

ATEROSCLEROSI SUBCLINICA: COME E QUANDO TRATTARLA?

**°L. Gatto, *°F. Prati*

***Cardiologia d'Urgenza, Azienda Ospedaliera
San Giovanni Addolorata, Roma.**

°Centro per la Lotta Contro l'Infarto, Fondazione ONLUS, Roma.

Abstract

L'aterosclerosi è una patologia con una lunga fase iniziale asintomatica. La progressione della malattia può portare al verificarsi di eventi coronarici acuti, come l'infarto miocardico, l'angina instabile o la morte cardiaca improvvisa. Esistono tuttavia metodiche di imaging, come l'ecografia vascolare e la valutazione del calcio coronarico, che ci permettono di diagnosticare l'aterosclerosi in una fase molto precoce. Alcuni studi hanno dimostrato la capacità delle statine nel ritardare, ed in alcuni casi addirittura di invertire, la progressione di questa patologia. Pertanto, l'individuazione dei pazienti con aterosclerosi subclinica e la scelta di quale regime terapeutico debba essere impiegato rappresenta una delle sfide quotidiane che il cardiologo clinico deve affrontare con lo scopo di mettere in atto efficaci misure di prevenzione primaria.

L'aterosclerosi è una patologia infiammatoria cronica e progressiva, che inizia precocemente nella vita e la cui storia naturale è caratterizzata da una lunga fase subclinica. Studi autoptici dei giovani soldati morti durante la guerra del Vietnam hanno mostrato la presenza di aterosclerosi coronarica in circa il 50% dei casi e risultati simili sono stati ottenuti dall'analisi delle coronarie di adolescenti e giovani adulti, deceduti per altre cause, che presentavano frequentemente lesioni aterosclerotiche precoci ed in alcuni casi placche fibrose. Tuttavia, l'aterosclerosi viene diagnosticata spesso in una fase avanzata o dopo un evento cardiovascolare, talvolta fatale ed improvviso. L'esatta prevalenza dell'aterosclerosi subclinica è impossibile da determinare, nonostante sia stato stimato negli USA che il 50% degli uomini ed il 64% delle donne morti di morte cardiaca improvvisa non abbiano avuto una precedente manifesta-

zione di malattia e la maggior parte di questi soggetti non erano considerati ad alto rischio secondo lo score Framingham¹. In una valutazione di oltre 5.000 adulti con età >65 anni, arruolati nel Cardiovascular Health Study, la prevalenza dell'aterosclerosi subclinica è stata del 36% nelle donne e del 38.7% negli uomini². È quindi indubbia la necessità di diagnosticare tale patologia in una fase molto precoce per mettere in atto misure di prevenzione primaria che possano ritardare o arrestare la progressione della malattia.

Come diagnosticare l'aterosclerosi subclinica

Attualmente, la stratificazione del rischio cardiovascolare si fonda sulla presenza di fattori di rischio identificabili e sui livelli di alcuni marcatori biochimici. Tuttavia questa modalità di stima della possibilità di sviluppare un evento coronarico riconosce diverse limitazioni, soprattutto nei sottogruppi a basso rischio, come le donne e le persone più giovani. L'introduzione di tecniche di imaging non invasive ha dato invece la possibilità di diagnosticare facilmente l'aterosclerosi in soggetti asintomatici. L'ecografia delle carotidi e dei vasi periferici è stata la prima tecnica utilizzata e negli anni è stata affiancata da metodiche più complesse come la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM).

Lo spessore medio-intimale carotideo (CIMT) può essere misurato sia con gli ultrasuoni che con la RM con un'eccellente variabilità intra ed inter-osservatore, se misurato da operatori esperti ed impiegando protocolli validati³. In una metanalisi di 14 studi, che ha coinvolto 45.828 soggetti asintomatici sottoposti ad una singola misura del CIMT e seguiti poi per un follow-up di 11 anni, il CIMT è stato associato con il rischio del primo infarto miocardico o del primo ictus⁴. L'aggiunta della misura del CIMT al tradizionale Framingham Risk Score in 13.145 individui arruolati nello studio ARIC ha riclassificato ad alto rischio il 23% di tutti i soggetti ed il 13.5% di quelli considerati inizialmente a rischio intermedio⁵.

Il calcio coronarico (CAC: Coronary Artery Calcium) rappresenta un altro marcatore di aterosclerosi subclinica riconosciuto ed è riscontrabile nelle coronarie molto prima dello sviluppo di stenosi clinicamente significative. Gli sviluppi degli ultimi anni nella tecnologia TC hanno permesso di ottenere immagini senza artefatti di movimento e di quantificare in modo più preciso il CAC. L'Agatston score rappresenta il metodo di misurazione del calcio coronarico maggiormente impiegato e validato, con una variabilità intra ed inter-osservatore molto bassa. Il CAC individua le placche calcifiche con un'accuratezza comparabile a quella degli ultrasuoni intracoronarici e correla molto bene con la presenza e l'estensione della malattia coronarica piuttosto che con la severità della stenosi. In molti studi, un CAC score <100 è di solito associato ad una malattia coronarica lieve, mentre uno score >400 generalmente correla con una malattia estesa³. L'assenza di CAC è altamente predittiva di assenza di stenosi coronariche ed in uno studio di 1.764 pazienti con CAD sospetta, quelli con CAC pari a zero avevano una probabilità <1% di avere una coronaropatia significativa⁶. In uno studio che ha coinvolto 8.855 adulti asintomatici, a rischio basso ed intermedio, il CAC score è associato ad eventi cardiaci con un valore incrementale rispetto all'età ed agli altri fattori di ri-

schio cardiovascolari. Come dimostrato in una sottoanalisi dello studio MESA, un CAC >300 si trova in ¼ dei pazienti con Framingham Risk Score compreso tra il 15 ed il 30% ⁷. Tuttavia il CAC score fornisce anche informazioni prognostiche indipendenti e sulla base di ampi studi osservazionali è in grado di predire la mortalità per tutte le cause in modo più accurato rispetto agli score di rischio tradizionali.

Alcune metodiche di imaging studiano specifici distretti vascolari, ma data la natura sistemica dell'aterosclerosi, l'analisi multidistrettuale riesce a quantificare in modo più completo il burden aterosclerotico e a definirne la distribuzione. In questo contesto si inserisce lo studio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), che ha arruolato in modo prospettico 4.184 soggetti asintomatici, impiegati della banca Sant'Ander di Madrid, con età compresa tra 40 e 54 anni (età media 45 anni, 63% maschi) per studiare l'estensione dell'aterosclerosi in diversi distretti vascolari (carotidi, aorta, asse iliaco-femorale, coronarie) mediante ecografia vascolare e TC coronarica. La diagnosi di aterosclerosi subclinica veniva posta in presenza di almeno una placca o di un CAC ≥ 1 e veniva classificata come focale (un sito interessato), intermedia (2-3 siti interessati) o generalizzata (4-6 siti interessati). Gli Autori hanno definito la placca come una protrusione focale all'interno del lume vasale con uno spessore >0.5 mm o >50% dello spessore medio-intimale circostante o in generale un ispessimento medio-intimale diffuso >1.5 mm. L'aterosclerosi subclinica è stata diagnosticata nel 63% della popolazione e nel 41% dei casi è stata classificata come intermedia (28%) o generalizzata (13%). Le placche sono state ritrovate più frequentemente nel distretto iliaco-femorale (44%), seguito poi dalle carotidi (31%) e dall'aorta (25%). Al contrario, le calcificazioni coronariche sono state dimostrate soltanto nel 18% dei partecipanti: CAC 1-99 nel 14%, 100-399 nel 3% e >400 nello 0.7%. In questo studio, la presenza di aterosclerosi subclinica aumentava con l'età in entrambi i sessi ed in tutti i distretti vascolari e l'estensione della patologia negli uomini di età compresa tra 40 e 45 anni era simile a quella delle donne più anziane da 5 a 10 anni. L'aterosclerosi generalizzata è risultata invece prevalente negli uomini e nei soggetti di età più avanzata, ed è stata associata alla presenza di obesità e degli altri fattori di rischio cardiovascolare. Gli Autori hanno quindi studiato la correlazione con i tradizionali score di rischio: il Framingham Risk Score medio a 10 anni nella coorte del PESA è risultato pari al 6%, con l'85% dei soggetti arruolati che presentava un rischio basso, il 14% un rischio intermedio e l'1% un rischio alto. Tra i partecipanti con un rischio basso a 10 anni, il 58% presentava aterosclerosi subclinica che si mostrava con estensione intermedia o generalizzata nel 36% dei casi. Tra i soggetti classificati ad alto rischio secondo il Framingham, la diagnosi di aterosclerosi subclinica è stata fatta nel 95% dei casi, 86% dei quali con estensione intermedia o generalizzata. Tali associazioni sono state confermate per ogni distretto vascolare studiato ed analizzato separatamente. Lo studio PESA ci permette quindi di concludere che l'aterosclerosi subclinica è altamente prevalente in soggetti asintomatici di mezza età soprattutto nel distretto iliaco-femorale; inoltre, lo studio prevede un follow-up clinico a sei anni, ancora in corso, e i cui risultati saranno fondamentali per chiarire se la diagnosi dell'aterosclerosi in una fase ancora molto precoce possa impattare sulla prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari ⁸.

Il ruolo delle statine nel trattamento dell'aterosclerosi subclinica

La diagnosi dell'aterosclerosi in una fase molto precoce è di fondamentale importanza perché consente di mettere in atto tempestivamente misure terapeutiche di prevenzione primaria. Mentre tutti i pazienti devono essere incoraggiati a modificare il proprio stile di vita (attenzione alla dieta ed all'esercizio fisico, astensione del fumo), è invece dibattuto su quali pazienti bisogna intervenire con misure farmacologiche. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia delle statine non soltanto nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare, ma anche nel rallentare la progressione dell'aterosclerosi ed in alcuni casi, addirittura, nell'indurne la regressione.

La terapia con statine ad alta efficacia si è dimostrata capace di ridurre il CIMT in soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare, una popolazione ad alto rischio di sviluppare aterosclerosi in età precoce. Lo studio ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression) ha randomizzato 325 soggetti con dislipidemia familiare ad un trattamento con atorvastatina al dosaggio di 80 mg al giorno o con simvastatina 40 mg. Dopo due anni, nei pazienti trattati con atorvastatina si è riscontrata una riduzione significativa del CIMT di 0.031 mm rispetto al basale, nell'altro braccio di trattamento si è invece assistito ad un incremento di 0.036 mm⁹. Il trial METEOR (The Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin) ha invece dimostrato l'efficacia della rosuvastatina ad alto dosaggio nell'arrestare l'aterosclerosi subclinica. Lo studio ha incluso 984 soggetti, randomizzati al trattamento con 40 mg di rosuvastatina o al placebo. Per poter essere arruolati i pazienti dovevano presentare l'età come unico fattore di rischio cardiovascolare oppure, in generale, un Framingham Risk Score a 10 anni stimato inferiore al 10%, un modesto ispessimento mio-intimale carotideo (compreso tra 1.2 e 3.5 mm) ed elevati livelli di colesterolo LDL (media 154 mg/dl). In tutti i pazienti il CIMT è stato misurato in 12 punti differenti lungo tutti gli assi carotidei. Dopo due anni, la rosuvastatina non soltanto si è dimostrata efficace, rispetto al placebo, nel migliorare il profilo lipidico ma anche nel rallentare la progressione dello spessore medio-intimale. Il cambiamento del valore massimo di CIMT per tutti i 12 siti carotidei analizzati è stato -0.0014 mm/anno per il gruppo rosuvastatina vs 0.0131 mm/anno per il gruppo placebo (P <.001). Il cambiamento del valore massimo di CIMT per il gruppo rosuvastatina è stato -0.0038 mm/anno per le carotidi comuni (P <.001), -0.0040 mm/anno per il bulbo carotideo (P <.001) e 0.0039 mm/anno per le carotidi interne (P = 0.02). L'efficacia della rosuvastatina si è mantenuta in tutti i sottogruppi di pazienti distinti in base a sesso, età, razza, body mass index ed in base alla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, tra cui ipertensione e valori basali di colesterolo. Gli Autori dello studio hanno quindi concluso che in soggetti a basso rischio il trattamento con rosuvastatina ad alto dosaggio è in grado di rallentare la progressione dell'aterosclerosi subclinica misurata attraverso lo spessore mio-intimale¹⁰. Risultati ancora più definitivi sono stati raggiunti da una metanalisi, che ha incluso 11 studi per un totale di 3.806 pazienti (età media di 58.7 anni, 67% maschi), in cui l'impiego di diversi tipi di statine, dopo un follow-up medio di 25 mesi, non soltanto si associa ad un rallentamento nella progressione del CIMT ma, in alcuni casi, addirittura ad una sua regressione¹¹.

Risultati contraddittori sono stati ottenuti da studi che hanno valutato l'efficacia delle statine prendendo in considerazione l'altro marcatore di aterosclerosi subclinica, il calcium score. Il Francis Heart Study è un trial randomizzato che ha confrontato l'impiego di una politerapia (atorvastatina 20 mg, vitamina C e vitamina E) rispetto al placebo in 1.005 soggetti asintomatici, con età compresa tra 50 e 70 anni e con CAC superiore all'80° percentile previsto per sesso ed età. Tutti i pazienti sono stati trattati anche con aspirina (81 mg) per un periodo di circa 4 anni. Nonostante una riduzione significativa dei valori del colesterolo totale e frazionato, l'impiego dell'atorvastatina non ha provocato nessun effetto sulla progressione dell'Agatston score ($p = 0.80$), determinando tuttavia una riduzione degli eventi cardiovascolari che, anche se non significativa nella popolazione generale del trial (6.9% vs. 9.9%, $p = 0.08$), lo diventava in alcuni sottogruppi particolari di pazienti, come quelli con CAC basale >400 (8.7% vs. 15.0%, $p = 0.046$) ed in quelli con storia familiare positiva per cardiopatia ischemica (7.2% vs 12.5%, $p = 0.040$)¹². A spiegare queste incongruenze ci ha pensato una metanalisi di cinque studi, condotta da Heinein e Owen, dove gli Autori hanno concluso che l'impiego delle statine non determina una riduzione della progressione del CAC, ma piuttosto riduce il restringimento luminale che è generalmente dovuto al deposito patologico di tessuto infiammatorio soffice, mentre l'incremento del calcium score è riconducibile ad una mineralizzazione tissutale su cui è difficile che le statine possano sortire alcun effetto¹³. A dirimere ogni dubbio ci hanno pensato le Linee Guida Americane, che nel 2013 hanno suggerito di considerare il trattamento con statine in soggetti con Agatston score ≥ 300 ¹⁴. È molto recente una sottoanalisi dello studio CONFIRM (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter), in cui il trattamento basale con le statine è stato messo in relazione con la mortalità e gli altri eventi cardiaci. Lo studio ha coinvolto 8.016 pazienti, con aterosclerosi subclinica, sottoposti a quantificazione del calcio coronarico mediante Agatston score ed a quantificazione della coronaropatia mediante il conteggio dei segmenti coronarici coinvolti (SIS Score). Dopo un follow-up medio di 2.5 anni, i pazienti che non erano in trattamento con statine presentavano un rischio incrementale di mortalità per tutte le cause all'aumentare del CAC score (CAC 1-99: hazard ratio [HR] 1.65, CAC 100-299: HR 2.19, and CAC ≥ 300 : HR 2.98) e del SIS score (SIS 1: HR 1.62, SIS 2-3: 2.48 and SIS ≥ 4 : 2.95). Al contrario, questo tipo di correlazione non è stata riscontrata per i pazienti in terapia cronica con statine. Risultati simili sono stati ottenuti anche per il rischio di eventi cardiaci avversi come infarto miocardico, angina instabile e nuove rivascolarizzazioni coronariche¹⁵.

Pertanto, se è in dubbio l'utilità delle statine, rimane da definire quale sia il valore soglia di LDL auspicabile in questa categoria di pazienti. Probabilmente anche per l'aterosclerosi subclinica vale la legge del "lower is better", come dimostrato da un'elegante sotto-analisi dello studio PESA, in cui Fernandez-Friera e coll. hanno estratto dalla coorte generale 1.179 pazienti considerati "liberi" da fattori di rischio cardiovascolare, definiti come non fumatori, con valori di pressione arteriosa $<140/90$ mmHg, glicemia a digiuno <126 mg/dl, colesterolo totale <240 mg/dl, colesterolo LDL <160 mg/dl e colesterolo HDL >40 mg/dl. Nonostante l'assenza dei fattori di rischio tradizionali, l'aterosclerosi subclinica risultava altamente prevalente in questa coorte (49.7%),

con il 46.7% dei soggetti che presentava placche nei vasi periferici e l'11% calcificazioni coronariche. Gli Autori hanno inoltre individuato un ulteriore sottogruppo di 740 pazienti con controllo "ottimale" dei fattori di rischio (pressione arteriosa <120/80 mmHg, glicemia a digiuno <100 mg/dl, colesterolo totale <200 mg/dl), che tuttavia presentava aterosclerosi nel 37.8% dei casi. L'analisi multivariata ha dimostrato che fattori indipendenti per la presenza e l'estensione dell'aterosclerosi subclinica erano l'età, il sesso maschile ed il valore basale di colesterolo LDL; in modo particolare, hanno riscontrato una relazione lineare tra i valori di LDL e l'incremento nella prevalenza dell'aterosclerosi subclinica, che passava dall'11% nei pazienti con valori di LDL compresi tra 60 e 70 mg/dl per arrivare al 64% nel sottogruppo con LDL compreso tra 150 e 160 mg/dl. Questo incremento progressivo si è osservato in entrambi i sessi, per il numero di distretti vascolari interessati e per ogni distretto vascolare analizzato separatamente ¹⁶.

Conclusioni

L'aterosclerosi subclinica è altamente prevalente anche in soggetti con controllo ottimale dei fattori di rischio e le tecniche di imaging hanno mostrato un valore aggiunto rispetto agli score di rischio tradizionale: identificando direttamente la patologia, consentono di riclassificare come ad alto rischio soggetti giudicati inizialmente a rischio lieve o intermedio e guidano più correttamente le strategie terapeutiche di prevenzione primaria che si fondano sull'impiego di statine ad alta efficacia che permettono di rallentare la progressione della malattia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Toth PP*. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract* 2008; 62:1246-54
- 2) *Kuller L, Borhani N, Furberg C, et al*. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:1164-79
- 3) *Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E, Tousoulis D*. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? *Curr Cardiol Rev* 2017; 13:47-55
- 4) *Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al*. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:796-803
- 5) *Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al*. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600-7
- 6) *Haberl R, Becker A, Leber A, et al*. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:451-7
- 7) *Okwuosa TM, Greenland P, Ning H, et al*. Distribution of coronary artery calcium scores by Framingham 10-year risk strata in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) potential implications for coronary risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1838-45

- 8) *Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al.* Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* 2015; 131:2104-13
- 9) *Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF.* Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357:577-81
- 10) *Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al, METEOR Study Group.* Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297:1344-53
- 11) *Bedi US, Singh M, Singh PP, et al.* Effects of statins on progression of carotid atherosclerosis as measured by carotid intimal-medial thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15:268-73
- 12) *Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD.* Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:166-72
- 13) *Henein MY, Owen A.* Statins moderate coronary stenoses but not coronary calcification: results from meta-analyses. *Int J Cardiol* 2011; 153:31-5
- 14) *Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129:S1-45
- 15) *Cho YK, Nam CW, Koo BK, et al.* Usefulness of baseline statin therapy in non-obstructive coronary artery disease by coronary computed tomographic angiography: From the CONFIRM (CORonary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter) study. *PLoS One* 2018; 13:e0207194
- 16) *Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al.* Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:2979-91