



* Ο ρόλος της υπερηχογραφικής εκτίμησης ασυμπτωματικής αθηρωματικής βλάβης καρωτίδων στον επαναπροσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου και στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων

**Π. Σταθοπούλου¹
Γ.Σ. Στεργίου¹**

**Κ.Γ. Κυριακούλης¹
Α. Κόλλιας¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα, κυρίως η ισχαιμική καρδιοπάθεια και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αποτελούν την κύρια αιτία θανάτων παγκοσμίως. Ο υπολογισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι σημαντικός για την εξατομικευμένη αντιμετώπιση ασθενών με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Διεθνώς, υπάρχουν διάφορα συστήματα υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στην Ευρώπη, ο αλγόριθμος Systemic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) υπολογίζει τον 10ετή κίνδυνο θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών επεισοδίων με βάση την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, τη συστολική αρτηριακή πίεση και τη μη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (non-HDL)-χοληστερόλη. Ωστόσο δεν λαμβάνονται υπόψη άλλες σημαντικές πληροφορίες που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως π.χ. η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης και οι τιμές της εκτός ιατρείου, το προηγούμενο ιστορικό καπνίσματος, η λήψη φαρμακευτικής θεραπείας, η παρουσία τροποποιητών κινδύνου όπως το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου κ.ά. Επιπλέον, η αξιολόγηση ασυμπτωματικής βλάβης σε όργανα-στόχους σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου μπορεί να συμβάλει στην ορθότερη κατηγοριοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Το υπερηχογράφημα των καρωτίδων ανήκει σε αυτές τις εξετάσεις και μπορεί να αναδείξει δομικές (αθηρωματική πλάκα) ή και λειτουργικές (σκληρυνση) βλάβες στο αρτηριακό δίκτυο. Η παρουσία αθηρωματικής πλάκας κατατάσσει τον ασθενή σε υψηλού κινδύνου και όταν συνοδεύεται από συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (στένωση $\geq 50\%$, ανώμαλη επιφάνεια-εξέλκωση, χαμηλή και ετερογενής ηχογένεια κ.ά.) ο κίνδυνος είναι πολύ υψηλός. Συνεπώς, σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών (μετρίου κινδύνου ή με οριακές τιμές παραγόντων κινδύνου) το μεθοδολογικά σχολαστικό υπερηχογράφημα καρωτίδων με τυποποιημένη αναφορά αποτελεσμάτων σχετικά με το βαθμό και τα χαρακτηριστικά της αθηρωμάτωσης μπορεί να συμβάλει στην ορθότερη κατηγοριοποίηση του κινδύνου και στον καταλληλότερο σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Αθηρωματική πλάκα, επανακατηγοριοποίηση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, πάχυνση έσω-μέσου χιτώννα, υπερηχογράφημα καρωτίδων

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα.

✉ **Αλληλογραφία:** Αναστάσιος Κόλλιας, Καθηγητής Παθολογίας, • Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Μεσογείων 152, Αθήνα • ΤΚ 11527 • Τηλ.: +30 2107763117, Fax: +30 2107719981 • E-mail: taskollias@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαδικασία της αθηρωμάτωσης προάγεται παρουσία τροποποιήσιμων (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαβήτης, κάπνισμα) και μη τροποποιήσιμων (φύλο, ηλικία, οικογενειακό ιστορικό) παραγόντων κινδύνου. Η μακροχρόνια έκθεση στους παράγοντες αυτούς οδηγεί σε διαδικασίες όπως ο τραυματισμός του ενδοθηλίου, η οξειδωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL)-χοληστερόλης, η φαγοκυττάρωσή της από μακροφάγα και η δημιουργία αθηρωματικών πλακών που προκαλούν αρτηριακές στενώσεις και τελικά ισχαιμικές βλάβες σε όργανα-στόχους, όπως τον εγκέφαλο, την καρδιά, τους νεφρούς, καθώς και τη μικροαγγειακή κυκλοφορία. Οι βλάβες αυτές είναι αρχικά ασυμπτωματικές, ωστόσο αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα οι παράγοντες κινδύνου αυτών, οδηγούν τελικά σε κλινικές εκδηλώσεις όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια, εγκεφαλικά επεισόδια, διαλείπουσα χλωδότητα κ.ά.

Στο πλαίσιο της βέλτιστης πρωτογενούς πρόληψης των καρδιαγγειακών επεισοδίων, κρίνεται απαραίτητη η έγκαιρη αναγνώριση και κατάλληλη αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου¹. Στη λήψη των σύγχρονων θεραπευτικών αποφάσεων στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν 2 κριτήρια: 1) η απόλυτη τιμή του παράγοντα κινδύνου και 2) ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος. Ο υπολογισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι σημαντικός για την απόφαση άμεσης έναρξης φαρμακευτικής αγωγής (παράλληλα με τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα) αλλά και για το στόχο της θεραπείας.

Εκτίμηση συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου

Διεθνώς υπάρχουν διάφορα συστήματα υπολογισμού και διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με τη διαθεσιμότητα και προέλευση των δεδομένων.

Στην Ευρώπη, ο αλγόριθμος Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) υπολογίζει τον 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου με βάση την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και την ολική χοληστερόλη. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε ο επικαιροποιημένος αλγόριθμος SCORE2/2-OP που υπολογίζει τον 10ετή κίνδυνο θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών επεισοδίων με βάση την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, τη συστολική ΑΠ, και τη μη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (non-HDL)-χοληστερόλη².

Ο αλγόριθμος αυτός εφαρμόζεται με ευκολία

για την πλειονότητα των ατόμων, ενώ έχει καλή προβλεπτική αξία. Ωστόσο έχει και περιορισμούς. Για παράδειγμα, δεν λαμβάνονται υπόψη άλλες σημαντικές λεπτομέρειες που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως π.χ. η μεταβλητότητα της ΑΠ και οι τιμές της εκτός ιατρείου, η διάρκεια έκθεσης στον παράγοντα κινδύνου, το προηγούμενο ιστορικό καπνίσματος, η λήψη φαρμακευτικής θεραπείας, η παρουσία τροποποιητών κινδύνου όπως τα αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα, οι αυξημένες τιμές λιποπρωτεΐνης α, η δυσαναλογία απολιποπρωτεϊνών Β/Α, το αυξημένο ενδοκοιλιακό λίπος, το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εκδήλωσης καρδιαγγειακού επεισοδίου, η χρόνια νεφρική νόσος κ.ά.¹⁻⁵ Για παράδειγμα, ένας άντρας 45 ετών, καπνιστής, με συγκαλυμμένη υπέρταση και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου μπορεί εσφαλμένα να χαρακτηριστεί ως χαμηλού-μετρίου κινδύνου². Συνεπώς, το SCORE2 προβλέπει ένα μόνο ποσοστό του καρδιαγγειακού κινδύνου¹. Τα θέματα και οι αδυναμίες αυτές καθιστούν αναγκαία την επιλεκτική επιστράτευση επικουρικών μεθόδων αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε συγκεκριμένους ασθενείς. Στα πλαίσια αυτά οι δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων μπορεί να οδηγήσουν σε ορθότερη αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Για παράδειγμα, η απεικόνιση της βλάβης του ενδοθηλίου και της αθηρωμάτωσης θα μπορούσε να καταστήσει πιο ακριβή τη διαδικασία αξιολόγησης του κινδύνου και να επιτρέψει την εξατομικευμένη θεραπευτική στρατηγική^{1,4-7}.

Τεχνική και κύρια ευρήματα υπερηχογραφήματος καρωτίδων

Το υπερηχογράφημα καρωτίδων αποτελεί ανώδυνη, απλή και ευρέως διαθέσιμη εξέταση. Η εκτίμηση γίνεται συνήθως με τον εξεταζόμενο σε ύπτια θέση, από ακτινολόγο ή και άλλη ειδικότητα με αντίστοιχη εξειδίκευση, με τη χρήση συσκευής υπερήχων που διαθέτει γραμμική κεφαλή (10 MHz)⁸.

Η εξέταση περιλαμβάνει αρχικά τη B-mode αξιολόγηση που παρέχει πληροφορίες για το τοίχωμα και τον αυλό της αρτηρίας⁸. Συγκεκριμένα είναι δυνατή η αναγνώριση των ακόλουθων διαταραχών: (α) πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα (carotid intima-media thickness, IMT), (β) παρουσία αθηρωματικής πλάκας και χαρακτηριστικά της (εντόπιση, βαθμός στένωσης, επιφάνεια και ομοιογένεια σύστασης/ηχογένειας). Στο πρωτόκολλο της εξέτασης περιγράφεται πώς οι μετρήσεις για τον καθορισμό του IMT θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε περιοχή

του άπω τοιχώματος στην κοινή καρωτίδα σε απόσταση 1 cm από το βολβό και σε σημείο ελεύθερο πλάκας⁸. Προτιμάται η χρήση λογισμικού που διενεργεί πολλαπλές αυτόματες μετρήσεις και επιτρέπει τον υπολογισμό μέσου όρου^{8,9} (**Εικόνα 1A**). Οι μετρήσεις IMT σε καρωτιδικό διχασμό και έσω καρωτίδα είναι δυσκολότερες και χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ετερογένεια μεταξύ των παρατηρητών που διενεργούν την εξέταση. Στην έκθεση αξιολόγησης θα πρέπει να καταγράφονται τόσο ο μέσος όρος των συνολικών μετρήσεων όσο και οι μέγιστες τιμές που προβλέπουν καλύτερα το μελλοντικό κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας⁸.

Όταν υπάρχει εστιακή προβάλλουσα πάχυνση η οποία ξεπερνά το 50% του πλησιέστερου σε αυτήν τοιχώματος ή είναι μεγαλύτερη από 1,5 mm αυτή ορίζεται ως αθηρωματική πλάκα^{8,9} (**Εικόνα 1B**). Στην περίπτωση παρουσίας αθηρωματικής πλάκας έχει σημασία να αναφερθούν χαρακτηριστικά της όπως η ηχογένεια/ομοιογένεια, η επιφάνεια, ο βαθμός στένωσης κ.ά. τα οποία μπορεί να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου¹⁰. Επιπλέον, έχει σημασία να καταγραφεί η εντόπιση, ο αριθμός και το μέγιστο ύψος τους. Δείκτες όπως το carotid plaque score (CPS) λαμβάνουν υπόψη τέτοιες παραμέτρους αντανακλώντας καλύτερα το αθηρωματικό φορτίο του αγγείου^{11,12}. Στην **Εικόνα 2** φαίνεται η κατηγοριοποίηση αθηρωμάτωσης της καρωτίδας¹².

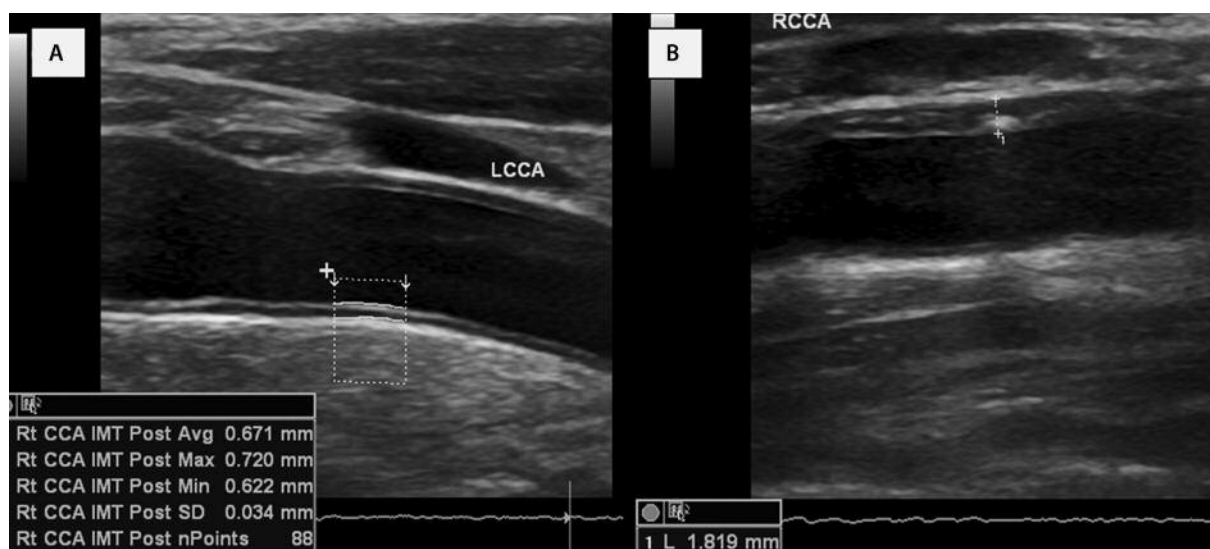
Επίσης, δίνεται η δυνατότητα έγχρωμης απεικόνισης της ροής του αίματος εντός του αυλού και εκτίμηση της ταχύτητας ροής με σκοπό την ανάδειξη ελλειμμάτων ή στενώσεων όταν το ακουστικό παράθυρο δεν ευνοεί πάντα την αποκάλυψή τους, καθώς και για την τεκμηρίωση του βαθμού στένωσης (στενώσεις >50%-70% συνδέονται με αύξηση των ταχυτήτων ροής)^{8,9}.

Τέλος, σε λειτουργία M-mode είναι εφικτή η δυναμική καταγραφή των τελο-συστολικών και τελο-διαστολικών διαμέτρων της αρτηρίας σε συγκεκριμένο χρονικό παράθυρο (συνήθως 3-4 καρδιακοί κύκλοι) που σε συνδυασμό με την καταγραφή της ΑΠ δίνει τη δυνατότητα υπολογισμού της τοπικής ελαστικότητας^{8,9}.

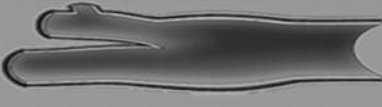
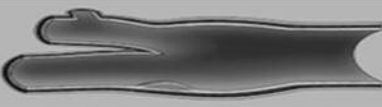
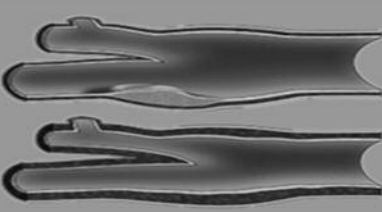
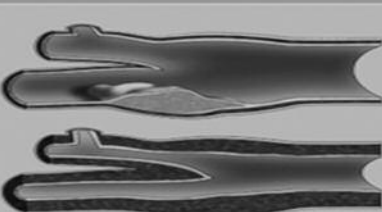
Τέλος, σε λειτουργία M-mode είναι εφικτή η δυναμική καταγραφή των τελο-συστολικών και τελο-διαστολικών διαμέτρων της αρτηρίας σε συγκεκριμένο χρονικό παράθυρο (συνήθως 3-4 καρδιακοί κύκλοι) που σε συνδυασμό με την καταγραφή της ΑΠ δίνει τη δυνατότητα υπολογισμού της τοπικής ελαστικότητας^{8,9}.

Πάχυνση IMT – Προγνωστική αξία

Η πάχυνση του IMT παριστά την προωμότερη αρτηριακή βλάβη^{8,9}. Η πάχυνση στο σημείο της κοινής καρωτίδας συνήθως αποδίδεται σε υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων και εναπόθεση ινωδών στοιχείων που αναπτύσσονται προοιούσης της ηλικίας και εντονότερα παρουσία συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση⁸. Για το λόγο αυτό, από μεγάλες αμερικανικές επιδημιολογικές¹³ αλλά και ευρωπαϊκές μελέτες¹⁴⁻¹⁷ έχουν προταθεί τιμές που αντιστοιχούν σε εκατοστημόρια κατανομών με βάση την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα. Συγκριτικά, φαίνεται πως παρατηρήθηκαν πιο υψηλές τιμές στις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στις ευρωπαϊκές χώρες σε σχέση με την Αμερική το



Εικόνα 1. Α. Προσδιορισμός πάχους έσω-μέσον χιτώνα (IMT) στο άπω τοίχωμα της αριστερής κοινής καρωτίδας με τη χρήση λογισμικού αυτόματου υπολογισμού. Β. Εντόπιση αθηρωματικής πλάκας (>1,5 mm) στο εγγύς τοίχωμα της δεξιάς κοινής καρωτίδας (Δεδομένα από το αρχείο υπερήχων του Κέντρου Υπέρτασης STRIDE-7, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία»).

Βαθμός	Κατηγορίες αθηρωματικής πλάκας	
0		Απουσία εστιακής πάχυνσης ή πλάκας (IMT <1,5 mm)
I		Προβάλλουσα εστιακή πάχυνση (IMT <1,5 mm)
II		Προβάλλουσα εστιακή ή γενικευμένη πάχυνση (IMT ≥1,5 mm)
III		Προβάλλουσα εστιακή ή γενικευμένη πάχυνση (IMT ≥2,5 mm)

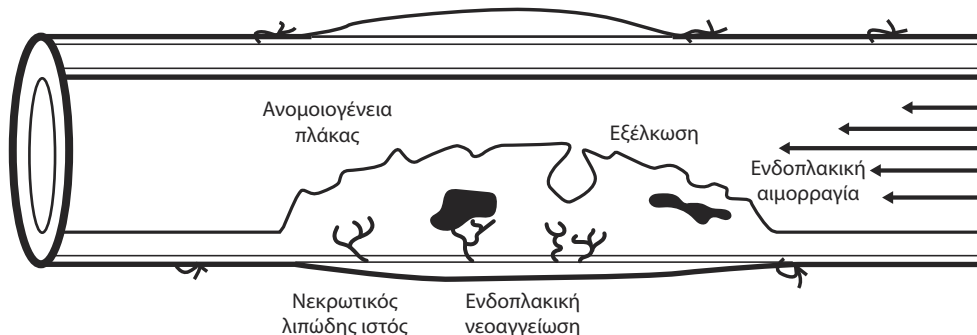
Εικόνα 2. Κατηγοριοποίηση και ορισμοί αθηρωματικών αλλοιώσεων καρωτίδας¹².

οποίο αποδίδεται στις διαφορές μεταξύ των χαρακτηριστικών των δύο πληθυσμών⁹. Ως πάχυνση του IMT ορίζεται η τιμή πάνω από το 75^ο εκατοστημόριο ή άνω των 0,9 mm καθώς αυτό φάνηκε να κατηγοριοποιεί άτομα με παράγοντες κινδύνου σε υψηλότερη κατηγορία κινδύνου^{8,9}. Μετα-αναλύσεις μεγάλου αριθμού συμμετεχόντων δείχνουν ότι αύξηση στο πάχος του IMT στην κοινή καρωτίδα συσχετίζεται με την εμφάνιση εμφράγματος και εγκεφαλικού^{18,19}. Συγκεκριμένα, σε άτομα <45 ετών χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, αύξηση της τιμής του IMT στην κοινή καρωτίδα κατά 1 τυπική απόκλιση συσχετίζεται με αύξηση κινδύνου εμφράγματος ή εγκεφαλικού (HR 1,4 P=0,004)¹⁸. Οι αθηρωματικές αλλοιώσεις κατά κανόνα είναι μη αναστρέψιμες. Ωστόσο, η άριστη και διαχρονική ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου οδηγεί σε καθυστέρηση του ρυθμού εξέλιξής τους ή σπανιότερα ακόμη και σε υποστροφή. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση με 100.667 συμμετέχοντες από 119 τυχαιοποιημένες μελέτες, φάνηκε πως η διαχρονική μείωση του ρυθμού πάχυνσης του IMT με φαρμακευτική θεραπεία συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών επεισοδίων²⁰. Συγκεκριμένα για μείωση του ρυθμού της πάχυνσης κατά 10 μm/y υπολογίστηκε μείωση σχετικού κινδύνου για

καρδιαγγειακά επεισόδια κατά περίπου 10%²⁰. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι αυτές οι μετρήσεις έγιναν στα πλαίσια μελετών και χαρακτηρίζονταν από μεθοδολογική αυστηρότητα και ομοιογένεια. Στην κλινική πράξη η ανεύρεση αθηρωμάτων καρωτίδων χρησιμεύει για την κατηγοριοποίηση του κινδύνου των εξεταζομένων και όχι για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με διαχρονικές εκτιμήσεις.

Αθηρωματική πλάκα – Προγνωστική αξία

Αν και η ανεύρεση αυξημένου IMT έχει καλή προβλεπτική ικανότητα μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων, η ανίχνευση αθηρωματικής πλάκας φαίνεται να υπερέχει σε προγνωστική αξία^{11,21,22}. Σε μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 54.336 συμμετέχοντες η ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας συσχετίστηκε με ισχυρότερη προβλεπτική ικανότητα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων συγκριτικά με την πάχυνση του IMT (σχετικός κίνδυνος 1,35, 95% CI 1,1-1,82, p=0,04)²¹. Επιπλέον, ο αριθμός των αθηρωματικών πλακών και η πολυεστιακή εντόπισή τους και σε άλλα σημεία του αρτηριακού δικτύου όπως πχ., στις μηριαίες αρτηρίες φαίνεται να πολλαπλασιάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο¹¹. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο κίνδυνος αγ-



Εικόνα 3. Χαρακτηριστικά αθηρωματικής πλάκας που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου²⁶.

γειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται με την ανεύρεση αθηρωματικής πλάκας πολλαπλασιάζεται παρουσία συγκεκριμένων χαρακτηριστικών (**Εικόνα 3**), όπως η χαμηλή και ετερογενής ηχογένεια²³, η ανώμαλη επιφάνεια²⁴, ο αυξημένος συνολικός όγκος της πλάκας καθώς και η παρουσία ενδοπλακικής αιμορραγίας^{25,26}.

Συμβολή στην επανακατηγοριοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα από μεγάλες προοπτικές μελέτες που τονίζουν τη συμβολή του υπερηχογραφήματος καρωτίδων ή/και άλλων αρτηριών, όπως των μηριαίων, στην καλύτερη κατηγοριοποίηση και πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου^{11,19,20,22,27-29}.

Σε μετα-ανάλυση με 45.828 συμμετέχοντες φάνηκε πως ο συνυπολογισμός της πάχυνσης του IMT της κοινής καρωτίδας στον αλγόριθμο υπολογισμού καρδιαγγειακού κινδύνου Framingham οδήγησε σε επανακατηγοριοποίηση σε ποσοστό 3,6% στα άτομα μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου³⁰.

Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη με 985 ενήλικες χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, με μέση παρακολούθηση 13 ετών, διαπιστώθηκε ότι η προσθήκη ευρημάτων του υπερηχογραφήματος καρωτίδων (IMT, ύψος και όγκος αθηρωματικής πλάκας) βελτίωνε την κατηγοριοποίηση του κινδύνου των διαθέσιμων αλγορίθμων από 10% ως και 14%³¹.

Σε άλλη προοπτική μελέτη με 4.588 μη διαβητικά άτομα ηλικίας 46-68 ετών χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, με διάρκεια παρακολούθησης 9,6 ετών διαπιστώθηκε ότι σε απουσία αθηρωματικής πλάκας στις καρωτίδες υπερεκτιμήθηκε ο κίνδυνος μόνο με τη χρήση του SCORE2 (προβλεπόμενος κίνδυνος 5,9% ενώ ο παρατηρηθείς κίνδυνος ήταν 3,9% $P < 0,0001$), ενώ παρουσία πλάκας υποεκτιμήθηκε (8,1% vs 9,7% $P = 0,043$ αντίστοιχα)³².

Θέση του υπερηχογραφήματος καρωτίδων στις κατευθυντήριες οδηγίες

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση σε άτομα 30-79 ετών φάνηκε πως η παγκόσμια επίπτωση πάχυνσης IMT, παρουσίας αθηρωματικής πλάκας, και βλάβης που προκαλεί $\geq 50\%$ στένωση είναι 28%, 21% και 1,5% αντίστοιχα³³. Συνεπώς αθηρωμάτωση καρωτίδων παρουσιάζει 1 στους 4 με 5 ενήλικες. Το υπερηχογράφημα καρωτίδων δεν προτείνεται σε επίπεδο διαλογής (screening) στον γενικό πληθυσμό³⁴. Αυτή η σύσταση είναι λογική όταν το σημείο ενδιαφέροντος αφορά την ανεύρεση σημαντικής βλάβης που χρήζει χειρουργικής παρέμβασης και η οποία είναι σπάνια. Από την άλλη πλευρά οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αναγνωρίζουν πως η ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας συνδέεται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ όταν η πλάκα προκαλεί στένωση $\geq 50\%$ ο κίνδυνος είναι πολύ υψηλός^{34,35}. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία στις οδηγίες για την πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων του 2021 προτείνει το υπερηχογράφημα καρωτίδων με σύσταση Ib στα άτομα ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου, όταν η τεχνική υπολογισμού του σκορ ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών (CAC score) μέσω αξονικής τομογραφίας θώρακα δεν είναι διαθέσιμη³⁴. Ωστόσο, μελέτες όπως η Πολυεθνική Μελέτη Αθηροσκλήρωσης (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA) έδειξε ότι η ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας και το αθηρωματικό φορτίο (CPS) συσχετίζονται, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, με καρδιαγγειακή νόσο ακόμα και σε άτομα με μηδενικό CAC score¹³. Συγκεκριμένα, η ύπαρξη πλάκας ή/και το υψηλό αθηρωματικό φορτίο σε άτομα κάτω των 57 ετών και με μηδενικό CAC score συσχετίστηκαν με 34% μεγαλύτερο κίνδυνο για μελλοντική ανάπτυξη αθηρωμάτωσης στα στεφανιαία αγγεία, η οποία αναδείχθηκε σε συνθήκες επανελέγχου¹³. Υπάρχουν αρκετά δε-

δομένα που τονίζουν πως υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στον κίνδυνο που φέρουν κυρίως νέα άτομα τα οποία όμως ομαδοποιούνται ομοιογενώς με τις προτεινόμενες μεθόδους υπολογισμού κινδύνου σε κατηγορία χαμηλού-μετρίου κινδύνου^{13,36-38}. Συνεπώς φαίνεται ότι το υπερηχογράφημα καρωτίδων μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα που κατατάσσονται αρχικά ως μετρίου κινδύνου.

Συμβολή στον καθορισμό θεραπευτικής στρατηγικής

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες 2023 για την υπέρταση, τα άτομα με υπέρταση που κατατάσσονται ως υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου χρήζουν άμεσης έναρξης αντι-υπερτασικής αγωγής με στόχο ΑΠ < 130/80 mmHg και LDL-χοληστερόλης < 70 mg/dl³⁵.

Η διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας αντικατοπτρίζει τις δυσκολίες στον καθορισμό της βέλτιστης θεραπευτικής στρατηγικής με βάση τα μοντέλα αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου του 2021 χρησιμοποίησαν το SCORE2, αλλά μείωσαν δραματικά την επιλεξιμότητα χορήγησης αντιλιπιδαιμικής αγωγής (σύσταση κατηγορίας I για θεραπεία με στατίνες σε χώρες χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου στο 4% των ατόμων, ηλικίας 40-69 ετών, και σε λιγότερο από 1% των γυναικών)^{39,40}. Αυτό ήταν σε αντίθεση με τις προηγούμενες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2019, καθώς και με τις τρέχουσες Κατευθυντήριες Οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και Μέριμνας του Ηνωμένου Βασιλείου και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας / Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, που παρείχαν συστάσεις κατηγορίας I (ισχυρές) στο 20%, 26% και 34% των ατόμων, αντίστοιχα^{39,40}. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε άτομα χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η εφαρμογή του υπερηχογραφήματος καρωτίδων και ο εντοπισμός αθηρωματικής πλάκας αύξησαν σημαντικά την επιλεξιμότητα για υπολιπιδαιμική θεραπεία κυρίως στις γυναίκες (από 11% σε 71% για τις γυναίκες και από 26% σε 61% για τους άνδρες)⁴¹.

Προοπτική

Συμπερασματικά, ο υπολογισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου προσφέρει τη δυνατότητα καταλληλότερου σχεδιασμού εξατομικευμένης θεραπευτικής στρατηγικής στο πλαίσιο πρωτογενούς

πρόληψης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ωστόσο, λόγω συγκεκριμένων περιορισμών στους υπολογιστικούς αλγορίθμους που έχουν προταθεί κρίνεται αναγκαίος ο επαναπροσδιορισμός του με πρόσθετες μεθόδους σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Η υπερηχογραφική εκτίμηση της αθηρωματικής βλάβης των καρωτίδων φαίνεται να βελτιστοποιεί τη διαδικασία ειδικά στα άτομα χαμηλού και μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η πάχυνση του IMT αλλά κυρίως η ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Το υπερηχογράφημα καρωτίδων αποτελεί μια εξέταση γρήγορη, ευαίσθητη, μη επεμβατική και ασφαλή αφού δεν εκθέτει τον εξεταζόμενο σε ιονίζουσα ακτινοβολία⁵⁻⁷. Συνεπώς η διενέργεια της εξέτασης αυτής σε ασθενείς χαμηλού-μετρίου κινδύνου σε κέντρα με σχολαστική μεθοδολογία και δυνατότητα έκδοσης τυποποιημένου και ουσιαστικού πορίσματος των κυρίων ευρημάτων (απευθυνόμενου κυρίως στον ιατρό της πρωτοβάθμιας φροντίδας) θα μπορούσε να συμβάλει στη βελτίωση της συνολικής καρδιαγγειακής προληπτικής στρατηγικής.

SUMMARY

P. Stathopoulou, K.G. Kyriakoulis, G.S. Stergiou, A. Kollias

Role of ultrasonographic assessment of asymptomatic carotid atherosclerotic damage in the re-stratification of cardiovascular risk and therapeutic decision-making

Arterial Hypertension 2023; 32: 201-208.

Cardiovascular diseases, mainly ischemic heart disease and stroke, are the leading cause of death worldwide. The calculation of the total cardiovascular risk is important for the individualized treatment of patients with cardiovascular risk factors. Internationally, there are various algorithms for calculating and stratifying cardiovascular risk. In Europe, the Systemic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) algorithm estimates the 10-year risk for both fatal and non-fatal cardiovascular events based on age, sex, smoking history, systolic blood pressure, and non-HDL cholesterol. However, other important details that affect cardiovascular risk are not taken into account, such as blood pressure variability and out-of-office measurements, previous history of smoking, receipt of drug treatment, the presence of risk modifiers such as family history of early cardiovascular disease, etc. The assessment of asymptomatic target organ damage in patients with cardiovascular risk factors may contribute to a more accurate reclassification of cardiovascular risk. Carotid ultrasound allows the detection of structural (presence of atheromatous plaque) or functional (increased stiffness)

damage of the arterial network. The presence of an atheromatic plaque classifies the patient as high risk, whereas the presence of certain characteristics (stenosis $\geq 50\%$, abnormal surface-ulceration, low and heterogeneous echogenicity, etc.) increases the risk to very high. Therefore, in selected patients (moderate risk or with borderline values of cardiovascular risk factors) the methodologically meticulous carotid ultrasound with standardized reporting of results regarding the degree and characteristics of atheromatosis, may contribute to a more accurate risk stratification and to the optimal therapeutic strategy.

Key-words: Carotid ultrasound, cardiovascular risk, re-classification, intima-media thickening, atherosclerotic plaque

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kollias A, Kyriakoulis KG, Stathopoulou P, Stergiou G. Implementing Carotid Ultrasonography in Optimizing Primary Cardiovascular Prevention Strategy: Has the Time Come? *J Clin Med* 2023; 12: 2193.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42: 2439-54.
- Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19: 643-54.
- Spence JD. Point: uses of carotid plaque measurement as a predictor of cardiovascular events. *Prev Cardiol* 2005; 8: 118-21.
- Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E, Tousoulis D. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? *Curr Cardiol Rev* 2017; 13: 47-55.
- Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 1025-38.
- Gerber TC, Taylor AJ. Carotid intima-media thickness: can it close the “detection gap” for cardiovascular risk? *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 218-20.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75-80.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. 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.
- Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T. Clinical Significance of Carotid Intima-Media Complex and Carotid Plaque Assessment by Ultrasound for the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Primary and Secondary Care Patients. *J Clin Med* 2021; 10: 4628.
- Griffin M, Nicolaides A, Tyllis T, et al. Carotid and femoral arterial wall changes and the prevalence of clinical cardiovascular disease. *Vasc Med* 2009; 14: 227-32.
- Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 917-33.
- Mehta A, Rigdon J, Tattersall MC, et al. Association of Carotid Artery Plaque With Cardiovascular Events and Incident Coronary Artery Calcium in Individuals With Absent Coronary Calcification: The MESA. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021; 14: e011701.
- Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37: 87-92.
- Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 159-69.
- Denarié N, Garipey J, Chironi G, et al. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis* 2000; 148: 297-302.
- Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 28: 348-53.
- Eikendal AL, Groenewegen KA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years. *Hypertension* 2015; 65: 707-13.
- Van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013; 228: 1-11.
- Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation* 2020; 142: 621-42.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220: 128-33.
- Amato M, Veglia F, de Faire U, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis* 2017; 263: 412-9.
- Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 91-7.
- Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, et al. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the northern Manhattan study. *Stroke* 2006; 37: 2696-701.
- Van Dam-Nolen DHK, Truijman MTB, van der Kolk AG, et al. Carotid Plaque Characteristics Predict Re-

- current Ischemic Stroke and TIA: The PARISK (Plaque At RISK) Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; 15: 1715-26.
26. Alexandratou M, Papachristodoulou A, Li X, et al. Advances in Noninvasive Carotid Wall Imaging with Ultrasound: A Narrative Review. *J Clin Med* 2022; 11: 6196.
27. 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.
28. Mitchell CC, Korcarz CE, Gepner AD, et al. Carotid Artery Echolucency, Texture Features, and Incident Cardiovascular Disease Events: The MESA Study. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e010875.
29. Bos D, Arshi B, van den Bouwhuijsen QJA, et al. Atherosclerotic Carotid Plaque Composition and Incident Stroke and Coronary Events. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1426-35.
30. 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.
31. Nicolaides AN, Panayiotou AG, Griffin M, et al. Arterial Ultrasound Testing to Predict Atherosclerotic Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1969-82.
32. Bao X, Xu B, Lind L, Engström G. Carotid ultrasound and systematic coronary risk assessment 2 in the prediction of cardiovascular events. *Eur J Prev Cardiol* 2023; 30: 1007-14.
33. Song P, Fang Z, Wang H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e721-9.
34. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* 2021; 42: 3227-337.
35. Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023; Epub ahead of print.
36. Geisel MH, Bauer M, Hennig F, et al. Comparison of coronary artery calcification, carotid intima-media thickness and ankle-brachial index for predicting 10-year incident cardiovascular events in the general population. *Eur Heart J* 2017; 38: 1815-22.
37. Zaid M, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, et al. A Comparison of Segment-Specific and Composite Measures of Carotid Intima-Media Thickness and their Relationships with Coronary Calcium. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29: 282-95.
38. Postley JE, Luo Y, Wong ND, Gardin JM. Identification by ultrasound evaluation of the carotid and femoral arteries of high-risk subjects missed by three validated cardiovascular disease risk algorithms. *Am J Cardiol* 2015; 116: 1617-23.
39. Hughes, S. New European Guidelines 'Drastically' Reduce Statin Eligibility. Medscape. 2022; 1-2. Available online: <https://www.medscape.com/viewarticle/976715> (accessed on 28 February 2023).
40. Navar AM, Fonarow GC, Pencina MJ. Time to Revisit Using 10-Year Risk to Guide Statin Therapy. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 785-6.
41. Georgiopoulos G, Delialis D, Aivalioti E, et al. Implementation of risk enhancers in ASCVD risk estimation and hypolipidemic treatment eligibility: A sex-specific analysis. *Hellenic J Cardiol* 2023; 17: S1109-9666(23) 00029-5.