono state registrate su videotape S-VHS e stampate anche on-line su videoprinter Sony UP 930. Dai tracciati ecocardiografici sono stati calcolati i diametri, gli spessori del setto e della parete posteriore del ventricolo sinistro in telediastole ed in telesistole, seguendo i criteri ASE<sup>(cxxxiii)</sup>. Le misurazioni sono effettuate su schermo sui 5 cicli con la migliore definizione delle interfacce ed è stata calcolata la media. La massa ventricolare sinistra è stata calcolata secondo la convenzione Penn<sup>(cxxxiv)</sup> e normalizzata per la superficie corporea. Quando le misurazioni M-mode erano considerate tecnicamente inadeguate, sono state eseguite misurazioni B-mode seguendo i criteri ASE<sup>(cxxxv)</sup>. L'ipertrofia ventricolare sinistra è stata definita come massa ventricolare sinistra  $\geq 125 \text{ g/m}^2$  per entrambi i sessi, un indice ampiamente validato in studi di prognosi<sup>(52-55)</sup>. Al fine di analizzare il significato prognostico dei cambiamenti di massa VS sono stati considerati significativi i cambiamenti di massa superiori al 10% del valore basale criterio che corrisponde all'80% di probabilità di rilevare cambiamenti reali di massa, non dovuti alla variabilità del metodo<sup>(cxxxvi)</sup>. I soggetti nei quali la massa VS era normale allo studio basale e si è mantenuta tale anche al successivo controllo (Gruppo1) è stato utilizzato come

riferimento per gli altri 3 gruppi: gruppo con regressione dell'ipertrofia (Gruppo 2;

Autore: Silvia Denti

132

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

massa Vs basale aumentata ma inferiore al valore di partizione nel secondo esame, con una riduzione > 10% del valore basale); gruppo con progressione dell'ipertrofia (Gruppo 3; massa VS normale al basale, ma eccedente il valore di partizione nel secondo esame ecocardiografico, con un incremento > 10% del valore basale); gruppo con persistenza dell'ipertrofia (Gruppo 4; massa VS superiore al valore di partizione sia al basale che al secondo esame).

### Ultrasonografia carotidea

Lo studio ultrasonografico della carotide è stato eseguito in tutti i soggetti utilizzando un ecografo Toshiba Sonolayer SSA-270, dotato di sonda lineare da 7.5 MHz. Col soggetto in posizione supina e il collo in leggera iperestensione sono state identificate la carotide comune, il bulbo carotideo e le porzioni extracraniche della carotide interna ed esterna.

Lo spessore medio-intimale carotideo è stato misurato dai tracciati M-mode della porzione distale dell'arteria carotide comune ottenuti sotto guida 2-D, ad un centimetro dal bulbo carotideo. Le misurazioni dello spessore del complesso intima media e del diametro della carotide comune sono state effettuate in telediastole e temporizzate sulla base della traccia elettrocardiografica <sup>(cxxvii)</sup> (Figure 2-3). Un valore massimo di spessore medio-intimale  $\geq 0.9$  mm è stato considerato espressione di ispessimento medio-intimale. Sono state effettuate scansioni di entrambe le carotidi per identificare la presenza e le dimensioni di placche aterosclerotiche <sup>(cxxviii,cxxix)</sup> (Figura 4). Sono state considerate placche le lesioni caratterizzate da ispessimento focale che superasse di almeno il 50% lo spessore del complesso medio-intimale contiguo.

Il carico aterosclerotico a livello carotideo è stato espresso sia in termini di presenza/assenza di qualsiasi placca, che in termini di plaque score (da 0 a 6) che riflette il numero complessivo di siti interessati da placche (carotide comune, bulbo e carotide interna bilateralmente). La percentuale di stenosi di ogni singola placca è espressa dal rapporto tra l'area residua del lume vasale e l'area vasale effettiva. Sono state considerate come lesioni emodinamicamente significative le placche determinanti una stenosi >70%.

Al fine di analizzare il significato prognostico dei cambiamenti di spessore medio-intimale sono stati considerati significativi cambiamenti di spessore medio-intimale >0.15 mm, al di sopra della variabilità interoperatore delle misure riportate nel nostro laboratorio. I soggetti nei quali lo spessore medio-intimale era normale allo studio basale e si è mantenuta tale anche al successivo controllo (Gruppo 1) è stato utilizzato come riferimento per gli altri 3 gruppi: gruppo con regressione dell'IMI (Gruppo 2); gruppo con progressione dell'IMI (Gruppo 3); gruppo con persistenza dell'IMI (Gruppo 4).

#### Velocità di trasmissione dell'onda sfigmica

La velocità di propagazione dell'onda sfigmica ( Pulse Wave Velocity, PWV) lungo l'asse carotido-femorale viene comunemente utilizzata come stima di rigidità aortica. Essa rappresenta la velocità con cui l'onda sfigmica, originata a livello del ventricolo sinistro durante la fase d'eiezione, si propaga lungo l'albero arterioso, e si calcola misurando il tempo impiegato dall'onda pressoria per percorrere un tratto di albero arterioso di lunghezza nota. Si posizionano due trasduttori di pressione, uno sulla carotide comune e l'altro sull'arteria femorale omolaterale, e si registrano i tracciati

pressori. La PWV si ottiene dividendo la distanza percorsa per l'intervallo di tempo intercorrente tra il piede dell'onda carotidea e quello dell'onda femorale (Figura 15). Dato che, a partire dall'arco aortico, l'onda sfigmica percorre in direzioni opposte la carotide e l'aorta ascendente, la distanza realmente percorsa nell'intervallo di tempo compreso tra le due onde si calcola sottraendo la distanza giugulo-carotidea dalla distanza giugulo-femorale. Quindi la PWV (espressa in m/sec) si ricava dalla seguente formula:

**PWV=[(distanza giugulo-femorale)–(distanza carotido-giugulare )]/intervallo di tempo carotido-femorale.**

#### Tonometria carotidea e parametri di riflessione dell'onda pressoria

La curva pressoria carotidea si ottiene applicando un trasduttore di pressione esterno ad alta fedeltà (Miller SPT 300) sulla cute sovrastante la carotide comune controlaterale a quella sottoposta ad ultrasonografia. La tonometria si basa sul principio che l'appianamento della superficie curva dell'arteria, bilanciando la forza esercitata sulla parete, permette un'accurata misurazione non invasiva della pressione vigente all'interno del vaso (<sup>115</sup>); infatti la morfologia dell'onda pressoria è strettamente corrispondente a quella ottenuta da registrazione intra-arteriosa. E' stata in particolare dimostrata un'ottima corrispondenza tra curva di pressione carotidea manometrica e quella ricavata invasivamente in aorta ascendente.

Il tonometro è dotato alla sua estremità di un micromanometro piezoelettrico, inserito in un materiale ceramico rigido, fissato ad un'estremità e libero di muoversi da quella che protrude sulla superficie del manometro. Movimenti dell'estremità libera determinano

una deformazione del materiale, che si traduce in una modificazione della resistenza elettrica proporzionale alla deformazione subita.

Mediante apposito software (ARTSS®) sono stati calcolati i valori pressori carotidei istantanei ed ottenuti i parametri di riflessione dell'onda ed i siti di riflessione.

L'onda pressoria generata dalla sistole viaggia lungo l'albero arterioso in direzione centrifuga e viene riflessa in corrispondenza dei punti di brusca variazione d'impedenza; quindi, le onde riflesse originatesi alla periferia ripercorrono l'albero arterioso in direzione centripeta, verso il cuore.

Nei soggetti giovani, in cui la temporizzazione dell'onda riflessa è ottimale, questa incontra l'onda anterograda nelle fasi precoci della diastole. La fusione delle due onde pressorie porta ad un incremento della pressione diastolica aortica, che contribuisce alla perfusione coronarica <sup>(116)</sup>; in tal caso l'onda pressoria presenta una caratteristica morfologia cosiddetta "*early peak*" (Figura 16).

Invece, in presenza di un albero arterioso reso più rigido dall'invecchiamento <sup>(117)</sup>, dall'aterosclerosi <sup>(118,119)</sup>, dall'ipertensione <sup>(120,121)</sup> o dall'aumentato introito di sodio <sup>(122)</sup> si realizza un incremento della velocità dell'onda pressoria e la fusione tra la componente anterograda e retrograda avviene in sistole. Ciò causa nell'aorta ascendente un incremento della pressione sistolica e della differenziale <sup>(123)</sup>. In questo caso l'onda pressoria registrata avrà una morfologia cosiddetta "*late peak*" (Figura 17).

Individuata l'inflessione (*Inflection Point*) indotta sul carotidogramma dall'onda pressoria riflessa, l'incremento pressorio assoluto dovuto all'onda pressoria riflessa (*Augmentation Pressure*, AP, espresso in mmHg) viene misurato dalla differenza tra la pressione sistolica di picco (Ppk) e la pressione all'inflection point (Pi)

$$AP = (Ppk - Pi)$$

Autore: Silvia Denti

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari



Nei casi con morfologia early peak, dal momento che l'onda riflessa non determina nessun incremento pressorio, il valore di AP risulta uguale a zero.

Un'altra modalità di quantificazione dell'onda riflessa è la determinazione dell'*Augmentation Index* (<sup>124-126</sup>) (espresso come % della pressione differenziale centrale) e calcolato come:

$$AI = [(P_s - P_i)/PP]$$

Per convenzione l'AI assume valori positivi nei casi con morfologia late peak, mentre i suoi valori sono negativi se il punto d'inflessione è tardivo, come si osserva comunemente in soggetti giovani e normotesi, e sono tanto più negativi quanto più tardivo è l'arrivo dell'onda riflessa e la sua fusione con l'onda incidente.

Il tempo impiegato dall'onda per percorrere nei due sensi la distanza tra arco aortico e sito principale di riflessione (*Tempo di Transito*, TT, in msec) si calcola dall'intervallo di tempo tra il piede del carotidogramma e l'inflection point. Allo scopo di avere una stima della fase del ciclo cardiaco nella quale le onde riflesse ritornano al cuore, il tempo di transito è stato normalizzato per il tempo di eiezione (TE = intervallo tra il piede e l'incisura dicrota del carotidogramma) ed espresso in percentuale:

$$TT/TE \times 100$$

Tale rapporto costituisce la "frazione di impatto delle onde riflesse", cioè la frazione percentuale del ciclo cardiaco in cui l'onda riflessa arriva al ventricolo sinistro. I maggiori determinanti della temporizzazione dell'onda riflessa sono l'età e la pressione arteriosa, che aumentano la PWV e la distanza del sito principale di riflessione, che può essere influenzata dal sesso, dall'altezza corporea e da lesioni aterosclerotiche dell'aorta addominale.

### Calcolo dello score tonometrico

Lo score tonometrico è un nuovo parametro che prende in considerazione dei parametri tonometrici per valutare la sensibilità e specificità dello stesso per eventi cardiovascolari. Sono stati considerati 5 parametri che sono: parametri di intensità (augmentation pressure-AP) e di temporizzazione delle onde pressorie riflesse (tempo di transito/tempo di eiezione- TT/ET), i valori della pressione centrale sistolica (SBP) e differenziale (PP). Sulla base della accuratezza predittiva dei suddetti parametri tonometrici, sono stati identificati i seguenti valori di cut-off sulla base delle curve ROC. E' stata inoltre misurata la Pulse Wave velocity (PWV) carotido-femorale, quale indice di rigidità aortica, considerando patologici valori >12 m/sec. Per gli altri parametri tonometrici i valori di cut-off sono stati stabiliti dalle rispettive curve ROC scegliendo il miglior rapporto sensibilità/specificità per eventi cardiovascolari (SBP centrale > 138 mmHg, PP centrale > 65 mmHg, AP > 14 mmHg, TT/ET < 33%). Sulla base del numero dei parametri alterati è stato elaborato uno score (da 0 a 5). La tonometria veniva considerata positiva in presenza di almeno un'alterazione funzionale.

## APPENDICE 2

Autore: Silvia Denti

139

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche  
Università degli Studi di Sassari

### Follow-up clinico

Tutti i pazienti con uno studio basale completo sono stati contattati telefonicamente e sottoposti a follow-up clinico. Sono state raccolte informazioni sullo stato clinico attuale, sugli esami di laboratorio recenti e sugli eventuali eventi cardiovascolari verificatisi nel periodo di tempo intercorso tra lo studio basale e la visita di follow-up.

Abbiamo considerato i seguenti eventi: angina pectoris documentata da test provocativo o ricovero, infarto acuto del miocardio; by-pass aortocoronarico; angioplastica coronarica percutanea; ictus; tromboendarteriectomia carotidea. Nei casi di eventi fatali, la diagnosi è stata posta sulla base delle schede di morte fornite dal centro Multizonale di Osservazione Epidemiologica di Sassari. Sono anche state raccolte informazioni sulle modalità del decesso dai familiari del paziente e dal medico curante.

### Analisi Statistiche

I dati sono stati archiviati ed analizzati utilizzando un apposito software (NCSS 2007, Kaysville Utah). I dati parametrici e non parametrici sono espressi come medie  $\pm$  deviazione e prevalenze percentuali, rispettivamente. I confronti tra variabili parametriche sono stati effettuati utilizzando i tests di student per dati appaiati e non appaiati rispettivamente per i confronti all'interno dello stesso gruppo e in gruppi differenti. I confronti tra variabili non parametriche sono stati effettuati utilizzando il Chi quadro e il test kappa rispettivamente per i confronti all'interno dello stesso gruppo e in gruppi differenti.

Sono stati calcolati tassi di eventi espressi come numero di eventi/100 anni paziente nei soggetti con e senza ipertrofia ventricolare sinistra, con e senza ispessimento medio-

intimale e con e senza placche carotidee, sia per l'end-point primario che secondario. In

Autore: Silvia Denti

140

Titolo tesi: "Ruolo dei marcatori di danno d'organo subclinico nella stratificazione del rischio cardiovascolare: dall'imaging alle alterazioni funzionali".

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Università degli Studi di Sassari

caso di eventi multipli, le analisi sono state condotte considerando il primo evento valido registrato.

Sono state elaborate le curve di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier, utilizzando il Mantel (log-rank) test per i confronti fra i gruppi. Il valore prognostico dei marcatori strutturali e funzionali è stato valutato tramite modelli di regressione di Cox, ricavando i risk ratios (RR) con i relativi intervalli di confidenza (IC) al 95%. Tutti i modelli di Cox comprendevano le seguenti covariate cliniche: età (anni), sesso (maschi, femmine), storia di malattia cardiovascolare (no, sì), diabete mellito (no, sì), ipertensione (no, sì), abitudine al fumo di sigaretta (no, fumatori attivi/ex), ipercolesterolemia (no, sì) e indice di massa corporea. Inoltre sono stati costruiti modelli separati di regressione di Cox nei quali il rischio cardiovascolare globale (RCG) veniva messo a confronto con i singoli marcatori e con le loro associazioni. Sulla base dei coefficienti di regressione delle variabili che risultavano significativamente correlate ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari in ciascuno dei suddetti modelli predittivi, è stato calcolato uno score individuale. Al fine di valutare la sensibilità e specificità del modello predittivo che considerava il solo RCG e di quelli che consideravano anche il peso dei marcatori sono state costruite le relative curve ROC (non parametriche) e i confronti nell'accuratezza predittiva dei vari modelli sono stati effettuati confrontando le relative aree sotto la curva (AUC).

Per tutte le analisi valori di  $p < 0,05$  sono stati considerati significativi.

- cxxiii Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MJ, Stewart WJ. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
- cxxiv Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
- cxxv American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: Nelson B. Shiller, MD et al. Recommendations for Quantification of the left ventricle by Two-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
- cxxvi De Simone G, Muiesan ML, Ganau A, Longhini C, Verdecchia P, Palmieri V, Agabiti-Rosei E, Mancia G. Reliability and limitation of echocardiographic measurement of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patient: the RES trial. *J Hypertens* 1999;17(12 suppl):1955-1963.
- cxxvii Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. ASE consensus statement: Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111.
- cxxviii Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hongaka H, Ogawa S, Fukunaga R, Yoneda S, Kimura K, Kamada T: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:1567-1572.
- cxxix Ricotta JJ, Bryan FA, Bond MG, Kurtz A, O'Leary DH, Raines JK, Berson AS, Clouse ME, Calderon-Ortiz M, Toste JF, De Weese JA, Smullens SN, Gustafson NF: Multicenter validation study of real-time (B-mode) ultrasound, arteriography, and pathologic examination. *J Vasc Surg* 1987;6:512-520.