



BERTINORO  ULTRASUONI

XXI CORSO NAZIONALE DI  
ULTRASONOLOGIA VASCOLARE  
DIAGNOSI E TERAPIA

Bertinoro,  
20-22 aprile 2023  
Centro Residenziale Universitario



# Differenze nella placca carotidea in pazienti diabetici sintomatici e asintomatici

**Giovanni Sorrenti**

Ospedale Montecchi di Suzzara S.p.A. – Gruppo Kos /ASST  
Mantova

Poliambulatorio e Centro Clinico di Prevenzione Oncologica  
Istituto Ramazzini di Bologna e Ozzano Emilia  
Diabetologia, Nutrizione & Malattie Croniche

Review

## Diabetes Mellitus, Arterial Wall, and Cardiovascular Risk Assessment

Michaela Kozakova <sup>1,\*</sup> and Carlo Palombo <sup>2</sup>

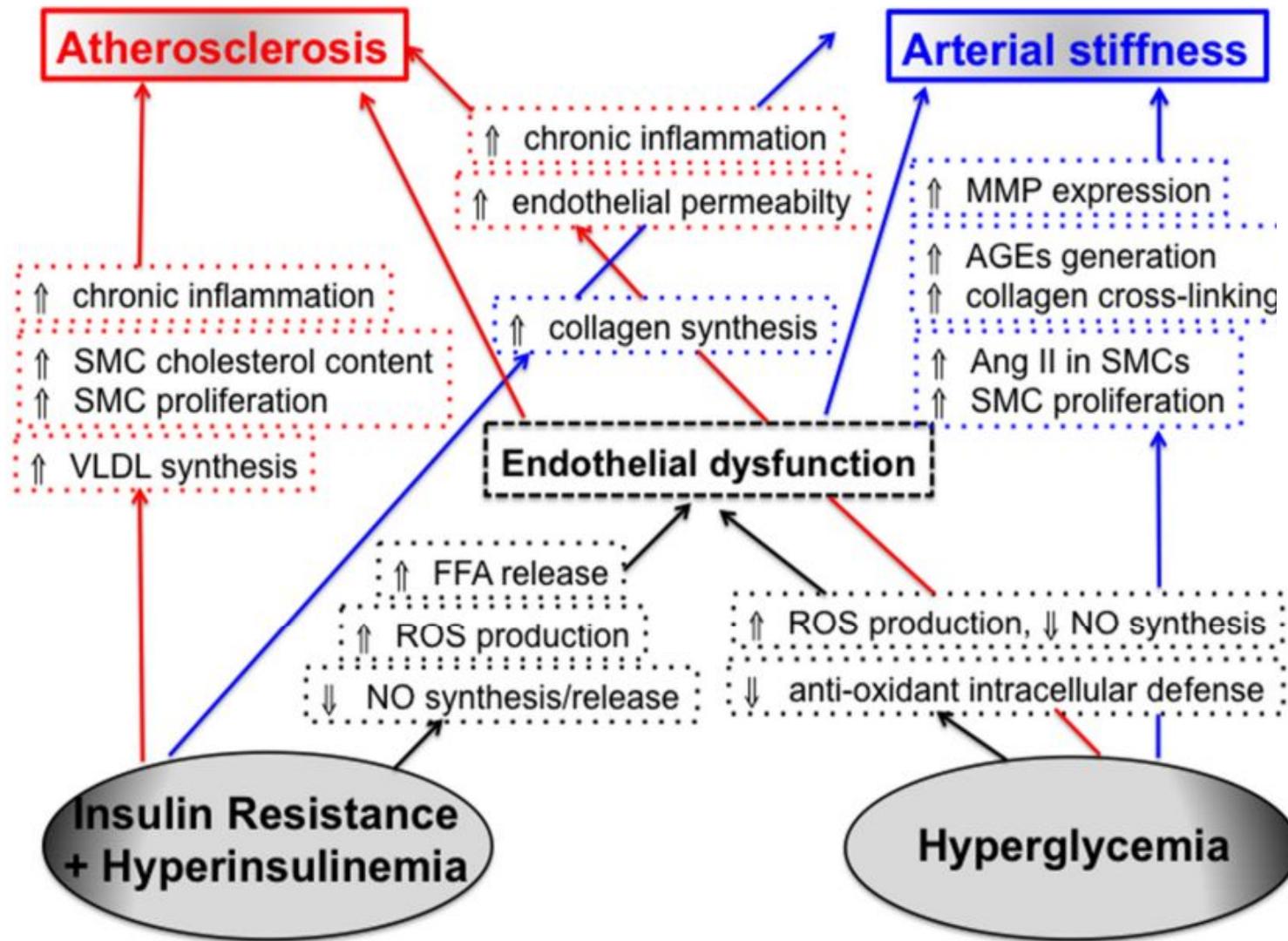
<sup>1</sup> Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa 56122, Italy

<sup>2</sup> Department of Surgical, Medical, Molecular Pathology and Critical Care Medicine, University of Pisa, Pisa 56122, Italy; carlo.palombo@unipi.it

\* Correspondence: m.kozakova@int.med.unipi.it; Tel.: +39-050-553-532

Academic Editor: Omorogieva Ojo

Received: 2 December 2015; Accepted: 1 February 2016; Published: 6 February 2016



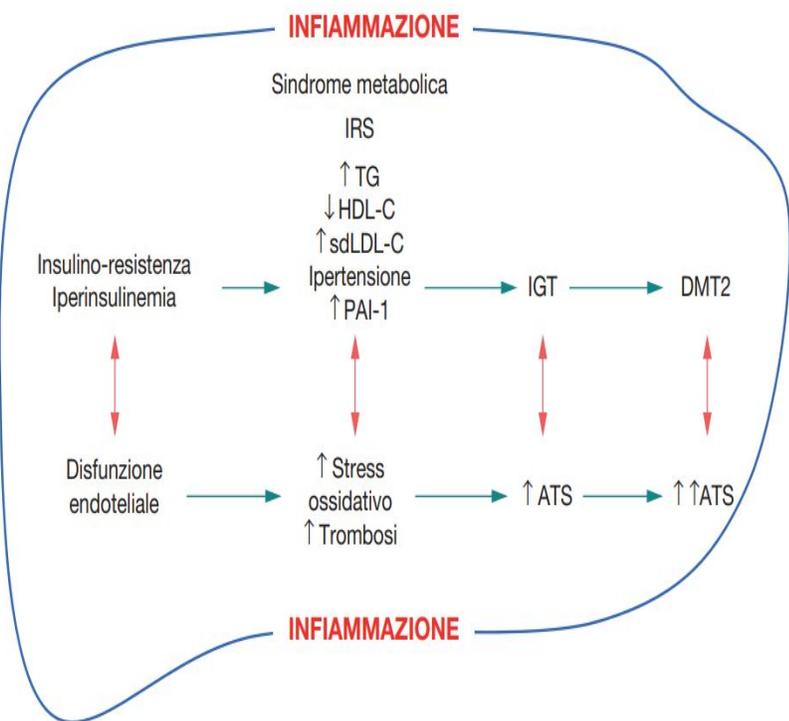
**Figure 1.** Pathophysiologic mechanisms through which insulin resistance and hyperglycemia may affect the arterial wall.

## Diabete e aterosclerosi, due malattie con la stessa “matrice”

Massimo Federici

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Roma Tor Vergata

Figura 1 Diabete e aterosclerosi corrono su due vie parallele

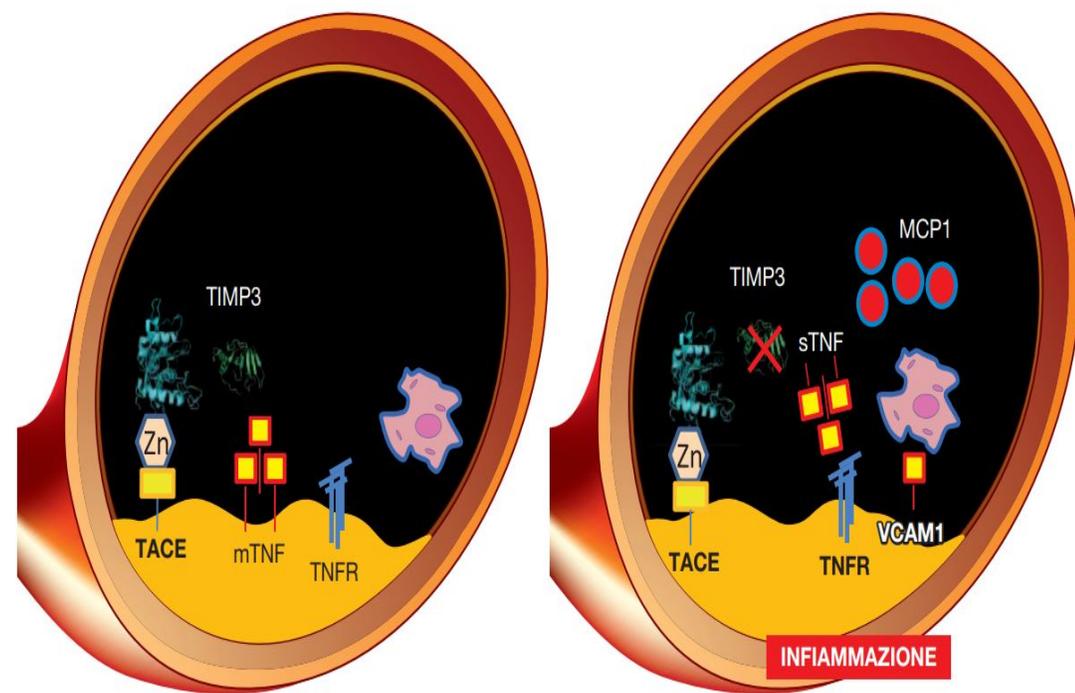


L'infiammazione subclinica può rappresentare una matrice che unisce le due patologie. IRS: insulin resistance syndrome; TG: trigliceridi; HDL-C: colesterolo HDL; sdLDL-C: LDL piccole dense; PAI-1: plasminogen activator inhibitor 1; IGT: impaired glucose tolerance; ATS: aterosclerosi

## Conclusioni

Il nostro recente lavoro si è focalizzato sul ruolo della diade TACE-TIMP3 nella regolazione dell'attività del TNF- $\alpha$  nei principali tessuti metabolici. **I nostri dati suggeriscono che TIMP3 è ridotto e TACE è attivato in modo crescente nelle malattie metaboliche.** Ciò contribuisce al progressivo deterioramento dell'omeostasi metabolica mediante la regolazione di diverse vie di segnale: l'infiltrazione macrofagica del tessuto adiposo, la riduzione della captazione di glucosio nel muscolo scheletrico, l'aumentata lipogenesi nel fegato **e lo stato infiammatorio e fibrotico della placca aterosclerotica.**

Figura 5 Effetto di TIMP3/TACE sul tessuto vascolare



Il rilascio di TNF- $\alpha$  determinato dalla riduzione di TIMP3 causata da gluco- e lipotossicità, aumenta la produzione di molecole chemoattrattive come MCP-1 e di adesione come VCAM-1. Ciò permette ai monociti di aderire alla parete vascolare e infiltrare la placca aterosclerotica. Il quadro finale è un aumento dell'infiammazione intravascolare, evento importante nella patogenesi dell'aterosclerosi

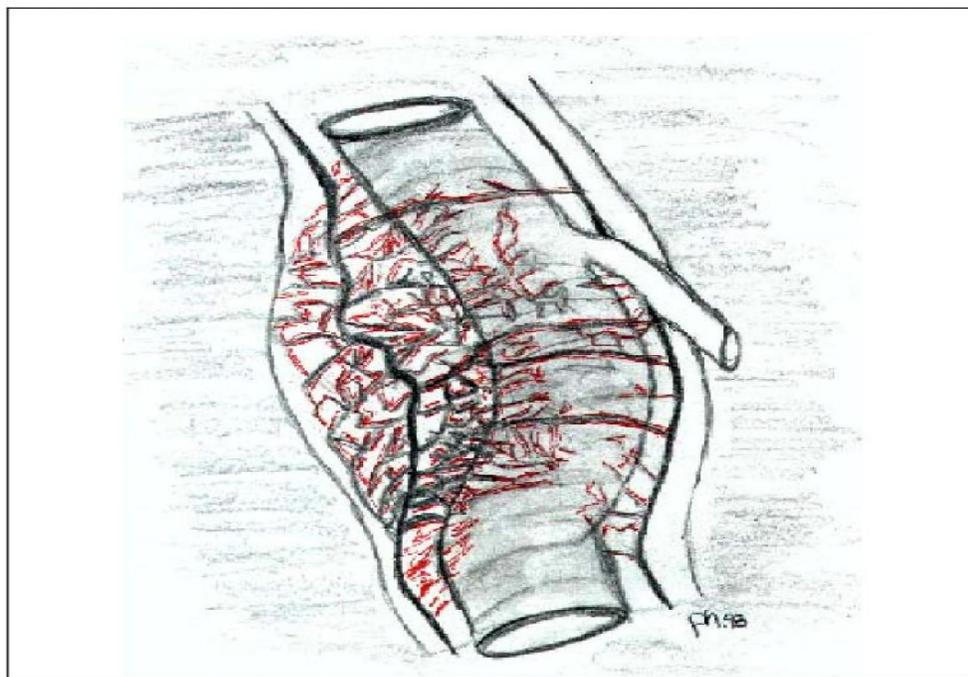
# Tabella 2 Il processo in 10 punti dell'angiogenesi:

Da: *Vasa vasorum nell'angiogenesi della placca, sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2 e ateroscleropatia: una trasformazione maligna*

(Vedi FIGURA 4)
1. Attivazione e proliferazione delle cellule endoteliali.
2. Vasodilatazione locale.
3. Aumento della permeabilità vascolare.
4. Accumulo di fibrina extravascolare* PAI-1
5. <b>Degradazione proteolitica della membrana basale.</b> MMP-9 MMP-2
6. I processi citoplasmatici sottili sono estesi dalla cellula endoteliale.
7. Migrazione diretta nella ECM circostante verso lo stimolo angiogenico (IPH o ischemia).
8. E. Cellule, allungare e allineare per formare un Germoglio capillare.
9. E. Cell. Divisione prossimale alla punta migrante.
10. Ricostituzione della membrana basale.
• PAI-1 inibisce la fibrinolisi.
• PAI-1 inibisce la produzione di uPA e tPA e PLAMMINA:
• PAI-1 inibisce la conversione di MMP latenti in MMP attive
• INTERFERENDO così con il rimodellamento e l'arteriogenesi

## Figura 4

Da: *Vasa vasorum nell'angiogenesi della placca, sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2 e ateroscleropatia: una trasformazione maligna*



**Angiogenesi della placca indotta nella SM, PD e T2DM.** Angiogenesi all'interno della placca aterosclerotica instabile: In salute il vasa vasorum di solito ha un singolo vaso che corre parallelo a ciascun lato dell'arteria epicardica che viene nutrito con occasionali condotti interconnessi da un lato all'altro dell'arteria. In questa immagine, il vasa vaso avventiziale parallelo nativo (in nero) può essere differenziato dalla neovascolarizzazione rossa dell'intima e dei media. Le placche instabili e vulnerabili sono associate a un'invasione maligna dell'intima-media da parte dei vasi fragili vasa vasorum derivati avventizialmente, che sono inclini alla rottura con conseguente emorragia intraplaacca. Queste emorragie intraplaacca accelerano la vulnerabilità della placca e sono associate alla rottura della placca e agli eventi coronarici acuti.

# Cardiovascular Diabetology



Review

Open Access

## Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: a malignant transformation

Melvin R Hayden<sup>\*1</sup> and Suresh C Tyagi<sup>2</sup>

Address: <sup>1</sup>Department of Family and Community Medicine, University of Missouri Columbia, Missouri, PO BOX 1140 1k, Rd. 5-87, Camdenton, Missouri 65020 USA and <sup>2</sup>Department of Physiology and Biophysics, University of Louisville, School of Medicine, 500 South Preston Street, University of Louisville, Louisville, Kentucky 40292 USA

Email: Melvin R Hayden\* - mth29@umco.com; Suresh C Tyagi - s0tyag01@louisville.edu

\* Corresponding author

Published: 04 February 2004

Received: 05 January 2004

Cardiovascular Diabetology 2004, 3:1

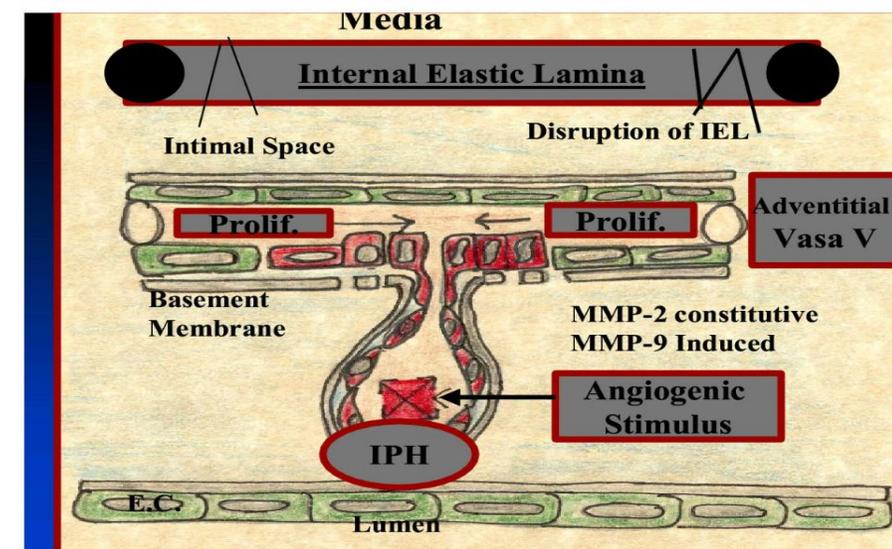
Accepted: 04 February 2004

This article is available from: <http://www.cardiab.com/content/3/1/1>

© 2004 Hayden and Tyagi; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article: verbatim copying and redistribution of this article are permitted in all media for any purpose, provided this notice is preserved along with the article's original URL.

## Figura 5

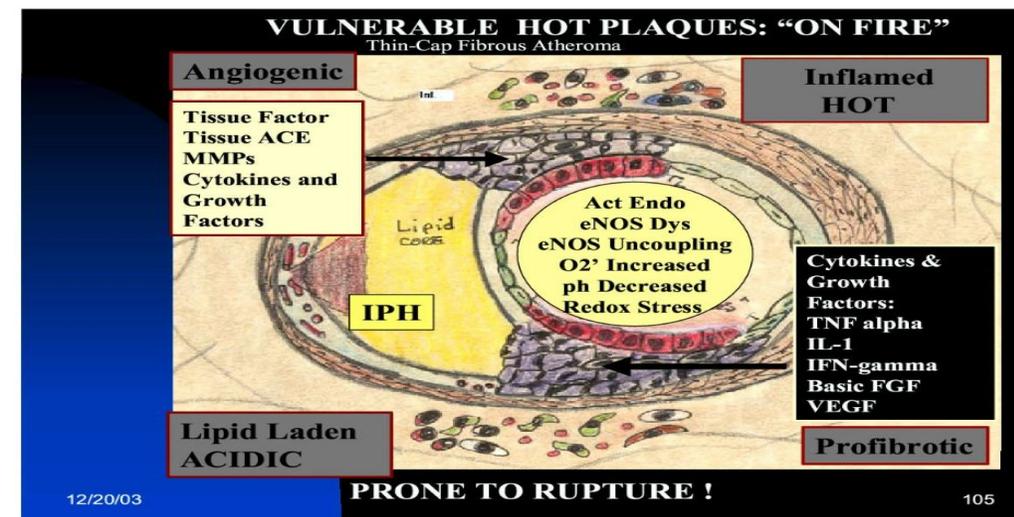
Da: *Vasa vasorum nell'angiogenesi della placca, sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2 e ateroscleropatia: una trasformazione maligna*



**Il processo in 10 punti dell'angiogenesi visualizzato.** Il processo in 10 punti dell'angiogenesi: l'emorragia intraplaacca (IPH) può servire come stimolo angiogenico per l'ulteriore sviluppo di un'eccessiva invasione vasa vasorum dell'intima e dei media, con conseguente placca vulnerabile ancora più instabile: incline alla rottura. Poiché le MMP perforano le aperture per l'invasione avventiziale Vv, possono anche contribuire alla rottura della lamina elastica interna, che contribuisce all'instabilità delle placche. Inoltre, le membrane plasmatiche dei globuli rossi stravasate vengono incorporate nel nucleo necrotico e contribuiscono all'allargamento del nucleo necrotico, oltre a fornire uno stimolo antigenico per la continua risposta infiammatoria intraplaacca.

## Figura 3

Da: *Vasa vasorum nell'angiogenesi della placca, sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2 e ateroscleropatia: una trasformazione maligna*



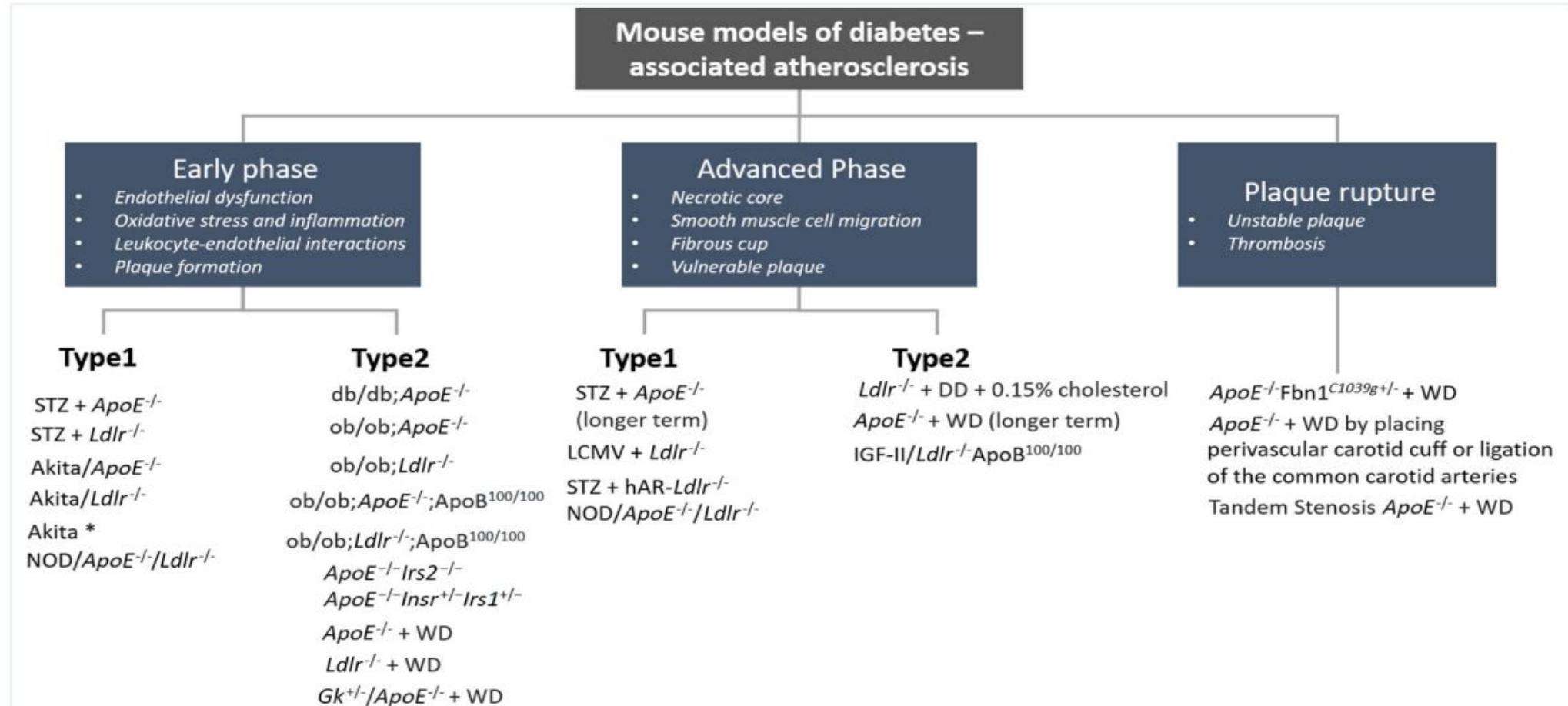
**Vulnerabilità del fibroateroma a cappuccio sottile.** La placca vulnerabile: Attualmente la placca vulnerabile è stata definita come contenente quanto segue: 1. Grande nucleo lipidico. 2. Cappuccio fibroso sottile. 3. Cambiamenti infiammatori alla spalla del cappuccio fibroso. 4. Diminuzione delle cellule muscolari lisce all'interno del cappuccio fibroso. Questa placca atheromatosa fibrosa "calda" - vulnerabile a cappuccio sottile è associata ad angiogenesi, infiammazione, carica di lipidi e acidi e fibrotica. L'endotelio viene attivato e queste placche sono soggette a rottura con conseguenti sindromi coronariche acute.

# THEMED ISSUE REVIEW **Animal models of diabetes-associated vascular diseases: an update on available models and experimental analysis**

Br J Pharmacol. 2022;179:748–769.

Judy S. Y. Choi<sup>1</sup> | Judy B. de Haan<sup>1,2,3,4,5</sup> | Arpeeta Sharma<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Victoria, Australia <sup>2</sup> Department of Immunology and Pathology, Central Clinical School, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia <sup>3</sup> Department of Physiology, Anatomy and Microbiology, La Trobe University, Melbourne, Victoria, Australia <sup>4</sup> Faculty of Science, Engineering and Technology, Swinburne University, Melbourne, Victoria, Australia <sup>5</sup> Baker Department of Cardiometabolic Health, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia <sup>6</sup> Department of Diabetes, Monash University, Central Clinical School, Melbourne, Victoria, Australia



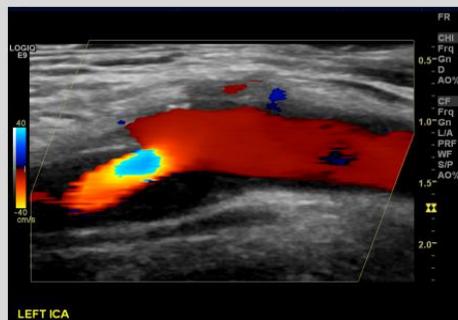
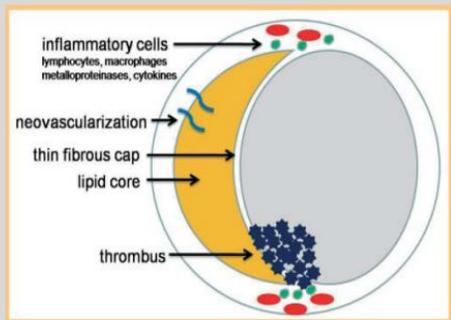
*1 Riassunto dei modelli murini comuni di aterosclerosi associata al diabete nelle varie fasi della malattia. STZ, streptozotocina; ApoE, apolipoproteina E; LDLR, recettore LDL; NOD, topi diabetici non obesi; db/db, deficit del recettore della leptina; ob / ob, deficit di leptina; ApoB100/100, apolipoproteina B100; IRS, substrato del recettore dell'insulina; Insr, recettore dell'insulina; WD, dieta occidentale; GK, glucochinasi; LCMV, virus della coriomeningite linfocitaria; hAR, aldoso reductasi umana; DD, dieta diabetogena; IGF-11, fattore di crescita dell'insulina II; FbnC1093G+/-, fibrillina-1 che produce un C1093G eterozigote. \*Modello di disfunzione endoteliale*



# Definitions of Vulnerable Plaque

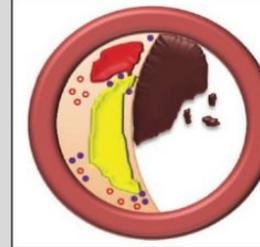
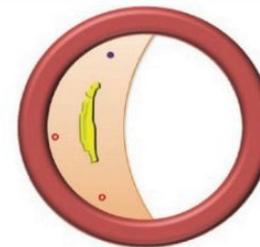


It is a plaque, often with low-grade of stenosis, thrombosis-prone with a high probability of undergoing rapid progression or erosion or rupture.



# Stable Plaque

# Vulnerable Plaque



- Small lipid core
- Thick fibrous cap
- Low macrophage content
- Low microvessel density
- No Intraplaque hemorrhage
- No cap rupture, no superimposed thrombus

- Large lipid core
- Thin fibrous cap
- High macrophage content
- High microvessel density
- Intraplaque hemorrhage
- Cap rupture and thrombus

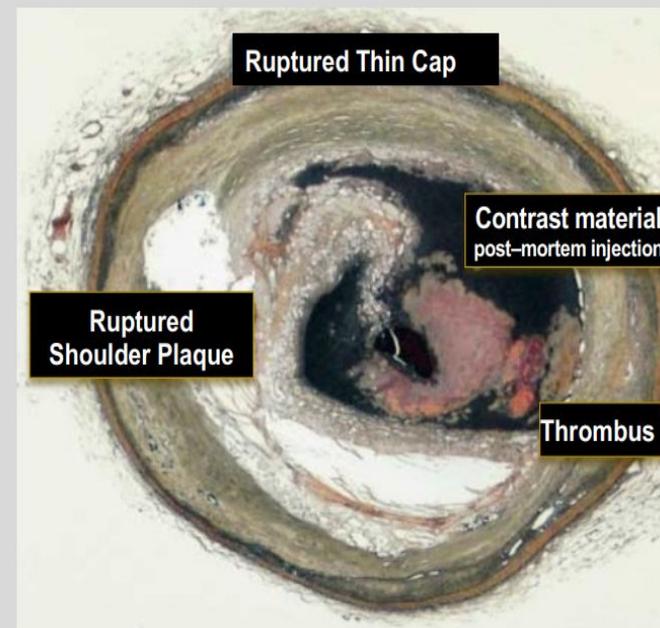
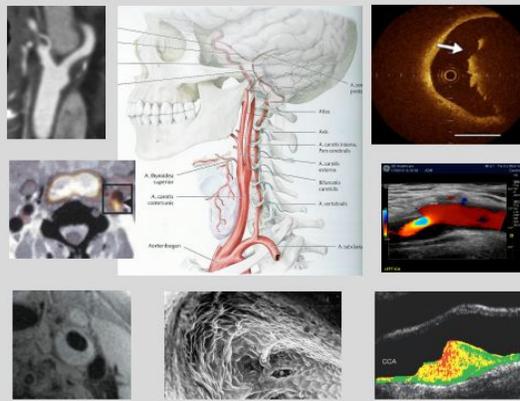
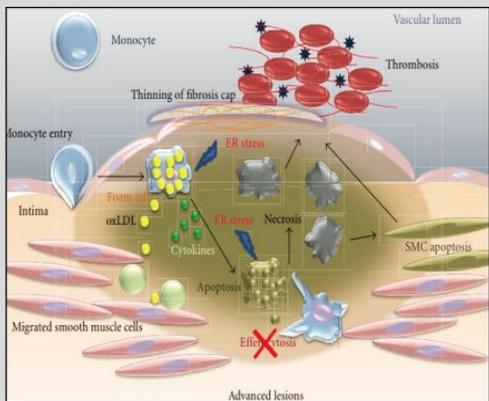


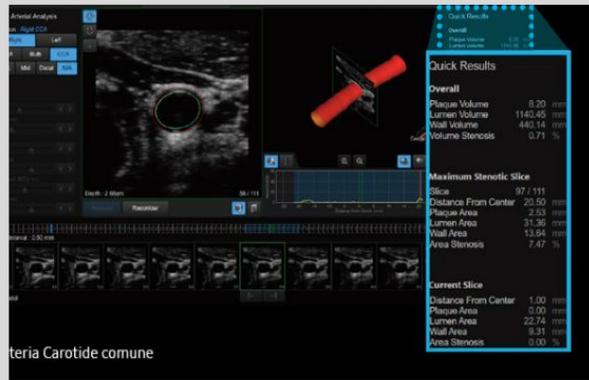
# Markers of Vulnerability



## Biological Markers

## Imaging



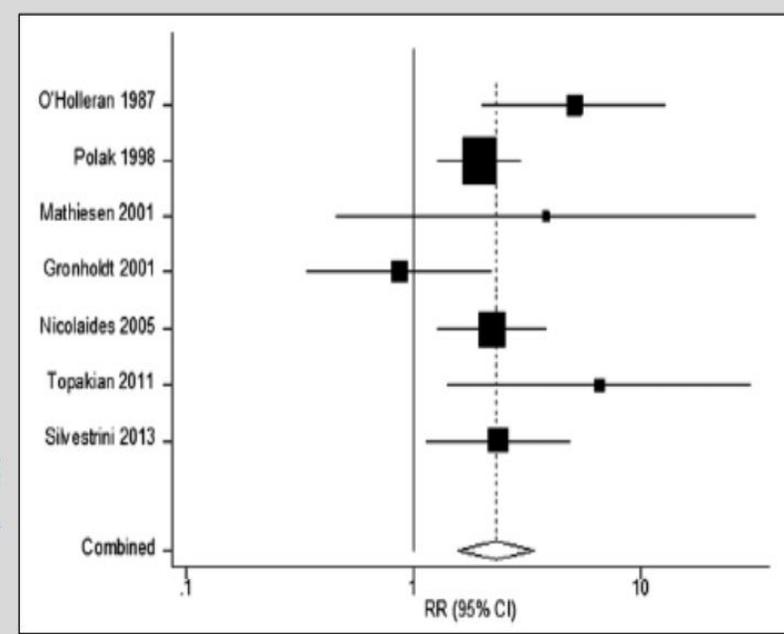


**Plaque volume:** is a critical determinant of **vulnerability**, better describing atherosclerosis disease severity than stenosis degree

**3D US** quantification methods of the carotid plaque volume: systematic inter-observer differences  
**4D US** evaluation for plaque surface movement: further studies are needed Pelz, Plos One 2017

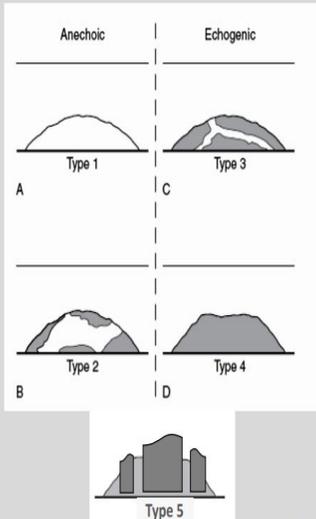
## Systematic review and meta-analysis, 7 studies, 7500 pts:

relationship between echolucent asymptomatic plaques and **risk of future ipsilateral stroke** across all stenosis severity: (0% to 99%; relative risk 2.31; 95%CI 1.58-3.39; P <0.001)



Gupta, Stroke 2014

## CLASSIFICAZIONE DI GRAY-WEALE



- TIPO 1** Uniformemente ipo-aneogena: meno del 15% dell'area è occupato da aree iperecogene.
- TIPO 2** Prevalentemente ipo-aneogena: aree iperecogene dal 15 al 50%.
- TIPO 3:** Prevalentemente ecogena: le aree iperecogene dal 50-85%.
- TIPO 4:** Uniformemente ecogena: aree iperecogene più dell'85%.
- TIPO 5:** Superficie calcifica > 15%, con "cono d'ombra" che impedisce di visualizzare la placca.

J Cardiovasc Surg 1988 (modified Geroulakos G, Br J Surg 1993)

## Working Group Vascular Ultrasound

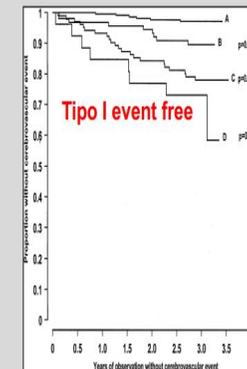
### Emorragia intraplacca

Il quadro ecografico è rappresentato da una o più **aree anecogene** all'interno della placca. Lo stesso aspetto può peraltro corrispondere a un **accumulo di colesterolo**, o a un'area di **materiale ateromatoso auto-lisato**.

L' "emorragia" può quindi essere **supposta dall'esaminatore**, non diagnosticata.

## Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis

The Tromsø Study (in [sami Romsa](#))  
 EB Mathiesen, Circulation 2001



Gray Weale	Eventi CV a 3 anni
Tipo I: echolucent	29.6%
Tipo II: predominantly echolucent	21.4%
Tipo III: predominantly echogenic	9.7%
Tipo IV: echogenic	9.5%

# Contribution of Neovascularization to Plaque Growth

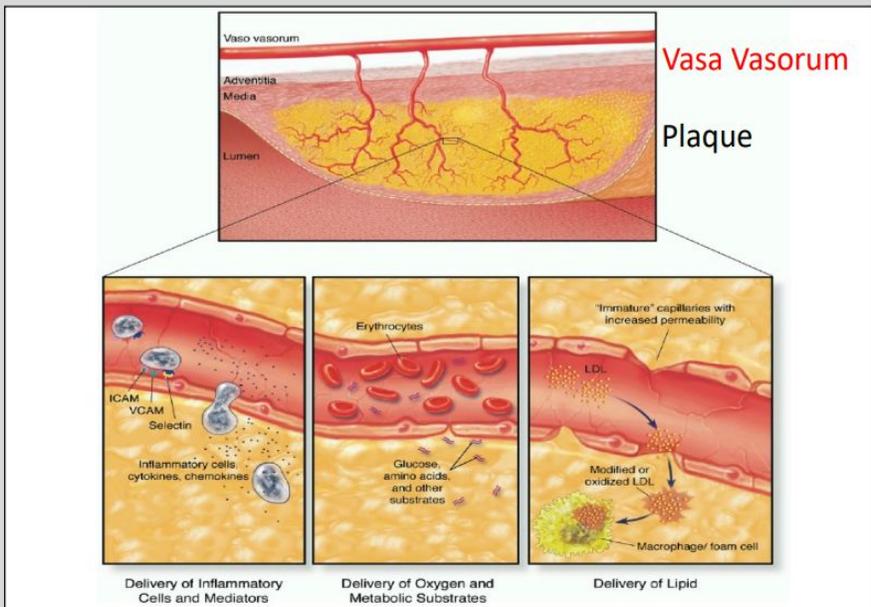
Roma, 7-10 novembre 2019



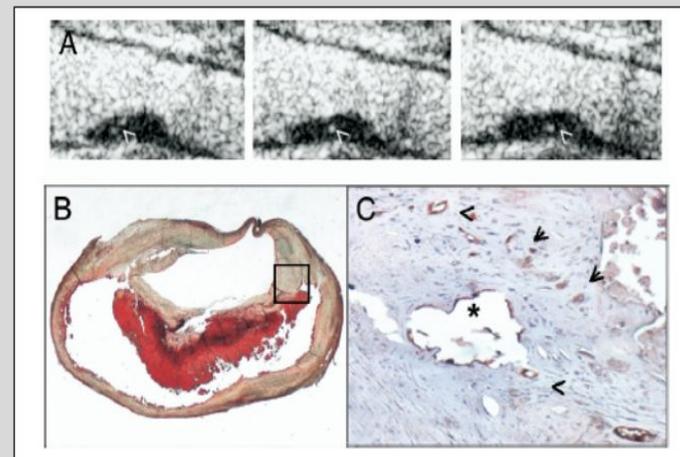
Roma, 7-10 novembre 2019



Roma, 7-10 novembre 2019



**Plaque rupture: strongly associated with neovascularization degree.**  
 CEUS: correlation with neovessels histological density and echolucent plaques.  
**Not with stenosis degree**

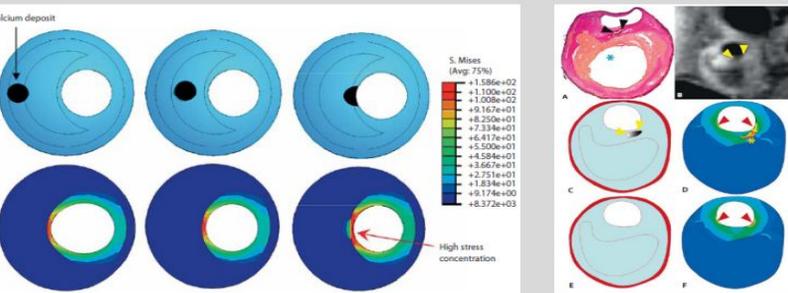


## Può il deposito di calcio giocare un ruolo nella stabilità dell'ateroma?

Roma, 7-10 novembre 2019



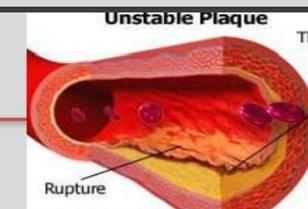
Roma, 7-10 novembre 2019



le mappe di stress evidenziano valori più elevati in quelle placche dove il calcio è in prossimità del lume, rendendo queste placche più vulnerabili

Does calcium deposition play a role in the stability of atheroma? Location may be the key  
 Zhi-Yong Li et al. Cerebrovascular Diseases 2007

## La Placca Carotidea "vulnerabile" Aspetti clinico-diagnostici



1. Gray-weale: placca «echolucent», tipo 1 e 2 (specificità 57-80%)
2. Ulcerazione ed emorragia intra-placca (buona specificità, bassa sensibilità)
3. CEUS
4. Placca Mobile (Jellyfish sign)
5. Circolo intra-cranico MES (microemboli) e TCCD



## Less emphasis on the severity of stenosis and more emphasis on morphology and functional characteristics of the “instable plaque”

### Raccomandazione 5.3.b

Forte a favore

Lo studio ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici è raccomandato nella valutazione della stenosi carotidea ai fini della scelta terapeutica in senso chirurgico, quale indagine conclusiva e quindi sostitutiva dell'angiografia, dopo averne verificato l'accuratezza, eventualmente completata con i dati di altre tecniche non invasive di neuroimmagine (angio-RM; angio-TC).

### Sintesi 5.3.i

I mezzi di contrasto ecografici possono meglio caratterizzare la placca carotidea a rischio embolico.

### Sintesi 5.3.j

Nei pazienti con stenosi carotidea il monitoraggio transcranico dei microemboli (monitoraggio in corrispondenza dell'arteria cerebrale media per la durata di un'ora) contribuisce alla stratificazione del rischio di macro-embolia.





## STENOSI CAROTIDEA SINTOMATICA

- ✓ **Qualsiasi lesione** stenosante dell'arteria carotide interna extracranica in un paziente che ha presentato sintomi clinici ascrivibili ad **ischemia** dell'emisfero e/o della retina ipsilaterali alla stenosi da non più di 6 mesi
- ✓ Tale definizione assume che: anche in presenza di altre fonti potenzialmente embolizzanti (p.e. fibrillazione atriale, placche aortiche, stenosi intracraniche) la stenosi carotidea viene ritenuta **sintomatica ai fini delle decisioni terapeutiche**
- ✓ Le **stenosi carotidEE associate ad ischemie lacunari ipsilaterali** sintomatiche sono ritenute sintomatiche, anche se è dubbio il rapporto eziopatogenetico tra stenosi carotidea e lacuna.



## STENOSI CAROTIDEA ASINTOMATICA

- ✓ **Qualsiasi lesione** carotidea che non rientri nella definizione di sintomatica.
- ✓ Tale definizione assume che: la sintomaticità di una stenosi sia correttamente giudicata **solo sul piano clinico**.
- ✓ L'eventuale **presenza di lesioni ipodense alla TC**, o iperintense alla RM, nonché di ipoperfusioni documentate con altri metodi strumentali, **non debbano modificare il giudizio di asintomaticità**.

22°

Congresso  
Nazionale  
AMD

27/30

Novembre 2019  
PADOVA FIERE



22°

Congresso  
Nazionale  
AMD

27/30

Novembre 2019  
PADOVA FIERE



# Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis

From the Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Northwestern University Medical School, Chicago; and the Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. (Drs. Farb and Virmani).

*Journal of Vascular Surgery*

Volume 23, Issue 5, May 1996, Pages 755-766

Sandra Carr, MD, Andrew Farb, MD, William H. Pearce, MD, Renu Virmani, MD, and James S. T. Yao, MD, PhD, *Chicago, Ill. and Washington, D.C.*

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Quarantaquattro pazienti sottoposti a endarterectomia carotidea presso il Northwestern Memorial Hospital e il Veterans Affairs Lakeside Medical Center sono stati studiati in modo prospettico. Le indicazioni per la chirurgia includevano stenosi sintomatica dell'arteria carotidea o stenosi asintomatica di alto grado (>70%). I pazienti sono stati arruolati secondo un protocollo approvato dall'Institutional Review Board e tutti i pazienti hanno dato il consenso informato. Trentatré pazienti erano uomini e 11 erano donne, con un'età media di 74 anni per i pazienti asintomatici e 70 anni per i pazienti sintomatici.

Tabella I. Fattori di rischio

	Asintomatico (n =25)	Sintomatico (n = 19)	P
Età	73 + 6 anni	70 + 8 anni	0.17
Colesterolo totale	219 + 57mg/dl	201 + 65mg/dl	0.42
Trigliceridi	211 + 178mg/dl	162 + 78mg/dl	0.38
Sesso maschile	16 (64%)	17 (89%)	0.01
Ipertensione	16 (64%)	11 (58%)	0.68
Diabete mellito	4 (16%)	3 (16%)	0.95
Coronaropatia	13 (52%)	14 (74%)	0.15
Fumare	18 (72%)	16 (84%)	0.39

## CONCLUSIONE

**Questo studio preliminare delle caratteristiche morfologiche della placca carotidea dimostra che la rottura della placca, l'assottigliamento del cappuccio fibroso, la fibrina intraplacca e l'infiltrazione del cappuccio con cellule schiumose sono associati alla stenosi sintomatica dell'arteria carotidea.** Come nelle sindromi coronariche acute, la rottura della placca può svolgere un ruolo nella patogenesi dei sintomi neurologici a seguito della malattia dell'arteria carotidea. La formazione di trombi, come nella malattia coronarica, può anche essere importante nella patogenesi della stenosi carotidea sintomatica. **Molte caratteristiche morfologiche erano simili tra placche carotidiche asintomatiche e sintomatiche, il che indica che le placche in entrambi i gruppi consistevano in lesioni aterosclerotiche mature.** La rottura della placca sembra essere un evento associato alla progressione da una placca asintomatica matura a una lesione sintomatica. **Sebbene la rottura della placca, l'assottigliamento del cappuccio fibroso e l'infiltrazione del cappuccio con cellule schiumose siano più comuni nei pazienti sintomatici, questi risultati non definiscono chiaramente il ruolo di questi cambiamenti morfologici nella fisiopatologia dei sintomi carotidici.** Ulteriori studi che caratterizzano l'infiltrato di cellule infiammatorie all'interno delle placche possono fornire maggiori informazioni sul possibile ruolo della cellula schiumosa, delle cellule muscolari lisce e di altri componenti della placca nella rottura della placca.

# Assessment of carotid atherosclerosis, intraplaque neovascularization, and plaque ulceration using quantitative contrast-enhanced ultrasound in asymptomatic patients with diabetes mellitus

**Stijn C.H. van den Oord<sup>1,2</sup>, Zeynettin Akkus<sup>2</sup>, Guillaume Renaud<sup>2</sup>, Johan G. Bosch<sup>2</sup>,  
Antonius F.W. van der Steen<sup>2</sup>, Eric J.G. Sijbrands<sup>3</sup>, and Arend F.L. Schinkel<sup>1\*</sup>**

Department of Cardiology, Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Thoraxcenter Room Ba304, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Biomedical Engineering, Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; and <sup>3</sup>Division of Pharmacology, Vascular and Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Received 5 May 2014; accepted after revision 29 May 2014; online publish-ahead-of-print 27 June 2014

**This study included 51 asymptomatic patients with DM and demonstrates that these patients have a high prevalence of subclinical atherosclerosis (90%). IPN and plaque ulceration, which are markers of the vulnerable plaque type, were detected in, respectively, 88 and 9% of these patients. This probably indicates that these patients are at an increased risk for future cardiovascular events.**

## **In conclusion**

**Carotid ultrasound demonstrated subclinical atherosclerosis in 90% of the *asymptomatic* patients with DM. Severe IPN and plaque ulceration, which are considered to be markers of plaque vulnerability, were present in, respectively, 13 and 9% of these patients. No associations were found between the amount of IPN and the presence of complications of DM.**

Table 2 Plaque morphology and patient characteristics

	Carotid plaque morphology			
	Type I	Type II	Type III	Type IV
Median age (range) years	68 (40-82)	68 (38-90)	69 (54-78)	68 (47-89)
Men (%)	78	71	55	61
Ischaemic heart disease (%)	25	37	45	39
Peripheral vascular disease (%)	36	39	27	43
Hypertension (%)	66	43	36	46
Diabetes mellitus (%)	10	14	9	7
Mean(s.d.) internal carotid stenosis (%)	78(20)	82(15)	68(7)	77(24)
Surface ulceration (%)	26	26	5	14

© 1997 Blackwell Science Ltd, *British Journal of Surgery* 1997, 84, 1697-1701

**Plaque morphology may be different in asymptomatic and symptomatic patients with similar degrees of carotid stenosis. However, this study provides no evidence to suggest that plaque morphology will be useful in identifying patients who develop a stroke without warning.**

## Carotid plaque characteristics and presenting symptom

J. GOLLEDGE, R. CUMING, M. ELLIS, A. H. DAVIES and R. M. GREENHALGH

Department of Surgery, Charing Cross and Westminster Medical School, Fulham Palace Road, London W6 8RF, UK

Correspondence to: Mr J. Golledge, 35 Sullivans Reach, Walton on Thames KT12 2QB, UK

**Background** The importance of identifying features of carotid artery disease, in addition to degree of stenosis, which predict subsequent stroke is becoming increasingly clear. This study assessed the relationship between carotid plaque characteristics and presenting symptoms.

**Methods** Some 285 symptomatic (transient ischaemic attack (TIA) 127, amaurosis fugax 58, transient stroke 15, established stroke 55, progressive stroke 11, crescendo TIA 19) and 65 asymptomatic patients were studied with colour-flow duplex imaging. All patients had 60-99 per cent internal carotid stenosis. Carotid plaque morphology (classified according to Gray-Weale) and plaque surface features were assessed.

**Results** Plaque types I and II were more common in symptomatic patients (83 per cent versus 44 per cent;  $P < 0.0001$ ). Plaque surface was classified as smooth (34 per cent), irregular (44 per cent) or ulcerated (22 per cent). Ulceration was also more common in symptomatic patients (23 versus 14 per cent;  $P = 0.04$ ). In symptomatic patients there was no association between presenting symptom and plaque morphology or surface features ( $P = 0.9$  and  $P = 0.8$  respectively). On multiple regression analysis plaque morphology did not distinguish between patients who presented with stroke without warning and other symptomatic patients (who had TIA, amaurosis fugax, crescendo TIA or stroke with warning).

**Conclusion** There was an association between echolucent type I and II carotid plaques and the presence of symptoms but not their type. Plaque morphology was not characteristic in a subgroup of patients who had stroke without warning. Further prospective study of plaque morphology in asymptomatic patients might help identify high-risk groups.



Clinical Research

# Carotid Plaque Morphology in Asymptomatic Patients with and without Metabolic Syndrome

Marcus Vinícius Martins Cury  , Calógero Presti, Suellen Stevam Timotheo Bonadiman, Ivan Benaduce Casella, Joseph Elias Benabou, Erasmo Simão da Silva, Nelson de Luccia, Pedro Puech-Leão

Show more 

## Discussione

I risultati del presente studio hanno mostrato che **la MetS, una combinazione di fattori di rischio metabolici, non era associata a grave malattia aterosclerotica della carotide. In particolare, il grado di stenosi e la composizione della placca non sono stati influenzati dalla presenza di obesità addominale e insulino-resistenza. Il presente studio ha dimostrato che MetS non ha influenzato il grado di stenosi o ha portato a placche carotidiche instabili**

## Sfondo

Lo scopo di questo studio era determinare l'impatto della sindrome metabolica (MetS) sulla morfologia delle placche carotidiche, valutata mediante ultrasuoni duplex (DUS) con analisi assistita da computer.

## Metodi

In questo studio osservazionale trasversale, abbiamo analizzato 148 placche dell'arteria carotidea in pazienti asintomatici. I dati sono stati ottenuti tramite esami clinici e di laboratorio e la DUS è stata eseguita da un singolo operatore. Tutte le placche sono state scansionate in senso longitudinale e il segmento migliore è stato selezionato, registrato e valutato utilizzando un software dedicato. Le principali analisi basate su software includevano misurazioni della mediana in scala di grigi (GSM) e istogrammi della morfologia della placca carotidea.

## Risultati

MetS è stato identificato nel 51,8% dei pazienti. I confronti tra pazienti con MetS e pazienti senza MetS hanno indicato che i primi pazienti usavano più classi di farmaci antipertensivi (2,49 vs. 1,93;  $P = 0,004$ ) e venivano trattati con statine per un periodo più lungo (71,08 vs. 49,17 mesi;  $P = 0,003$ ). La maggior parte dei pazienti di entrambi i tipi presentava una moderata stenosi dell'arteria carotidea compresa tra il 50% e il 69% ( $n = 62$ ; 37,3%) e la MetS non era associata a un'aumentata prevalenza di grave stenosi dell'arteria carotidea. Il GSM medio era maggiore nel gruppo MetS rispetto al gruppo non MetS (74,18 vs. 61,63;  $P = 0,012$ ). L'analisi dell'istogramma ha rivelato che c'erano minori quantità di sangue e grasso (2,91 vs. 3,88;  $P = 0,006$ ; 10,21 vs. 15,08;  $P = 0,004$ , rispettivamente) e più tessuto fibroso (19,93 vs. 14,55;  $P = 0,015$ ) nelle placche carotidiche di pazienti con MetS rispetto alle placche carotidiche di pazienti senza MetS.

RESEARCH ARTICLE | VOLUME 295, P18-24, FEBRUARY 2020

[Download Full Issue](#)

## Free cholesterol, cholesterol precursor and plant sterol levels in atherosclerotic plaques are independently associated with symptomatic advanced carotid artery stenosis

Uta Ceglarek • Julia Dittich • Jenny Leopold • ... Olaf Richter • Silvio Rohm • Gabriela Aust  [Show all authors](#)Published: December 20, 2019 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.018>

## Abstract

### Background and aims

Circulating sterols result either from cholesterol (CH) synthesis or intestinal uptake. They are mainly esterified and can be oxygenated. Sterols accumulate in atherosclerotic plaques whereby their clinical impact is uncertain. Here, we determined associations between circulating and plaque sterol levels in patients with advanced carotid artery stenosis in respect to a prior ischemic event and statin treatment.

### Methods

Free and esterified CH, CH precursors and plant sterols as well as oxysterols were quantified by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in 63 consecutive patients undergoing carotid endarterectomy.

### Results

CH, CH precursors, plant sterols and oxysterols accumulated in carotid artery plaques. Absolute circulating sterol levels were not predictive for their corresponding plaque levels. After normalisation to CH, plant sterol but not oxysterol levels correlated between plasma and plaques. Among the circulating sterols, oxysterols occurred proportionally less in plaques. Furthermore, CH and plant sterols were less esterified in plaques than in plasma.

Patients who experienced a prior ischemic event (n = 29) and asymptomatic patients had, except for lanosterol, comparable circulating sterol levels. In contrast, the absolute plaque levels of free CH, CH precursors and plant sterols as well as oxysterols were increased in symptomatic compared to asymptomatic patients. These differences remained significant for free CH, precursors and 3 out of 4 analyzed plant sterols after adjustment to the most influencing covariates - statin treatment, type 2 diabetes and age.

### Conclusions

Increased absolute plaque levels of free CH, precursors and plant sterols predict an ischemic event in patients with advanced carotid artery stenosis.

# Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti dei gruppi diabetici (DM) e non diabetici (non-DM)

Da: [Il colesterolo nella placca aterosclerotica umana è un marker per lo stato patologico sottostante e la vulnerabilità della placca](#)

Dati del paziente	Non DM	DM	Valore P
Sesso maschile (totale)	10 (16)	7 (14)	N / A
fumatori (totale)	12 (16)	10 (14)	N / A
età, anni	73+/-10	72+/-13	>0,1
HbA1C	5.8+/-0.7	7.1+/-1.5	0.003
Colesterolo totale, mg/dL	189+/-58	154+/-26	0.05
HDL, mg/dL	52+/-21	39+/-13	0.06
LDL, mg/dL	104+/-35	86+/-23	>0,1
Trigliceridi, mg/dL	196+/-150	145+/-85	>0,1

## Sfondo

La deposizione di colesterolo nella parete arteriosa guida l'aterosclerosi. L'obiettivo principale di questo studio era **esaminare la relazione tra il contenuto di colesterolo della placca e le caratteristiche del paziente che tipicamente si associano allo stato della malattia e alla vulnerabilità della lesione.** Le analisi quantitative per colesterolo libero, estere di colesterolo, trigliceridi e marcatori proteici nella placca aterosclerotica sono state stabilite e applicate a campioni di placca da più pazienti e letti arteriosi (arterie carotidee e periferiche; 98 lesioni in totale).

## Risultati

Abbiamo osservato un livello di colesterolo più basso nella restenotica rispetto alla placca periferica primaria. **Abbiamo osservato una tendenza verso un livello più alto di placca carotidea sintomatica rispetto a quella asintomatica.** La placca periferica di un gruppo di pazienti diabetici ben gestiti ha mostrato una debole tendenza a una maggiore deposizione di colesterolo libero rispetto alla placca di pazienti non diabetici. **Il contenuto di trigliceridi della placca ha mostrato una minore differenza negli stessi confronti.** **Abbiamo anche misurato il colesterolo in più segmenti all'interno di un campione di placca carotidea e abbiamo scoperto che il contenuto di colesterolo era correlato positivamente con i marcatori di vulnerabilità della placca e correlato negativamente con i marcatori di stabilità.**

## Conclusioni

**I nostri risultati offrono un'importante convalida biologica del colesterolo come marcatore lipidico chiave per la gravità della placca. I risultati suggeriscono anche che il colesterolo è un marcatore di placca più sensibile rispetto alla colorazione istologica di routine per i lipidi neutri.**

Chen et al. *Lipids in Health and Disease* 2010, **9**:61  
<http://www.lipidworld.com/content/9/1/61>

<sup>1</sup> Cardiovascular Diseases, Merck Research Laboratories, 126 E. Lincoln Ave., Rahway, NJ 07065, USA



**RESEARCH** **Open Access**

# Cholesterol in human atherosclerotic plaque is a marker for underlying disease state and plaque vulnerability

Zhu Chen<sup>\*1</sup>, Marina Ichetovkin<sup>1</sup>, Marc Kurtz<sup>1</sup>, Emanuel Zycband<sup>2</sup>, Douglas Kawka<sup>2</sup>, John Woods<sup>2</sup>, Xuanmin He<sup>3</sup>, Andrew S Plump<sup>1</sup> and Eric Hailman<sup>1</sup>



## The parameters of carotid plaques' calcifications and clinical nature of the lesions in the context of revascularization treatment. The enlargement of calcifications is still the most important

Marta Masztalewicz<sup>1</sup>, Iwona Rotter<sup>2</sup>, Przemysław Nowacki<sup>1</sup>, Łukasz Szydłowski<sup>3</sup>, Maciej Żukowski<sup>3</sup>, Piotr Gutowski<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Pomeranian Medical University in Szczecin, <sup>2</sup>Department of Medical Rehabilitation, Pomeranian Medical University in Szczecin, <sup>3</sup>Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Acute Poisoning Faculty of Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin, <sup>4</sup>Department of Vascular Surgery and Angiology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland

Folia Neuropathol 2019; 57 (1): 63-71

DOI: <https://doi.org/10.5114/fn.2019.83832>

The study involved carotid plaques taken from patients who have undergone endarterectomy of the internal carotid artery

**Results:** Calcified plaques (with enlarged calcifications) were significantly more frequently asymptomatic than non-calcified plaques. The remaining calcification characteristics played no role. Calcified lesions disclosed the dominance of the fibrous component and the small lipid core significantly more frequently than non-calcified plaques. The percentage of females in the patients group with calcified lesions was significantly higher than in the group with non-calcified plaques. The percentage of males was lower. The former patients group used statins and angiotensin inhibitors significantly more frequently than patients with non-calcified plaques. Enlarged calcifications were independently associated with the asymptomatic nature of the carotid plaques.

**Summing up,** the enlargement of calcifications in carotid plaques is the only calcification parameter important for the clinical outcome of carotid atherosclerosis. Patients with calcified carotid plaques have a significantly lower risk of ischemic stroke than patients with non-calcified lesions. The lower risk among these patients relates to a stable plaque structure, with the dominance of a fibrous element and also a small atheromatous component. Taking angiotensin inhibitors and statins is associated with low-risk carotid lesions, and seems to be significant for stroke prophylaxis among patients with carotid atherosclerosis.

Table III. Carotid plaque calcification enlargement in relation to the patients' age, sex, BMI, atherogenic risk factors, and medications taken

	Calcified plaques 114 – total number of cases	Non-calcified plaques 88 – total number of cases	<i>p</i>
Age, median (range) in years	70 (40-88)	71 (40-92)	0.92
Sex			0.004
Female	37.72% (114 <sup>a</sup> )	19.32% (88 <sup>a</sup> )	
Male	62.28% (114 <sup>a</sup> )	80.68% (88 <sup>a</sup> )	
BMI median (range)	26.43 (18.96-39.25)	26.1 (24.2-35.86)	0.96
Comorbidities			
PAD	38.94% (113 <sup>a</sup> )	35.23% (88 <sup>a</sup> )	0.59
DM type 2	30.09% (113 <sup>a</sup> )	29.55% (88 <sup>a</sup> )	0.93
Dyslipidemia	55.24% (105 <sup>a</sup> )	53.01% (83 <sup>a</sup> )	0.76
HA	85.84% (113 <sup>a</sup> )	84.09% (88 <sup>a</sup> )	0.73
IHD	52.21% (113 <sup>a</sup> )	47.73% (88 <sup>a</sup> )	0.53
Medications			
Angiotensin inhibitors	72.64% (106 <sup>a</sup> )	54.76% (84 <sup>a</sup> )	0.01
Statins	72.64% (106 <sup>a</sup> )	57.14% (84 <sup>a</sup> )	0.02
Acetylsalicylic acid	95.28% (106 <sup>a</sup> )	96.43% (84 <sup>a</sup> )	0.69
Smoking	42.99% (107 <sup>a</sup> )	43.90% (82 <sup>a</sup> )	0.90

<sup>a</sup> number of cases with available data

DM type 2 – type 2 diabetes mellitus; HA – arterial hypertension; IHD – ischemic heart disease; PAD – peripheral artery disease

From the Departments of Surgery, Vascular Section,<sup>a</sup> and Health Studies,<sup>b</sup> University of Chicago.

# Degree of carotid plaque calcification in relation to symptomatic outcome and plaque inflammation

Wael E. Shaalan, MD,<sup>a</sup> Hongwei Cheng, MD, PhD,<sup>a</sup> Bruce Gewertz, MD,<sup>a</sup> James F. McKinsey, MD,<sup>a</sup> Lewis B. Schwartz, MD,<sup>a</sup> Daniel Katz, MD,<sup>a</sup> Dindcai Cao, PhD,<sup>b</sup> Tina Desai, MD,<sup>a</sup> Seymour Glagov, MD,<sup>a</sup> and Hisham S. Bassiouny, MD,<sup>a</sup> *Chicago, Ill*

**Objective:** We undertook this study to quantitate differences in the degree of calcification between symptomatic and asymptomatic plaques removed at carotid endarterectomy (CEA) and to determine associated extent of plaque macrophage infiltration, a histopathologic feature of plaque instability.

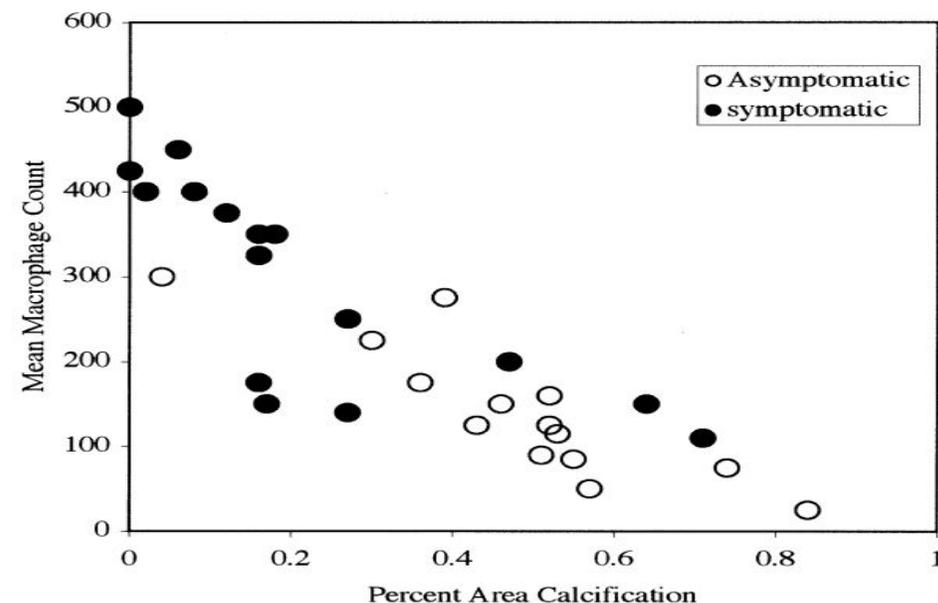
**Methods:** CEA plaques (n = 48) were imaged at 1.25-mm intervals with spiral computed tomography (CT; 10-15 images per plaque). Indications for CEA were transient ischemic attack (n = 16), stroke (n = 5), amaurosis (n = 4), and critical asymptomatic stenosis (n = 23). The percent area calcification for each plaque was determined in spiral CT serial sections and averaged for each plaque. In 31 of 48 plaques macrophage infiltration was quantitated in corresponding histologic sections with immunohistochemical techniques.

**Results:** The mean (± SD) age of patients with symptomatic and asymptomatic plaques was 66 ± 7 years vs 71 ± 7 years, respectively, and degree of stenosis was 76% versus 82%, respectively (P = .05). Atherosclerosis risk factors were similar between groups. Percent plaque area calcification was twofold greater in asymptomatic versus symptomatic plaques (48% ± 19% vs 24% ± 20%, respectively; P < .05). At receiver operating characteristic curve analysis, 80% of symptomatic plaques were below and 87% of asymptomatic plaques were above a cutoff point of 30% plaque area calcification. Macrophage burden was greater in the symptomatic plaques than in the asymptomatic plaques (52% vs 23%; P < .03). A strong inverse relationship between the degree of plaque calcification and macrophage infiltration was found in critical carotid stenoses (r = -0.87; P < .001).

**Conclusions:** Symptomatic plaques are less calcified and more inflamed than asymptomatic plaques. Regardless of clinical outcome, a strong inverse correlation was found between the extent of carotid plaque calcification and the intensity of plaque fibrous cap inflammation as determined by the degree of macrophage infiltration. Carotid plaque calcification is associated with plaque stability, and is a potential spiral CT in vivo quantitative marker for cerebrovascular ischemic event risk. (J Vasc Surg 2004;40:262-9.)

Le nostre indagini istopatologiche hanno dimostrato che il carico di macrofagi nella regione del cappuccio e della spalla della placca era significativamente maggiore nelle placche sintomatiche rispetto alle placche asintomatiche (P < .01). Ancora più importante, è stata trovata una forte correlazione inversa tra il grado di calcificazione della placca e le misure quantitative del carico dei macrofagi. Questi risultati indicano chiaramente che la calcificazione della placca è un indicatore della stabilità regionale della placca. Inoltre, l'aumento della densità dei macrofagi è anche associato all'ecolucenza della placca alla valutazione ecografica B-mode. 48 Da un punto di vista biomeccanico, la sostituzione di un nucleo necrotico juxtaluminale con calcificazione riduce notevolmente lo stress di picco sul cappuccio fibroso sovrastante e riduce il rischio di rottura del cappuccio fibroso.36

Futuri studi diretti a sezionare gli eventi molecolari che sono alla base della calcificazione della placca faranno luce sui fattori scatenanti biologici di questo evento patobiologico. Ancora più importante, i nostri risultati suggeriscono che la valutazione quantitativa prospettica in vivo della calcificazione della placca della biforcazione carotidea, e plausibilmente di altri segmenti arteriosi, con TC spirale o RM dovrebbe fornire informazioni aggiuntive per il rilevamento in vivo di placche carotidee asintomatiche



**Fig 5.** Correlation between mean macrophage count and percent area calcification was -0.78 (P < .0001) for symptomatic plaques and -0.89 (P < .0001) for asymptomatic plaques, indicative of the strong negative association between macrophage count and percent area calcification.

Demographic data and prevalence of atherosclerotic risk factors in symptomatic and asymptomatic groups

	All patients (N = 48)		Symptomatic group (n = 25)		Asymptomatic group (n = 23)		P
	n	%	n	%	n	%	
Smoking	35	73	20	80	15	65	NS
Hypertension	34	70	18	72	16	69	NS
Diabetes	18	38	10	40	8	35	NS
Coronary artery disease	16	33	9	36	7	30	NS
Peripheral artery disease	18	38	9	36	11	50	NS
Hypercholesterolemia	15	31	9	36	6	26	<.05

NS, Not significant.

# Differences in Carotid Plaques Between Symptomatic Patients With and Without Diabetes Mellitus

## A CARE-II Study

Xiao Gao,\* Jinyu Song,\* Hiroko Watase, Daniel S. Hippe, Xihai Zhao,† Gador Canton, Fengshi Tian, Ran Du, Shengzhang Ji,† Chun Yuan; on behalf of CARE-II Investigators

**Objective**—Diabetes mellitus is associated with high-risk atherosclerotic plaques. This study aimed to compare characteristics of carotid atherosclerotic plaques in symptomatic Chinese diabetic and nondiabetic patients using vessel wall magnetic resonance imaging.

**Approach and Results**—Patients with cerebral ischemic symptoms in the anterior circulation and carotid atherosclerotic plaque determined by ultrasound were recruited from a cross-sectional, observational, multicenter study of CARE-II (Chinese Atherosclerosis Risk Evaluation). All patients underwent magnetic resonance imaging for carotid arteries. The morphological and compositional characteristics of carotid plaques were compared between diabetic and nondiabetic patients using linear (continuous variables) and logistic regression (binary variables). In a total of 584 recruited patients, 182 (31.2%) had diabetes mellitus. From the univariate analysis, diabetic patients had significantly greater mean wall area (33.7 versus 31.1 mm<sup>2</sup>;  $P=0.002$ ), maximum wall thickness (3.2 versus 2.8 mm;  $P<0.001$ ), and mean normalized wall index (43.8% versus 41.0%;  $P<0.001$ ) and had significantly higher prevalence of calcification (51.6% versus 36.6%;  $P=0.001$ ), lipid-rich necrotic core (77.5% versus 58.5%;  $P<0.001$ ), and high-risk plaque (29.7% versus 19.9%;  $P=0.011$ ) than nondiabetic patients. After adjusting for clinical characteristics, the differences in presence of calcification ( $P=0.018$ ) and lipid-rich necrotic core ( $P=0.001$ ) remained statistically significant.

**Conclusions**—Symptomatic Chinese diabetic patients are more likely to have carotid plaques with calcification and lipid-rich necrotic core than nondiabetic patients, suggesting that diabetic patients may develop more severe atherosclerotic disease that should be accounted for in their clinical management.

**Visual Overview**—An online [visual overview](#) is available for this article. (*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:1234-1239. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312092.)



# Carotid Plaque Calcification Predicts Future Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes

Diabetes Care 2015;38:1937–1944 | DOI: 10.2337/dc15-0327

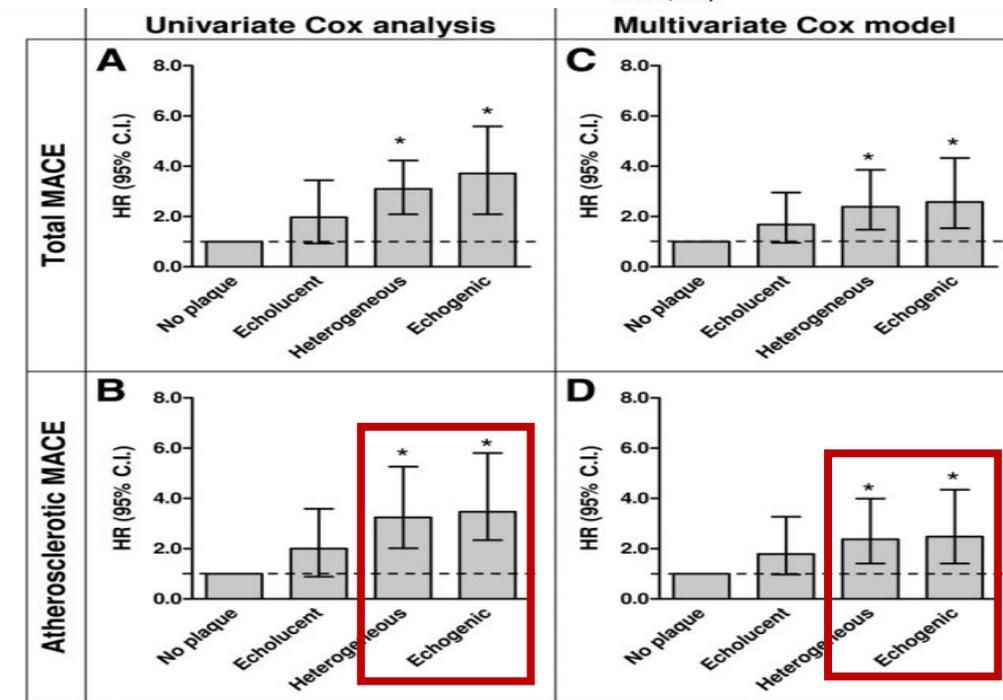
Saula Vigili de Kreutzenberg,<sup>1</sup>  
Gian Paolo Fadini,<sup>1,2</sup> Stefano Guzzinati,<sup>3</sup>  
Marta Mazzucato,<sup>1</sup> Antonio Volpi,<sup>4</sup>  
Anna Coracina,<sup>4</sup> and Angelo Avogaro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Università di Padova, Padova, Italy

<sup>2</sup>Venetian Institute of Molecular Medicine, Padova, Italy

<sup>3</sup>Venetian Institute of Oncology, Padova, Italy

<sup>4</sup>Diabetology Service, Montebelluna Hospital, Treviso, Italy



**Figure 1**—Association between carotid plaque type and incident MACE. HRs with 95% CI for total MACE (A) and atherosclerotic MACE (B) according to plaque presence and type were derived from univariate Cox proportional hazards regression models. HRs with 95% CIs for total MACE (C) and atherosclerotic MACE (D) according to plaque presence and type were also derived from multivariate Cox proportional hazards regression models, adjusted for variables listed in Table 3, model 1. The dashed line indicates 1.0. \* $P < 0.05$  vs. no plaque.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** We enrolled 581 patients with T2D who underwent routine carotid ultrasonography. Plaques were classified as echolucent (lipid rich), heterogeneous, and echogenic (calcific). We collected demographic, anthropometric, and clinical data at baseline and followed the patients for up to 9 years.

The presence of carotid plaques, respective degree of stenosis, and ultrasonographic tissue characteristics were recorded. On the basis of the GSM on ultrasound examination, plaques were classified as echolucent (low GSM, lipid rich), echogenic (high GSM, mostly occupied by calcified areas), and heterogeneous (mixed echolucent and echogenic) as previously described in the Tromsø Study (9).

	Divided according to the outcome				Divided according to plaque composition				
	All	No incident MACE	Incident MACE	P value	No plaque	Echolucent plaque	Heterogeneous plaque	Echogenic plaque	P value
No. patients (%)	581 (100)	345 (59)	236 (41)	—	106 (18.2)	95 (16.4)	251 (43.2)	129 (22.2)	—
Male sex	332 (57)	188 (54)	144 (61)	0.119	51 (48)	56 (59)	150 (60)	75 (58)	0.221
Age (years)	66 ± 0.4	65 ± 0.5	69 ± 0.5	<0.0001	63 ± 0.9	64 ± 0.9	67 ± 0.5* $\$$	69 ± 0.6* $\$$	<0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.3 ± 0.2	29.1 ± 0.2	29.5 ± 0.3	0.350	29.0 ± 0.5	28.8 ± 0.4	29.4 ± 0.3	29.6 ± 0.4	0.536
Diabetes duration (years)	12.6 ± 0.4	11.6 ± 0.5	13.9 ± 0.6	0.004	12.2 ± 0.9	11.0 ± 0.9	12.6 ± 0.6	13.9 ± 0.9	0.144
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.7 ± 0.1	7.6 ± 0.1	7.9 ± 0.1	0.031	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.2	7.6 ± 0.1	7.7 ± 0.1	0.394
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	61 ± 0.8	60 ± 0.8	63 ± 0.8	—	63 ± 0.8	63 ± 1.5	60 ± 0.8	61 ± 0.8	—
<b>Risk factors</b>									
Total cholesterol (mg/dL)	190 ± 1.5	192 ± 1.9	187 ± 2.4	0.119	188 ± 3.5	190 ± 3.6	191 ± 2.3	192 ± 3.2	0.878
HDL cholesterol (mg/dL)	55 ± 0.7	56 ± 0.8	54 ± 0.9	0.047	56 ± 1.6	53 ± 1.5	54 ± 0.8	57 ± 1.5	0.107
LDL cholesterol (mg/dL)	109 ± 1.3	111 ± 1.7	106 ± 1.9	0.074	107 ± 2.9	112 ± 3.1	109 ± 1.9	108 ± 2.9	0.705
Non-HDL (mg/dL)	136 ± 1.5	138 ± 1.9	135 ± 2.4	0.359	134 ± 3.4	137 ± 3.4	137 ± 2.2	138 ± 3.4	0.889
Triglycerides (mg/dL)	137 ± 3.6	133 ± 4.1	144 ± 6.5	0.135	131 ± 7.3	132 ± 7.7	142 ± 5.4	136 ± 9.8	0.634
Active smoking	73 (12.6)	51 (15)	22 (9)	0.051	34 (32)	31 (33)	101 (40)	57 (44)	0.151
Obesity	223 (38)	127 (37)	96 (41)	0.347	14 (13.2)	13 (13.7)	31 (12.4)	15 (11.6)	0.967
Hypertension	474 (82)	265 (77)	209 (88.5)	<0.0001	72 (68)	70 (74)	211 (84)* $\$$	121 (94)* $\$$ #	<0.0001
Dyslipidemia	454 (78)	269 (78)	185 (78)	0.905	67 (63)	80 (84)*	208 (83)*	99 (77)*	<0.0001
Macroangiopathy	139 (24)	57 (16.5)	82 (35)	<0.0001	14 (13.2)	16 (16.8)	68 (27.1)* $\$$	41 (31.8)* $\$$	0.002
CAD history	106 (18)	45 (13)	61 (26)	<0.0001	14 (13.2)	11 (11.6)	50 (19.9)	24 (24.0)* $\$$	0.046
AMI history	79 (14)	35 (10)	44 (19)	0.003	9 (8.5)	10 (10.5)	42 (16.7)	18 (13.9)	0.156
Ischemic stroke history	20 (3)	7 (2)	13 (6)	0.038	0	2 (2.1)	13 (5.2)	5 (3.9)	0.084
PAD history	36 (6)	12 (3.5)	24 (10)	0.003	0	2 (2.1)	20 (7.9)* $\$$	14 (10.9)* $\$$	0.001
Carotid plaque	475 (82)	263 (76)	212 (90)	<0.0001	—	—	—	—	—
Max carotid stenosis	24.7 ± 0.7	20.4 ± 0.8	31.1 ± 1.1	<0.0001	0	23.1 ± 1.5*	30.8 ± 0.8* $\$$	34.5 ± 1.9* $\$$ #	<0.0001
Mean IMT (mm)	0.86 ± 0.01	0.86 ± 0.01	0.86 ± 0.02	0.810	0.79 ± 0.01	0.95 ± 0.02*	0.86 ± 0.02* $\$$	0.85 ± 0.03* $\$$	0.003
Microangiopathy	256 (44)	139 (40)	117 (50)	0.029	29 (27.6)	41 (43.2)*	122 (48.6)*	64 (49.6)*	0.002
Retinopathy	160 (28)	91 (27)	69 (29)	0.462	18 (17.1)	25 (26.3)	76 (30.3)*	41 (31.8)*	0.049
Nephropathy	163 (28)	77 (22.5)	86 (37)	<0.0001	18 (17.1)	23 (24.5)	78 (31.1)*	44 (34.4)*	0.015
<b>Medications</b>									
OAD	344 (59)	212 (61)	132 (60)	0.184	70 (66.0)	62 (65.3)	145 (57.8)	67 (51.9)	0.364
Insulin	92 (16)	43 (12.5)	49 (21)	0.007	18 (16.9)	7 (7.3)	40 (15.9)	27 (20.9)	0.052
Insulin + OAD	75 (13)	36 (10)	39 (16.5)	0.032	6 (5.7)	9 (9.5)	40 (15.9)*	20 (15.5)*	0.032
Diet	70 (12.0)	54 (18)	16 (7)	0.001	12 (11.3)	17 (17.9)	26 (10.4)	15 (11.6)	0.283
Antihypertensive drug	454 (78)	252 (73)	202 (86)	<0.0001	72 (67.9)	67 (70.5)	200 (79.7)*	115 (89.2)* $\$$ #	<0.0001
Lipid-lowering drug	269 (48)	153 (46)	116 (50)	0.327	34 (34.0)	45 (47.9)	127 (52.0)*	63 (51.2)*	0.019
Antiplatelet drug	280 (49)	135 (40)	145 (62)	<0.0001	51 (32.0)	34 (36.2)#	135 (54.2)*	79 (62.7)* $\$$ #	<0.0001

Continued on p. 1940

**In conclusion**, in this prospective study conducted in patients with T2D, plaque calcification predicted incident MACE, even in patients with mild stenosis. Because this finding contrasts the common notion derived from studies in the general population that calcified plaques are stable, the biology of atherosclerotic calcification in patients with diabetes may be different from that in subjects without diabetes.



## Carotid plaque instability is not related to quantity but to elemental composition of calcification

S. Bischetti <sup>a,1</sup>, M. Scimeca <sup>a,b,c,1</sup>, E. Bonanno <sup>a</sup>, M. Federici <sup>e,f</sup>, L. Anemona <sup>a</sup>,  
R. Menghini <sup>e,f</sup>, S. Casella <sup>a</sup>, M. Cardellini <sup>e,f</sup>, A. Ippoliti <sup>d</sup>, A. Mauriello <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Experimental Medicine and Surgery, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

<sup>b</sup> Orchidealab S.r.l., Via del Grecale 6, Morlupo, Rome, Italy

<sup>c</sup> IRCCS San Raffaele Pisana, 00166 Rome, Italy

<sup>d</sup> Vascular Surgery, Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

<sup>e</sup> Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, 00133 Rome, Italy

<sup>f</sup> Center for Atherosclerosis, Department of Medicine, Policlinico Tor Vergata, 00133 Rome, Italy

### Metodi

### Selezione dei casi

La nostra popolazione comprendeva un totale di 229 campioni provenienti dalla Banca interistituzionale dei tessuti carotidi (ICTB) [120] e comprendeva pazienti sintomatici (ictus maggiore o attacco ischemico transitorio) e asintomatici sottoposti a CEA chirurgica presso l'Università di Tor Vergata (Roma, Italia). Tutti i pazienti asintomatici hanno mostrato una stenosi carotidea >60%. Il consenso informato è stato ottenuto dai soggetti per la raccolta dei dati. Per ogni paziente, abbiamo raccolto un campione carotideo.

### Risultati

### Dati clinici

L'età media dei pazienti al momento del CEA era di 69,1 ± 7,4 anni. Di questi, 165 (72,1%) erano maschi e 64 (28,9%) femmine, 93 pazienti (40,6%) erano affetti da ictus maggiore omolaterale; 34 (14,9%) per TIA, mentre 93 (40,6%) erano pazienti asintomatici sottoposti a CEA per stenosi carotidea di alto grado. I fattori di rischio più frequentemente osservati sono stati l'ipertensione (nel 69,9% dei pazienti), l'ipercolesterolemia (67,2%) e il fumo (69,9%).

Le placche ateromatose sono spesso caratterizzate da estese regioni di materiale calcifico. Storicamente, il processo di calcificazione della placca è considerato un processo passivo, determinato dalla degenerazione cellulare.[2]

**Tuttavia, studi recenti hanno mostrato che la calcificazione aterosclerotica era caratterizzata da un processo attivo promosso da cellule con un fenotipo simile agli osteoblasti.[27,28,29,30] In questo studio non abbiamo notato differenze significative nell'incidenza dei vari fattori di rischio tra pazienti con e senza calcificazione carotidea, con l'eccezione del diabete. Infatti, i pazienti diabetici erano spesso caratterizzati da rottura/placche instabili con una grande quantità di depositi di calcio.[31,32]. L'accumulo di calcio nelle placche dei pazienti diabetici potrebbe riflettere la ben nota correlazione inversa tra diabete e metabolismo osseo.[33,34,35]**

**In particolare, il diabete mellito influisce negativamente sullo scheletro e aumenta il rischio di fratture sia nel diabete di tipo 1 (T1DM) che di tipo 2 (T2DM).[36] La calcificazione delle placche potrebbe essere correlata al rilascio di calcio, con conseguente perdita di massa ossea tipica del T1DM.**

**Discussione** L'EDX è una tecnica associata alla tecnologia della microscopia elettronica e consente l'analisi della composizione chimica dei tessuti entro diametri compresi tra 20 e 100 µm.[40,41]. L'analisi EDX ci ha permesso di identificare due tipi di sali di calcio nelle placche ateromatose, HA e CO. **Sorprendentemente, abbiamo trovato calcificazioni di CO principalmente nelle placche stabili mentre l'HA era presente sia nella placca stabile che in quella instabile.** Tuttavia, l'HA è stato trovato più frequentemente nelle placche instabili/rotte. I nostri risultati sono preliminari e necessitano di conferme in studi futuri. Tuttavia, si è tentati di ipotizzare che la presenza di CO nelle placche stabili possa derivare dall'accumulo di calcio da parte delle cellule necrotiche, **mentre la forma complessa di sali di calcio, come l'HA, potrebbe essere correlata a cellule che acquisiscono un fenotipo simile agli osteoblasti in condizioni dismetaboliche specifiche e impostazioni infiammatorie ancora indefinite e contribuiscono al progresso per aumentare la vulnerabilità della placca.**

Nello specifico, la formazione attiva di cristalli di HA potrebbe rappresentare un importante fattore di rischio per la rottura della placca. Infatti, i cristalli che si formano all'interno delle placche possono causare direttamente la rottura del cappuccio fibroso. Degno di nota, recentemente è stato dimostrato che i corpi di psammoma a calcificazione ectopica fatti di HA sono prodotti da osteoblasti come cellule in un processo simile alla mineralizzazione fisiologica che si verifica nell'osso.[38]

**]. Possiamo quindi ipotizzare che il processo di formazione delle calcificazioni di HA sia mediato da cellule che si originano nella placca ateromatosa e prendono parte al complesso processo che porta all'instabilità della placca.**

### Conclusioni

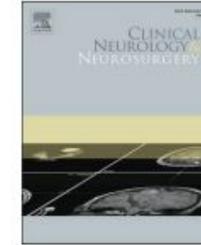
**La presenza di diversi tipi di calcificazione nelle placche ateromatose può aprire nuove prospettive nella comprensione dei meccanismi molecolari della formazione dell'ateroma e dell'instabilità della placca.**

Table 1 Baseline features.

	Plaques with calcifications (N = 177)	Plaques without calcifications (N = 52)	p Value Univariate analysis	p Value Multivariate analysis
Age (Years)				
≤70 yrs	95 (53.7%)	32 (61.5%)	0.32	0.51
>70 yrs	82 (46.3%)	20 (38.5%)		
Sex				
Male	125 (70.6%)	40 (76.9%)	0.37	0.11
Female	52 (29.4%)	12 (23.1%)		
Symptomatic status				
Asymptomatic	76 (42.9%)	26 (50.0%)	0.37	0.30
Stroke/TIA	101 (57.1%)	26 (50.0%)		
Diabetes	20 (38.5%)	42 (23.7%)	0.04	0.25
Smoking habit	128 (72.3%)	32 (61.5%)	0.14	0.07
Hypercholesterolemia	118 (66.7%)	36 (69.2%)	0.73	0.99
Hypertension	123 (69.5%)	37 (71.2%)	0.82	0.82
Hypertriglyceridemia	92 (52.0%)	33 (63.5%)	0.14	0.41
Abdominal obesity	28 (15.8%)	14 (33.3%)	0.07	0.12
Statin therapy	76 (42.9%)	29 (55.8%)	0.10	0.27

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

# Clinical Neurology and Neurosurgery

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/clineuro](http://www.elsevier.com/locate/clineuro)

## Relationship between carotid intraplaque neovascularization and haemoglobin A1c in diabetic patients

Yan Song<sup>a</sup>, Ying Dang<sup>a,1</sup>, Hao Li<sup>b</sup>, Jun Feng<sup>c,\*\*</sup>, Litao Ruan<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China

<sup>b</sup> Department of Critical Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China

<sup>c</sup> Department of Vascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Diabetes mellitus  
 Intraplaque neovascularization  
 Hemoglobin A1c  
 Carotid  
 Complications

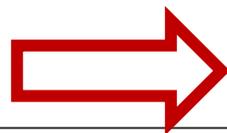
### ABSTRACT

**Introduction:** We aimed to evaluate the characteristics of carotid artery plaques and the relationship between intraplaque neovascularization (IPN) and hemoglobin A1c (HbA1c) in patients of <60 years old with diabetes mellitus (DM) by comparison with diabetes  $\geq 60$  years of age.

**Methods:** One-hundred-and-one patients with DM were studied into two groups: those <60 and those  $\geq 60$  years of age. All the patients underwent standard carotid ultrasonography and contrast-enhanced ultrasonography, which we used to evaluate IPN.

**Results:** Diabetic complications were present in 41 of 50 patients (82 %) in the <60-year-old group, of whom 17 (34 %) had diabetes-related vascular complications. Of the 47 plaques in the <60-year-old group, six (13 %) had IPN Grade 0, 16 (34 %) had IPN Grade 1, and 25 (53 %) had IPN Grade 2. The AUC and RAUC of the plaque in the <60-year-old group were significantly higher than those of the  $\geq 60$ -year-old group ( $P = 0.012$  and  $0.031$ , respectively). There were also differences in the AUC, RAUC and semi-quantitative grades between patients with and without diabetic macrovasculopathy and diabetic peripheral artery disease (all  $P < 0.05$ ). The AUC, RAUC and semi-quantitative grading of IPN positively correlated with blood glucose and HbA1c ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** IPN is more common in DM patients who are younger, and have higher blood glucose and HbA1c concentrations, and these plaques are more vulnerable.



# Hemoglobin A1c-Related Histologic Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques

M Tecellioglu, S Alan, S Kamisli, FS Tecellioglu1, O Kamisli, C Ozcan Address for correspondence: Dr. M Tecellioglu, Department of Neurology, Inonu University, School of Medicine, Malatya, 44280 TURKEY **Niger J Clin Pract 2019;22:393-8.**

Un totale di 64 pazienti senza una precedente diagnosi di diabete, e che si sono presentati al Dipartimento di Neurologia dell'Università di Inonu con ictus ischemico e sono stati sottoposti a CEA, sono stati valutati retrospettivamente. La CEA è stata eseguita in pazienti con stenosi del  $\geq 70\%$  secondo i criteri del North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). [[10]] La stenosi carotidea è stata determinata mediante angiografia cerebrale intra-arteriosa. Tutti i pazienti erano sintomatici. Sono state condotte valutazioni cardiologiche e mediche di routine e possibili cardioembolie o malattie infettive sistemiche sono state escluse prima del CEA. Il trattamento antiaggregante piastrinico e gli anticoagulanti orali sono stati interrotti almeno 6 giorni prima dell'intervento chirurgico e i parametri di routine della coagulazione il giorno dell'intervento erano normali in tutti i pazienti. Sono stati inclusi solo i pazienti che avevano subito un intervento chirurgico entro 30 giorni dall'ictus, mentre i pazienti che avevano subito CEA per restenosi o stenosi carotidea a causa della radioterapia sono stati esclusi.

I pazienti sono stati stratificati in gruppi in base a cinque studi randomizzati controllati a lungo termine condotti per determinare le strategie di trattamento negli adulti con diabete, come segue: HbA1c  $< 6,3\%$ , normale o prediabetica (gruppo 1); HbA1c 6,3-7,4%, efficacemente controllata (gruppo 2); HbA1c 7,5-8,4%, meno efficacemente controllata (gruppo 3); e HbA1c  $> 8,4\%$ , non controllato (gruppo 4). [[11]]

**Table 1: Plaque morphologic characteristics in the 64 patients**

	Number (n)	Percent (%)
Neovascularization	30	93,8
Thrombus	31	96,1
Macrophage infiltration (<50)	14	43,8
Macrophage infiltration (>50)	17	53,1
Intraplaque hemorrhage (moderate - severe)	24	75,0
Small lipid core	22	68,8
Large lipid core	10	31,2
Calcification	32	100
Intimal smooth muscle cells	32	100

**Table 2: Comparison of HbA1c values, mean age, and mean fibrous cup thickness**

HgbA1c	Group 1 $< 6,3$ (n: 14)	Group 2 6,3-7,4 (n: 14)	Group 3 7,5-8,4 (n: 16)	Group 4 $> 8,4$ (n: 20)
Mean age (years)	73,0 $\pm$ 4,5	69,7 $\pm$ 2,3	66,0 $\pm$ 8,5	62,7 $\pm$ 7,1
Mean fibrous cup thickness (mm)	2,64 $\pm$ 0,3	1,85 $\pm$ 0,4	1,68 $\pm$ 0,5	1,45 $\pm$ 0,6

In conclusione, tra spessore della coppa fibrosa, rottura della placca, nucleo lipidico, infiammazione, emorragia intraplaacca, trombo, calcificazione, nucleo necrotico e neovascolarizzazione, lo spessore della coppa fibrosa era l'unico parametro istologico delle placche carotidi instabili associate ai livelli di HbA1c. In altre parole, l'aumento di HbA1c è stato associato in modo indipendente all'instabilità della placca carotidea utilizzando una sottile coppa fibrosa.

## Echoluency-based phenotype in carotid atherosclerosis disease for risk stratification of diabetes patients

Vasileios Kotsis<sup>a</sup>, Ankush D. Jamthikar<sup>b</sup>, Tadashi Araki<sup>c</sup>, Deep Gupta<sup>b</sup>, John R. Laird<sup>d</sup>, Argiris A. Giannopoulos<sup>e</sup>, Luca Saba<sup>f</sup>, Harman S. Suri<sup>g</sup>, Sophie Mavrogeni<sup>h</sup>, George D. Kitas<sup>i,j</sup>, Klaudija Viskovic<sup>k</sup>, Narendra N. Khanna<sup>l</sup>, Ajay Gupta<sup>m</sup>, Andrew Nicolaides<sup>n,o</sup>, Jasjit S. Suri<sup>p,\*</sup>

<sup>a</sup>Hypertension Center, Papageorgiou Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

<sup>b</sup>Department of Electronics and Communication Engineering, VNIT, Nagpur, Maharashtra, India

<sup>c</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Toho University Ohashi Medical Center, Tokyo, Japan

<sup>d</sup>Heart and Vascular Institute, Adventist Health St. Helena, St Helena, CA, USA

<sup>e</sup>Department of Medicine, Imperial College London, UK

<sup>f</sup>Department of Radiology, University of Cagliari, Italy

<sup>g</sup>Brown University, Providence, RI, USA

<sup>h</sup>Cardiology Clinic, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

<sup>i</sup>Arthritis Research UK Centre for Epidemiology, Manchester University, Manchester, UK

<sup>j</sup>Department of Rheumatology, Dudley Group NHS Foundation Trust, Dudley, UK

<sup>k</sup>Department of Radiology and Ultrasound University Hospital for Infectious Diseases, Croatia

<sup>l</sup>Department of Cardiology, Indraprastha Apollo Hospitals, New Delhi, India

<sup>m</sup>Department of Radiology and Feil Family Brain and Mind Research Institute, Weill Cornell Medical Center, NY, USA

<sup>n</sup>Department of Vascular Surgery, Imperial College, London, UK

<sup>o</sup>Vascular Diagnostic Center, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

<sup>p</sup>Stroke Monitoring and Diagnostic Division, AtheroPoint™, Roseville, CA, USA



Table 1 - Patients' baseline characteristics.

Biomarkers	Total patients	Low-risk patients (HbA1c < 5.7%)	Moderate-risk patients (5.7% ≤ HbA1c < 6.5%)	High-risk patients (HbA1c ≥ 6.5%)	P-value
Total	n = 204	n = 48	n = 107	n = 49	-
Age (years)	69 ± 11	68 ± 12.2	69.13 ± 10.51	69.94 ± 10.83	0.3974
Male, n (%)	158 (77.45)	39 (81.25)	82 (76.63)	36 (73.47)	0.514
Female, n (%)	46 (22.54)	9 (18.75)	20 (18.69)	21 (42.86)	0.514
Smokers, n (%)	83 (40.68)	21 (39.33)	40 (37.38)	39 (79.59)	0.662
HT, n (%)	148 (72.54)	30 (68.67)	78 (72.89)	5 (10.20)	0.142
FH, n (%)	25 (12.25)	3 (12.00)	16 (14.95)	2 (4.08)	0.733
HD, n (%)	23 (11.27)	12 (12.67)	8 (7.47)	172.60 ± 33.78	0.089
TC	175.39 ± 38.3	175 ± 43.109	177.06 ± 38.15	100.37 ± 29.43	0.7189
LDL	101.2 ± 31.8	97 ± 33.26	103.48 ± 32.25	49.95 ± 13.22	0.7806
HDL	50.6 ± 15.1	53 ± 16.83	50.02 ± 15.24	114.92 ± 60.43	0.4588
TG	125.9 ± 90.8	117.15 ± 82.60	128.89 ± 104.04	151.51 ± 40.53	0.7220
FBS	121.1 ± 35.2	104.71 ± 28.93	114.52 ± 25.90	151.51 ± 40.53	<0.0001

HT: Hypertension; FH: family history; TG: Triglyceride; FBS: Fasting blood sugar; HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; TC: Total cholesterol.

### Scopo

Lo studio ha studiato l'associazione del biomarcatore ecolucente basato sulla placca carotidea con l'HbA1c, misurata come mediana della scala di grigi adattata all'età (AAGSM) in funzione dell'età cronologica, dell'area totale della placca e della mediana convenzionale della scala di grigi (GSM<sub>conv</sub>).

### Metodi

Sono state sviluppate due fasi: (a) misurazione automatizzata dei parametri carotidei come l'area totale della placca (TPA); (b) calcolare l'AAGSM in funzione di GSM<sub>conv</sub>, età e TPA. È stata condotta un'analisi intra-operatore (principiante ed esperto).

### Risultati

Approvato dall'IRB, sono state raccolte ecografie CCA sinistra/destra di 204 pazienti (408 carotidi) di età media 69 ± 11 anni; media HbA1c : 6,12 ± 1,47%.

### Conclusione

Questo studio ha proposto una nuova mediana in scala di grigi adattata all'età che ha funzionato meglio della GSM<sub>conv</sub> convenzionale **e ha riportato una correlazione moderata ma significativa con HbA1c che è un potenziale biomarcatore del diabete e utile per la stratificazione del rischio dei pazienti diabetici. Abbiamo trovato un'alta associazione di ecolucenza della placca con HbA1c nell'ACC destro rispetto all'ACC sinistro.** AAGSM ha rappresentato questa associazione in modo più significativo rispetto al convenzionale GSM<sub>conv</sub>.

Research Article

# Predictors for High-Risk Carotid Plaque in Asymptomatic Korean Population

Chae Won Jang , Yong Kyun Kim , Ki-Hong Kim , Achangwa Chiara , Moo-Sik Lee , and Jang-Ho Bae 

Cardiovascular Center, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Konyang University Hospital, Daejeon, Republic of Korea

## 5. Conclusions

La prevalenza della placca carotidea ad alto rischio nei coreani asintomatici era del 12,4%. I predittori importanti per la placca carotidea ad alto rischio (il quartile più alto di cPS, superficie irregolare e placca ipoecogena e ulcerata) erano età, HbA1c, maschio, ipertensione e placche multiple. **Questo studio suggerisce che lo stato di controllo del diabete riflesso dal livello di HbA1c era associato a caratteristiche ad alto rischio di placca carotidea nei coreani asintomatici.**

TABLE 1: Demographics of the subjects according to the presence of plaque.

	Total (n = 801)	Plaque (+) (n = 177, 22.1%)	Plaque (-) (n = 624, 77.9%)	p value
Male, n (%)	403 (50.3)	103 (58.2)	300 (48.1)	0.018
Age (years)	57.9 ± 10.3	63.3 ± 10.1	56.3 ± 9.8	<0.001
Age group, n (%)				<0.001
40-49 years	188 (23.6)	19 (10.1)	169 (89.9)	
50-54 years	150 (18.7)	25 (16.7)	125 (83.3)	
55-59 years	123 (15.4)	19 (15.6)	103 (84.4)	
60-64 years	111 (13.9)	24 (21.6)	87 (78.4)	
65-69 years	90 (11.2)	29 (32.2)	61 (67.8)	
≥70 years	138 (17.2)	61 (44.2)	77 (55.8)	
Systolic blood pressure (mmHg)	123.5 ± 17.2	124.1 ± 18.9	123.3 ± 16.6	0.637
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.6 ± 11.9	75.4 ± 11.8	16.9 ± 11.9	0.132
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.2 ± 3.0	24.3 ± 3.1	24.2 ± 3.0	0.677
Obesity (BMI)				0.836
Underweight (<18.5 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	13 (1.7)	2 (1.5)	11 (84.6)	
Normal (18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	411 (52.8)	86 (20.9)	325 (79.1)	
Obese I (25-29.9 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	317 (40.7)	73 (23.0)	244 (77.0)	
Obese II (≥30 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	38 (4.9)	9 (23.7)	29 (76.3)	
Smoking, n (%)	166 (20.7)	39 (22.7)	127 (20.4)	0.626
Hypertension, n (%)	401 (50.1)	112 (63.3)	289 (46.3)	<0.001
Diabetes, n (%)	310 (38.7)	93 (52.5)	218 (34.9)	<0.001
CKD, n (%)	53 (7.0)	17 (9.9)	36 (6.1)	0.087
Fasting glucose (mg/dL)	119.8 ± 43.8	129.7 ± 48.5	116.9 ± 41.9	0.002
HbA1c (%)	6.6 ± 1.3	6.9 ± 1.5	6.5 ± 1.3	0.002
Lipid combination				0.500
Normolipidemia, n (%)	364 (45.7)	85 (48.0)	279 (45.1)	
Combined hyperlipidemia, n (%)	17 (2.1)	6 (3.4)	11 (1.8)	
Hypercholesterolemia, n (%)	32 (4.0)	4 (2.3)	28 (4.5)	
Metabolic syndrome, n (%)	105 (13.2)	20 (11.3)	85 (13.7)	
Low HDL cholesterolemia, n (%)	160 (20.1)	35 (19.8)	125 (20.2)	
Hypertriglyceridemia, n (%)	118 (14.8)	27 (15.3)	91 (14.7)	
Total cholesterol (mg/dL)	185.3 ± 33.6	176.9 ± 32.2	187.7 ± 33.7	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	139.9 ± 122.8	134.0 ± 88.9	141.6 ± 118.7	0.425
HDL cholesterol (mg/dL)	51.2 ± 12.6	50.8 ± 12.7	51.3 ± 12.6	0.648
LDL cholesterol (mg/dL)	111.0 ± 30.1	104.7 ± 29.2	112.8 ± 30.1	0.002
Statin, n (%)	179/553 (32.4)	72/131 (55)	107/422 (25.4)	<0.001

Continuous variables are shown as mean ± standard deviation, and categorical variables are shown as absolute number and proportions. BMI: body mass index; CKD: chronic kidney disease (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>); HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein.

TABLE 3: Predictors of high-risk plaque.

	B (95% CI of B)	β	p value
A. The highest quartile of cPS			
Age (years)	0.052 (0.035-0.069)	0.255	<0.001
HbA1c (%)	0.182 (0.058-0.306)	0.121	0.004
Gender (male = 1, female = 0)	0.477 (0.138-0.816)	0.118	0.006
Hypertension (mmHg)	0.369 (0.031-0.707)	0.090	0.032
A-1. For diabetic patients			
Age (years)	0.054 (0.028-0.081)	0.239	<0.001
HbA1c (%)	0.265 (0.087-0.443)	0.170	0.004
Hypertension (mmHg)	0.683 (0.179-1.188)	0.154	0.008
	OR	95% CI of OR	p value
B. Irregular plaque			
Two plaques (Ref. single plaque)	4.810	2.029-11.402	<0.001
Three plaques	8.621	3.272-22.716	<0.001
C. Hypochoic plaque			
≥70 years (Ref. 40-49 years)	0.186	0.050-0.692	0.012

(A) Multiple regression analysis. The predictors of the highest quartile of cPS. (A-1) The predictors of the highest quartile of cPS for diabetic patients. Higher HbA1c was a strong predictor. (B, C) Multivariate logistic regression analysis. cPS: carotid plaque score; HbA1c: glycated hemoglobin; B: unstandardized coefficient; β: standardized beta; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

**Table 1. Demographic, Hemodynamic, and Clinical Data of Patients With Simple (AHA Stages I to III) or Complex Carotid Plaques (AHA Stages IV to VIII) at HR-MRI**

Parameters	Patients With Simple Plaque (n = 15)	Patients With Complex Plaque (n = 12)	p Value
Age, yrs	65.5 (59; 77)	66.0 (57; 72)	0.59
Male/female, n	12/3	12/0	0.10
Height, m	169 (164; 172)	170 (168; 172)	0.53
Weight, kg	78 (70; 83)	74 (70; 83)	1.00
Hypertension, yes/no	14/1	11/1	0.86
Brachial systolic BP, mm Hg	130 (117; 136)	138 (121; 159)	0.23
Brachial diastolic BP, mm Hg	69 (58; 78)	72 (67; 81)	0.26
Brachial mean BP, mm Hg	90 (77; 97)	91 (83; 105)	0.24
Brachial PP, mm Hg	58 (50; 65)	62 (57; 71)	0.35
Heart rate, beats/min	59 (54; 70)	63 (57; 76)	0.17
Carotid systolic BP, mm Hg	126 (116; 138)	124 (116; 140)	0.88
Carotid diastolic BP, mm Hg	73 (59; 77)	72 (60; 76)	0.73
Carotid PP, mm Hg	54 (47; 61)	52 (47; 56)	0.88
PWV, m/s	10 (9; 14)	10 (9; 12)	0.55
CRP, mg/l	2 (2; 2)	2 (2; 12)	0.20
LDL-C, mmol/l	2.9 (2.1; 3.1)	2.5 (2.2; 2.8)	0.40
Hypercholesterolemia, yes/no	13/2	10/2	0.80
Diabetes mellitus, yes/no	3/12	3/9	0.75
Smokers, current-past/never	2/13	4/8	0.21
<b>Cardiovascular risk factors</b>			
≤2	0	0	
3-5	11	8	0.41
≥6	4	4	
Vasculorenal disease,* yes/no	4/11	2/10	0.53
Antihypertensive treatment, yes/no	14/1	11/1	0.86
Statins or fibrates, yes/no	13/2	10/2	0.80
Statin intensity,† mg/day	10 (5; 20)	20 (16; 25)	0.08
Statin duration, yrs	1.2 (0.7; 4.3)	3.1 (1.0; 3.1)	0.9
Antiplatelets, yes/no	13/2	11/1	0.68

Nonparametric tests were used and data are expressed as median (quartile 1; quartile 3). \*Coronary heart disease, renal failure. †Equivalent dose of atorvastatin (according to Jones et al. [13]).  
 AHA = American Heart Association; BP = blood pressure; CRP = C-reactive protein; HR-MRI = high-resolution magnetic resonance imaging; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PP = pulse pressure; PWV = pulse wave velocity.

**Several findings suggest that reduced strain is a feature of “vulnerable plaques” (1). First, vulnerable plaques are defined as complex plaques (1), which is consistent with the association between AHA stages IV to VIII and reduced strain. Second, vulnerable plaques display an outer remodeling (1), a feature that we previously reported to be strongly associated with reduced strain (3,4). Third, vulnerable plaques are more frequent in patients with hypertension, dyslipidemia, and diabetes, in whom reduced strain was more frequently observed than greater strain (3,4).**

# Mechanical and Structural Characteristics of Carotid Plaques by Combined Analysis With Echotracking System and MR Imaging

Hélène Beaussier, PHARM.D, PH.D,\*† Olivier Naggara, MD, PH.D,†‡ David Calvet, MD,‡ Robinson Joannides, MD, PH.D,§ Evelyne Guegan-Massardier, MD,§ Emmanuel Gerardin, MD, PH.D,§ Michelle Jacob, MD,§ Brigitte LaLoux, PH.D,\*† Erwan Bozec, PH.D,\*† Jérémy Bellien, PHARM.D, PH.D,§ Emmanuel Touze, MD, PH.D,†‡ Ingrid Masson, PH.D,\*|| Christian Thuillez, MD, PH.D,§ Catherine Oppenheim, MD, PH.D,†‡ Pierre Boutouyrie, MD, PH.D,\*† Stéphane Laurent, MD, PH.D\*†

Paris, Rouen, and Créteil cedex, France

## Progettazione dello studio

Ventisette pazienti sono stati selezionati per lo studio (Fig. 1). I pazienti erano eleggibili per lo studio se: 1) avevano un'età compresa tra 50 e 80 anni; e 2) avevano almeno una placca aterosclerotica moderata verificata dall'ecotracking nel sito della biforcazione carotidea che si estendeva al CCA. I criteri di non inclusione erano: 1) pazienti incapaci di tollerare la risonanza magnetica HR; 2) Controindicazioni HR-MRI; e 3) gravidanza (Fig. 1). Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale e tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato.

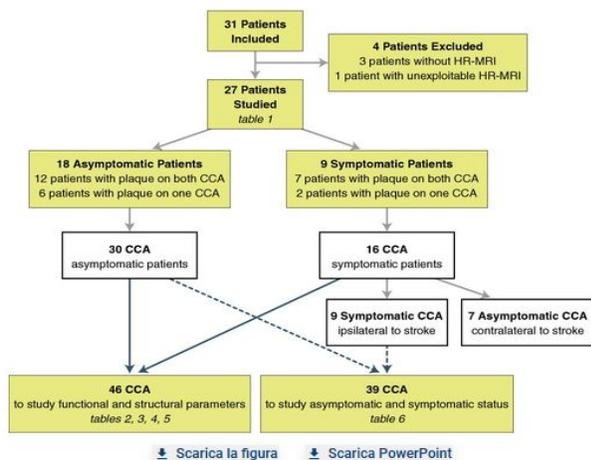


Figura 1.

Diagramma di flusso della selezione del paziente mediante ecotracking e parametri HR-MRI

Ventisette pazienti erano eleggibili per lo studio secondo i criteri di inclusione dell'ecotracking e della risonanza magnetica ad alta risoluzione (HR-MRI). In tutto, sono state analizzate 46 placche comuni dell'arteria carotidea (CCA) per studiare i parametri strutturali e funzionali e 39 placche CCA per confrontare lo stato asintomatico (AS) e sintomatico (S); Solo 9 placche sintomatiche da omolaterali a ictus o attacco ischemico transitorio sono state confrontate con le 30 placche asintomatiche.

**Interpretation of findings. A major result of the present study is that plaques with reduced strain were more often associated with a complex (i.e., AHA stages IV to VIII) structure at HR-MRI than were plaques with greater strain (Table 1).** That none of the individual components of the AHA score (collagen, lipid, calcium, or fibrous cap) was significantly different between simple and complex plaques

Tabella 1 - Lesioni aterosclerotiche: classificazione e breve descrizione morfologica.

	Tipo di lesione	AHA	Descrizione morfologica
Lesioni intimali non progressive	<i>Ispessimento intimale adattivo</i>	I	Ispessimento fisiologico dell'intima con accumulo di cellule muscolari lisce in assenza di lipidi.
	<i>Xantomata intimale</i>	II	Accumulo intimale di cellule schiumose in assenza di un pool di lipidi extracellulari.
Lesioni aterosclerotiche progressive	<i>Ispessimento patologico dell'intima</i>	III	Comparsa di focali accumuli lipidici extracellulari senza formazione di un core. La lesione è ricca di cellule muscolari lisce e di matrice extracellulare.
	<i>Fibroateroma</i>	IV V	Formazione di un core necrotico per confluenza del pool lipidico ed apoptosi cellulare. Formazione di un involucro fibroso ricco di collagene. Presenza di numerose cellule muscolari lisce e macrofagi.
	<i>Fibroateroma con involucro sottile</i>	N/A	Involucro fibroso sottile, ricco di macrofagi ed assenza di cellule muscolari lisce. Core necrotico ampio. Placca vulnerabile.
Lesioni con trombi	<i>Rotture</i>		Rottura dell'involucro fibroso sottile. Trombo luminale in continuità con core necrotico esposto.
	<i>Erosioni</i>	VI	Trombo luminale su placca con erosione dell'endotelio superficiale. Non comunicazione del trombo con il core. Insorge anche su lesioni del tipo ispessimento intimale patologico e fibroateroma.
	<i>Noduli calcificati</i>		Evoluzione di un nodulo calcificato in una placca fibrocalcifica.
Lesioni con rotture ed esiti di guarigioni		N/A	Presentano morfologia variabile. Contengono numerose cellule muscolari lisce in una matrice ricca di proteoglicani e collagene di tipo III. Possono contenere calcificazioni diffuse, avere un involucro fibroso discontinuo ed avere un core di piccole dimensioni.

AHA: American Heart Association; N/A: non applicabile \*Spessore involucro: <65 µm (placche nelle coronarie) e <165 µm (placche nelle carotidi).

# Impaired Fibrous Repair

## A Possible Contributor to Atherosclerotic Plaque Vulnerability in Patients With Type II Diabetes

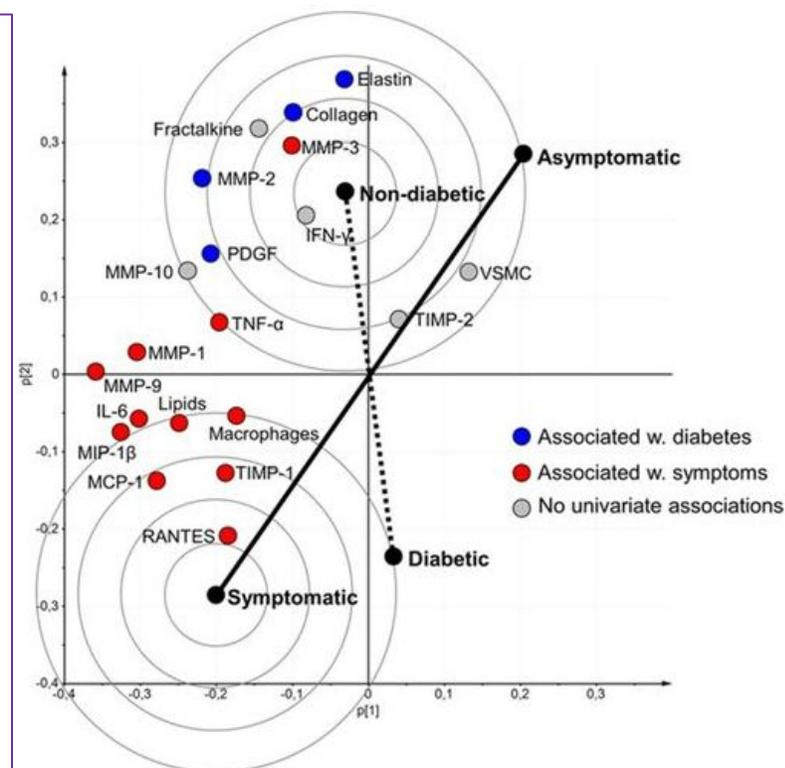
Andreas Edsfeldt,\* Isabel Gonçalves,\* Helena Grufman, Mihaela Nitulescu, Pontus Dunér, Eva Bengtsson, Inês G. Mollet, Ana Persson, Marie Nilsson, Marju Orho-Melander, Olle Melander, Harry Björkbacka, Jan Nilsson

**Objective**—Diabetes mellitus (DM) type II is increasing rapidly worldwide. Patients with DM II have a greater atherosclerotic burden and higher risk of developing cardiovascular complications. Inflammation has been proposed as the main cause for the high risk of atherosclerotic disease in DM II. In this study, we compared markers of inflammation and fibrous repair in plaques from subjects with and without DM II.

**Approach and Results**—Carotid endarterectomy specimens were obtained from 63 patients with and 131 without DM. Plaque structure, connective tissue proteins, inflammatory cells, and markers were analyzed by immunohistochemistry, ELISA, Mesoscale, and Luminex technology. Carotid plaques from diabetics had lower levels of extracellular matrix proteins, elastin, and collagen, which are critical for plaque stability. Plaques from diabetics had reduced levels of platelet-derived growth factor and matrix metalloproteinase-2, both important for tissue repair. No differences were observed in inflammatory markers in plaques from diabetic and nondiabetic patients.

**Conclusion**—This study suggests that atherosclerotic plaques in subjects with DM II are more prone to rupture because of impaired repair responses rather than to increased vascular inflammation. Although this study did not have a mechanistic design, our findings suggest that targeting impaired repair responses in carotid plaques may help to increase our understanding of atherosclerotic plaque development and vulnerability in patients with DM II. (*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2143-2150.)

**Key Words:** atherosclerosis ■ diabetes mellitus ■ extracellular matrix ■ inflammation ■ stroke



[Download figure](#) | [Download PowerPoint](#)

**Figura 4.** L'analisi multivariata delle componenti principali (PCA) rivela che le placche dei non diabetici erano associate a marcatori di riparazione, in contrasto con le placche dei diabetici, e non ai marcatori di infiammazione, che invece erano associati a placche sintomatiche. Viene mostrato un grafico a dispersione di carico dei primi 2 componenti principali. Il modello PCA includeva le caratteristiche misurate della placca elencate nelle Tabelle da 2 a 6 e le variabili qualitative sintomi e diabete mellito. Il modello includeva 3 componenti principali che spiegavano il 44% e potevano prevedere l'11% della variabilità ( $R^2=0,44$ ;  $D^2=0,11$ ). Le variabili blu sono risultate associate al diabete mellito e le variabili rosse ai sintomi nelle analisi univariate (Tabelle 2 e 3), mentre le variabili grigie non hanno mostrato associazioni univariate con il diabete mellito o sintomi. IFN- $\gamma$  indica interferone- $\gamma$ ; IL-6, interleuchina-6; MCP-1, proteina chemioattrattante monocitaria-1; MIP-1 $\beta$ , proteina infiammatoria dei macrofagi-1 $\beta$ ; MMP, metalloproteinasi della matrice; PDGF, fattore di crescita derivato dalle piastrine; RANTES, regolato sull'attivazione normale delle cellule T espresse e secrete; TIMP, inibitori tissutali della metalloproteinasi della matrice; TNF- $\alpha$ , fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ ; e VSMC, cellule muscolari lisce vascolari.





## Article

# Atherosclerotic Plaque Fissuration and Clinical Outcomes in Pre-Diabetics vs. Normoglycemics Patients Affected by Asymptomatic Significant Carotid Artery Stenosis at 2 Years of Follow-Up: Role of microRNAs Modulation: The ATIMIR Study

Celestino Sardu <sup>1,\*</sup>, Pietro Modugno <sup>2</sup>, Gaetano Castellano <sup>2</sup>, Lucia Scisciola <sup>1</sup>, Michelangela Barbieri <sup>1</sup>, Lella Petrella <sup>3</sup>, Mara Fanelli <sup>3</sup>, Gabriella Macchia <sup>3</sup>, Eugenio Caradonna <sup>2</sup>, Massimo Massetti <sup>2,4</sup>, Giuseppe Paolisso <sup>1,5</sup> and Raffaele Marfella <sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Department of Advanced Medical and Surgical Sciences, University of Campania "Luigi Vanvitelli", 80100 Naples, Italy; lucia.scisciola@unicampania.it (L.S.); michelangela.barbieri@unicampania.it (M.B.); giuseppe.paolisso@unicampania.it (G.P.); raffaele.marfella@unicampania.it (R.M.)

<sup>2</sup> Department of Cardiovascular Sciences, Gemelli Molise S.p.a, 86100 Campobasso, Italy; pietro.modugno@gemellimolise.it (P.M.); gaetano.castellano@gemellimolise.it (G.C.); eugenio.caradonna@gemellimolise.it (E.C.); massettimas@yahoo.it (M.M.)

<sup>3</sup> Department of Molecular Diagnostic, Gemelli Molise S.p.a, 86100 Campobasso, Italy; lella.petrella@gemellimolise.it (L.P.); mara.fanelli@gemellimolise.it (M.F.); gabriella.macchia@gemellimolise.it (G.M.)

<sup>4</sup> Department of Cardiovascular Sciences, IRCCS A. Gemelli University Policlinic Foundation, 00168 Rome, Italy

<sup>5</sup> Mediterranean Cardiocentro, 80122 Naples, Italy

\* Correspondence: drsarducele@gmail.com; Tel.: +39-081-566-5110; Fax: +39-081-509-5303



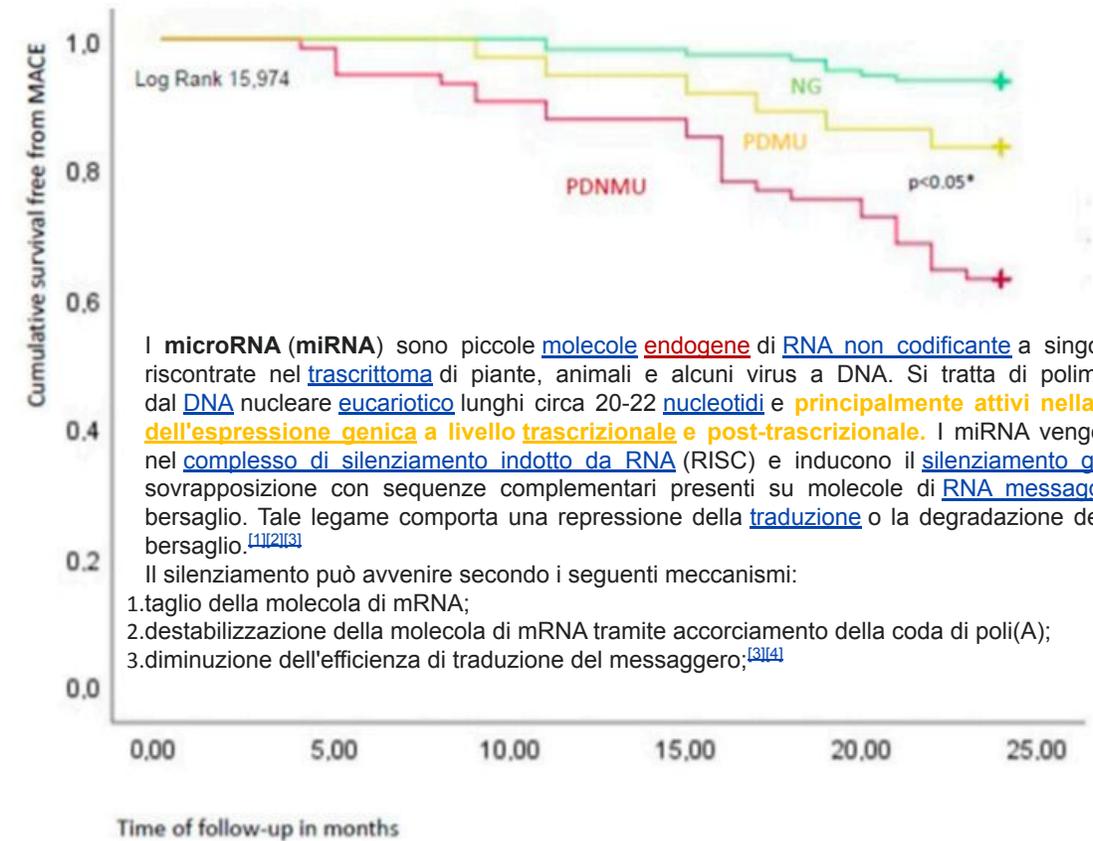
Citation: Sardu, C.; Modugno, P.; Castellano, G.; Scisciola, L.; Barbieri, M.; Petrella, L.; Fanelli, M.; Macchia, G.; Caradonna, E.; Massetti, M.; et al. Atherosclerotic Plaque Fissuration and Clinical Outcomes in Pre-Diabetics vs. Normoglycemics

**Abstract:** Atherosclerotic plaque instability and rupture in patients with asymptomatic carotid artery stenosis (ACAS) is a leading cause of major adverse cardiac events (MACE). This could be mainly evidenced in patients with pre-diabetes. Indeed, the altered glucose homeostasis and insulin resistance could cause over-inflammation of atherosclerotic plaque, favoring its conversion to unstable phenotype with rupture and MACE. Notably, metformin therapy reducing the metabolic distress and the inflammatory burden could reduce MACE in ACAS patients with pre-diabetes. In this setting, the microRNAs (miRs) could be used as molecular biomarkers of atherosclerosis progression, plaque rupture, and worse prognosis in normoglycemics (NG) versus pre-diabetics metformin users (PDMU) versus pre-diabetics non-metformin users (PDNNU). However, our study aimed to investigate a wide miRNA panel in peripheral blood exosomes from patients with ACAS divided in NG versus PDMU versus PDNNU, and to associate the circulating miRNA expression profiles with MACE at 2 years of follow-up after endarterectomy. The study included 234 patients with ACAS divided into NG (n = 125), PDNNU (n = 73), and PDMU (n = 36). The miRs' expression profiles of circulating exosomes were determined at baseline and at 2 years of follow-up by Affymetrix microarrays from the patients' plasma samples from any study cohort. Then we collected and analyzed MACE at 2 years of follow-up in NG versus PDMU versus PDNNU. Prediabetics versus NG had over-inflammation ( $p < 0.05$ ) and over expressed miR-24 and miR-27 at baseline. At 2 years of follow-up, PDNNU versus NG, PDMU versus NG, and PDNNU versus PDMU over-expressed inflammatory markers and miR-24, miR-27, miR-100, miR-126, and miR-133 ( $p < 0.05$ ). Finally, at the end of follow-up, we observed a significant difference about MACE comparing PDNNU versus NG ( $n = 27$  (36.9%) versus  $n = 8$  (6.4%);  $p < 0.05$ ), PDNNU versus PDMU ( $n = 27$  (36.9%) versus  $n = 6$  (16.6%);  $p < 0.05$ ); and PDMU versus NG ( $n = 6$  (16.6%) versus  $n = 8$  (6.4%);  $p < 0.05$ ). Admission glucose values (HR (hazard ratio) 1.020, CI (confidence of interval) 95% (1.001–1.038),  $p = 0.029$ ), atheromatous carotid plaque (HR 5.373, CI 95% (1.251–11.079),  $p = 0.024$ ), and miR-24 (HR 3.842, CI 95% (1.768–19.222),  $p = 0.011$ ) predicted MACE at 2 years of follow-up. Specific circulating miRs could be over-expressed in prediabetics and specifically in PDNNU versus PDMU after endarterectomy. MiR24, hyperglycemia, and atheromatous plaque could predict MACE at 2 years of follow-up.

## Conclusions

In ACAS patients, pre-diabetes might cause overexpression of inflammatory molecules, and miRs implied in carotid plaque instability, rupture, and MACE at 2 years of follow-up after endarterectomy. In this context, the metformin therapy might ameliorate clinical outcomes after endarterectomy in ACAS patients with pre-diabetes by the reduction of inflammatory burden and by significant down regulation of the miR-24, miR-27, miR-126, and miR-133. Finally, the evaluation of the circulating miR-24 could predict worse prognosis in ACAS patients. To date, the miRs could represent new biomarkers of plaque instability and worse outcomes in ACAS patients with pre-diabetes versus normoglycemics.

## SURVIVAL FREE FROM MACE



I microRNA (miRNA) sono piccole molecole endogene di RNA non codificante a singolo filamento riscontrate nel trascrittoma di piante, animali e alcuni virus a DNA. Si tratta di polimeri codificati dal DNA nucleare eucariotico lunghi circa 20-22 nucleotidi e principalmente attivi nella regolazione dell'espressione genica a livello trascrizionale e post-trascrizionale. I miRNA vengono inglobati nel complesso di silenziamento indotto da RNA (RISC) e inducono il silenziamento genico tramite sovrapposizione con sequenze complementari presenti su molecole di RNA messaggero (mRNA) bersaglio. Tale legame comporta una repressione della traduzione o la degradazione della molecola bersaglio.<sup>[1][2][3]</sup>

Il silenziamento può avvenire secondo i seguenti meccanismi:

1. taglio della molecola di mRNA;
2. destabilizzazione della molecola di mRNA tramite accorciamento della coda di poli(A);
3. diminuzione dell'efficienza di traduzione del messaggero;<sup>[3][4]</sup>

**Figure 1.** The Kaplan curves for freedom from Major Adverse Cardiac Events (MACE) at 2 years of follow-up in study cohorts. In this figure, the Kaplan curves for freedom from MACE at 2 years of follow-up (24 months) comparing pre-diabetics non-metformin users (PDNNU) versus normoglycemics (NG), pre-diabetics metformin users (PDMU) versus NG, and PDNNU versus PDMU. The curves showed a significant difference regarding freedom from MACE at 2 years of follow-up (24 months) comparing PDNNU versus NG, PDMU versus NG, and PDNNU versus PDMU ( $p < 0.05$ ). The NG are represented in green color, the PDMU in yellow, and the PDNNU in red color. \* Is for statistical significant ( $p < 0.05$ ).

# Evaluation of Symptomatic Carotid Plaques by Tissue Characterization Using Integrated Backscatter Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging

Kiyofumi Yamada<sup>a</sup> Masanori Kawasaki<sup>b</sup> Shinichi Yoshimura<sup>a</sup> Yukiko Enomoto<sup>a</sup>  
Takahiko Asano<sup>c</sup> Shinya Minatoguchi<sup>b</sup> Toru Iwama<sup>a</sup>

Departments of <sup>a</sup>Neurosurgery, <sup>b</sup>Cardiology and <sup>c</sup>Radiology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japan

## Abstract

**Background:** Unstable carotid plaques that consist of large lipid pool and intraplaque hemorrhage are more likely to cause cerebral infarction. We previously developed an integrated backscatter (IBS) ultrasound color-coded mapping method to evaluate the tissue characteristics of plaques. The purpose of this study was to determine whether 3-dimensional IBS color-coded mapping and signal intensity ratio (SIR) from magnetic resonance imaging (MRI) could distinguish the early symptomatic plaques from late symptomatic plaques. **Methods:** We performed quantitative tissue characterization of carotid plaques measuring IBS values and the SIR from T<sub>1</sub>-weighted MRI images in 95 carotid plaques (>50% stenosis) in 95 patients (45 symptomatic, 50 asymptomatic). **Results:** The percent unstable component volume

## Conclusion

Noninvasive quantitative tissue characterization of atherosclerotic lesions in carotid arteries using IBS ultrasound and MRI is useful to distinguish early symptomatic plaques from late symptomatic plaques. Carotid plaques imaged in the early stage after the onset of symptoms had a higher volume of lipid pool and intraplaque hemorrhage compared with plaques that were stabilized by treatment for 30–180 days after the onset of symptoms.

**Table 1.** Patient characteristics between the symptomatic and asymptomatic groups

	Symptomatic (n = 45)	Asymptomatic (n = 50)	p value
Men	41 (91)	45 (90)	0.87
Age, years	70 ± 8	69 ± 7	0.88
Degree of stenosis, %	74 ± 14	70 ± 14	0.19
Vessel area, mm <sup>2</sup>	53 ± 14	49 ± 11	0.15
Plaque area, mm <sup>2</sup>	43 ± 14	42 ± 9	0.63
History			
Ischemic heart disease	15 (33)	16 (32)	0.89
Hypertension	36 (80)	39 (78)	0.81
<b>Diabetes mellitus type 2</b>	<b>19 (42)</b>	<b>22 (44)</b>	<b>0.86</b>
Hyperlipidemia	12 (27)	28 (56)	0.004
Smoking	14 (31)	22 (44)	0.19
Medication			
Aspirin	45 (100)	20 (40)	<0.001
Ticlopidine	13 (29)	6 (12)	0.039
Clopidogrel	5 (11)	1 (2)	0.16
Cilostazol	8 (18)	1 (2)	0.023
Statins	24 (53)	19 (38)	0.13
Calcium channel blockers	33 (73)	36 (72)	0.88
ARBs	14 (31)	18 (36)	0.61
laboratory parameters, mg/dl			
Total cholesterol	181 ± 38	186 ± 33	0.50
Triglycerides	133 ± 68	121 ± 59	0.36
HDL cholesterol	49 ± 12	46 ± 15	0.19
LDL cholesterol	105 ± 31	119 ± 31	0.03
C-reactive protein	0.21 ± 0.23	0.15 ± 0.14	0.08
HbA <sub>1c</sub>	6.1 ± 1.0	6.1 ± 1.0	0.94
imaging parameters			
%UCV (IBS), %	57.8 ± 25.1	46.8 ± 25.1	0.036
SIR (BB-MRI)	1.31 ± 0.25	1.21 ± 0.26	0.047

Figures are means ± SD or numbers of cases with percentages in parentheses. ARBs = Angiotensin II receptor blockers.

# CONCLUSIONI

- IL DIABETE MELLITO, IN PARTICOLARE IL DM2 E' SIGNIFICATIVAMENTE ASSOCIATO ALLO SVILUPPO E ALLA GRAVITA' DELL' ATEROSCLEROSI
- NUMEROSI STUDI HANNO EVIDENZIATO CHE I PAZIENTI DIABETICI HANNO TASSI DI PREVALENZA PIU' ELEVATI DI PLACCA CAROTIDEA E ATEROSCLEROSI CAROTIDEA PIU' AVANZATA RISPETTO AI NON DIABETICI
- I PAZIENTI DIABETICI HANNO UNA PREVALENZA PIU' ALTA DI PLACCHE CAROTIDEE CALCIFICHE E CON AUMENTATA VASCULARIZZAZIONE RISPETTO AI PAZIENTI NON DIABETICI
- I PAZIENTI DIABETICI ASINTOMATICI CON SCARSO CONTROLLO GLICEMICO E PIU' LUNGA DURATA DI MALATTIA HANNO UNA PERCENTUALE PIU' ALTA DI PLACCHE CAROTIDEE VULNERABILI
- LE CARATTERISTICHE DELLA PLACCA CAROTIDEA NEI PAZIENTI DIABETICI SINTOMATICI E ASINTOMATICI RAPPRESENTANO UN ECCELLENTE MARKER PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO VASCOLARE E PER IL MONITORAGGIO DEI CAMBIAMENTI A BREVE TERMINE ATTRIBUITI AL TRATTAMENTO
- I PAZIENTI DIABETICI (IN SPECIE DM2) HANNO PIU' FREQUENTEMENTE PLACCHE CAROTIDEE ECOGENICHE E AMPIAMENTE CALCIFICHE. TALE RISULTATO POTREBBE RAPPRESENTARE UN MAGGIOR TENDENZA CHE QUESTI PAZIENTI HANNO PER LA CALCIFICAZIONE A LIVELLO VASCOLARE. SE QUESTO FENOMENO FAVORISCA UN AUMENTATO RISCHIO DI EVENTI VASCOLARI INDIPENDENTEMENTE DALLA PRESENZA O MENO DI SINTOMI RIMANE POCO CHIARO E PERTANTO MERITA ULTERIORI STUDI
- LE «PLACCHE VULNERABILI» NEI PAZIENTI DIABETICI (DM1 E DM2) PIU' FREQUENTEMENTE SINTOMATICI SONO RAPPRESENTATE DA «PLACCHE ECOLUCIDE» CHE CONTENGONO UNA MAGGIOR QUANTITA' DI LIPIDI, CELLULE INFIAMMATORIE E FENOMENI EMORRAGICI RISPETTO ALLE «PLACCHE ECOGENICHE» CHE CONTENGONO PIU' CALCIFICAZIONI E TESSUTO FIBROSO

## **TAKE HOME MESSAGE**

**IL TRATTAMENTO AGGRESSIVO DEI FATTORI DI RISCHIO VASCOLARI DEVE ESSERE AVVIATO TEMPESTIVAMENTE IN QUANTO PUO' RIDURRE GLI EVENTI CARDIOVASCOLARI NEI PAZIENTI DIABETICI CON MALATTIA DELL' ARTERIA CAROTIDE.**

**PER MOLTI PAZIENTI DIABETICI ASINTOMATICI CON STENOSI DELL' ARTERIA CAROTIDEA, IL TRATTAMENTO MEDICO INTENSIVO PUO' ESSERE L'OPZIONE TERAPEUTICA PIU' APPROPRIATA**

## Tabella 2 Confronto di stenosi e posizione tra diverse placche

### ORIGINAL INVESTIGATION

### Open Access

Da: *Malattia carotidea e cerebrovascolare in pazienti sintomatici con diabete di tipo 2: valutazione della prevalenza e della morfologia della placca mediante angiografia con tomografia computerizzata a doppia sorgente*

Caratteristiche	Non calcificato	Misto	Calcificato	P
Tipo	296(45)	107(16)	255(39)	< 0,001
Stenosi				
Blando	233(78,7)	69 (64,5)	141(55,3)	< 0,001
Moderare	52(17,6)	29(27,1)	75(29,4)	< 0,001
Acuto	10(3,4)	7(6,5)	33(12,9)	< 0,001
Occlusione	1(0,3)	2(1,9)	6(2,4)	0,097
Posizione				
Arteria extracranica	39(13,2)	20(18,7)	72(28,2)	< 0,001
ICA intracranica	15(5,0)	60(56,1)	168 (65,9)	< 0,001
Arteria intracranica	242(81,8)	27(25,2)	15(5,9)	< 0,001

I risultati sono dati come n (percentuale).

ICA = arteria carotide interna.

## Carotid and cerebrovascular disease in symptomatic patients with type 2 diabetes: assessment of prevalence and plaque morphology by dual-source computed tomography angiography

Ci He<sup>1,2</sup>, Zhi-gang Yang<sup>1,3\*</sup>, Zhi-gang Chu<sup>1</sup>, Zhi-hui Dong<sup>1</sup>, Heng Shao<sup>1</sup>, Wen Deng<sup>1</sup>, Jing Chen<sup>1</sup>, Li-qing Peng<sup>1</sup>, Si-shi Tang<sup>1</sup>, Jia-he Xiao<sup>1</sup>

\* Correspondence: yangzg1117@yahoo.com.cn  
1 Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, PR China Full list of author information is available at the end of the article

### Caratteristiche dei pazienti

La DSCTA carotidea e cerebrovascolare è stata eseguita in 125 pazienti con DM sintomatico di tipo 2. In questa analisi sono stati inclusi un totale di 4723 segmenti arteriosi, mentre 277 segmenti vascolari non sono stati valutati a causa della carenza o del diametro <1,5 mm.

### Prevalenza, composizione e distribuzione della placca

DSCTA ha rivelato 11 (8,8%) pazienti senza CeVD e 114 (91,2%) pazienti con CeVD. Sono stati identificati in totale 658 segmenti con placca, di cui 296 (45%) non calcificati, 107 (16%) misti e 255 (39%) calcificati ( $p < 0,001$ ). Per quanto riguarda la distribuzione delle placche, le placche non calcificate erano localizzate principalmente nelle arterie intracraniche (81,8%), le placche miste nelle arterie intracraniche (25,2%) e nelle ICA intracraniche (56,1%) e le placche calcificate nelle ICA intracraniche (65,9%) e nelle arterie extracraniche (28,2%) (per tutti,  $p < 0,001$ ; Tabella 2). La distribuzione delle placche era ampia; 67 (58,8%) avevano segmenti malati dal 1° al 5° e 35 (30,7%) dal 6° al 10° segmenti malati. Il sito più comune di tutte le placche rilevate nei pazienti era la porzione cavernosa di ICA (131/658, 19,9%) seguita da C5 (70/658, 10,6%) e CB (68/658, 10,3%).

### Stenosi arteriosa

Dei segmenti con placche, stenosi lieve, moderata, grave e occlusione sono state osservate rispettivamente in 443 (67%), 155 (24%), 51 (8%) e 9 (1%) segmenti ( $p < 0,001$ ). In generale, 598 (91%) hanno mostrato CeVD non ostruttivo e 60 (9%) hanno mostrato CeVD ostruttivo ( $p < 0,001$ ). C'erano diversi gradi di stenosi in diverse placche. Le placche non calcificate hanno portato a 233 (78,7%) lievi, 52 (17,6%) moderate, 10 (3,4%) gravi e 1 (0,3%) occlusioni. Le placche miste hanno portato a 69 (64,5%) occlusioni lievi, 29 (27,1%) moderate, 7 (6,5%) gravi e 2 (1,9%). Le placche calcificate hanno provocato 141 (55,3%) occlusioni lievi, 75 (29,4%) moderate, 33 (12,9%) gravi e 6 (2,4%) (Tabella 2). **C'era una tendenza secondo cui la placca non calcificata risultava in una maggiore incidenza di restringimento del lume non ostruttivo mentre la placca calcificata risultava in una maggiore incidenza di restringimento del lume ostruttivo. In totale, per le placche non calcificate, miste e calcificate, rispettivamente il 96,3%, il 91,6% e l'84,7% erano non ostruttive ( $p < 0,001$ ).**

**Il presente studio ha dimostrato che i pazienti con DM sintomatico di tipo 2 hanno mostrato una prevalenza significativamente più alta di lesioni non ostruttive (91%), confermando i risultati di studi precedenti [1, 24, 25]. Utilizzando MDCT a 64 sezioni, Scholte et al. [1] ha mostrato che le placche coronariche dei pazienti con DM di tipo 2 erano principalmente non ostruttive (82%). Saily et al. riportato una relazione simile tra DM e placche non ostruttive mediante angiografia coronarica invasiva [24]. È stato suggerito che la rottura della placca possa verificarsi frequentemente nelle placche non ostruttive [24]. Questa scoperta è di importanza clinica poiché queste placche possono essere vulnerabili alla rottura e possono essere correlate all'elevata morbilità e mortalità nei pazienti con DM.**

**Come è stato mostrato in questo studio, le placche non calcificate erano localizzate principalmente nelle arterie intracraniche, le placche miste nelle arterie intracraniche e nell'ICA intracranica e le placche calcificate nell'ICA intracranica e nelle arterie extracraniche.** Una distribuzione simile delle placche calcificate è stata dimostrata in un altro studio utilizzando MDCT a 16 strati [26]. Nel nostro studio, una maggiore incidenza di placca non calcificata rilevata nei vasi intracranici potrebbe essere attribuita a una migliore visualizzazione delle placche non calcificate nei piccoli vasi mediante DSCTA. Inoltre, abbiamo riscontrato un'incidenza relativamente alta di placca mista nei vasi situati vicino al cranio, a causa dell'elevata risoluzione spaziale del DSCTA con algoritmi di rimozione ossea di facile utilizzo che forniscono una visualizzazione diretta della vascolarizzazione complessa [16].

Nel nostro studio, la sede più comune delle placche era la parte cavernosa dell'ICA.

### Conclusione

Il DSCTA ha rilevato un'alta prevalenza di CeVD nei pazienti con DM sintomatico di tipo 2. Una percentuale relativamente elevata di placche era non calcificata e calcificata, portando principalmente a stenosi non ostruttive. **Le distribuzioni delle placche erano diverse ed estese, con il sito più comune che era il segmento cavernoso dell'ICA.**

## Histological Features of Symptomatic Carotid Plaques in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Diabetes (Oxford Plaque Study)

J.N. Redgrave J.K. Lovett A.B. Syed P.M. Rothwell

Department of Clinical Neurology, Stroke Prevention Research Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK

**Background:** Diabetes is associated with an increased risk of incident stroke and both early and late recurrent stroke after transient ischaemic attack. Some small studies have suggested that atherosclerotic plaques from diabetics have a higher prevalence of unstable features than plaques from non-diabetics but results have been inconsistent. **Method:** We made detailed histological assessments of 526 plaques from consecutive patients undergoing carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis and related these to the presence of diabetes and impaired glucose tolerance (IGT). **Results:** 53 (10.1%) patients had diabetes, 26 (5%) had

**Table 1.** Description of scales used to determine plaque inflammation and overall instability

### a Plaque inflammation

Inflammation score	CD3 (lymphocytes)	CD68 (macrophages)
0	No CD3-stained cells	No CD68-stained cells
+	Occasional scattered cells or one group of >20 cells	Occasional scattered cells or one group of >50 cells
++	Several groups (<5) of >20 cells	Several groups (<5) of >50 cells
+++	Many groups (>5) of >20 cells or one group of >100 cells	Many groups (>5) of >50 cells or one group of >500 cells

} 'marked' infiltration

### b Overall instability

Category	Description
Stable	Predominantly fibrous plaque with thick intact cap
Predominantly stable	Some features of instability, e.g. inflammation but thick intact cap
Unstable with intact cap	Thin cap, large lipid core but no definite rupture or surface thrombus
Unstable with ruptured cap	Rupture or thrombus present

**Table 4.** Associations between cap rupture and other histological features in plaques from patients with diabetes/IGT and NGT

	Diabetic/IGT (n = 79)				NGT (n = 447)			
	ruptured (n = 43)	non-ruptured (n = 36)	OR (95% CI)	p	ruptured (n = 263)	non-ruptured (n = 178)	OR (95% CI)	p
<i>Structural features</i>								
Large lipid core	35 (81.4)	13 (36.1)	7.74 (2.78–21.59)	<0.001	205 (77.9)	64 (36.0)	6.30 (4.13–9.61)	<0.001
Predominantly fibrous	5 (11.6)	20 (55.6)	0.11 (0.03–0.33)	<0.001	41 (15.6)	103 (57.9)	0.13 (0.09–0.21)	<0.001
Intraplaque haemorrhage	36 (83.7)	17 (47.2)	5.75 (2.03–16.28)	0.001	204 (77.6)	80 (44.9)	4.24 (2.80–6.41)	<0.001
Marked vascularity	18 (42.9)	14 (38.9)	1.18 (0.48–2.92)	0.72	88 (33.6)	56 (31.5)	1.10 (0.73–1.66)	0.64
Marked calcification	19 (44.2)	23 (63.9)	0.45 (0.18–1.11)	0.08	115 (43.7)	92 (51.7)	0.73 (0.50–1.06)	0.10
Many foam cells	21 (48.8)	9 (25.0)	2.86 (1.09–7.50)	0.03	131 (49.8)	54 (30.5)	2.26 (1.51–3.38)	<0.001
Thin fibrous cap <sup>a</sup>	18 (53.0)	10 (34.5)	2.14 (0.77–5.93)	0.14	145 (66.2)	35 (25.0)	5.88 (3.66–9.44)	<0.001
<i>Marked inflammation</i>								
Plaque macrophages	35 (81.4)	16 (44.4)	5.47 (1.99–15.03)	0.001	197 (76.1)	88 (50.0)	3.18 (2.11–4.79)	<0.001
Plaque lymphocytes	30 (69.8)	21 (58.3)	1.65 (0.65–4.17)	0.29	145 (57.5)	84 (50.0)	1.34 (0.92–2.01)	0.13
Overall plaque inflammation	36 (83.7)	17 (50.0)	5.14 (1.80–14.73)	0.002	201 (77.0)	89 (51.1)	3.20 (2.12–4.84)	<0.001
Cap macrophages <sup>a</sup>	30 (85.7)	16 (51.6)	5.63 (1.73–18.31)	0.003	187 (85.4)	75 (52.8)	5.22 (3.17–8.60)	<0.001
Cap lymphocytes <sup>a</sup>	19 (54.3)	13 (41.9)	1.64 (0.62–4.36)	0.32	107 (49.8)	48 (35.8)	1.78 (1.14–2.76)	0.01
Overall cap inflammation <sup>a</sup>	29 (82.9)	17 (54.8)	3.98 (1.29–12.30)	0.01	191 (86.0)	69 (48.6)	6.52 (3.94–10.78)	<0.001

Values are number of plaques with percentages in parentheses. Odds ratios given for presence vs. absence of histology feature in ruptured vs. non-ruptured plaques.

<sup>a</sup> 102 plaques excluded from analysis as insufficient cap was visible for reliable assessment.

In conclusion, the nature and prevalence of unstable features in recently symptomatic carotid plaques in patients with diabetes is similar to those in non-diabetics. However, plaque macrophages and surface thrombus may persist for longer periods after ischaemic symptoms in patients with diabetes/IGT, which may contribute to the increased risk of recurrent stroke after a TIA or minor stroke that is associated with diabetes.

**Table 5.** Prevalence of histology features according to days since most recent symptoms in patients with diabetes or IGT (n = 79) and NGT (n = 447)

	Diabetes/IGT (n = 79)				NGT (n = 447)			
	days since last symptoms		OR (95% CI)	p	days since last symptoms		OR (95% CI)	p
	≤60 (n = 32)	>60 (n = 47)			≤60 (n = 158)	>60 (n = 289)		
<i>Structural features</i>								
Prob/definite rupture	18 (56.3)	25 (53.2)	0.88 (0.36–2.18)	0.61	98 (62.8)	165 (58.1)	0.84 (0.56–1.25)	0.08
Large lipid core	22 (68.8)	26 (55.3)	0.56 (0.22–1.45)	0.82	103 (65.6)	169 (58.5)	0.75 (0.50–1.13)	0.08
Predominantly fibrous	9 (28.1)	16 (34.0)	1.32 (0.50–3.51)	0.39	41 (26.1)	105 (36.3)	1.58 (1.03–2.42)	0.01
Surface thrombus	11 (34.4)	17 (36.2)	1.08 (0.42–2.77)	0.85	61 (39.4)	81 (28.1)	0.61 (0.40–0.92)	0.02
Intraplaque haemorrhage	23 (71.9)	30 (63.8)	0.69 (0.26–1.83)	0.96	110 (70.1)	176 (60.9)	0.66 (0.44–0.99)	0.06
Marked vascularity	14 (45.2)	18 (38.3)	0.75 (0.30–1.89)	0.99	45 (28.8)	100 (34.6)	1.32 (0.86–2.01)	0.51
Marked calcification	17 (53.1)	25 (53.2)	1.00 (0.41–2.61)	0.66	60 (38.2)	151 (52.2)	1.79 (1.20–2.65)	<0.001
Many foam cells	12 (37.5)	18 (38.3)	1.03 (0.41–2.61)	0.89	62 (39.7)	125 (43.3)	1.14 (0.77–1.69)	0.07
Thin fibrous cap	11 (42.3)	17 (45.9)	1.16 (0.42–3.19)	0.11	65 (51.2)	116 (49.8)	0.96 (0.62–1.48)	0.57
<i>Marked inflammation</i>								
Plaque macrophages	20 (62.5)	31 (66.0)	1.16 (0.46–2.96)	0.76	106 (68.8)	181 (63.5)	0.78 (0.51–1.19)	<0.001
Plaque lymphocytes	20 (62.5)	31 (66.0)	1.16 (0.46–2.96)	0.82	74 (50.0)	157 (56.9)	1.30 (0.87–1.94)	0.87
Overall plaque inflammation	22 (68.8)	31 (68.9)	1.00 (0.38–2.68)	0.46	106 (68.8)	186 (65.0)	0.83 (0.55–1.27)	0.03
Cap macrophages <sup>a</sup>	21 (72.4)	25 (67.6)	0.79 (0.27–2.31)	0.85	93 (72.7)	169 (72.5)	0.98 (0.61–1.59)	0.72
Cap lymphocytes <sup>a</sup>	14 (48.3)	18 (48.6)	1.02 (0.38–2.69)	0.73	56 (44.1)	99 (44.6)	1.00 (0.65–1.55)	0.50
Overall cap inflammation <sup>a</sup>	21 (72.4)	25 (67.6)	0.79 (0.27–2.31)	0.26	97 (74.0)	163 (69.7)	0.80 (0.49–1.29)	0.16
<i>Composite assessments</i>								
AHA 6	17 (53.1)	26 (55.3)	1.09 (0.44–2.69)	0.37	87 (56.1)	134 (46.4)	0.69 (0.46–1.01)	0.02
'Unstable plaque'	17 (53.1)	29 (63.0)	1.51 (0.60–3.77)	0.11	110 (72.8)	174 (60.8)	0.57 (0.35–0.88)	0.009

Values are number of plaques with percentages in parentheses. Unadjusted odds ratios given for presence of feature in patients operated >60 days vs. <60 days after last symptoms. AHA 6 = American Heart Association grade 6. p value (linear trend) with time as a continuous variable in blocks of 30 days (0–30 days, 31–60 days, etc.).

<sup>a</sup> 102 plaques excluded from analysis as insufficient cap was visible for reliable assessment.

Da: [Le traiettorie a lungo termine del BMI predicono la rigidità carotidea e il volume della placca negli anziani con diabete di tipo 2: uno studio di coorte](#)

Chen Botvin Moshe<sup>1\*</sup>,  
Salo Haratz<sup>2</sup>,  
Ramit Ravona-Springer<sup>3</sup>,  
Anthony Heymann<sup>4</sup>,  
Lin Hung-Mo<sup>5</sup>,  
Michal Schnaider Beer<sup>6,7</sup>  
and David Tanne

\*Correspondence: [chen.botvin@gmail.com](mailto:chen.botvin@gmail.com)

<sup>1</sup>The Joseph Sagol Neuroscience Center, Sheba Medical Center, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Harimon 9, POB 365, 4295400 Nordia, Israel

Fig. 1

Da: [Le traiettorie a lungo termine del BMI predicono la rigidità carotidea e il volume della placca negli anziani con diabete di tipo 2: uno studio di coorte](#)

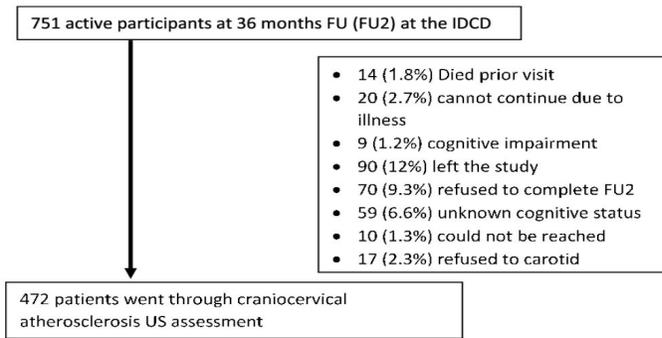


Diagramma di flusso dei pazienti nella coorte dell'arteria carotide IDCD

## Discussione

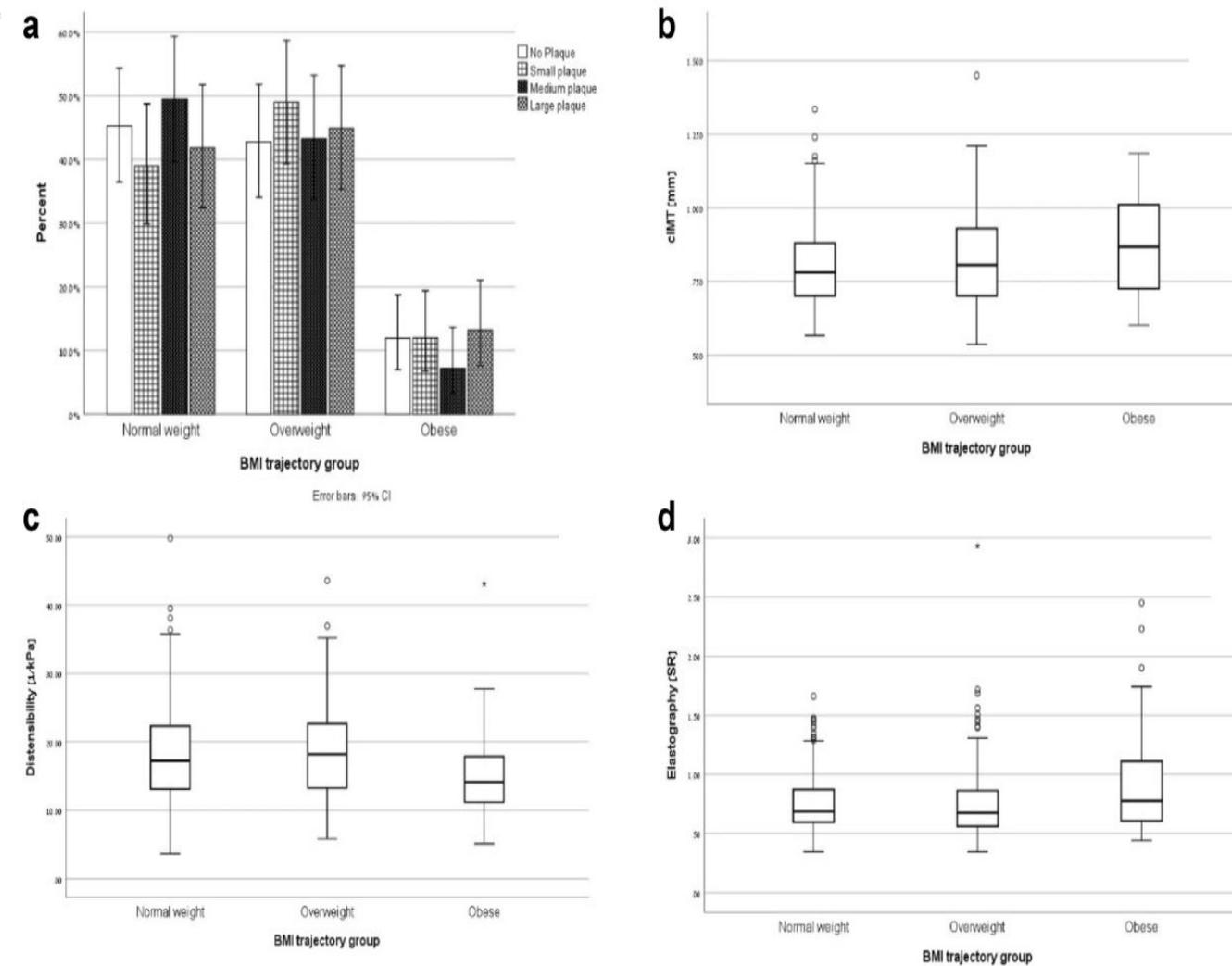
In questo studio abbiamo scoperto che tra i pazienti anziani cognitivamente normali con diabete di tipo 2, le misurazioni longitudinali dell'adiposità sono associate a indici di rigidità carotidea e volume della placca aterosclerotica. L'adeguamento dei modelli per diverse variabili cardiovascolari e sociodemografiche rilevanti non ha attenuato queste associazioni.

Questo studio fornisce nuove prove a diversi livelli. Lo studio si concentra su una popolazione diabetica anziana sulla quale vi sono scarse evidenze sulla relazione tra obesità e misure di rigidità carotidea e volume della placca aterosclerotica, nonostante la plausibilità biologica di questa associazione. Utilizzando un'ampia batteria, abbiamo scoperto che l'adiposità è associata in modo differenziale con gli indici carotidei, suggerendo che l'adiposità colpisce alcune caratteristiche carotidiche più di altre. Infine, abbiamo utilizzato dati a lungo termine di BMI che coprono circa 26 anni e presentati sia come media di tutte le misurazioni che traiettorie di BMI.

In questo studio abbiamo scoperto che il BMI è associato all'irrigidimento dell'arteria carotidea come indicato dalla distensibilità carotidea e dall'elastografia, oltre all'associazione con i parametri di aterosclerosi carotidea come indicato dal cIMT e dal volume della placca carotidea. È noto che le arterie si irrigidiscono nell'invecchiamento sano e con aterosclerosi, diabete, ipertensione e obesità [ 20 ]. L'irrigidimento delle arterie carotidi è associato a un rischio più elevato di ictus [ 21 ] ed è predittivo del volume di iperintensità della sostanza

bianca e del volume totale del cervello [ 22 ]. È stato suggerito che l'irrigidimento dell'arteria carotide aumenta la forza meccanica sulla placca esistente e di conseguenza aumenta il rischio di rottura delle placche esistenti [ 23 ].

Inoltre, l'obesità è risultata essere il fattore di rischio più influente per la placca carotidea instabile tra gli uomini sotto i 70 anni [ 34 ]



Distribuzione delle misurazioni dell'aterosclerosi carotidea tra i 3 gruppi di traiettoria: **a** prevalenza del volume della placca, **b** cIMT, **c** distensibilità e **d** elastografia

## Conclusione

I nostri risultati suggeriscono che le traiettorie medie di BMI e BMI dell'obesità sono associate all'aterosclerosi subclinica e alla compromissione della salute vascolare tra i pazienti anziani con diabete di tipo 2 non demente. Ulteriori studi dovrebbero valutare l'effetto della riduzione del peso sull'aterosclerosi carotidea subclinica e se le associazioni del BMI con le complicanze macrovascolari del diabete come l'ictus siano mediate dall'aterosclerosi carotidea.

I livelli plasmatici di **trigliceridi** sono fortemente associati a elevati livelli di **glicemia** a causa delle interazioni tra grasso, muscolo, fegato e funzione delle cellule beta pancreatiche. Su questi parametri si basa l'**indice trigliceridi-glicemico**, un indicatore molto sensibile e specifico per la **sindrome metabolica**. Si calcola facendo prima il logaritmo del prodotto tra **trigliceridi** e **glicemia** e poi dividendo per due. **Il valore finale**, sia negli uomini che nelle donne, **dovrebbe rimanere inferiore 4.5**, per essere considerato nella norma

## A High Triglyceride-Glucose Index Value Is Associated With an Increased Risk of Carotid Plaque Burden in Subjects With Prediabetes and New-Onset Type 2 Diabetes: A Real-World Study

### OPEN ACCESS

#### Edited by:

Rudolph Schuster,  
Anglia Ruskin University,  
United Kingdom

#### Reviewed by:

Aina Yu Babenko,  
Almazov National Medical Research  
Centre, Russia  
Elena Succuro,  
University of Magna Graecia, Italy  
Gerardo Haza,  
University of North Carolina at Chapel  
Hill, United States

#### \*Correspondence:

Tian-an Jiang  
tiansanj@zjhu.edu.cn  
Xia-tian Liu  
lxt2015@126.com

#### Specialty section:

This article was submitted to  
Cardiovascular Epidemiology and  
Prevention,  
a section of the journal  
Frontiers in Cardiovascular Medicine

Received: 09 December 2021

Accepted: 03 February 2022

Published: 03 March 2022

#### Citation:

Jiang Z-z, Zhu J-b, Shen H-l,  
Zhao S-s, Tang Y-y, Tang S-q, Liu X-t  
and Jiang T-a (2022) A High  
Triglyceride-Glucose Index Value Is  
Associated With an Increased Risk of  
Carotid Plaque Burden in Subjects  
With Prediabetes and New-Onset  
Type 2 Diabetes: A Real-World Study.  
Front. Cardiovasc. Med. 9:832491.  
doi: 10.3389/fcvm.2022.832491

Zhen-zhen Jiang<sup>1,2</sup>, Jian-bo Zhu<sup>2</sup>, Hua-liang Shen<sup>2</sup>, Shan-shan Zhao<sup>2</sup>, Yun-yi Tang<sup>2</sup>,  
Shao-qi Tang<sup>2</sup>, Xia-tian Liu<sup>2\*</sup> and Tian-an Jiang<sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Ultrasound Medicine, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China; <sup>2</sup>Department of Ultrasound, Shaoying People's Hospital (Shaoying Hospital, Zhejiang University School of Medicine), Shaoying, China; <sup>3</sup>Key Laboratory of Pulsed Power Translational Medicine of Zhejiang Province, Hangzhou, China; <sup>4</sup>Zhejiang University Cancer Center, Zhejiang, China

**Background:** The triglyceride-glucose (TyG) index has been proposed as a convincing indicator of insulin resistance and has been found to be associated with atherosclerosis among diabetic patients. However, the relationship between the TyG index and atherosclerosis in subjects with prediabetes and new-onset type 2 diabetes (T2D) remains uncertain. The purpose of this study was to assess the degree of carotid plaque burden in patients with prediabetes and new-onset T2D and to investigate the association between the TyG index and the degree of carotid plaque burden in this population.

**Methods:** This was a cross-sectional observational study that included 716 subjects aged 40–70 years old with prediabetes or new-onset T2D. Demographic, anthropometric, and laboratory measurements were collected. Participants underwent carotid arteriosclerosis evaluation by ultrasonography, and the degree of atherosclerosis was evaluated according to the carotid plaque burden. The TyG index was calculated.

**Results:** The population was stratified into high or low TyG index groups according to the median TyG index value. Higher values were associated with a higher BMI and waist circumference as well as higher total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, plasma glucose, glycated hemoglobin, fasting C-peptide, and C-reactive protein levels ( $P < 0.001$ ). The high TyG index group had a higher atherosclerotic plaque burden than the low TyG index group ( $P < 0.001$ ). Multiclassification logistic regression analysis showed that the TyG index was positively associated with a high plaque burden [odds ratio (OR): 16.706, 95% confidence interval (CI): 3.988–69.978,  $P = 0.000$ ], while no association was found between the TyG index and a low/moderate plaque burden. This association remained consistent in the subgroup analysis. In multiple

TABLE 1 | Baseline characteristics of the subjects stratified according to TyG index.

	Overall (n = 716)	High TyG index group (n = 358)	Low TyG index group (n = 358)	P-value
Age (years)	55 (49–61)	54 (48–60)	56 (50–62)	0.002*
Men (n, %)	469 (65.50)	245 (68.44)	224 (62.57)	0.099
New-onset T2D (n, %)	559 (78.07)	335 (93.58)	224 (62.57)	<0.001*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.70 (22.40–26.90)	25.30 (22.95–27.40)	24.29 (22.05–26.43)	<0.001*
Waist circumference (cm)	88.00 (82.00–94.00)	90.00 (84.00–95.88)	85.00 (80.00–92.75)	<0.001*
SBP (mmHg)	131.00 (119.25–144.00)	130.00 (119.00–143.00)	132.00 (119.75–145.00)	0.655
DBP (mmHg)	83.00 (75.00–90.00)	84.50 (77.00–90.00)	81.00 (74.00–89.00)	0.003*
Hypertension (n, %)	336 (46.93)	162 (45.25)	174 (48.60)	0.369
Current smoking (n, %)	309 (43.16)	163 (45.53)	146 (40.78)	0.200
Alcohol consumption (n, %)	267 (37.29)	134 (37.43)	133 (37.15)	0.938
Total cholesterol (mmol/L)	4.72 (4.01–5.52)	5.21 (4.38–6.10)	4.31 (3.69–4.93)	<0.001*
Triglyceride (mmol/L)	1.51 (1.12–2.25)	2.20 (1.68–2.97)	1.14 (0.94–1.44)	<0.001*
HDL cholesterol (mmol/L)	1.08 (0.92–1.30)	1.05 (0.91–1.24)	1.13 (0.97–1.34)	0.001*
LDL cholesterol (mmol/L)	3.06 (2.47–3.69)	3.44 (2.74–4.01)	2.78 (2.28–3.25)	<0.001*
Hs-CRP (mg/L)	1.56 (0.76–3.31)	1.88 (1.02–3.47)	1.26 (0.55–3.21)	<0.001*
Fasting blood glucose (mmol/L)	10.20 (7.34–13.22)	12.09 (9.60–14.52)	8.12 (6.21–10.66)	<0.001*
TyG index	7.84 (7.39–8.28)	8.28 (8.05–8.62)	7.39 (7.11–7.61)	<0.001*
Fasting C-peptide (pmol/L)	489.31 (345.41–646.16)	512.00 (369.10–666.41)	470.00 (333.52–617.87)	0.047*
Fasting insulin (pmol/L)	35.01 (24.40–52.40)	36.41 (24.99–53.30)	34.00 (23.93–51.02)	0.159
HbA1c (%)	10.30 (8.20–12.10)	10.80 (9.30–12.50)	9.50 (7.05–11.70)	<0.001*

Data are presented as number (%) or median ( $P_{25}$ – $P_{75}$ ). TyG, triglyceride-glucose; T2D, type 2 diabetes; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; HbA1c, hemoglobin. \*indicates data with statistical significance ( $P \leq 0.05$ ).

Nella nostra analisi dei sottogruppi, abbiamo scoperto che **la relazione positiva tra l'indice TyG e l'elevato carico di placca era coerente in tutte le variabili dei sottogruppi e sembrava essere più evidente negli individui anziani, donne, magri o ipertesi. Età, sesso, indice di massa corporea e pressione sanguigna sono ben noti fattori di rischio tradizionali che influenzano l'arteriosclerosi. È interessante notare che nel nostro sottogruppo stratificato BMI, i soggetti non obesi hanno mostrato un rischio più elevato di carico di placca correlato a TyG rispetto ai soggetti obesi.**

**In conclusione, un alto valore dell'indice TyG è stato positivamente associato a un elevato carico di placca carotidea nei soggetti con prediabete e T2D di nuova insorgenza. I medici dovrebbero prestare molta attenzione all'indice TyG in queste popolazioni, in quanto potrebbe aiutare tali pazienti a ricevere il massimo beneficio da**

# Increased vascularization of shoulder regions of carotid atherosclerotic plaques from patients with diabetes

Fredrik J. Olson, PhD,<sup>a</sup> Sofia Strömberg, MD,<sup>a,b</sup> Ola Hjelmgren, MD,<sup>a,c</sup> Josefin Kjell Dahl, BS,<sup>a</sup> Björn Fagerberg, MD, PhD,<sup>a</sup> and Göran M. L. Bergström, MD, PhD,<sup>a,c</sup> *Gothenburg, Sweden*

**Objective:** Increased vascularization is considered an important contributing factor for plaque vulnerability. Microvascular proliferative disease in patients with diabetes results in renal damage and visual loss. We assessed the hypothesis that vascularization in carotid atherosclerotic tissue is increased in diabetic patients, especially in the critical shoulder regions of the plaque.

**Methods:** Carotid endarterectomy specimens, clinical data, and blood samples were collected from patients with symptomatic carotid artery stenosis (median 85 days after clinical event) and pharmacologic treatment for diabetes (n = 26) or no diabetes (n = 85). Plaques were fixed in formalin and transverse tissue sections prepared. Histopathology and immunohistochemistry were performed for detection of endothelial cells (anti-CD34), macrophages (anti-CD68), vascular endothelial growth factor (VEGF), and its receptor (VEGFR-2). Neovascularization was assessed as CD34<sup>+</sup> neovessel density in the entire section area and by the presence or absence of CD34<sup>+</sup> vessels in the shoulder and cap regions of the plaques.

**Results:** The patient groups did not differ significantly in neovascularization in the entire transverse sections (2.0 vs 2.1 vessels/mm<sup>2</sup>; P = .61) or in the fibrous cap (52% of the patients in both groups; P = .95). Neovascularization of the plaque shoulder regions was observed in 52% of the diabetic patients and in 26% of the nondiabetic patients (P = .028). VEGF-stained areas were similar in the two patient groups (0.4% and 0.2% of shoulder area; P = .61). Patients with diabetes had more VEGFR-2 (1.0% vs 0.2% of shoulder area; P < .016) and less CD68 staining (0.4% vs 3.6% of shoulder area; P < .008). Time from clinical event to surgery was positively associated with neovascularization of the plaque shoulder regions (≤90 days, 18% of patients; >90 days, 50% of patients; P = .002), independently of diabetes status.

**Conclusions:** Diabetes was associated with increased vascularization of the shoulder regions in patients with symptomatic carotid atherosclerotic plaques. This was accompanied by increased expression of VEGFR-2. The increased vascularization of the plaque shoulder regions may help explain why patients with diabetes are at increased risk of atherosclerotic complications. (J Vasc Surg 2011;54:1324-31.)

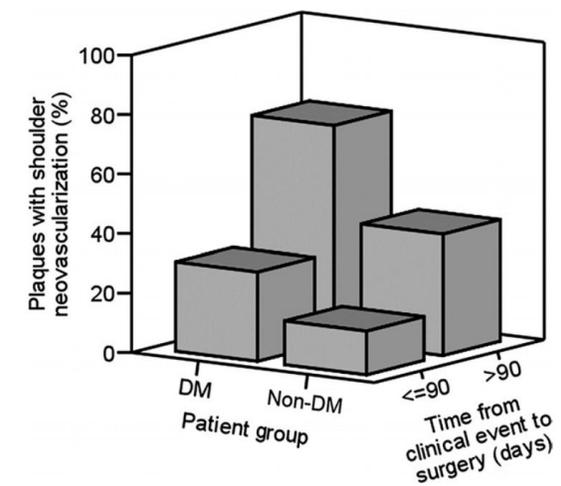


Fig 4. The proportion of patients with plaque shoulder neovascularization in patients with (DM) and without (non-DM) is shown in relation to diabetes mellitus and time from the clinical event to surgery.

# Carotid Plaque Morphology Is Significantly Associated With Sex, Age, and History of Neurological Symptoms

Carina Wendorff, MD\*; Heiko Wendorff, MD\*; Jaroslav Pelisek, PhD; Pavlos Tsantilas, MD; Alexander Zimmermann, MD; Alma Zerneck, MD; Andreas Kuehnl, MD, MPH\*; Hans-Henning Eckstein, MD, PhD\*

**Background and Purpose**—The purpose of this study was to analyze the association between morphological characteristics of human carotid plaques and patient’s sex, age, and history of neurological symptoms.

**Methods**—The study included 763 atherosclerotic plaques from patients treated surgically for carotid stenosis between 2004 and 2013. Histological analyses of carotid plaques were performed to assess the type of plaque (American Heart Association classification), the stability of the plaque, the extent of calcification, inflammation, and neovascularization, as well as the deposition of collagen and elastin. According to the scale of outcome measurement, logistic regression, ordinal regression, and multinomial regression analyses were applied. All results were adjusted for common risk factors of atherosclerosis.

**Results**—Male sex was associated with more cellularity (odds ratio [OR], 1.56;  $P=0.003$ ), more inflammatory infiltrates (OR, 1.75;  $P<0.001$ ), and more neovascularization (OR, 1.47;  $P=0.010$ ), but less calcification (OR, 0.78;  $P=0.090$ ). Symptomatic patients were more likely to have a lower amount of elastin (OR, 0.71;  $P=0.057$ ). Higher age was associated with increased calcification (OR, 1.23;  $P=0.009$ ). Unstable plaques were found more frequently in symptomatic patients (OR, 1.60; 95% confidence interval, 1.14–2.25;  $P=0.007$ ). A multinomial regression model revealed that age, sex, and history of neurological symptoms were significantly associated with specific plaque types ( $P=0.009$ ,  $P<0.001$ , and  $P=0.017$ , respectively).

**Conclusions**—Plaque morphology differed between men and women and varied with age. Certain types of plaques (VI and VI/VII) as well as unstable plaques were significantly associated with a history of neurological symptoms. Thus, individual approaches (eg, in detection of plaque hemorrhage or thin fibrous caps) especially based on sex and age should be considered to identify patients at increased risk of stroke. (*Stroke*. 2015;46:3213-3219. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010558.)

**Table 1. Clinical Characteristics of Patients**

Raw Numbers (Proportion)	Total, n=763 (100)	Men, n=540 (71)		Women, n=223 (29)	
		Symptomatic, n=203 (38)	Asymptomatic, n=337 (62)	Symptomatic, n=95 (43)	Asymptomatic, n=128 (57)
Age (mean±SD)	70.0±8.7	69.7±9.3	69.4±8.1	74.4±8.9	69.1±8.2
Clinical presentation and medical history					
Arterial hypertension*	656/763 (86)	175/203 (86)	291/337 (86)	82/95 (86)	108/128 (84)
Diabetes mellitus*	202/762 (27)	58/202 (29)	86/337 (26)	21/95 (22)	37/128 (29)
Hyperlipidemia*	514/763 (67)	129/203 (64)	237/337 (70)	59/95 (62)	89/128 (70)
Smoking†	370/762 (49)	88/202 (44)	197/337 (58)	22/95 (23)	63/128 (49)
History of CHD‡	83/763 (11)	27/203 (13)	43/337 (13)	5/95 (5)	8/128 (6)
History of PAOD‡	40/763 (5)	8/203 (4)	25/337 (7)	1/95 (1)	6/128 (5)
Current medication					
Antiplatelet drugs	651/763 (85)	170/203 (84)	289/337 (86)	79/95 (83)	113/128 (88)
Statins	524/763 (69)	134/203 (66)	226/337 (67)	66/95 (69)	98/128 (77)
β-blockers	275/763 (36)	63/203 (31)	131/337 (39)	36/95 (38)	45/128 (35)
ACE inhibitors	211/763 (28)	58/203 (29)	100/337 (30)	23/95 (24)	30/128 (23)

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; CHD, coronary heart disease; and PAOD, peripheral arterial occlusive disease.

\*According to diagnosis guidelines valid in the year of operation.

†Current and former smokers.

‡As specified in medical records or stated by the patient.

**Summary/Conclusions** In summary, the results of this study emphasize the assumption that plaque morphology differs significantly between men and women and changes with age. Certain subtypes of lesions (type VI and VI/VII, predominately plaque hemorrhage with or without calcification) and plaques with thin fibrous caps were significantly associated with a history of neurological symptoms in our patient cohort. Because of the applied statistical methods, all stated effects could be considered independent from each other and adjusted for the analyzed risk factors. From a histopathologic point of view, this study emphasizes the assumption that atherosclerotic plaque composition and consequently the potential risk for stroke should be differentially considered in male and female patients, as well as in elderly patients in comparison with younger affected individuals. Read in conjunction with other reports,27,29–31 this study reinforces the view that early detection of specific plaque types (first of all type VI lesions, including intraplaque hemorrhage) or plaques with thin fibrous caps might be a promising approach to identify patients who are potentially at risk for stroke.

Article

# Ultrasound Tissue Characterization of Carotid Plaques Differs Between Patients with Type 1 Diabetes and Subjects without Diabetes

Esmeralda Castelblanco <sup>1,2</sup>, Àngels Betriu <sup>3</sup>, Marta Hernández <sup>3,4</sup>,  
Minerva Granado-Casas <sup>1,3</sup>, Emilio Ortega <sup>5</sup>, Berta Soldevila <sup>1,2,6</sup>, Anna Ramírez-Morros <sup>1</sup>,  
Josep Franch-Nadal <sup>2,7</sup>, Manel Puig-Domingo <sup>1</sup>, Elvira Fernández <sup>3</sup>, Angelo Avogaro <sup>8</sup>,  
Núria Alonso <sup>1,2,3,6,\*</sup> and Dídac Mauricio <sup>2,3,9,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Endocrinology and Nutrition, University Hospital and Health Science Research Institute Germans Trias i Pujol, 08916 Badalona, Spain; esmeraldacas@gmail.com (E.C.); mgranado@igtp.cat (M.G.-C.); bsolde@hotmail.com (B.S.); aramirez@igtp.cat (A.R.-M.); mpuigd@gmail.com (M.P.-D.)

<sup>2</sup> Center for Biomedical Research on Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, 08907 Barcelona, Spain; josep.franch@gmail.com

<sup>3</sup> Biomedical Research Institute of Lleida, 25198 Lleida, Spain; angels.betriu.bars@gmail.com (A.B.); martafernandez@gmail.com (M.H.); efernandez@irbllleida.cat (E.F.)

<sup>4</sup> Department of Endocrinology and Nutrition, University Hospital Arnau de Vilanova, 25198 Lleida, Spain

<sup>5</sup> Department of Endocrinology and Nutrition, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Suñer, CIBEROBN, Hospital Clinic, 08036 Barcelona, Spain; eortega1@clinic.cat

<sup>6</sup> Department of Medicine, Barcelona Autonomous University (UAB), 08916 Barcelona, Spain

<sup>7</sup> Primary Health Care Center Raval Sud, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, 08001 Barcelona, Spain

<sup>8</sup> Department of Medicine, University of Padova, 35128 Padova, Italy; angelo.avogaro@unipd.it

<sup>9</sup> Department of Endocrinology and Nutrition, University Hospital de la Santa Creu i Sant Pau & Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), 08041 Barcelona, Spain

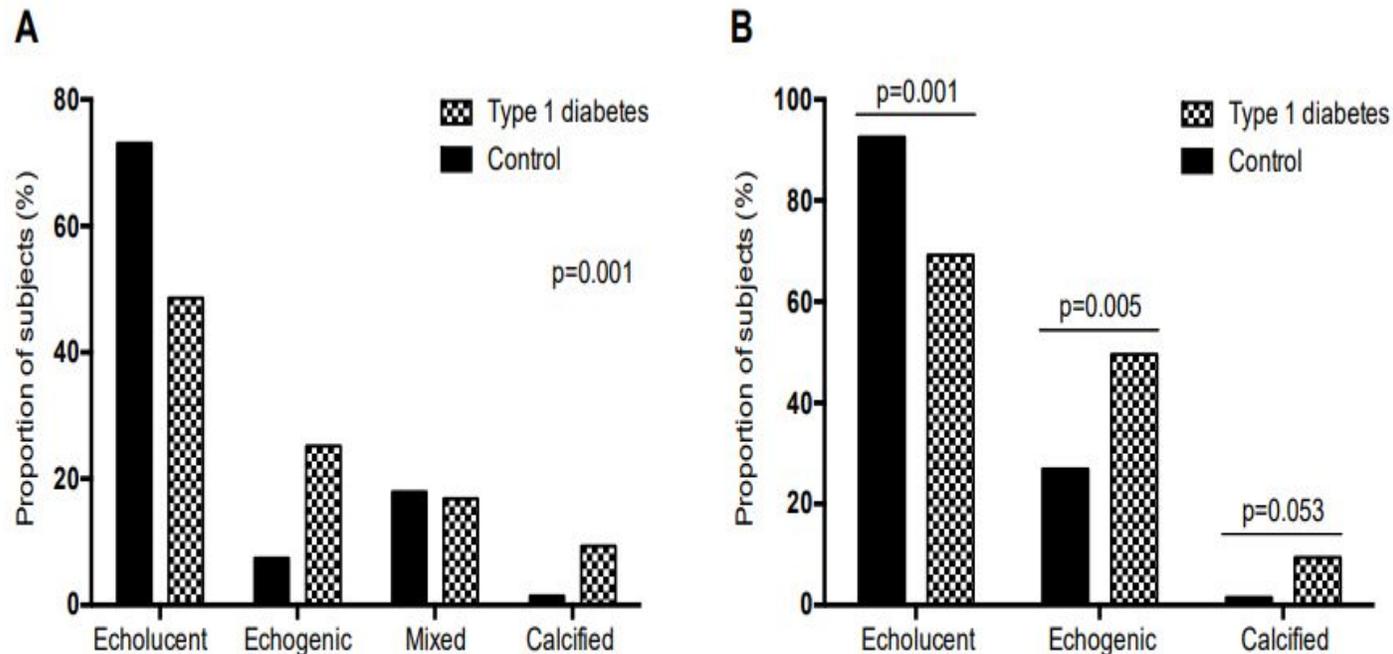
\* Correspondence: didacmauricio@gmail.com (D.M.); nalonso32416@yahoo.es (N.A.);

Tel.: +34-935565661 (D.M.); +34-934-978-860 (N.A.)

Received: 15 March 2019; Accepted: 22 March 2019; Published: 28 March 2019



**Abstract:** The aim of the study was to investigate ultrasound tissue characterization of carotid plaques in subjects with and without diabetes type 1 (T1D). B-mode carotid ultrasound was performed to assess the presence and type of plaque in a group of 340 subjects with and 304 without T1D, all of them without cardiovascular disease. One hundred and seven patients with T1D (49.5% women; age  $54 \pm 9.8$  years) and 67 control subjects without diabetes who had at least one carotid plaque were included in the study. The proportion of subjects who had only echolucent plaques was reduced in the group of patients with T1D (48.6% vs. 73.1%). In contrast, the proportion with only echogenic (25.2% vs. 7.5%) and calcified plaques (9.4% vs. 1.5%) was increased compared with subjects without diabetes. Moreover, having at least one echogenic plaque was more frequent in T1D patients compared with subjects without diabetes (49.5% vs. 26.9%  $p = 0.005$ ). In addition to diabetes (OR 2.28;  $p = 0.026$ ), age (OR 1.06,  $p = 0.002$ ) was the other variable associated with echogenic plaque existence in multiple regression analysis. Patients with T1D exhibit a differential pattern of carotid plaque type compared with subjects without diabetes, with an increased frequency of echogenic and extensively calcified plaques.



**Figure 1.** Atherosclerotic plaque type. (A) Proportion of patients with different types of atherosclerotic plaques (only echolucent, only echogenic, mixed of echolucent and echogenic plaques, and calcified with or without another plaque type). (B) Proportion of patients with different types of atherosclerotic plaques (at least one echolucent plaque, at least one echogenic plaque, and at least one calcified plaque).

## Conclusioni

In sintesi, il nostro studio dimostra che in assenza di una precedente malattia CV, le caratteristiche ecografiche della placca carotidea non stenotica differiscono tra pazienti con diabete di tipo 1 e soggetti senza diabete. **La proporzione di placche ecogeniche, che comprendono tessuto calcificato, è aumentata nei pazienti con diabete di tipo 1 e non esistono differenze nella proporzione di soggetti con placche ecogeniche tra i sessi.** Questo risultato è coerente con l'idea che il diabete sia associato alla calcificazione vascolare e alla perdita delle differenze di genere nella calcificazione. Se l'aumento della proporzione di placche con questo modello ecografico osservato nei pazienti con diabete di tipo 1 si tradurrà in un aumento del rischio di futuri eventi cardiovascolari sarà determinato nel follow-up prospettico di questa coorte di pazienti.

## Metodi

Un indice di irregolarità superficiale della placca (SII) è stato misurato in 47 placche dell'arteria carotide (32 soggetti, intervallo di stenosi 10% -95%, 49% sintomatico) utilizzando sequenze di immagini ecografiche che coprono diversi cicli cardiaci. Sono state valutate le differenze nella distribuzione della SII nelle placche con sintomi emisferici omolaterali rispetto a quelle senza sintomi e la correlazione tra il SII delle placche e i gradi di stenosi delle arterie corrispondenti. Le prestazioni diagnostiche della placca SII sono state valutate da sole e in combinazione con il grado di stenosi.

## Risultati

Ventiquattro delle 47 placche indagate sono risultate prive di sintomi, mentre le restanti 23 sono risultate sintomatiche a seguito della valutazione di un medico specialista esperto di ictus. L'età media dei pazienti sintomatici era di 75,3 anni rispetto ai 77,8 anni per gli asintomatici ( $p > 0,05$ , test di Mann-Whitney). Nessuna delle caratteristiche del paziente sesso (20 maschi), fumo di tabacco attuale o passato (63%), ipertensione (63%), ipercolesterolemia (53%), **diabete mellito (53%)**, cardiopatia ischemica (38%), storia familiare di ictus (34%), precedente TIA/ictus (44%), consumo di alcol (28%) e malattia vascolare periferica (13%) ha avuto una relazione statisticamente significativa con la presenza di sintomi ( $p > 0,05$  per tutti,  $\chi$  di Pearson<sup>2</sup>).

## Conclusioni

**Il nostro studio ha dimostrato che una valutazione obiettiva delle irregolarità superficiali della placca utilizzando un nuovo indice di irregolarità superficiale può essere correlata alla presenza di sintomi cerebrovascolari emisferici omolaterali.** Abbiamo riscontrato un aumento delle prestazioni diagnostiche con l'uso della placca SII rispetto a quello fornito dal solo grado di stenosi. La placca SII può quindi essere uno strumento prezioso per migliorare la valutazione del rischio, aiutando a identificare le placche vulnerabili nei pazienti con malattia dell'arteria carotide. Il potenziale valore clinico di questo parametro deve essere esplorato negli studi di follow-up.

## RESEARCH

## Open Access

# Quantitative assessment of carotid plaque surface irregularities and correlation to cerebrovascular symptoms

Baris Kanber<sup>1</sup>, Timothy C Hartshorne<sup>1,2</sup>, Mark A Horsfield<sup>1</sup>, A Ross Naylor<sup>1,2</sup>, Thompson G Robinson<sup>1,3</sup> and Kumar V Ramnarine<sup>4\*</sup>

## Figura 4

Da: [Valutazione quantitativa delle irregolarità della superficie della placca carotidea e correlazione con i sintomi cerebrovascolari](#)

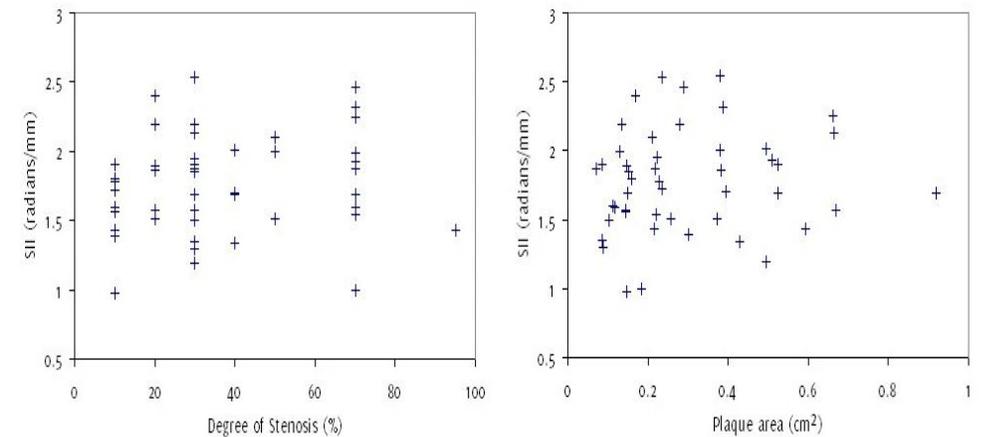


Grafico a dispersione dell'indice di irregolarità della superficie della placca rispetto al grado di stenosi dell'arteria corrispondente (a sinistra) e dell'area della placca (a destra), illustrando una mancanza di associazione tra questi parametri.

**Table 4**  
 Correlation between risk factors, plaque inflammation and size of lipidic-necrotic core.

Risk factors	Plaque inflammation (CD68 and CD3 positive cells × mm <sup>2</sup> ) (mean ± SE)	Multivariate analysis, p	Lipidic-necrotic core (% of cross-sectional area)	Multivariate analysis, p
Sex				
Male	36.3 ± 1.6	<b>0.03</b>	56.2 ± 1.4	<b>0.006</b>
Female	28.2 ± 2.4		49.2 ± 2.4	
Hypertension				
Yes	38.3 ± 1.6	<b>0.001</b>	54.8 ± 1.4	0.36
No	25.0 ± 2.9		52.9 ± 2.5	
Diabetes				
Yes	34.5 ± 2.9	0.69	53.3 ± 2.3	0.50
No	33.4 ± 1.6		54.6 ± 1.4	
Cigarette smoking				
Yes	34.7 ± 1.8	0.45	54.0 ± 1.4	0.22
No	33.4 ± 2.1		54.8 ± 2.4	
Hypercholesterolemia				
Yes	35.8 ± 1.7	<b>0.05</b>	55.1 ± 1.4	0.17
No	31.2 ± 2.4		52.4 ± 2.3	
Low HDL-C				
Yes	40.8 ± 2.0	<b>0.001</b>	54.8 ± 1.8	0.43
No	29.6 ± 1.8		53.9 ± 1.7	
Ratio total cholesterol/HDL-C				
>5	39.8 ± 2.4	<b>0.002<sup>a</sup></b>	56.3 ± 2.2	0.12 <sup>a</sup>
≤5	32.4 ± 1.6		53.6 ± 1.5	
Hypertriglyceridemia				
Yes	35.2 ± 1.9	0.72	53.3 ± 1.6	0.34
No	33.1 ± 2.0		55.3 ± 1.9	
Abdominal obesity				
Yes	41.6 ± 3.0	0.19	56.2 ± 2.7	0.51
No	32.9 ± 1.5		53.9 ± 1.4	

<sup>a</sup> This analysis excludes serum cholesterol and HDL-C.

**Methods: Incidence of thrombotic, vulnerable and stable plaques together with the degree of plaque inflammatory infiltration was evaluated in 457 carotid atherosclerotic lesions.** Clinical records were reviewed in all cases for risk factors profile.

**Table 5**  
 Association of risk factors with unstable plaques (thrombotic and vulnerable) in asymptomatic patients.

Risk factors	Type of plaques		Univariate analysis, p	Multivariate analysis, p	Multivariate odds ratio (95% C.I.)
	Unstable <sup>a</sup> (98 patients)	Stable <sup>a</sup> (122 patients)			
Age—mean (SD), years	69.9 (6.7)	69.7 (6.7)	0.79	0.51	0.99 (0.94–1.03)
Sex—N (%)					
Male	68 (69.4)	81 (66.4)			
Female	30 (30.6)	41 (33.6)	0.64	<b>0.48</b>	1.25 (0.67–2.34)
Hypertension—N (%)	73 (74.5)	65 (53.3)	0.001	<b>0.009</b>	2.29 (1.23–4.29)
Diabetes—N (%)	17 (17.3)	28 (23.0)	0.31	0.58	0.49 (0.23–1.03)
Cigarette smoking—N (%)	50 (51.0)	71 (58.2)	0.29	0.10	0.61 (0.34–1.11)
Hypercholesterolemia—N (%)	61 (62.2)	62 (50.8)	0.09	0.45	1.27 (0.68–2.35)
Low HDL-C—N (%)	45 (45.9)	31 (25.4)	0.001	<b>0.01</b>	2.21 (1.18–4.14)
Ratio total cholesterol/HDL-C >5, N (%)	32 (32.7)	22 (18.0)	0.01	<b>0.03<sup>b</sup></b>	2.07 (1.06–4.06)
Hypertriglyceridemia—N (%)	44 (44.9)	50 (41.0)	0.56	0.97	1.01 (0.55–1.86)
Abdominal obesity—N (%)	12 (12.2)	8 (6.6)	0.14	0.39	1.57 (0.56–4.36)

<sup>a</sup> Unstable plaques comprise thrombotic and vulnerable plaques; stable plaques include fibrocalcific plaques and healed rupture.

<sup>b</sup> This analysis excludes serum cholesterol and HDL-C.

**Table 3**  
 Different association of risk factors with the various types of plaque.

Risk factors	Type of plaques			Multivariate analysis <sup>b</sup>		
	Thrombotic(181 patients)(I)	Vulnerable(72 patients)(II)	Stable <sup>a</sup> (204 patients)(III)	pI vs. II	pI vs. III	pII vs. III
Age—mean (SD), years	70.5 (7.3)	68.7 (7.2)	69.2 (6.8)	<b>0.04</b>	<b>0.04</b>	0.73
Sex—N (%)						
Male	137 (75.7)	50 (69.4)	138 (67.6)			
Female	44 (24.3)	22 (30.6)	66 (32.4)	0.27	<b>0.03</b>	0.73
Hypertension—N (%)	145 (80.1)	55 (76.4)	117 (57.4)	0.38	<b>0.002</b>	<b>0.04</b>
Diabetes—N (%)	44 (24.3)	19 (26.4)	44 (22.6)	0.39	0.75	0.62
Cigarette smoking—N (%)	102 (56.4)	43 (59.7)	123 (60.3)	0.36	0.08	0.64
Hypercholesterolemia—N (%)	123 (68.0)	41 (56.9)	108 (52.9)	0.09	<b>0.01</b>	0.87
Low HDL-C—N (%)	88 (48.6)	31 (43.1)	51 (25.0)	0.53	<b>0.02</b>	<b>0.04</b>
Ratio total cholesterol/HDL-C >5—N (%) <sup>c</sup>	58 (32.0)	22 (30.6)	32 (15.7)	0.78	<b>0.004</b>	<b>0.03</b>
Hypertriglyceridemia—N (%)	85 (47.0)	32 (44.4)	91 (44.6)	0.86	0.22	0.44
Abdominal obesity—N (%)	26 (14.4)	10 (13.9)	16 (7.8)	0.89	0.51	0.39

<sup>a</sup> Stable plaques include fibrocalcific plaques and healed rupture.

<sup>b</sup> Data were adjusted for clinical presentation (asymptomatic, TIA, stroke).

<sup>c</sup> This analysis excludes serum cholesterol and HDL-C.

A pathobiologic link between risk factors profile and morphological markers of carotid instability

Alessandro Mauriello<sup>a,\*</sup>, Giuseppe M. Sangiorgi<sup>b,1</sup>, Renu Virmani<sup>d</sup>, Santi Trimarchi<sup>h</sup>, David R. Holmes Jr.<sup>f</sup>, Frank D. Kolodgie<sup>d</sup>, David G. Piepgras<sup>g</sup>, Giulia Piperno<sup>a</sup>, Doriana Liotti<sup>a</sup>, Jagat Narula<sup>e</sup>, Paolo Righini<sup>i</sup>, Arnaldo Ippoliti<sup>c</sup>, Luigi G. Spagnoli<sup>a,j,\*</sup>

<sup>a</sup> Anatomic Pathology, University of Rome Tor Vergata, Roma, Italy

<sup>b</sup> Department of Cardiovascular Diseases, University of Rome Tor Vergata, Roma, Italy

<sup>c</sup> Division of Vascular Surgery, University of Rome Tor Vergata, Roma, Italy

<sup>d</sup> CV Path Institute, Inc, Gaithersburg, MD, USA

<sup>e</sup> University of California, Irvine, Division of Cardiology, CA, USA

<sup>f</sup> Department of Internal Medicine and Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, MN, USA

<sup>g</sup> Department of Neurologic Surgery, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, MN, USA

<sup>h</sup> Department of Vascular Surgery, Istituto Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milan, Italy

<sup>i</sup> Department of Vascular Surgery, Istituto Clinico Humanitas (IRCCS), Rozzano, Milan, Italy

<sup>j</sup> IRCCS San Raffaele Pisana, Roma, Italy

**Table 1**  
 Clinical characteristics of the 457 patients.

Age—mean (SD), years	69.7 (7.1)
Sex—no. (%)	
Male	325 (71.1)
Female	132 (28.9)
Symptoms—no. (%)	
Major stroke	118 (25.8)
TIA	119 (26.0)
Asymptomatics	220 (48.2)
Risk factors—no. (%)	
Hypertension	317 (69.4)
Diabetes	107 (23.4)
Cigarette smoking	268 (58.6)
Hypercholesterolemia	272 (59.5)
Hypertriglyceridemia	208 (45.5)
Low HDL-C	170 (37.2)
Abdominal obesity	52 (11.4)
Framingham Risk Score—no. (%)	
Low	136 (29.8)
Average	102 (22.3)
Moderate	103 (22.5)
High	116 (25.4)
History of vascular diseases—no. (%)	
Coronary artery diseases/CABG	66 (14.4)
Previous CABG surgery	27 (5.9)
Obstructive peripheral vascular disease	98 (21.4)
Angiographic stenosis—mean% (SD)	
Ipsilateral carotid	84.4 (9.6)
Major stroke	86.1 (9.9)
TIA	82.8 (10.6)
Asymptomatics	83.8 (8.9)
Contralateral carotid (not symptomatic)	59.5 (24.7)
Major stroke	60.5 (23.9)
TIA	62.2 (24.2)
Asymptomatics	57.4 (25.9)
Time prior to surgery—mean months (SD)	
Major stroke	4.3 (3.2)
TIA	3.2 (1.1)



No significative differences were observed for the presence of diabetes, smoking, and hypertriglyceridemia **between patients with thrombotic vs. stable plaques.**

RESEARCH

Open Access



# Comparison of carotid atherosclerotic plaque characteristics between symptomatic patients with transient ischemic attack and stroke using high-resolution magnetic resonance imaging

Mingming Lu<sup>1,2†</sup>, Lichen Zhang<sup>3†</sup>, Fei Yuan<sup>2</sup>, Peng Peng<sup>2</sup>, Hongtao Zhang<sup>3</sup>, Shitong Liu<sup>3</sup>, Yao He<sup>1\*†</sup>, Jianming Cai<sup>3\*†</sup> and Xihai Zhao<sup>4</sup>

Tabella 2 Confronto delle caratteristiche della placca carotidea tra pazienti con TIA e ictus

	Media ± SD o n (%)		p
	Pazienti con TIA (n = 142)		Pazienti colpiti da ictus (n = 128)
Morfologia della placca			
Area media del lume, mm <sup>2</sup>	39,1 ± 10,8	34,2 ± 10,8	0.263
Superficie media della parete, mm <sup>2</sup>	32,0 ± 7,7	35,1 ± 10,1	0.004
Spessore medio della parete, mm	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0.001
Stenosi, %	43,9 ± 9,4	46,5 ± 12,4	0.057
Volume della parete, mm <sup>3</sup>	991,3 ± 260,9	1051,1 ± 324,3	0.095
NWI massimo, %	62,2 ± 5,9	63,9 ± 6,0	0.023
Presenza di componenti della placca			
Calcificazione	94 (66.2)	90 (71.4)	0.514
Nucleo necrotico ricco di lipidi	126 (88.7)	119 (93.0)	0.294
Emorragia intraplaacca	28 (19.7)	35 (27.3)	0.152
% Volume dei componenti della placca			
Calcificazione, %	2,1% ± 2,9%	2,4% ± 3,1%	0.345
Nucleo necrotico ricco di lipidi, %	7,4% ± 7,9%	9,7% ± 8,2%	0.025
Emorragia intraplaacca, %	0,8% ± 2,7%	1,1% ± 2,8%	0.444

SD: deviazione standard, NWI: indice di parete normalizzato

Tabella 1 Caratteristiche cliniche dei pazienti con TIA e ictus

	Media ± SD o n (%)		p
	Pazienti con TIA (n = 142)		Pazienti colpiti da ictus (n = 128)
Sesso, maschio	95 (66.9)	96 (75)	0.180
Età, y	64,3 ± 10,4	66,1 ± 9,2	0.517
BMI kg/m <sup>2</sup>	23,9 ± 2,9	24,5 ± 3,3	0.083
Iperensione	109 (76.8)	106 (82.8)	0.230
Iperlipidemia	80 (56.3)	77 (60.1)	0.539
Diabete	40 (28.2)	54 (42.2)	0.021
Proteine a bassa densità, mmol/L	3,0 ± 0,9	2,9 ± 0,9	0.200
Proteine ad alta densità, mmol/L	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,3	0.456
Proteina a densità totale, mmol/L	1,8 ± 0,9	1,8 ± 1,1	0.609
Trigliceridi, mmol/L	4,7 ± 1,0	4,7 ± 1,1	0.964
Uso di statine	57 (40.1)	58 (45.3)	0.460
Farmaci antiipertensione	94 (66.2)	91 (71.1)	0.432
Agente antiplastrinico	81 (57.0)	85 (66.4)	0.133
Affumicatura	68 (47.9)	72 (56.2)	0.181

DS: deviazione standard, BMI: indice di massa corporea

Questo studio mirava a confrontare le caratteristiche delle placche carotidee tra pazienti con attacco ischemico transitorio (TIA) e ictus ischemico utilizzando la risonanza magnetica (MR). Sono stati reclutati pazienti con un recente ictus ischemico o TIA che hanno mostrato placche aterosclerotiche delle arterie carotidi nei lati sintomatici determinati dall'imaging della parete dei vasi RM. La morfologia e le composizioni della placca, tra cui l'emorragia intraplaacca (IPH), il nucleo necrotico ricco di lipidi (LRNC) e la calcificazione sono state confrontate tra TIA e pazienti con ictus. La regressione logistica è stata eseguita per correlare le caratteristiche della placca ai tipi di eventi ischemici. Sono stati reclutati un totale di 270 pazienti con TIA o ictus ischemico. I pazienti colpiti da ictus avevano una prevalenza significativamente più alta di diabete (42,2% vs. 28,2%, p = 0,021), una maggiore area media della parete (35,1 ± 10,1 mm<sup>2</sup> vs. 32,0 ± 7,7 mm<sup>2</sup>, p = 0,004), spessore medio della parete (1,3 ± 0,2 mm vs. 1,2 ± 0,2 mm, p = 0,001), indice massimo normalizzato della parete (NWI)(63,9% ± 6,0% vs. 62,2% ± 5,9%, p = 0,023) e % volume di LRNC (9,7% ± 8,2% vs 7,4% ± 7,9%, p = 0,025) nelle arterie carotidi rispetto a quelle con TIA. Dopo aggiustamento per fattori clinici, le caratteristiche di cui sopra delle arterie carotidi erano significativamente associate al tipo di eventi ischemici. Dopo un ulteriore aggiustamento per la NWI massima, questa associazione è rimasta statisticamente significativa (OR, 1.41; CI, 1,01–1,96; p = 0,041). Conclusioni: I pazienti con ictus ischemico avevano un carico di placca maggiore e una maggiore percentuale di LRNC nelle placche carotidee rispetto a quelli con TIA. Questo studio suggerisce che i pazienti con ictus ischemico avevano placche più vulnerabili rispetto a quelli con TIA.

## Conclusioni

I pazienti con ictus ischemico avevano un carico di placca maggiore e una maggiore percentuale di LRNC nelle placche carotidee sintomatiche rispetto a quelli con TIA. Questo studio suggerisce che i pazienti con ictus ischemico avevano placche più vulnerabili, il che potrebbe fornire un'ulteriore prospettiva per chiarire il meccanismo di una maggiore recidiva di eventi ischemici nei pazienti con ictus rispetto a quelli con TIA.

## Impact of diabetes mellitus on characteristics of carotid plaques and outcomes after carotid endarterectomy

Satomi Mizuhashi · Hiroharu Kataoka · Noritaka Sano · Minoru Ideguchi · Masahiro Higashi · Yoshihiro Miyamoto · Koji Iihara

**Table 3** Clinical presentation of diabetic and non-diabetic patients who underwent CEA for carotid stenosis

Clinical presentation	Diabetic patients (n=136)	Non-diabetic patients (n=145)	P value
Asymptomatic, n (%)	64 (47.1)	56 (38.6)	0.169
Amaurosis fugax, n (%)	7 (5.1)	10 (6.9)	0.529
TIA, n (%)	14 (10.3)	16 (11.0)	0.824
TSI, n (%)	6 (4.4)	13 (9.0)	0.129
Stroke, n (%)	45 (33.1)	50 (34.5)	0.805

Abbreviation: TIA, transient cerebral ischemic attack; TSI, transient symptoms with infarction

Data were compared using a  $\chi^2$  test

### Conclusion

In our experience, **CEA can be safely performed in diabetic patients with a comparable risk of perioperative mortality or morbidity to that in non-diabetic patients if patients are subjected to proper control of vascular risk factors, extensively evaluated for a potential risk of cardiac complications, and are properly treated prior to CEA.** During follow-up, patients with diabetes are not at increased risk of death, stroke, and cardiac morbidity. Given the higher risk of future ischemic stroke, diabetic patients with significant carotid artery stenosis can obtain considerable benefit from CEA if they are appropriately evaluated and managed before and after surgery.

## Methods

Between January 2005 and December 2010, 281 consecutive CEAs were performed in 268 patients under general anesthesia. All patients were subject to cardiac work-ups before surgery, and coronary revascularization was performed prior to CEA if patients were diagnosed with significant coronary artery stenosis. Lesion characteristics were assessed by a duplex ultrasound scan, computed tomography angiography (CTA), and plaque imaging on magnetic resonance imaging (MRI) before surgery, and patients were followed-up by a duplex ultrasound scan at three, six, and 12 months, then yearly, after surgery.

**Table 4** Lesion characteristics depicted by imaging studies in diabetic and non-diabetic patients who underwent CEA for carotid stenosis

	Diabetic patients (n=136)	Non-diabetic patients (n=145)	P value
Ultrasonography			
Area stenosis (%)	90.5±8.64	90.8±7.26	0.293
PSV (cm/sec)	327.4±157.1	307.3±158.4	0.737
CT angiography			
Calcification (mm <sup>3</sup> )	319.8±395.4	248.9±294.7	0.065
NASCET (%)	76.4±16.3	73.9±17.8	0.415
MRI plaque imaging			
MPRAGE	2.39±0.91	2.33±0.92	0.642

Abbreviation: MPRAGE, Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo Imaging; PSV, peak systolic velocity

Data were compared using the Student's t test

Sfondo

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) potrebbe aggravare la vulnerabilità della placca carotidea e aumentare il rischio di ictus ischemico. Pochi studi hanno riportato il sottotipo di ictus acuto con caratteristiche di placca carotidea nei pazienti con T2DM. Questo studio mirava a indagare l'associazione tra le caratteristiche della placca carotidea e le caratteristiche della lesione dell'infarto cerebrale acuto (ACI) determinate dalla risonanza magnetica nei pazienti con T2DM.

Metodi

Sono stati reclutati pazienti con sindrome cerebrovascolare acuta nel territorio dell'arteria carotide interna. Tutti i pazienti sono stati stratificati in gruppi T2DM e non-T2DM e sono stati sottoposti a risonanza magnetica carotidea e cerebrale. Sono state inoltre determinate le caratteristiche morfologiche e compositive della placca carotidea omolaterale, la stenosi dell'arteria carotidea intracranica ed extracranica. Sono stati valutati il sottotipo di ictus basato sul Trial of ORG 10172 nella classificazione del trattamento dell'ictus acuto e i modelli di lesione ACI.

Risultati

Dei 140 pazienti reclutati, 68 (48,6%) pazienti avevano T2DM (età media 64,16 ± 11,38 anni, 40 maschi). I pazienti con T2DM hanno mostrato una maggiore prevalenza di lesioni carotidee di tipo IV-VI, un carico di placca maggiore e un nucleo necrotico più ricco di lipidi (LRNC) rispetto ai pazienti non con T2DM. Tra i pazienti con LRNC carotideo sul lato sintomatico, nel gruppo DMT2 sono stati riscontrati più modelli concomitanti di infarto dell'arteria perforante di grandi dimensioni e dimensioni maggiori dell'ACI nel territorio dell'arteria carotide interna rispetto a quelli del gruppo non DMT2. La placca carotidea con LRNC% > 22,0% è stata identificata come un fattore di rischio indipendente per la presenza di lesioni ACI confinate al territorio carotideo nei pazienti con T2DM, indipendentemente da altri fattori di rischio.

Conclusioni

Questo studio mostra che nei pazienti con T2DM con placca LRNC carotidea omolaterale sono stati trovati più modelli concomitanti di infarto dell'arteria perforante di grandi dimensioni e dimensioni maggiori dell'ACI nel territorio dell'arteria carotide interna rispetto a quelli nei pazienti non-T2DM. La quantificazione delle caratteristiche della placca carotidea, in particolare il LRNC% mediante risonanza magnetica, ha la potenziale utilità per la stratificazione del rischio di ictus.

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

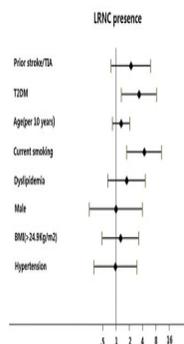


# Association between carotid plaque characteristics and acute cerebral infarction determined by MRI in patients with type 2 diabetes mellitus

Beibei Sun<sup>1†</sup>, Xiao Li<sup>1†</sup>, Xiaosheng Liu<sup>1‡</sup>, Xiaoqian Ge<sup>1</sup>, Qing Lu<sup>1</sup>, Xihai Zhao<sup>2</sup>, Jun Pu<sup>3†</sup>, Jianrong Xu<sup>1</sup> and Huilin Zhao<sup>1\*</sup>

Fig. 1

Da: Associazione tra caratteristiche della placca carotidea e infarto cerebrale acuto determinato dalla risonanza magnetica in pazienti con diabete mellito di tipo 2



Predittori indipendenti per la presenza di placche LRNC carotideo sul lato sintomatico

## Tabella 2 Pazienti con placca LRNC carotidea sul lato sintomatico sotto il sottotipo di ictus

Da: Associazione tra caratteristiche della placca carotidea e infarto cerebrale acuto determinato dalla risonanza magnetica in pazienti con diabete mellito di tipo 2

	T2DM (n = 53)	DMT2 non (n = 38)	Valore P
<i>Sottotipi eziologici</i>			
Aterosclerosi delle grandi arterie	21 (39,6%)	14 (36,8%)	0,788
Occlusione delle piccole arterie	20 (37,7%)	21 (55,2%)	0,097
Ictus di altra eziologia	12 (22,6%)	5 (13,2%)	0,252
<i>Modelli di lesione ACI</i>			
PAI piccolo (diametro ≤1,5 cm)	7 (13,2%)	12 (31,6%)	0,033
PAI grande (diametro >1,5 cm)	18 (34,0%)	5 (13,2%)	0,024
Infarto piaie	0 (0%)	3 (7,9%)	0,069
Grande infarto territoriale	9 (17,0%)	4 (10,5%)	0,386
Infarto della zona di confine	1 (1,9%)	0 (0%)	0,582
Lesioni multiple	13 (24,5%)	7 (18,4%)	0,488
<i>Dimensione della lesione ACI</i>			
Dimensione ACI (ml) <sup>a</sup>	15,45 ± 8,97	9,09 ± 8,64	0,011
Dimensione dell'ACI nei pazienti con concomitante IPH o FCR carotideo (ml) <sup>a</sup>	18,28 ± 6,88	11,51 ± 12,51	0,225
Dimensione dell'ACI nei pazienti con stenosi carotidea concomitante ≥50% (ml) <sup>a</sup>	22,25 ± 5,32	14,18 ± 11,94	0,212
Dimensione dell'ACI nei pazienti con stenosi MCA concomitante ≥50% (ml) <sup>a</sup>	19,43 ± 7,29	9,45 ± 13,12	0,100

LRNC nucleo necrotico ricco di lipidi, ACI infarto cerebrale acuto, aterosclerosi della grande arteria PAI, arteria cerebrale media MCA, emorragia intraplaacca IPH, rottura del cappuccio fibroso FCR

<sup>a</sup> Pazienti con lesioni ACI

## Conclusioni

Questo studio mostra che i pazienti con T2DM con placca LRNC carotidea omolaterale hanno mostrato più pattern PAI concomitanti di grandi dimensioni e dimensioni ACI più grandi confinate nel territorio dell'arteria carotidea rispetto ai pazienti non-T2DM. La placca carotidea con LRNC% > 22,0% è stata identificata come un fattore di rischio indipendente della presenza di lesioni ACI nei pazienti con T2DM indipendentemente da altri fattori di rischio. I nostri risultati indicano che la quantificazione delle caratteristiche della placca carotidea, in particolare il LRNC% mediante risonanza magnetica, ha la potenziale utilità per la stratificazione del rischio di ictus.

---

# Molecular Imaging of Carotid Plaque Vulnerability

Angelika Alonso Dimitrios Artemis Michael G. Hennerici

Department of Neurology, Universitätsmedizin Mannheim, University of Heidelberg, Germany

## Conclusion

L'ecografia con mezzo di contrasto è un nuovo strumento di imaging nella valutazione delle placche dell'arteria carotidea. Una migliore caratterizzazione della morfologia della placca con il **rilevamento di microulcerazioni e la visualizzazione di neovasi intrapacca così come vasa vasorum avventiziale** può aiutare a definire un fenotipo ad alto rischio **durante lunghi periodi di condizioni silenti e asintomatiche**. È fortemente necessaria una stratificazione del rischio ottimizzata per selezionare pochissimi pazienti considerati per l'endoarteriectomia carotidea prima degli eventi clinici derivanti dalla vulnerabilità accidentale della placca. Inoltre, i migliori concetti di trattamento medico possono essere sviluppati meglio se abbinati a modificazioni evidenziate dello sviluppo della struttura mirata.

# La stenosi controlaterale e la morfologia della placca ecolucente sono associate a un elevato rischio di ictus nei pazienti trattati con stenosi dell'arteria carotidea asintomatica nell'ambito di uno studio clinico controllato (SPACE-2)

Tilman Reif <sup>1</sup>, Hans Henning Eckstein <sup>2</sup>, Ulrich Manmann <sup>3</sup>, Olav Jansen <sup>4</sup>, Gustav Fraedrich <sup>5</sup>, Harald Mudra <sup>6</sup>, Dittmar Boeckler <sup>7</sup>, Michael Bohm <sup>8</sup>, Hartmut Bruckmann <sup>9</sup>, E Sebastian Debus <sup>10</sup>, Jens Fiehler <sup>11</sup>, Klaus Mattia <sup>12</sup>, E Bernd Ringelstein <sup>13</sup>, Jürg Schmidli <sup>14</sup>, Roberto Stingele <sup>15</sup>, Ralf Zahn <sup>16</sup>, Tommaso Zeller <sup>17</sup>, Wolf Dirk Niesen <sup>18</sup>, Kristian Barlin <sup>19</sup>, Andrea Legante <sup>20</sup>, Jörg Glahn <sup>21</sup>, Peter Artù Ringleb <sup>22</sup>; SPAZIO-2 Investigatori

Collaboratori, Affiliazioni + espandere

PMID: 34311420 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105940

## Astratto

**Contesto:** la stenosi dell'arteria carotidea (ACS) asintomatica ha un basso rischio di ictus. Per ottenere un vantaggio rispetto al miglior trattamento medico non interventistico (BMT), l'endoarterectomia carotidea (CEA) o lo stenting dell'arteria carotidea (CAS) devono essere eseguiti con il minor rischio possibile di ictus. Pertanto, un'analisi dei fattori che aumentano il rischio è essenziale. Il grado di stenosi omolaterale e controlaterale e la morfologia della placca sono noti fattori di rischio di SCA.

**Metodi:** Lo studio SPACE-2 randomizzato, controllato e multicentrico ha dovuto essere interrotto prematuramente dopo aver reclutato 513 pazienti. 203 pazienti sono stati randomizzati a CEA, 197 a CAS e 113 a BMT. Entro un anno sono stati analizzati i fattori di rischio come il grado di stenosi e la morfologia della placca.

**Risultati:** il grado di stenosi controlaterale (GCS) era più alto nei pazienti con qualsiasi ictus (50% <sup>ECST</sup> vs. 20% <sup>ECST</sup>;  $p=0,012$ ). La morfologia della placca ecolucente era associata a qualsiasi ictus il giorno dell'intervento (OR 5,23;  $p=0,041$ ). Nel periodo periprocedurale, qualsiasi ictus è stato correlato con GCS nel gruppo CEA (70% <sup>ECST</sup> vs. 20% <sup>ECST</sup>;  $p=0,026$ ) e con morfologia della placca ecolucente nel gruppo CAS (6% vs. 1%;  $p=0,048$ ). All'analisi multivariata, l'occlusione dell'arteria carotide controlaterale (CCO) era associata al rischio di ictus (OR 7,00;  $p=0,006$ ), senza eterogeneità tra CEA e CAS.

**Conclusione:** nei pazienti con stenosi dell'arteria carotidea asintomatica, GCS, CCO, così come la morfologia della placca ecolucente sono stati associati a un rischio più elevato di eventi cerebrovascolari. Il rischio di ictus nel periodo periprocedurale è stato aumentato da GCS in CEA e da placca ecolucente in CAS. A causa delle ridotte dimensioni del campione, i risultati devono essere interpretati con attenzione.

# How to identify which patients with asymptomatic carotid stenosis could benefit from endarterectomy or stenting

Kosmas I Paraskevas,1 Frank J Veith,2,3 J David Spence4

Paraskevas KI, Veith FJ, Spence JD. How to identify which patients with asymptomatic carotid stenosis could benefit from endarterectomy or stenting. *Stroke and Vascular Neurology* 2018;3: e000129. doi:10.1136/svn-2017-000129 Received 8 December 2017 Revised 6 February 2018 Accepted 7 February 2018 Published Online First 24 February 2018

## CONCLUSIONI

L'evidenza attuale suggerisce che alcuni pazienti con ACS (p. es., quelli con microemboli rilevati da TCD, infarti embolici silenti alla TC/MRI cerebrale, CVR ridotta, progressione della gravità dell'ACS nonostante BMT, dimensioni dell'area della placca juxtaluminale nera  $\geq 8$  mm<sup>2</sup> senza<sup>un</sup> visibile cappuccio ecogeno ed emorragia intraplacca alla RM) sono ad aumentato rischio di ictus e dovrebbero essere presi in considerazione per la profilassi CEA o CAS. [16](#) [68](#) Le linee guida 2017 della Società Europea di Chirurgia Vascolare raccomandano che in media i pazienti a rischio chirurgico con SCA del 60%–99%, CEA (Classe IIa; Livello di evidenza: B) o CAS (Classe IIb; Livello di evidenza: B) dovrebbe essere preso in considerazione per l'intervento in presenza di una o più caratteristiche di imaging che possono essere associate a un aumentato rischio di ictus omolaterale tardivo ([tavola 4](#)), a condizione che i tassi di ictus/morte perioperatori documentati siano <3% e l'aspettativa di vita del paziente superi i 5 anni. [16](#)

Tabella 4

Caratteristiche cliniche/di imaging associate a un aumentato rischio di ictus tardivo in pazienti con stenosi carotidea asintomatica del 50%-99% trattati con terapia medica nelle linee guida carotidiche della Società europea di chirurgia vascolare del 2017 [16](#)

Parametro di imaging/clinico	OR/HR (IC 95%); Valore P
Embolizzazione spontanea su TCD	7,46 (da 2,24 a 24,89); P=0,001
Ecolucenza della placca (vs ecogena) su Duplex US	2,61 (da 1,47 a 4,63); P=0,001
Embolizzazione spontanea su TCD+placca uniformemente o prevalentemente ecolucente (70%–99% di stenosi)	10,61 (da 2,98 a 37,82); P=0,0003
Progressione della stenosi (stenosi dal 50% al 99%)	1,92 (da 1,14 a 3,25); P=0,05
Progressione della stenosi (70%–99% di stenosi)	4,7 (da 2,3 a 9,6)
Infarto silente alla TC (60%–99% di stenosi)	3,0 (da 1,46 a 6,29); P=0,002
Riserva cerebrovascolare compromessa (stenosi 70%–99%)	6,14 (da 2,77 a 4,95); P<0,01
Area nera iuxtaluminale su analisi computerizzata della placca (<4 mm <sup>2</sup> , 4–8 mm <sup>2</sup> , 8–10 mm <sup>2</sup> , >10 mm <sup>2</sup> )	Tendenza P<0,001
Emorragia intraplacca alla risonanza magnetica	3,66 (da 2,77 a 4,95); P<0,01
Ictus/TIA controlaterale	3,0 (da 1,9 a 4,73); P=0,0001

[Apri in una finestra separata](#)

TCD, Doppler transcranico; TIA, attacco ischemico transitorio; Stati Uniti, ecografia.

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access



# Prognostic impact of carotid intima-media thickness and carotid plaques on the development of micro- and macrovascular complications in individuals with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study

Claudia R. L. Cardoso<sup>1</sup>, Guilherme C. Salles<sup>2</sup>, Nathalie C. Leite<sup>1</sup> and Gil F. Salles<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, School of Medicine, University Hospital Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Rodolpho Rocco, 255, Cidade Universitária, Rio de Janeiro CEP 21941-913, Brazil

Si trattava di uno studio prospettico, il Rio-T2D Cohort Study, con 478 partecipanti con diabete di tipo 2 arruolati tra agosto 2004 e dicembre 2008 e seguiti fino a dicembre 2017 nella clinica ambulatoriale per il diabete del nostro ospedale universitario terziario. In breve, i criteri di inclusione erano tutti i soggetti adulti diabetici di tipo 2 (definiti dai criteri dell'American Diabetes Association del 2004 [ 29]) fino a 80 anni con qualsiasi complicanza microvascolare (retinopatia, nefropatia o neuropatia) o macrovascolare (malattia coronarica, cerebrovascolare o delle arterie periferiche) o con almeno altri due fattori di rischio cardiovascolare modificabili. **I criteri di esclusione** erano obesità patologica (indice di massa corporea  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), insufficienza renale avanzata (creatinina sierica  $> 180 \mu\text{mol/l}$  o velocità di filtrazione glomerulare stimata  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) o la presenza di qualsiasi grave malattia concomitante che limiti l'aspettativa di vita. **In particolare per questo studio, sono stati esclusi anche i pazienti con precedente endoarteriectomia carotidea, precedente irradiazione del collo o con altre possibili eziologie della malattia carotidea, come vasculite o malattia di Moyamoya.** .....I segmenti dell'arteria carotidea (CCA, CB, ICA più arteria carotide esterna) sono stati esaminati bilateralmente. **Ad ogni segmento esaminato è stato assegnato un grado: grado 0 per nessuna placca osservabile, grado 1 per 1 placca piccola con stenosi di diametro  $< 30\%$ , grado 2 per 1 placca media con stenosi dal  $30\%$  al  $49\%$  o più piccole placche, grado 3 per 1 placca grande con stenosi dal  $50\%$  al  $99\%$  o più placche con almeno 1 placca media e grado 4 per il  $100\%$  di occlusione.**

In studi longitudinali basati sulla popolazione, l'aumento del CIMT è stato associato alla progressione dell'albuminuria [ 22 ], CKD incidente [ 23 ] e ESRD incidente [ 36 ]. Tuttavia, gli studi longitudinali su pazienti con diabete di tipo 2 sono scarsi e con risultati opposti [ 20 , 21 ]. Uno studio precedente, con 162 individui seguiti per 6 anni, ha riportato che il CCA-IMT era associato al deterioramento della funzione renale [ 20 ]; mentre un altro studio, con 1066 individui seguiti per 6,7 anni, non ha riportato alcuna associazione tra CCA-IMT e declino della funzionalità renale [ 21 ]. Nessuno di loro ha valutato il miglioramento nella discriminazione del rischio renale. Abbiamo dimostrato qui che il CIMT misurato nell'arteria carotide interna, ma non nel più tradizionale segmento carotideo comune, prevedeva esiti renali avversi, sviluppo di microalbuminuria e deterioramento della funzione renale e migliorava la discriminazione del rischio renale dal  $15\%$  al  $18\%$  rispetto a uno standard modello di previsione del fattore di rischio. **Anche il numero e la gravità della stenosi delle placche carotidee, quantificati da un punteggio di placca, hanno predetto il declino della funzione renale e migliorato la discriminazione del rischio renale del  $18\%$ .** Le ragioni dei risultati opposti tra il nostro studio e il precedente [ 21 ] non sono chiare, ma possono coinvolgere i metodi e il sito delle misurazioni CIMT e differenze nella definizione di deterioramento della funzione renale (nello studio precedente definito come  $\text{eGFR} < 60$

Per quanto riguarda il valore prognostico delle placche carotidee per l'insorgenza di CVE, diverso da una precedente meta-analisi [ 11 ] dove le placche carotidee sembravano un predittore più potente del CIMT, nel presente studio **il punteggio della placca carotidea era solo predittivo borderline di CVE nell'intera coorte, ma era un predittore più forte nel sottogruppo senza malattie cardiovascolari preesistenti al basale, un fatto non evidenziato per CIMT.** Questa osservazione supporta il concetto che, sebbene entrambi i fenotipi, CIMT aumentato e presenza di placche carotidee, possano condividere alcuni meccanismi comuni di inizio e progressione, rappresentano gradi e aspetti distintivi dell'aterosclerosi [39 , 40 , 41 , 42 , 43 ]. In effetti, è stato dimostrato che possono avere diversa importanza prognostica negli studi basati sulla popolazione [ 4 , 44 , 45 , 46 ]. **Diversamente, nel nostro studio, il punteggio della placca carotidea ha migliorato significativamente la discriminazione del rischio cardiovascolare, ma con un miglioramento relativo del  $7,8\%$ , paragonabile a quello ottenuto dalle misurazioni CIMT. La valutazione ecografica dell'aterosclerosi carotidea può essere utile nella gestione clinica del diabete di tipo 2.**

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# A model to predict unstable carotid plaques in population with high risk of stroke

Junxiong Yin<sup>1</sup>, Chuanyong Yu<sup>1</sup>, Hongxing Liu<sup>1</sup>, Mingyang Du<sup>1</sup>, Feng Sun<sup>1</sup>, Cheng Yu<sup>2</sup>, Lixia Wei<sup>2</sup>, Chongjun Wang<sup>2</sup> and Xiaoshan Wang<sup>1\*</sup>

## Tabella 2 Confronto dei profili demografici e dei fattori di rischio nei partecipanti con e senza placca di instabilità carotidea nel set di derivazione

Da: [Un modello per prevedere le placche carotidi instabili nella popolazione ad alto rischio di ictus](#)

Variabile	Con placca carotidea vulnerabile (n = 174)	Senza placca carotidea vulnerabile (n = 1720)	Valore P	OR(95% CI)
Sesso (maschio)	109 (62.6%)	765 (44.5%)	<0,001	<b>2.093 (1.518–2.887)</b>
Età media (anni)				
40–49	14 (8.0%)	207 (12.0%)	<0,001	1.00(Riferimento)
50–59	35 (20.1%)	512 (29.8%)	<b>0.018</b>	5.686 (1.340–24.117)
60–69	87 (50.0%)	765 (44.5%)	<0,001	12.933 (3.160–52.934)
≥ 70	38 (21.8%)	236 (13.7%)	<0,001	27.500 (6.626–114.142)
Livello di istruzione (scuola primaria o inferiore)	67 (38.5%)	663 (38.5%)	0.992	0.998 (0.725–1.375)
Matrimonio (sposato)	141 (81.0%)	1189 (69.1%)	<b>0.001</b>	<b>1.908 (1.289–2.826)</b>
Fibrillazione atriale	13 (7.5%)	117 (6.8%)	0.740	1.106 (0.610–2.007)
Diabete mellito	54 (31.0%)	403 (23.4%)	<b>0.026</b>	<b>1.471 (1.047–2.066)</b>
Iperlipidemia	145 (83.3%)	1358 (79.0%)	0.175	1.333 (0.880–2.019)
Ipercolesterolemia	67 (38.5%)	674 (39.2%)	0.861	0.972 (0.705–1.339)
Sovrappeso o obesità	61 (35.1%)	786 (45.7%)	<b>0.008</b>	<b>0.641 (0.463–0.888)</b>
Affumicatura	68 (39.1%)	566 (32.9%)	0.101	1.308 (0.949–1.802)
Mancanza di attività fisica	134 (77.0%)	1309 (76.1%)	0.789	1.052 (0.726–1.523)
Storia familiare di strok	54 (31.0%)	548 (31.9%)	0.824	0.962 (0.687–1.348)
FPG (mmol/L)				
≤ 6.1	101 (58.0%)	1192 (69.3%)	<b>0.007</b>	1.0(Riferimento)
6,11 – 6,99	29 (16.7%)	235 (13.7%)	<b>0.091</b>	1.456 (0.942–2.252)
≥ 7,0	44 (25.3%)	293 (17.0%)	<b>0.003</b>	1.772 (1.216–2.582)
HbA1c (> 6,5%)	14 (8.0%)	125 (7.3%)	0.959	1.109 (0.496–2.094)
Hcy(> 15 mmol/L)	30 (17.2%)	212 (12.3%)	0.122	1.393 (0.915–2.120)
LDL-C(> 5,2 mmol/L)	91 (52.3%)	716 (41.6%)	<b>0.007</b>	<b>1.537 (1.125–2.101)</b>
LDL-C(> 3,12 mmol / L)	97 (55.7%)	704 (40.9%)	<0,001	<b>1.467 (1.223–1.761)</b>
HDL-C (< 1,04 mmol/L)	32 (18.4%)	194 (11.3%)	<b>0.006</b>	<b>1.773 (1.175–2.675)</b>
TG(> 1,7 mmol/L)	59 (33.9%)	574 (33.4%)	0.886	1.024 (0.737–1.424)



## Conclusioni

La prevalenza della placca dell'arteria carotidea e della placca instabile è elevata nella popolazione ad alto rischio di ictus. È necessario eseguire lo screening dell'arteria carotide mediante ecografia Doppler in questa popolazione per un intervento precoce. Abbiamo sviluppato un sistema di punteggio che va da 0 a 10. Quando il punteggio di un residente supera 6,5, la probabilità di avere una placca carotidea instabile è alta, quindi l'esame ecografico Doppler dell'arteria carotide dovrebbe essere condotto il prima possibile e gli interventi dovrebbero essere introdotti secondo le linee guida.

Secondo lo standard stabilito dal comitato CNSSPP [8], i gruppi ad alto rischio di ictus sono stati definiti come segue: almeno 40 anni, almeno tre dei seguenti fattori di rischio, tra cui ipertensione, fibrillazione atriale, fumo, dislipidemia, diabete mellito, inattività fisica, sovrappeso o obesità (BMI ≥26 kg / m<sup>2</sup>), e storia familiare di ictus. Anche gli individui che avevano la storia di ictus o attacco ischemico transitorio erano considerati ad alto rischio.

La definizione degli otto fattori di rischio adotta lo standard unificato di CNSSPP, che è stato pubblicato in un precedente articolo [8]. L'ipertensione è stata definita come una pressione arteriosa sistolica di 140 mmHg o più, pressione diastolica di 90 mmHg o più, ipertensione auto-riferita diagnosticata da un medico o assunzione di farmaci antipertensivi [9]. La fibrillazione atriale è stata definita come l'esame ECG ha indicato fibrillazione atriale, fibrillazione atriale auto-riferita diagnosticata da un medico o assunzione di farmaci anticoagulanti. Lo stato di fumo è stato classificato come fumo (fumo attuale o aveva una storia di fumo per più di 1 anno) o mai fumo (mai fumare o aveva una storia di fumo per meno di 1 anno). La dislipidemia è stata definita come: trigliceridi (TG) ≥2,26 mmol / L, colesterolo totale (TC) ≥6,22 mmol / L, colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL-C) < 1,04 mmol / L, colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) ≥4,14 mmol / L, dislipidemia auto-riferita diagnosticata da un medico o assunzione di farmaci che abbassano il colesterolo [10]. Il diabete mellito è stato definito come glucosio plasmatico a digiuno ≥ 7,0 mmol / L, diabete mellito auto-riferito diagnosticato da un medico o assunzione di agenti ipoglicemici. L'attività fisica è stata definita come attività fisica regolare, della durata di più di 30 minuti ogni volta, più di tre volte alla settimana. Sovrappeso o obesità definiti dal gruppo di lavoro sull'obesità in Cina come indice di massa corporea (BMI) di 26 e oltre [11]. Una storia familiare di ictus è stata definita come il verificarsi di ictus nei genitori o nei fratelli **Protocollo di screening ecografico dell'arteria carotide**

Secondo le linee guida cinesi per l'esame dell'ecografia vascolare dell'ictus [12], la scansione duplex consiste nell'imaging ecografico dell'arteria carotide comune distale, del bulbo e delle arterie carotidi interne ed esterne prossimali, con valutazione di un segnale Doppler da 3 a 5 battiti in ciascuna posizione su entrambi i lati. La placca è interpretata come maggiore di 1,5 mm di IMT sulla base di derivazione Doppler [13]. Le placche con eco ipoecogeno, misto o ulcerazione sono definite come placche instabili. Gli esami duplex carotidei sono stati eseguiti da quattro tecnici vascolari registrati esperti nel Nanjing Brain Hospital, che è un centro di screening e formazione per ictus. Tutti i tecnici vascolari non erano a conoscenza delle informazioni cliniche dei soggetti. Il lavoro di screening è stato condotto in conformità con il protocollo stabilito dal comitato CNSSPP.

## Tabella 1 Dati basali dei pazienti.

Da: [La risonanza magnetica rivela placche carotidee ad alto rischio soprattutto nei pazienti diabetici indipendentemente dal grado di stenosi](#)

	DM 2	N. DM 2	P
N	51 (28.3)	129 (71.7)	
Sintomatico, n (%)	20 (39.2)	29 (22.5)	0.02
Età, intervallo, media (anni)	51-86 (71.2)	49-87 (71.2)	0.67
Sesso, maschio, n (%)	30 (58.8)	79 (61.2)	0.11
Iperensione, uomini (%)	43 (84.3)	110 (85.3)	0.87
Fibrillazione atriale, n (%)	2 (3.9)	8 (6.2)	0.55
Fumatore attuale o precedente, n (%)	28 (54.9)	62 (48.1)	0.41
Ipercolesteremia, n (%)	31 (60.8)	82 (63.6)	0.73
Malattia coronarica, n (%)	9 (17.6)	39 (30.2)	0.09
Stenosi moderata, n (%)	22 (43.1)	59 (45.7)	0.75
Stenosi grave, n (%)	29 (56.9)	70 (54.3)	0.72



DM 2: Diabete mellito di tipo 2; N: numero.; P: Valore P.

Per determinare il tipo di lesione in conformità con i criteri AHA modificati,[4] la placca aterosclerotica carotidea nelle 108 immagini di ciascun paziente è stata identificata e attribuita a uno dei sei tipi di classificazione secondo i seguenti criteri AHA modificati:[4] Il tipo I-II mostra uno spessore della parete quasi normale senza calcificazione. Il tipo III rappresenta un ispessimento intimale diffuso o una piccola placca eccentrica senza calcificazione. Il tipo IV-V è caratterizzato da un nucleo lipidico o necrotico circondato da tessuto fibroso con possibile calcificazione. Il tipo VI mostra una placca complessa con possibile difetto superficiale, emorragia o trombo. Il tipo VII rappresenta una lesione calcificata. Il tipo VIII è caratterizzato da una placca fibrotica priva di nucleo lipidico e con possibili piccole calcificazioni[4].

### Tipi di lesioni MRI

Nei pazienti con DM 2, la lesione di tipo IV-V (Figura 1) è stata riscontrata più comunemente (n = 20; 39,2%), seguita dalla lesione di tipo VII (n = 13; 25,5%), dalla lesione di tipo VI (n = 9; 17,6%) (Figura 2), dalla lesione di tipo VIII (n = 5; 9,8%) e dalla lesione di tipo III (n = 4; 7,8%).

**In conclusione, i nostri dati suggeriscono che il DM 2 indipendentemente da altri fattori di rischio cerebrovascolari e indipendentemente dal grado di stenosi rappresenta un predittore per la presenza di placche carotidee vulnerabili rilevate dall'imaging a placche basato sulla risonanza magnetica. Le placche carotidi dei pazienti diabetici sembrano essere più a rischio di rottura durante l'endarterectomia rispetto alle placche carotidee dei pazienti non diabetici. L'imaging della placca basato sulla risonanza magnetica sembra rappresentare un promettente metodo futuro per la stratificazione del rischio nei pazienti aterosclerotici.**

## RESEARCH ARTICLE

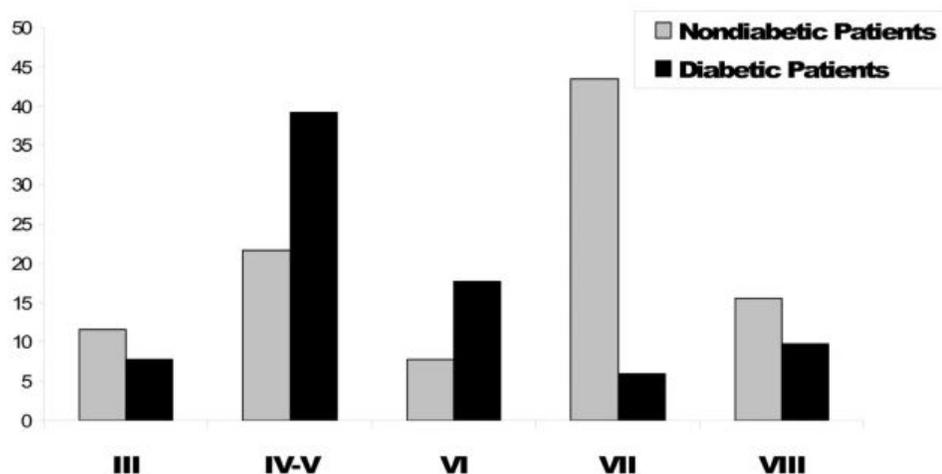
## Open Access

# MRI plaque imaging reveals high-risk carotid plaques especially in diabetic patients irrespective of the degree of stenosis

L Esposito<sup>1\*</sup>, T Saam<sup>2</sup>, P Heider<sup>3</sup>, Angelina Bockelbrink<sup>4</sup>, Jaroslav Pelisek<sup>3</sup>, D Sepp<sup>1</sup>, R Feurer<sup>1</sup>, C Winkler<sup>1</sup>, T Liebig<sup>5</sup>, K Holzer<sup>1</sup>, O Pauly<sup>6</sup>, S Sadikovic<sup>1</sup>, B Hemmer<sup>1</sup>, H Poppert<sup>1</sup>

I tipi di lesione ad alto rischio IV-V e VI erano più prevalenti nei pazienti diabetici rispetto ai pazienti non diabetici (n = 29 [56,8%] vs. n = 38 [29,5%]; P = 0,002). La distribuzione dei tipi di lesioni definiti dalla risonanza magnetica nei pazienti diabetici rispetto ai pazienti non diabetici è mostrata nella Figura 3.

Figura 3



Distribuzione dei tipi di lesione definiti dalla risonanza magnetica nei pazienti che presentano DM 2 rispetto ai pazienti non diabetici. I tipi di lesione ad alto rischio IV-V e VI erano più prevalenti nei pazienti diabetici rispetto a quelli non diabetici (n = 20 [39,2%] vs. n = 28 [21,7%] e n = 9 [17,6%] vs. n = 10 [7,8%]; P = 0,002).

Hernández et al. *Cardiovasc Diabetol* (2017) 16:94 DOI 10.1186/s12933-017-0576-9  
**ORIGINAL INVESTIGATION** **Preclinical carotid atherosclerosis in patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA), type 2 diabetes and classical type 1 diabetes** Marta Hernández<sup>1,2,3</sup>, Carolina López<sup>2,3</sup>, Jordi Real<sup>4,5</sup>, Joan Valls<sup>3,6</sup>, Emilio Ortega-Martinez de Victoria<sup>7</sup>, Federico Vázquez<sup>8</sup>, Esther Rubinat<sup>2</sup>, Minerva Granado-Casas<sup>2,8</sup>, Nuria Alonso<sup>8</sup>, Teresa Molí<sup>9</sup>, Angels Betriu<sup>3,9</sup>, Albert Lecube<sup>1,2,3</sup>, Elvira Fernández<sup>9</sup>, Richard David Leslie<sup>10</sup> and Dídac Mauricio<sup>3,8\*</sup>

## Tabella 1 Caratteristiche delle materie di studio Tabella 1

Da: [Aterosclerosi carotidea preclinica in pazienti con diabete autoimmune latente negli adulti \(LADA\), diabete di tipo 2 e diabete classico di tipo 1](#)

Variabili	Diabete di tipo 1 (n = 116)	LADA (n = 71)	Diabete di tipo 2 (n = 191)	Valore P
Età (anni)	56,5 ± 10,8	58,3 ± 11,6	58,3 ± 10,5	0.321
Maschio n (%)	52 (44.8)	37 (52.1)	105 (55)	0.224
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,5 ± 3,9	27,4 ± 5	31,3 ± 5,3	<0,001 <sup>un</sup>
Vita (cm)	91,6 ± 13,3	96,3 ± 14	104,8 ± 11,7	<0,001
Età del diabete (anni)	23,7 ± 12,4	13,2 ± 9,7	8,7 ± 7,9	<0,001
Fumo (attuale/passato/mai) n (%)	21 (18.1)/33 (28.4)/62 (53.4)	17 (23.9)/22 (31)/32 (45.4)	41 (21.5)/66 (34.6)/83 (43.5)	0.647
Trattamento antipertensivo n (%)	54 (46.6)	37 (52.1)	98 (51.3)	0.667
Trattamento con statine n (%)	73 (62.9)	42 (59.2)	71 (37.2)	<0,001 <sup>un</sup>
Antiaggreganti piastrinici n (%)	50 (43.1)	40 (56.3)	59 (30.9)	0.002 <sup>b</sup>
Trattamento con metformina n (%)	0	31 (43.7)	138 (72.3)	<0,001
Trattamento insulinico n (%)	100	63 (88.7)	37 (19.4)	<0,001
Glicemia a digiuno (mg/dl)	170,9 ± 79,1	143,8 ± 53,4	151,7 ± 52,6	0.006 <sup>c</sup>
HbA1c (%)	7,7 ± 1	7,7 ± 1,1	7,4 ± 1,3	0.07
HbA1c (mmol / mol)	60,6 ± 12,5	61 ± 11,4	57,3 ± 18,6	0.07
Colesterolo totale (mg/dl)	184,9 ± 29,8	178,9 ± 37,8	185,6 ± 35,3	0.357
Colesterolo LDL (mg / dl)	102,6 ± 25,4	102 ± 24,8	110,6 ± 29,4	0.015 <sup>un</sup>
HDL-colesterolo (mg/dl)	65,9 ± 14,6	61,5 ± 18,2	48,4 ± 12,1	<0,001 <sup>un</sup>
Trigliceridi (mg/dl)	79,9 ± 36,4	100,5 ± 72,9	141,3 ± 78,7	<0,001 <sup>un</sup>
Retinopatia diabetica n (%)	52 (44.8)	13 (18.3)	36 (18.8)	<0,001 <sup>c</sup>
Microalbuminuria > 30 mg/g creatinina	10 (8.6)	7 (9.9)	12 (6.3)	0.563
Rapporto albumina/creatinina urinaria (mg/g)	12,2 ± 29,8	20,1 ± 69,6	14,5 ± 32,9	0.451
IMT medio	0,750 ± 0,109	0,775 ± 0,147	0,793 ± 0,135	0.047 <sup>c</sup>

I valori sono espressi come media ± SD o percentuali

Diabete autoimmune latente LADA negli adulti, indice di massa corporea BMI, lipoproteine HDL ad alta densità, lipoproteine LDL a bassa densità,

emoglobina glicosilata HbA1c

<sup>un</sup> Diabete di tipo 2 diverso da LADA e diabete di tipo 1

<sup>b</sup> Diabete di tipo 2 diverso da LADA

<sup>c</sup> Diabete di tipo 1 diverso da LADA e diabete di tipo 2

### Ecografia carotidea

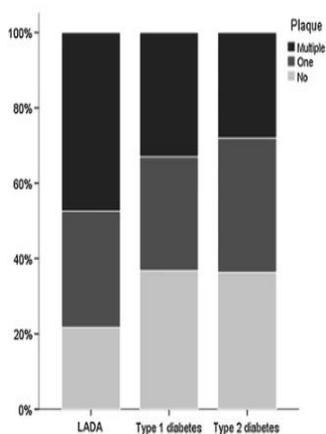
Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti allo stesso protocollo ecografico carotideo. L'ecografia carotidea è stata eseguita utilizzando un'ecografia B-mode ad alta risoluzione (Sequoia 512, Siemens, Nord Reno-Westfalia, Germania) dotata di una sonda lineare a 15 Mhz. È stato eseguito un protocollo di imaging standardizzato per valutare lo spessore dell'intima-media-avventizia (IMT) come è stato descritto in precedenza [26]. L'analisi della presenza di placche ateromatose è stata eseguita indistintamente da due lettori in modo non cieco. Le placche sono state identificate utilizzando esami B-mode e color Doppler sia sul piano longitudinale che trasversale per considerare l'asimmetria circonferenziale. Le targhe sono state definite secondo il consenso di Mannheim [27]. Sono state esaminate le arterie carotidi bilaterali (comuni, biforcazioni e interne) per valutare la presenza di placche. L'aterosclerosi carotidea subclinica è stata definita come la presenza di almeno una placca in uno qualsiasi dei territori carotidei esplorati. La presenza di placche multiple, definite dalla presenza di placche in più di uno dei territori esplorati, è stata considerata riflettere una malattia aterosclerotica più grave [28, 29].

### Conclusioni

I nostri risultati indicano che la frequenza dell'aterosclerosi carotidea preclinica nei pazienti con esordio in età adulta inizialmente non insulina che richiedono diabete autoimmune, chiamato anche LADA, è paragonabile, anche maggiore, rispetto agli adulti di età simile con diabete di tipo 1 classico e diabete di tipo 2. I nostri dati dovrebbero essere confermati sia in studi trasversali che prospettici in altre popolazioni. Tuttavia, i risultati attirano l'attenzione sull'importanza della malattia macrovascolare nei pazienti con diabete, indipendentemente dalla causa della malattia, e sottolineano il valore potenziale di un trattamento rigoroso dei fattori di rischio macrovascolare anche nei pazienti con diabete autoimmune.

### Fico. 1

Da: [Aterosclerosi carotidea preclinica in pazienti con diabete autoimmune latente negli adulti \(LADA\), diabete di tipo 2 e diabete classico di tipo 1](#)



Aterosclerosi carotidee in pazienti con LADA, diabete di tipo 1 e di tipo 2. La percentuale di pazienti con placche carotidee era significativamente più alta nel gruppo LADA (73,2%) rispetto al gruppo di pazienti con diabete di tipo 1 (57,1%,  $P = 0,026$ ) e diabete di tipo 2 (56,9%,  $P = 0,018$ ). La differenza era dovuta principalmente alla percentuale di pazienti con placche multiple, che era più alta in LADA (45,1%), rispetto al diabete di tipo 1 (33,6%),  $P = 0,077$  e diabete di tipo 2 (27,2%),  $P = 0,019$ . Diabete autoimmune latente LADA negli adulti



## Evaluation of non-stenotic carotid atherosclerotic plaques with combined FDG-PET imaging and CT angiography in patients with ischemic stroke of unknown origin

Nidaa Mikail, MD,<sup>a</sup> Elena Meseguer, MD,<sup>b</sup> Philippa Lavallée, MD,<sup>b</sup> Isabelle Klein, MD,<sup>b</sup> Cristina Hobeau, MD,<sup>b</sup> Céline Guidoux, MD,<sup>b</sup> Lucie Cabrejo, MD,<sup>b</sup> Guy Lesèche, MD, PhD,<sup>c</sup> Pierre Amarenco, MD, PhD,<sup>b</sup> and Fabien Hyafil, MD, PhD<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Nuclear Medicine, Bichat University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University of Paris, Paris, France

<sup>b</sup> Department of Neurology, Bichat University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University of Paris, Paris, France

<sup>c</sup> Department of Vascular Surgery, Bichat University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University of Paris, Paris, France

<sup>d</sup> Department of Nuclear Medicine, Georges-Pompidou European Hospital, DMU IMAGINA, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University of Paris, Paris, France

Received Sep 2, 2020; accepted Dec 11, 2020  
doi:10.1007/s12350-020-02511-8

### Conclusioni

In questo studio, abbiamo osservato che placche non stenotiche che mostrano caratteristiche ad alto rischio su FDG-PET e CTA sono presenti in circa un quarto dei pazienti con ictus ischemico di origine sconosciuta nell'arteria carotidea omolaterale al territorio di ischemia cerebrale suggerendo un ruolo causale di queste placche. L'evidenza di placche aterosclerotiche complicate con imaging costituisce un'informazione importante per la selezione del trattamento più appropriato per prevenire l'ictus ischemico ricorrente in questo gruppo di pazienti. Ulteriori studi clinici in un gruppo più ampio di pazienti aiuteranno a valutare il valore delle diverse caratteristiche ad alto rischio identificate con l'imaging CTA e FDG-PET nelle placche carotidee non stenotiche per la previsione del rischio di eventi ischemici ricorrenti.

**Obiettivi:** Le placche non stenotiche sono una causa sottostimata di ictus ischemico. Gli aspetti di imaging delle placche carotidee ad alto rischio possono essere identificati mediante angiografia TC (CTA) e tomografia ad emissione di positroni 18F-fluoro-desossiglucosio (FDG-PET). Abbiamo valutato in pazienti con ictus ischemico criptogenico l'utilità di FDG-PET-CTA. **Metodi:** 44 pazienti sottoposti a imaging con CTA e FDG-PET sono stati identificati retrospettivamente. Le caratteristiche morfologiche sono state identificate su CTA. L'intensità dell'assorbimento di FDG nelle arterie carotidi è stata quantificata sulla PET. I pazienti sono stati sottoposti a imaging  $7 \pm 8$  giorni dopo l'ictus. 44 placche non stenotiche con aumento dell'assorbimento di 18F-FDG sono state identificate nell'arteria carotidea omolaterale a ictus e 7 controlaterali. La TBR del segmento più malato sulla FDG-PET era più alta nell'arteria omolaterale rispetto a quella controlaterale all'ictus ( $2,24 \pm 0,80$  vs  $1,84 \pm 0,50$ ;  $p < ,05$ ). Nella regione carotidea con elevata captazione di FDG, la prevalenza di placche ipodense e l'estensione dell'ipodensità sulla CTA erano più elevate nell'arteria omolaterale rispetto a quella controlaterale all'ictus ( $41\%$  vs.  $11\%$ ;  $0,72 \pm 1,2$  mm<sup>2</sup> vs.  $0,13 \pm 0,43$  mm<sup>2</sup>;  $p < ,05$ ). **Conclusioni:** Nei pazienti con ictus ischemico di origine sconosciuta e placche non stenotiche, abbiamo riscontrato una maggiore prevalenza di placche ad alto rischio con caratteristiche omolaterali rispetto a quelle controlaterali all'ictus sull'imaging FDG-PET-CTA suggerendo un ruolo causale per queste placche.

**Table 1.** Cardiovascular risk factors of patients and statin treatment at time of FDG-PET-CTA imaging

Subject characteristics	All patients
Age, years	$67 \pm 15$
Female sex	34%
Diabetes mellitus	11%
Smoking	39%
Hypertension	52%
Hyperlipidemia	43%
Statin treatment	39%
Time between clinical event and PET in days	$7 \pm 8$ (1-15)

## High expression of CX3C chemokine receptor 1 (CX3CR1) in human carotid plaques is associated with vulnerability of the lesions

Marta Masztalewicz<sup>1</sup>, Przemysław Nowacki<sup>1</sup>, Łukasz Szydłowski<sup>2</sup>, Maciej Żukowski<sup>2</sup>, Piotr Gutowski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Pomeranian Medical University in Szczecin, <sup>2</sup>Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Acute Poisoning, Pomeranian Medical University in Szczecin, <sup>3</sup>Department of Vascular Surgery and Angiology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland

Folia Neuropathol 2017; 55 (2): 174-181

DOI: <https://doi.org/10.5114/fn.2017.68585>

Table II. CX3CR1 expression and carotid plaque calcifications

	Low CX3CR1 expression, n = 54	High CX3CR1 expression, n = 72		p
Large calcifications in the plaque	33.33% (54*)	19.11% (68*)	★	0.0621
Large calcification in the shoulder	55.55% (54*)	34.72% (72*)	★	0.0167
Large calcification in the fibrous cap	50% (54*)	38.89% (72*)		0.2133
Dominant calcifications type in the fibrous cap				
A	62.96% (54*)	81.94% (72*)		0.0460
B	5.56% (54*)	1.39% (72*)		
C	31.48% (54*)	16.67% (72*)		
Dominant calcifications type in the plaque shoulder				
A	46.3% (54*)	54.17% (72*)		0.4778
B	7.4% (54*)	5.55% (72*)		
C	46.3% (54*)	40.28% (72*)		
Dominant calcifications type in the central part of the plaque				
A	42% (50*)	60.56% (71*)		0.0587
B	8% (50*)	8.45% (71*)		
C	50% (50*)	30.99% (71*)		

\*Number of cases with available assessment of particular morphological features  
A – Small single or dispersed calcifications, B – nodules, C – chondro-osseus metaplasia

**Introduction** In data based on ex vivo studies and animal models, **fractalkine (CX3CL1) is considered an important mediator in the development and destabilization of atherosclerotic plaques.** These roles are attributable to its **proinflammatory and prothrombotic** features

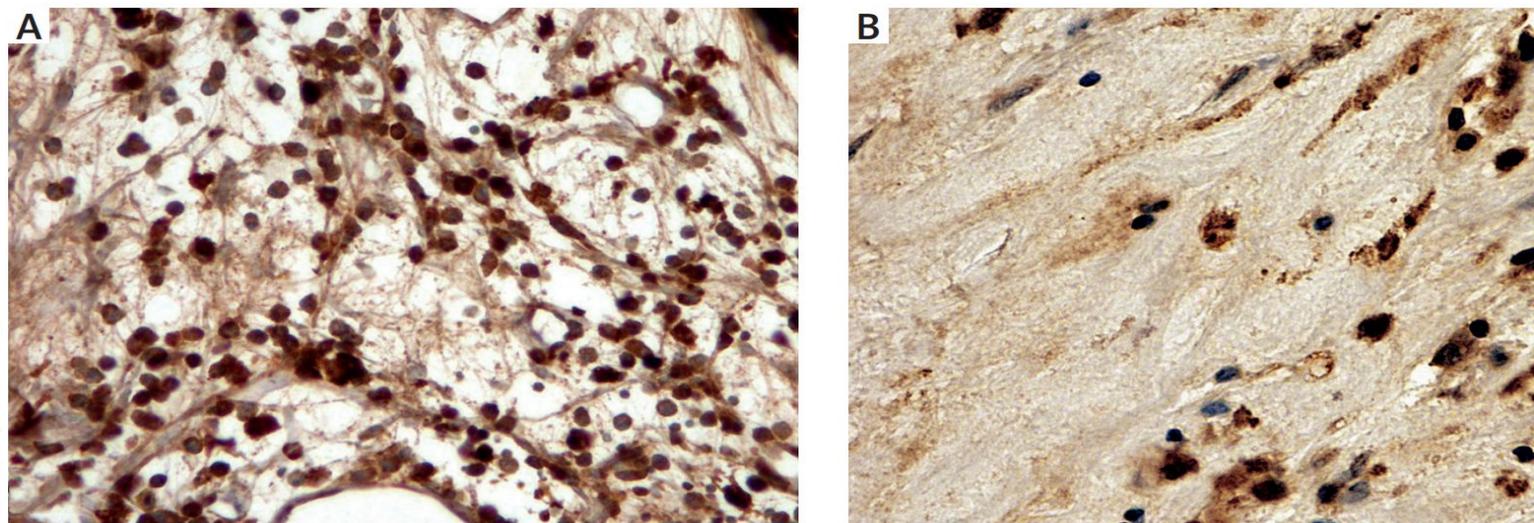


Fig. 2. A) Carotid plaque – high CX3CR1 expression. B) Carotid plaque – low CX3CR1 expression.

Table IV. CX3CR1 expression and other features considered important for plaque stability

	Low CX3CR1 expression, n = 54	High CX3CR1 expression, n = 72		p
Large lipid core	54.9% (51*)	56.34% (71*)	★	0.0656
Plaque rupture	26.53% (49*)	11.76% (68*)	★	0.0412
Mural thrombi	44.23% (52*)	63.23% (68*)		0.0381
Intraplaque thrombi	4.08% (49*)	15.49% (71*)		0.1611

\*Number of cases with available assessment of particular morphological features

### Conclusions

**High expression of the fractalkine receptor within human carotid plaques is associated with morphological parameters of plaque instability.** Thus we conclude that fractalkine may be involved in vulnerability of the human carotid plaque.

RESEARCH ARTICLE

# Differential Expression of MicroRNAs in Endarterectomy Specimens Taken from Patients with Asymptomatic and Symptomatic Carotid Plaques

Birgit Markus<sup>1</sup>, Karsten Grote<sup>1</sup>, Michael Worsch<sup>2</sup>, Behnoush Parviz<sup>2</sup>, Andreas Boening<sup>3</sup>, Bernhard Schieffer<sup>1</sup>, Mariana S. Parahuleva<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Internal Medicine/Cardiology and Angiology, University Hospital of Giessen and Marburg, Location Marburg, Germany, <sup>2</sup> Internal Medicine I/Cardiology and Angiology, University Hospital of Giessen and Marburg, Location Giessen, Germany, <sup>3</sup> Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital of Giessen and Marburg, Location Giessen, Germany



**In summary, we identified miR-21 and miR-143 with significant different expression levels in asymptomatic and symptomatic plaques,** which may facilitate our understanding of miRNA regulation for atherosclerotic plaque stability in patients.

## Subjects and Methods

Study population Patients were recruited during the “Factor Seven Activating Protease/FSAP–System in Stroke” study and 24 patients were included in this study as a single center study. On the basis of their clinical characteristics, patients were classified **into two diagnostic groups: symptomatic (n = 10) or asymptomatic (n = 14)** (Table 1)

Table 1. Characteristics of the patients.

Characteristics	Asymptomatic	Symptomatic
Age, years (arithmetic average)	67	69
Female gender, n (%)	4 (28)	3 (30)
<b>Cardiovascular risk factors, n (%)</b>		
Smoking	4 (28)	4 (40)
Arterial Hypertension	11 (78)	10 (100)
Dyslipidaemia	9 (64)	6 (60)
Diabetes mellitus	3 (21)	2 (20)
Positive <sup>c</sup> FHx	4 (28)	1 (10)
<b>Medical Treatment, n (%)</b>		
Aspirin/Clopidogr	14 (100)	10 (100)
Statin	14 (100)	6 (60)
<sup>a</sup> ACE-inhibitors/ <sup>b</sup> ARB	11 (78)	4 (40)
β-Blocker	9 (64)	3 (30)

<sup>a</sup>ACE: angiotensin-converting enzyme  
<sup>b</sup>ARB: AT<sub>1</sub>-rezeptor-blocker  
<sup>c</sup>FHx: family history

## Introduction

The family of non-coding RNAs with a length of ~22 nucleotides, known as microRNAs (miRNA/miR), emerged as key regulators of vascular(patho)-physiological processes while binding to the 3'untranslated region of target mRNAs [1–5]. Increasing evidence supports a role of miRNAs in regulating a variety of ischemic disease-related biological processes, such as myocardial infarction or stroke due to their ability to promote plaque rupture [6–8]. Various miRNAs are known to be expressed in ischemic stroke. Especially circulating miRNAs, which are well-protected from degradation because of their microvesical envelope, have been shown to be associated with the clinical subtypes of stroke and could furthermore be used as biomarkers for ischemic events [9,10]. However, miRNAs have been shown to exhibit diagnostic and therapeutic value in vascular inflammatory diseases and vascular cell damage [11–13]. However, little is known about the miRNA expression profile during atherosclerotic plaque development and destabilization

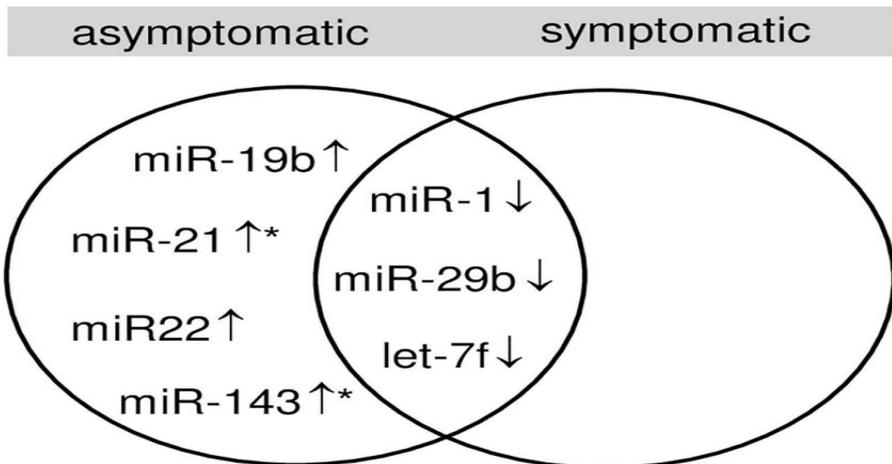


Fig 2. Intersection graph shows miRNAs which were significantly up- (↑) or down-regulated (↓) in endarterectomy specimen from patients with asymptomatic and symptomatic plaques vs. unaffected specimen from the internal mammary artery of healthy controls. Significant different expression between asymptomatic and symptomatic plaque samples is indicated by an asterisk (\*).

# The Metabolic Syndrome and the Carotid Artery Structure in Noninstitutionalized Elderly Subjects

## The Three-City Study

Jean-Philippe Empana, MD, PhD; Mahmoud Zureik, MD, PhD; Jerome Gariepy, MD; Dominique Courbon, MSc; Jean Francois Dartigues, MD, PhD; Karen Ritchie, PhD; Christophe Tzourio, MD, PhD; Annick Alperovitch, MD, MSc; Pierre Ducimetiere, PhD

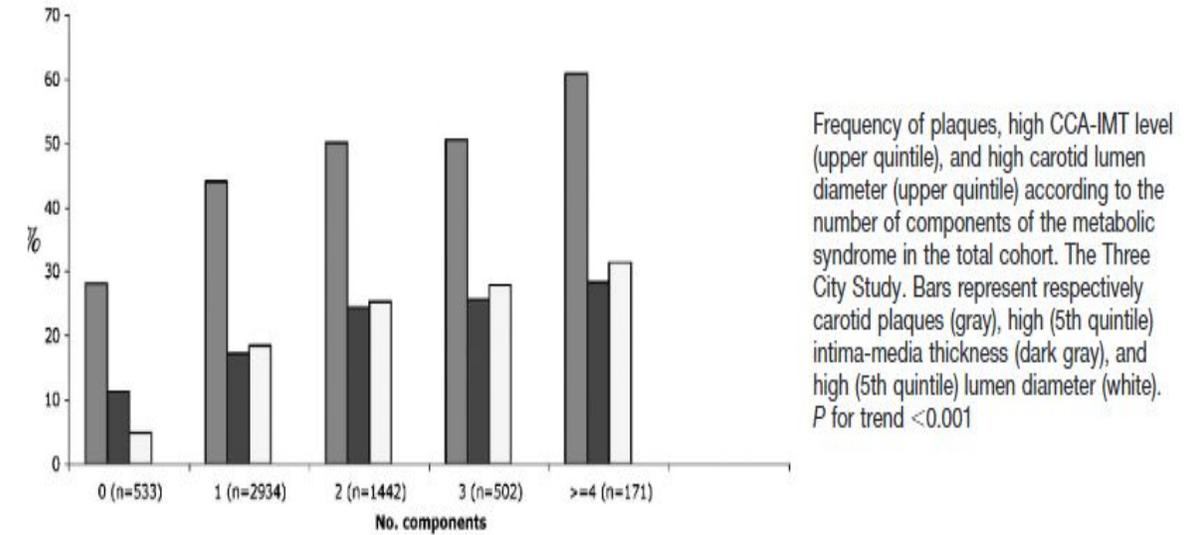
**Background and Purpose**—In contrast to the young adult population, limited data are presently available regarding the epidemiology of the metabolic syndrome (MetS) and its relationship with cardiovascular disease risk in the elderly. We have investigated the frequency of the MetS and its association with the carotid artery structure in an elderly free-living population.

**Methods**—The study population consists of 5585 French noninstitutionalized elderly men and women aged 65 to 85 years, free of diabetes, who participated in the multicenter Three City Study and who underwent ultrasound examination of the carotid arteries at baseline examination between March 1999 and March 2001. The MetS was defined according to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria.

**Results**—The MetS was present in 12.1% of the study participants, with slightly higher rates in men. Subjects with the MetS had higher frequency of carotid plaques (odds ratio, 1.30; 95% CI, 1.09 to 1.55), higher intima-media thickness of the common carotid artery (odds ratio, 1.81; 95% CI, 1.37 to 2.41), and higher lumen diameter (odds ratio, 2.17; 95% CI, 1.61 to 2.94) (upper quintiles) after adjustment for other cardiovascular risk factors. This association was observed in both genders and in subjects without prevalent cardiovascular disease. Elevated blood pressure as defined in the MetS was the main determinant of the relations between the MetS and the carotid parameters, especially the lumen diameter.

**Conclusions**—The present data suggest that noninstitutionalized elderly subjects with the MetS have altered structure of the carotid arteries. (*Stroke*. 2007;38:893-899.)

**Key Words:** atherosclerosis ■ carotid artery abnormalities ■ elderly ■ epidemiology ■ metabolic syndrome



**TABLE 3. Associations Between Individual Components of the MetS and Carotid Plaques, Intima-Media Thickness, Carotid Lumen Diameter in the Total Cohort: The Three City Study**

	Carotid Plaques	High CCA-IMT* (5th Quintile)	High Lumen Diameter* (5th Quintile)
Elevated BP or on antihypertensive medication	1.72 (1.43–2.06)	1.51 (1.17–1.95)	3.06 (2.17–4.32)
Elevated waist	1.04 (0.90–1.19)	1.35 (1.16–1.58)	1.94 (1.64–2.30)
Elevated triglycerides	1.34 (1.14–1.58)	1.27 (1.05–1.54)	0.99 (0.81–1.21)
Elevated glycemia	1.21 (0.89–1.64)	0.94 (0.66–1.35)	1.04 (0.72–1.50)
Low HDL cholesterol	1.13 (0.93–1.38)	1.18 (0.94–1.48)	1.14 (0.89–1.45)

Odds ratios were estimated by logistic regression model; analysis was adjusted for the 5 components of the MetS and for age, study center, smoking status, and history of CVD.

\*The lower quintiles were taken as reference for the estimation of the odds ratio.

# Carotid Plaque Inflammation Assessed by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and Lp-PLA<sub>2</sub> Is Higher in Symptomatic Patients

Angiology  
2021, Vol. 72(3) 260-267  
© The Author(s) 2020  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/0003319720965419  
journals.sagepub.com/home/ang



Alicia Bueno, MD<sup>1,2</sup>, Jose Ramon March, MD<sup>1,2</sup>,  
Pilar Garcia, MD, PhD<sup>2,3</sup>, Cristina Cañibano, MD<sup>1,2</sup>,  
Antonio Ferruelo<sup>4,5</sup>, and Jose Luis Fernandez-Casado, MD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Angiology and Vascular Surgery Department, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain

<sup>2</sup> Getafe Health Research Institute, Madrid, Spain

<sup>3</sup> Nuclear Medicine Department, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain

<sup>4</sup> Department of Critical Care, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain

<sup>5</sup> Ciber Enfermedades Respiratorias (CIBER), Getafe Health Research Institute, Madrid, Spain

L'infiammazione della **placca carotidea** valutata mediante 2-deossi-2- [<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucosio (<sup>18</sup>F-FDG) tomografia/tomografia computerizzata ad emissione di positroni (PET/CT) e fosfolipasi A2 associata a lipoproteine (Lp-PLA<sub>2</sub>) è più alta **nei pazienti sintomatici**. Lo scopo di questo studio era valutare le correlazioni tra l'assorbimento di <sup>18</sup>F-FDG sulla scansione PET delle **placche** dell'arteria **carotidea**, i livelli plasmatici di Lp-PLA<sub>2</sub> e i sintomi cerebrovascolari. **Lo studio ha incluso 45 pazienti consecutivi (22 sintomatici, 23 asintomatici) con stenosi carotidea del >70%. I pazienti sono stati esaminati mediante PET/CT ibrida e sono stati registrati i valori massimi standardizzati di assorbimento (SUV<sub>max</sub>)**. Sono stati ottenuti campioni di sangue e il plasma è stato conservato a -80 °C per la successiva analisi Lp-PLA<sub>2</sub>. **I pazienti sintomatici e asintomatici non hanno mostrato differenze significative nei fattori di rischio cardiovascolare classici. I pazienti con stenosi carotidea asintomatica avevano più frequentemente una storia di malattia coronarica (P = 0,025) e malattia delle arterie periferiche (P = 0,018). Il gruppo sintomatico aveva una maggiore captazione <sup>18</sup>F-FDG nelle placche carotidiche (P < 0,01), un Lp-PLA<sub>2</sub> plasmatico più elevato (P < 0,02) e una proteina C-reattiva ad alta sensibilità più elevata (P = 2,18)**. L'assorbimento di 2-Deossi-<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucosio su PET/CT e Lp-PLA<sub>2</sub> plasmatici mostra un'associazione statisticamente significativa con lo stato **sintomatico** delle **placche carotidiche**.

**Table 1.** Clinical Characteristics of Symptomatic and Asymptomatic Patients.<sup>a</sup>

Characteristics	Symptomatic (n = 22)	Asymptomatic (n = 23)	P
Age, years (mean, percentiles 25; 75)	69 (65; 77)	71 (63; 74)	.918
Arterial hypertension	19 (42.2)	23 (51.1)	.407
Diabetes mellitus	15 (33.3)	19 (42.2)	.195
Hypercholesterolemia	21 (47.1)	22 (48.8)	.853
Coronary artery disease	4 (8.8)	12 (26.6)	.025
Smokers	22 (48.8)	23 (51)	.709
Lower limb atherosclerosis	4 (8.8)	13 (28.8)	.012
Lipid lowering medication	15 (68)	17 (74)	.285
Creatinine (mg/dL) <sup>b</sup>	0.9 (0.9; 1.1)	1.1 (0.9; 1.2)	.286
Total cholesterol (mg/dL) <sup>b</sup>	112 (75; 145)	159 (138; 180)	.291
Triglycerides (mg/dL) <sup>b</sup>	112 (75; 145)	131 (100; 239)	.071
HDL cholesterol (mg/dL) <sup>b</sup>	40 (35; 48)	43 (35; 49)	.928
LDL cholesterol (mg/dL) <sup>b</sup>	85 (63; 109)	92 (61; 111)	.742
Hs-CRP (mg/L) <sup>b</sup>	3.6 (1.2; 6.8)	1.2 (1; 2.4)	.022
Homocysteine (μmol/L) <sup>b</sup>	12.9 (11.1; 17.8)	14 (11.9; 16)	.863
SUV <sub>max</sub> <sup>b</sup>	2.1 (1.9; 2.2)	1.5 (1.4; 1.7)	<.001
Lp-PLA <sub>2</sub> (ng/mL) <sup>b</sup>	222 (190; 251.6)	106.3 (74.9; 126.5)	<.001

Abbreviations: HDL, high density lipoprotein; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; LDL, low density lipoprotein; Lp-PLA<sub>2</sub>, lipoprotein-associated phospholipase A2; SUV<sub>max</sub>, standardized uptake value maximum.

<sup>a</sup>Values are absolute number and percentages for categorical variables.

<sup>b</sup>Values are expressed as median (25th; 75th percentile).

RESEARCH

Open Access



# Extracranial carotid plaque hemorrhage predicts ipsilateral stroke recurrence in patients with carotid atherosclerosis – a study based on high-resolution vessel wall imaging MRI

Fengli Che<sup>1,2</sup>, Donghua Mi<sup>1</sup>, Anxin Wang<sup>3</sup>, Yi Ju<sup>1</sup>, Binbin Sui<sup>3,4</sup>, Xiaokun Geng<sup>2</sup>, Xihai Zhao<sup>5</sup> and Xingquan Zhao<sup>1,3,6\*</sup> Research Unit of Artificial Intelligence in Cerebrovascular Disease, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China

## Popolazione dello studio

Il nostro studio era uno studio osservazionale di un singolo centro. I pazienti con un recente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) sono stati reclutati nell'ospedale Tiantan di Pechino da giugno 2011 a dicembre 2014. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un esame ecografico e a una risonanza magnetica della parete carotidea ad alta risoluzione (HR VWMRI) sul lato coerente con i sintomi entro 7 giorni dal ricovero.

**Conclusioni** Rispetto al non-IPH, i pazienti con IPH hanno un rischio più elevato di recidiva di ictus ischemico a 1 anno. Il potenziale rischio di IPH non deve essere trascurato. Sarà il futuro hot point della ricerca per comprendere il meccanismo fisiopatologico alla base della vulnerabilità della placca e i biomarcatori molecolari combinati con marcatori di neuroimaging.



Table 1 Demographic and clinical characteristics in patients

Variables	Total (n = 171)	IPH group (n = 32)	Non-IPH group (n = 139)	P-Value
Gender, male, n (%)	118 (69.0)	25 (78.1)	93 (66.9)	0.216
Age, years	60.13 ± 10.04	64.50 ± 9.60	59.13 ± 9.90	0.006
Hypertension, n (%)	116 (67.8)	22 (68.8)	94 (67.6)	0.902
Diabetes mellitus, n (%)	50 (29.2)	14 (43.8)	36 (25.9)	0.045
Coronary heart disease, n (%)	20 (11.7)	4 (12.5)	16 (11.5)	0.876
Hyperlipidemia, n (%)	56 (32.7)	6 (18.8)	50 (36.0)	0.061
Prior stroke/TIA, n (%)	27 (15.8)	5 (15.6)	22 (15.8)	0.977
Family history of stroke, n (%)	24 (14.0)	7 (21.9)	17 (12.2)	0.165
Smoking history, n (%)	87 (50.9)	22 (68.8)	65 (46.8)	0.025
Alcohol consuming, n (%)	56 (32.7)	10 (31.3)	46 (33.1)	0.841
NIHSS on admission, IQR	4 (0–18)	3 (0–8)	5 (0–18)	0.004
Pre-admission mRS, IQR	1 (0–5)	1 (0–3)	1 (0–5)	0.030
hs-CRP, IQR, mg/L	4.28 (0.00–31.90)	7.71 (0.10–17.90)	3.72 (0.00–31.90)	0.002
TC, mmol/L	4.35 ± 1.08	4.24 ± 1.02	4.38 ± 1.10	0.535
TG, IQR, mmol/L	1.32 (0.49–8.44)	1.14 (0.67–2.29)	1.31 (0.49–4.70)	0.190
LDL-C, mmol/L	2.64 ± 0.97	2.54 ± 0.99	2.66 ± 0.97	0.545
HDL-C, IQR, mmol/L	1.01 (0.48–1.71)	0.99 (0.64–1.39)	1.01 (0.48–1.71)	0.605
Hcy, IQR, umol/L	14.90 (1.11–75.00)	18.99 (9.20–75.00)	14.10 (1.11–41.20)	0.028
Median enrolled-to-HRVMRI scan time, IQR, d	4 (2–6)	4 (2–6)	5 (2–6)	0.182
Previous use of aspirin, n (%)	33 (19.3)	6 (18.8)	27 (19.4)	0.931
Previous use of Statins, n (%)	26 (15.2)	4 (12.5)	22 (15.8)	0.788
Taking aspirin until primary outcome/Terminating points, n (%)	95 (55.6)	19 (59.4)	76 (54.7)	0.630
Taking statins until primary outcome/Terminating points, n (%)	71 (41.5)	10 (31.3)	61 (43.9)	0.191
Percentage of stenosis degree, IQR, %	35 (4–58)	31.10 (4–43)	36.35 (6–58)	< 0.001
Categories of stenotic degree				0.031
< 30%, n (%)	50 (29.2)	15 (46.9)	35 (25.2)	
30–49%, n (%)	112 (65.5)	17 (53.1)	95 (68.3)	
> 50%, n (%)	9 (5.3)	0 (0)	9 (6.5)	
Plaque burden				
LA, IQR, mm <sup>2</sup>	16.39 (2.06–42.38)	14.30 (2.64–31.96)	16.67 (2.06–42.38)	0.040
WA, IQR, mm <sup>2</sup>	54.81 (28.03–160.57)	73.58 (33.10–160.57)	53.22 (28.03–116.38)	< 0.001
VA, IQR, mm <sup>2</sup>	74.84 (43.00–162.11)	73.98 (43.00–162.11)	74.84 (45.01–140.50)	0.244
NWI, IQR	0.56 (0.40–0.97)	0.69 (0.53–0.97)	0.53 (0.40–0.94)	< 0.001
WT, IQR, mm	2.88 (1.00–11.35)	4.40 (3.07–11.35)	2.65 (1.00–7.56)	< 0.001
PA, IQR, mm <sup>2</sup>	24.51 (5.61–74.29)	29.90 (14.24–71.35)	22.93 (5.61–74.29)	0.001
RI	0.75 ± 0.08	0.72 ± 0.08	0.75 ± 0.08	0.012
Plaque component				
LRNC				
Presence, n (%)	139 (81.3)	32 (100)	107 (77.0)	0.003
Volume, IQR, mm <sup>3</sup>	35.70 (0–660.22)	176.17 (2.86–660.22)	26.30 (0–352.34)	< 0.001
Calcification				
Presence, n (%)	94 (55.5)	26 (81.3)	68 (48.9)	0.001
Volume, IQR, mm <sup>3</sup>	2.12 (0–290.56)	19.04 (0–290.56)	0.00 (0–253.90)	< 0.001
Loose matrix				
Presence, n (%)	79 (46.2)	21 (65.6)	58 (41.7)	0.014
Volume, IQR, mm <sup>3</sup>	0 (0–95.46)	12.05 (0–86.54)	0.00 (0.00–95.46)	< 0.001
FCR, n (%)	6 (3.5)	0 (0)	6 (0.7)	0.596

**Table 1** Baseline characteristics of patients

	N(%) or mean (SD)
Total	N = 186
Age	72.6 (8.6)
Gender	
Male	131 (70.4%)
Female	55 (29.6%)
Cerebrovascular disease	
Symptomatic patients	74 (39.8%)
Ipsilateral major stroke	44 (23.7%)
TIA	30 (16.1%)
Asymptomatic patients	112 (60.2%)
Risk factors	
Hypertension AHA [27]	162 (87.1%)
Hypertension ESC [28]	112 (60.2%)
Diabetes	80 (43.0%)
Smoking habit	40 (21.5%)
Hypercholesterolemia	29 (15.6%)
Hypertriglyceridemia	70 (37.6%)
Low-HDL	86 (46.2%)
High LDL-C	71 (38.2%)
IRC	56 (30.1%)
Metabolic syndrome	85 (45.7%)
Drugs	
Statins	128 (68.8%)
Anti-hypertensive drugs	153 (82.3%)
Associated vascular disease	
Acute cardiovascular disease	45 (24.2%)
Previous myocardial infarction	37 (19.9%)
Unstable angina	8 (4.3%)
Peripheral arterial disease	61 (32.8%)
Aortic aneurysm	11 (5.9%)
Histological type of carotid plaque	
Stable plaques	104 (55.9%)
Fibroatheromata	71 (38.2%)
Fibrocalcific	33 (17.7%)
Unstable plaques	82 (44.1%)
Thrombotic plaque	48 (25.8%)
With a thrombus in organization	16 (8.6%)
TCFA	16 (8.6%)
Calcified nodule	2 (1.1%)

# The risk of carotid plaque instability in patients with metabolic syndrome is higher in women with hypertriglyceridemia

Francesca Servadei<sup>1†</sup>, Lucia Anemona<sup>1†</sup>, Marina Cardellini<sup>2†</sup>, Manuel Scimeca<sup>1,3,4</sup>, Manuela Montanaro<sup>1</sup>, Valentina Rovella<sup>5</sup>, Francesca Di Daniele<sup>6</sup>, Erica Giacobbi<sup>1</sup>, Iacopo Maria Legramante<sup>2</sup>, Annalisa Noce<sup>2</sup>, Rita Bonfiglio<sup>1,7</sup>, Patrizia Borboni<sup>2</sup>, Nicola Di Daniele<sup>2</sup>, Arnaldo Ippoliti<sup>8</sup>, Massimo Federici<sup>2</sup> and Alessandro Mauriello<sup>1,9\*</sup>



<sup>†</sup>Francesca Servadei, Lucia Anemona and Marina Cardellini equally first author

<sup>1</sup>Anatomic Pathology, Department of Experimental Medicine, University of Rome Tor Vergata, Via Montpellier 1, Rome, RM 00133, Italy

Secondo la classificazione modificata dell'American Heart Association (AHA), le placche aterosclerotiche sono state istologicamente distinte in instabili e stabili [ 26]. **Le placche instabili** consistevano in: (a) placche trombotiche associate a rottura o erosione del cappuccio; (b) placca guarita con un trombo in organizzazione; (c) placca vulnerabile o fibroateroma a cappuccio sottile (TCFA) caratterizzato da un cappuccio fibroso di spessore inferiore a 165  $\mu\text{m}$ , fortemente infiltrato da macrofagi CD68 positivi ( $> 25$  per campo ad alto ingrandimento), senza rottura della placca. **Le altre placche, classificate come stabili**, includevano: (a) fibroateromati, come placche con un grande nucleo lipidico necrotico e cappuccio spesso non infiammato, (b) placche fibrocalcifiche con grande calcificazione senza infiammazione estesa e (c) placche fibrose costituite principalmente da tessuto fibroso

## Sfondo

La sindrome metabolica favorisce certamente la crescita della placca carotidea; tuttavia, non è chiaro se determini la destabilizzazione della placca. Inoltre, è probabile che solo alcuni componenti della sindrome metabolica siano associati ad un aumentato rischio di destabilizzazione della placca. Pertanto, abbiamo valutato l'effetto di diversi elementi della sindrome metabolica, individualmente e in associazione, sulla destabilizzazione delle placche carotidee.

## Metodi

**Un totale di 186 endarterectomie carotidee da pazienti sintomatici e asintomatici sono stati analizzati istologicamente e correlati con i principali fattori di rischio cardiovascolare.**

## Risultati

La sindrome metabolica, indipendentemente dal cluster dei suoi componenti, non è associata a un aumento significativo del rischio di destabilizzazione della placca, piuttosto alla presenza di placche stabili. L'incidenza di placche instabili nei pazienti con sindrome metabolica è piuttosto bassa (43,9%), se confrontata con quella osservata in presenza di alcuni fattori di rischio, **ma aumenta significativamente nel sottogruppo di pazienti donne con ipertrigliceridemia, mostrando un odds ratio di 3,01 ( IC 95%, 0,25-36,30).**

## Conclusioni

I dati qui riportati suggeriscono che una migliore comprensione di come ogni singola componente della MetS influenzi il rischio di ictus correlato alla destabilizzazione, rottura e trombosi della placca carotidea, può aiutare a stratificare i pazienti in base al rischio reale di malattie cerebrovascolari acute. Inoltre, i nostri risultati supportano l'ipotesi **che il controllo dell'ipertrigliceridemia dovrebbe essere un punto chiave nella prevenzione della destabilizzazione della placca carotidea aterosclerotica, specialmente nelle pazienti in post-menopausa.** Tuttavia, i dati sulla differenza sessuale sono ancora limitati e si raccomandano ulteriori studi per definire meglio quali differenze possono avere implicazioni per la prevenzione clinica e la gestione delle complicanze acute della malattia dell'arteria carotidea.



# Type 2 diabetes is not associated with an altered plaque phenotype among patients undergoing carotid revascularization. A histological analysis of 1455 carotid plaques

Vincent P.W. Scholtes<sup>a</sup>, Wouter Peeters<sup>a</sup>, Guus W. van Lammeren<sup>a</sup>, Dominic P.J. Howard<sup>b</sup>, Jean-Paul P.M. de Vries<sup>c</sup>, Gert Jan de Borst<sup>d</sup>, Jessica N. Redgrave<sup>b</sup>, Hans Kemperman<sup>e</sup>, Casper G. Schalkwijk<sup>f</sup>, Hester M. den Ruijter<sup>a, h</sup>, Dominique P.V. de Kleijn<sup>a</sup>, Frans L. Moll<sup>d</sup>, Peter M. Rothwell<sup>b</sup>, Gerard Pasterkamp<sup>a</sup>  

## Metodi

Abbiamo eseguito l'analisi istologica delle placche carotidiche di 1455 pazienti sottoposti a CEA tra il 2002 e il 2010. I pazienti facevano parte dello studio Athero-Express e i dettagli del disegno dello studio sono stati descritti in precedenza [9]. I consensi informati sono stati ottenuti prima dell'intervento chirurgico e il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico Medico Locale.

Il diabete è stato definito come l'uso di farmaci antidiabetici prima dell'intervento chirurgico. Per l'analisi dei sottogruppi abbiamo discriminato tra i pazienti che necessitano di insulina...

## Risultati

Per questo studio sono stati inclusi un totale di 1455 pazienti, di cui 295 pazienti (20%) utilizzavano farmaci per il diabete: 189 pazienti (13%) avevano prescritto farmaci antidiabetici orali e 106 pazienti (7%) necessitavano di insulina (Tabella 1). Non sono state osservate differenze per età, sesso e sintomi di presentazione tra pazienti con o senza diabete. I fattori di rischio cardiovascolare ipertensione e ipercolesterolemia erano significativamente più prevalenti nei pazienti diabetici e avevano una prevalenza più elevata...

## Discussione

Nei dati individuali di 1455 pazienti sottoposti a CEA, le caratteristiche della placca non differivano tra pazienti diabetici e non diabetici. Inoltre, dall'analisi dei sottogruppi, non è stato ancora possibile osservare differenze nelle caratteristiche della placca quando si è tenuto conto della durata del tipo (inibitore orale del glucosio o dipendente dall'insulina) e del controllo glicemico a breve termine.

Prima dell'inizio di questo studio, ci aspettavamo di osservare grandi differenze nella morfologia della placca, poiché il diabete è fortemente associato con...

## Conclusione

Sebbene il diabete abbia un impatto sostanziale sull'insorgenza e la progressione della malattia aterosclerotica, concludiamo dalla nostra coorte di pazienti, che il diabete nei pazienti sottoposti a endarterectomia carotidea non è associato a un diverso fenotipo aterosclerotico avanzato....

## Negative Carotid Artery Remodeling in Early Type 2 Diabetes Mellitus and Increased Carotid Plaque Vulnerability in Obesity as Assessed by Magnetic Resonance Imaging

Esben Laugesen, MD, PhD;\* Pernille Høyem, MD, PhD;\* Samuel Thrysoe, PhD; Esben Søvsø Szocska Hansen, MSc; Anders F. Stegmann Mikkelsen, MSc; William S. Kerwin, PhD; Per L. Poulsen, MD, PhD, DMSc; Troels K. Hansen, MD, PhD, DMSc; W. Yong Kim, MD, PhD, DMSc

**Background**—Ischemic stroke from carotid plaque embolism remains a major cause of morbidity in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, the effect of early T2DM and obesity on carotid remodeling and plaque burden remains elusive. We assessed carotid remodeling and plaque composition by carotid magnetic resonance imaging in patients with short-duration T2DM compared with a sex- and age-matched control group.

**Methods and Results**—One hundred patients with T2DM (duration <5 years) and 100 sex- and age-matched controls underwent bilateral carotid artery magnetic resonance imaging in a 1.5-T magnetic resonance imaging scanner. Plaque burden was quantified by normalized wall index, maximum wall thickness, maximum wall area, and minimum lumen size. Plaque morphology was quantified by calcified plaque volume, necrotic core volume, and loose matrix volume. Magnetic resonance imaging data were available for 149 and 177 carotid arteries from T2DM patients and controls, respectively. Adjusted for age and sex, T2DM was associated with increased plaque burden indicated by a higher normalized wall index (ratio 1.03 [95% confidence interval, 1.002; 1.06],  $P=0.03$ ), and negative remodeling indicated by a lower minimum lumen area (ratio 0.81 [0.74; 0.89],  $P<0.001$ ), and lower maximum wall area (ratio 0.94 [0.88; 1.00],  $P=0.048$ ) compared with controls. In both T2DM and controls, body mass index  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup> was associated with an 80% increase in total calcified plaque volume, and a 44% increase in necrotic core volume compared with body mass index <25.0 kg/m<sup>2</sup>.

**Conclusions**—Short-duration T2DM was associated with increased carotid plaque burden and negative remodeling. Obesity was associated with increased carotid artery necrotic core volume and calcification independently of diabetes mellitus status.

**Clinical Trial Registration**—URL: <https://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00674271. (*J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008677. DOI: 10.1161/JAHA.118.008677.)

Maria Luisa Balestrieri,<sup>1</sup> Maria Rosaria Rizzo,<sup>2</sup> Michelangela Barbieri,<sup>2</sup> Pasquale Paolisso,<sup>2</sup> Nunzia D'Onofrio,<sup>1</sup> Alfonso Giovane,<sup>1</sup> Mario Siniscalchi,<sup>3</sup> Fabio Minicucci,<sup>3</sup> Celestino Sardu,<sup>2</sup> Davide D'Andrea,<sup>3</sup> Ciro Mauro,<sup>3</sup> Franca Ferraraccio,<sup>4</sup> Luigi Servillo,<sup>1</sup> Fabio Chirico,<sup>5</sup> Pasquale Caiazzo,<sup>5</sup> Giuseppe Paolisso,<sup>2</sup> and Raffaele Marfella<sup>2</sup>

## Sirtuin 6 Expression and Inflammatory Activity in Diabetic Atherosclerotic Plaques: Effects of Incretin Treatment

Diabetes 2015;64:1395–1406 | DOI: 10.2337/db14-1149

1Department of Biochemistry, Biophysics and General Pathology, Second University of Naples, Naples, Italy 2Department of Medical, Surgical, Neurological, Aging and Metabolic Sciences, Second University of Naples, Naples, Italy 3Department of Cardiology, Cardarelli Hospital, Naples, Italy 4Department of Clinical, Public and Preventive Medicine, Second University of Naples, Naples, Italy 5Department of Neurosurgery, Cardarelli Hospital, Naples, Italy

Le **sirtuine** o **proteine Sir2** costituiscono una classe di proteine ad attività **enzimatica**; operano come **istone deacetilasi** o mono-**ribosiltransferasi**.<sup>[2][3]</sup> Le sirtuine regolano importanti vie metaboliche nei **procarioti** e negli **eucarioti**. Il nome deriva da un gene del **lievito** di silenziamento regolatorio, implicato nella regolazione dello sviluppo cellulare.

**Le sirtuine mediano fenomeni quali l'invecchiamento, la regolazione della trascrizione, l'apoptosi, la resistenza allo stress e influiscono peraltro sull'efficienza energetica e la vigilanza durante le situazioni a basso introito calorico (restrizione calorica).**<sup>[4]</sup>

**In conclusion, we demonstrated that GLP-1 reduced plaque macrophage infiltration and MMP-9 expression, which resulted in increased plaque collagen content and a thickened fibrous cap in diabetic plaques from humans. As these plaque characteristics are features of plaque stability, the results of this study suggest that GLP-1 reduces plaque vulnerability.** These findings may be of clinical importance for patients with type 2 diabetes, who are known to exhibit a higher burden of inflamed, rupture prone atherosclerotic plaques in comparison with nondiabetic subjects (37). **Overall, it is tempting to speculate that the use of activators of SIRT6 might be an effective strategy for treating inflammatory vascular diseases such as diabetes and atherosclerosis.** Future studies are needed to determine whether the beneficial effects of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors on features of plaque vulnerability through the SIRT6 pathway translate into a reduction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1–based regimens. **Moreover, this study also raises an important question about whether asymptomatic diabetic patients with >.70% carotid artery stenosis who are receiving GLP-1–based therapies**

***The role of sirtuin 6 (SIRT6) in atherosclerotic progression of diabetic patients is unknown.*** We evaluated SIRT6 expression and the effect of incretin-based therapies in carotid plaques of asymptomatic diabetic and nondiabetic patients. **Plaques were obtained from 52 type 2 diabetic and 30 nondiabetic patients undergoing carotid endarterectomy.** Twenty-two diabetic patients were treated with drugs that work on the incretin system, GLP-1 receptor agonists, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for 26 6 8 months before undergoing the endarterectomy. **Compared with nondiabetic plaques, diabetic plaques had more inflammation and oxidative stress, along with a lesser SIRT6 expression and collagen content. Compared with non-GLP-1 therapy–treated plaques, GLP-1 therapy–treated plaques presented greater SIRT6 expression and collagen content, and less inflammation and oxidative stress, indicating a more stable plaque phenotype.** These results were supported by in vitro observations on endothelial progenitor cells (EPCs) and endothelial cells (ECs). Indeed, both EPCs and ECs treated with high glucose (25 mmol/L) in the presence of GLP-1 (100 nmol/L liraglutide) presented a greater SIRT6 and lower nuclear factor-κB expression compared with cells treated only with high glucose. These findings establish the involvement of SIRT6 in the inflammatory pathways of diabetic atherosclerotic lesions and suggest its possible positive modulation by incretin, the effect of which is associated with morphological and compositional characteristics of a potential stable plaque phenotype.

# Assessment of carotid atherosclerosis, intraplaque neovascularization, and plaque ulceration using quantitative contrast-enhanced ultrasound in asymptomatic patients with diabetes mellitus

Stijn C.H. van den Oord<sup>1,2</sup>, Zeynettin Akkus<sup>2</sup>, Guillaume Renaud<sup>2</sup>, Johan G. Bosch<sup>2</sup>, Antonius F.W. van der Steen<sup>2</sup>, Eric J.G. Sijbrands<sup>3</sup>, and Arend F.L. Schinkel<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Thoraxcenter Room Ba304, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Biomedical Engineering, Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; and <sup>3</sup>Division of Pharmacology, Vascular and Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Received 5 May 2014; accepted after revision 29 May 2014; online publish-ahead-of-print 27 June 2014

## Aims

Patients with diabetes mellitus (DM) are at severely increased risk of developing atherosclerosis. Intraplaque neovascularization (IPN) and plaque ulceration are markers of the vulnerable plaque, which is at an increased risk of rupture and may lead to cardiovascular events. The aim of this study was to assess the prevalence of subclinical carotid atherosclerosis, intraplaque neovascularization (IPN), and plaque ulceration in asymptomatic patients with DM.

## Methods and results

A total of 51 asymptomatic patients with DM underwent standard carotid ultrasound in conjunction with contrast-enhanced ultrasound (CEUS) to assess the prevalence of subclinical atherosclerosis, IPN, and plaque ulceration. Subclinical atherosclerosis was defined as the presence of atherosclerotic plaque, according to the Mannheim consensus. Semi-automated quantification software was used to assess IPN in suitable plaques. Plaque ulceration was defined as a disruption of the plaque–lumen border of  $\geq 1 \times 1$  mm. A total of 408 carotid segments in 102 carotid arteries were investigated. Forty-six (90%) patients had subclinical atherosclerotic plaques, with a median plaque thickness of 2.4 mm (inter-quartile range 1.9–3.0). CEUS revealed IPN in 88% of the patients. In 10 carotid segments (8%), the plaque had an ulcerated surface. The presence of IPN could not be predicted by the presence of clinical characteristics including complications of DM ( $P > 0.05$ ).

## Conclusion

Patients with DM have a high prevalence (90%) of subclinical carotid atherosclerosis. Severe IPN and plaque ulceration, which are markers of the vulnerable plaque type, were detected in, respectively, 13 and 9% of these patients.

