- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:22:31

L'aterosclerosi: una malattia polidistrettuale

Claudio Rapezzi, Pamela Gallo

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

Key words:
Atherosclerosis; Cardiology consultancy; Myocardial infarction; Risk factors; Stroke.

Many are the open issues around the atherosclerotic disease still requiring definite answers. Why do involved arteries some times undergo a wall dilatation process and other times a progressive lumen narrowing? Why does a systemic disease like atherosclerosis "favour" different vascular districts in different patients and/or ages? Why are atherosclerotic lesions proximally or distally located in relation to different vascular beds? This paper reviews the major clinical implications of these issues mainly considering three clinical situations: the cardiological assessment of the patient after a neurological event, the cardiological visit in the patient undergoing a vascular intervention, the search of a renal artery stenosis in the patient undergoing a coronary arteriography.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (12 Suppl 3): 43S-48S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Claudio Rapezzi

Istituto di Cardiologia
Azienda Ospedaliera-Universitaria
Policlinico S.Orsola-Malpighi
via Massarenti, 9
40138 Bologna
E-mail:
claudio.rapezzi@unibo.it

L'aterosclerosi è una malattia sistemica multifocale e progressiva che dà luogo a sintomi e segni assai differenti tra loro e tardivamente rispetto alla sua insorgenza[1]. Il termine di arteriosclerosi viene usato per la prima volta circa un secolo e mezzo fa quando Lobstein dà descrizione anatomica di arteriopatie caratterizzate da "indurimento" della parete arteriosa[2]. Lobstein descriveva allora lesioni arteriose macroscopiche determinate da quel processo infiammatorio che nel 1904 viene denominato da Marchand aterosclerosi. L'aterosclerosi è un processo patologico che interessa le tonache intima e media di arterie di medio e grande calibro con formazione di placche focali, costituite da tessuto fibroso e materiale lipidico. Non a caso, il termine aterosclerosi deriva dal greco "athera" che significa poltiglia, indicando perfettamente il *core* lipidico della placca aterosclerotica[3]. L'aterosclerosi continua a rappresentare la principale causa di mortalità nei Paesi industrializzati. Essa è inoltre una tra le più importanti fonti di morbilità, invalidità ed ospedalizzazione nel mondo di oggi e lo sarà soprattutto in quello di domani[4].

Sono molte le domande, inerenti la malattia aterosclerotica, prive di risposta certa ad oggi. Perché le arterie colpite subiscono a volte un processo di dilatazione della parete ed altre volte un restringimento progressivo del lume? Perché una malattia sistemica come l'aterosclerosi "privilegia" differenti distretti vascolari in differenti pazienti e/o in diverse età? Perché le lesioni aterosclerotiche hanno una localizzazione principalmente prossimale o distale a seconda del letto vascolare considerato?

La più recente teoria sulla patogenesi dell'aterosclerosi vede protagonista la disfunzione endoteliale che interviene in risposta ad insulti di varia natura. Danni cronici all'endotelio fanno sì che esso perda le sue capacità di mantenimento dell'omeostasi vascolare, permettendo così l'adesione di piastrine e monociti. La permeabilità vasale viene compromessa, favorendo la penetrazione di numerosi costituenti plasmatici, tra cui lipoproteine a bassa densità e cellule dell'infiammazione. Tali processi vengono amplificati dalla produzione *in loco* di molecole vasoattive, citochine e fattori di crescita che promuovono la progressione del danno locale, il quale si concretizza nel progressivo ispessimento della parete arteriosa sino alla formazione della placca ateromasica[2].

Alcune considerazioni sui fattori di rischio

Al di là dell'esistenza di fattori di rischio aterosclerotici "generali", numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato associazioni preferenziali fra determinati fattori e manifestazioni aterosclerotiche in grandi o piccole arterie di certi distretti. All'interno di ogni distretto arterioso emergono inoltre associazioni tra fattore di rischio e sede prossimale o distale della lesione[1].

L'età

L'età favorisce il progredire delle lesioni aterosclerotiche dei grandi vasi. Studi autoptici su soggetti di differenti età mostrano un ritardato interessamento aterosclerotico del distretto arterioso intracerebrale rispetto all'extracranico. Età ed aterosclerosi nel distretto intracranico si correlano in maniera esponenziale, mentre nell'extracranico vige una correlazione lineare. I giovani sembrano più colpiti dalla malattia del-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:22:31

l'asse aorto-iliaco con un decorso più rapidamente progressivo rispetto a quello compiuto dall'ateromasia distale degli arti inferiori. Studi autoptici ed angiografici mostrano che nell'albero coronarico le prime lesioni compaiono nei tratti prossimali dei rami coronarici, soprattutto nei rami interventricolare anteriore e ramo circonflesso[1].

Il diabete mellito

La patogenesi del danno ateromasico a carico delle piccole arterie dei soggetti diabetici sembra correlarsi ad un'interazione tra insulina e cellule muscolari lisce di cui è particolarmente ricco questo tipo di arterie rispetto a quelle di maggior calibro costituite in gran parte da fibre elastiche. L'aterosclerosi cerebrovascolare del diabetico è una malattia diffusa soprattutto nel circolo intracranico[1]. Il diabete mellito promuove inoltre la ben nota ateromasia obliterativa distale degli arti inferiori[2]. I soggetti diabetici sono inoltre portatori di lesioni coronariche più severe e più diffuse.

Il fumo

Fumo e diabete rappresentano i più forti fattori di rischio della malattia ateromasica[5]. Il fumo di sigaretta è particolarmente associato alle manifestazioni aterosclerotiche dei grandi vasi nelle sedi più prossimali[1]. Esso correla con l'aterosclerosi delle porzioni extracraniche dei vasi del circolo cerebrale e con la patologia aorto-iliaca[5].

L'ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa, il principale fattore di rischio per ictus, è responsabile dell'ateromasia dei vasi intracranici più distali. L'ipertensione favorisce inoltre le lesioni più distali in soggetti con malattia ateromasica periferica[1].

Dislipidemia ed infiammazione

Soprattutto le porzioni extracraniche dei vasi cerebrali sono soggette all'influenza della dislipidemia come dimostrato in studi di popolazione ed in soggetti colpiti da ictus. La ridotta permeabilità dei vasi intracerebrali alle LDL plasmatiche ed alle LDL ossidate potrebbe giustificare questo *trend.* Inoltre una maggiore attività enzimatica antiossidante, documentata in segmenti arteriosi autoptici di vasi intracerebrali, potrebbe spiegare la relativa protezione vascolare di questi ultimi rispetto alle porzioni extracraniche dei vasi cerebrali. Profili dislipidemici sembrano associarsi prevalentemente a lesioni aorto-iliache. In soggetti affetti da dislipidemia familiare le porzioni più prossimali dei rami coronarici sono più colpite. Per quanto riguarda l'infiammazione, invece, la letteratura ha prodotto numerose riflessioni su marker di flogosi generici, quali la proteina C reattiva ed il fibrinogeno. I livelli di fibrinogeno si associano in maniera significativa all'ateromasia aorto-iliaca e femoro-poplitea[1]. Influenze razziali, ragioni emodinamiche, fattori genetici, caratteristiche istologiche della parete arteriosa, peculiari proprietà biologiche dell'endotelio dei vari distretti arteriosi spiegano in parte la differente distribuzione dell'aterosclerosi tra grandi e piccoli vasi. Ad esempio negli Afro-americani si riscontrano maggiori tassi di aterosclerosi intracerebrale rispetto ai caucasici, così come nel sesso femminile.

Placca carotidea ed ispessimento medio-intimale carotideo

Un'accurata metanalisi di 22 studi ha dimostrato come i soffi carotidei, benché deboli predittori di eventi cerebrovascolari, siano validi indicatori prognostici di morte cardiovascolare ed infarto miocardico. Sono stati presi in osservazione 17 295 soggetti. Nei pazienti con riscontro di soffi carotidei il tasso di infarto miocardico acuto durante il follow-up è stato pari al 3.69 per 100 pazienti/anno, mentre il tasso di mortalità cardiovascolare è stato del 2.85 per 100 pazienti/anno. Nei pazienti esenti da tale reperto semiologico i tassi rispettivi sono stati dell'1.86 e dell'1.11 per 100 pazienti/anno. I pazienti portatori di soffi carotidei muoiono quindi soprattutto per causa cardiovascolare e non cerebrovascolare. Il reperto auscultatorio di aterosclerosi carotidea è stato considerato un equivalente di malattia coronarica, conferendo al paziente che ne è portatore il 3.7% di rischio annuo di successivo evento cardiaco. La semplice ed economica ricerca semeiotica di ateromasia carotidea nel paziente a rischio per malattia cardiovascolare può aiutare quindi nella selezione di coloro che possono beneficiare di modifiche più aggressive del profilo di rischio cardiovascolare globale[6]. Lo studio epidemiologico di malattia cardiovascolare ARIC ha offerto spunti riflessivi sull'ispessimento medio-intimale carotideo (IMT). Il distretto carotideo, per sensibilità, specificità e per facile reperibilità costituisce un'attendibile stima dello stadio di flogosi vascolare sistemica. Si definisce normale un valore di IMT <0.9 mm; valori >1.5 mm identificano invece la presenza di placca carotidea asintomatica. Un IMT aumentato così come il riscontro di placca carotidea asintomatica è correlato con numero e durata dei fattori di rischio dello *score* di Framingham. È noto come il trattamento dei fattori di rischio si associ ad una riduzione dell'IMT e consensualmente ad una riduzione degli eventi cardiovascolari. Alcuni autori hanno analizzato i dati di follow-up di 13 145 pazienti dell'ARIC seguiti per 15 anni. L'utilizzo del parametro IMT, la documentazione o meno di placca aterosclerotica carotidea uniti ai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare hanno permesso una riclassificazione del rischio di eventi cardiaci del ben 23% dei soggetti. La prevalenza di placca nella fascia di rischio compresa tra il 5-10% è stata infatti del 10% maggiore rispetto al gruppo 0-5% ed in tutte le categorie di IMT la presenza di placca ateromasica si è associata ad un maggior tasso di eventi cardiaci (infarto miocardico, morte per patologia coronarica, rivascolarizzazione coronarica, infarto miocardico silente). Le linee guida attuali suggeriscono che soggetti con rischio di eventi cardiaci a 10 anni tra lo 0 ed il 10% sono da considerarsi a basso rischio. I dati evidenziati dall'ARIC mostrano però come all'interno di questo gruppo di pazienti vi sia uno spettro di rischio, auspicando a far considerare a rischio basso i pazienti con rischio compreso tra lo 0% ed il 5% e a rischio basso-intermedio i pazienti con rischio tra il 5 ed il 10%[7]. Numerosi sono gli studi che evidenziano come l'aterosclerosi carotidea si associ ad estensione e severità dell'aterosclerosi coronarica e periferica. È stata evidenziata una correlazione statisticamente significativa tra IMT carotideo e aterosclerosi coronarica definita all'angiografia o mediante ultrasonografia intravascolare[8]. L'IMT carotideo potrebbe anche migliorare il potere diagnostico del test da sforzo; nei casi dubbi dell'esame il riscontro di ispessimento medio intimale aumenterebbe la probabilità di riscontro di stenosi coronariche >50%[9]. L'IMT si correla anche all'arteriopatia obliterante periferica.

Per quanto riguarda gli effetti dei farmaci sull'IMT, numerosi farmaci antipertensivi ed ipolipemizzanti hanno

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:22:31

mostrato ridurre la progressione di tale parametro. Il METEOR (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin) è un trial in doppio cieco che ha randomizzato 984 individui con età come unico fattore di rischio coronarico o con un profilo di rischio a 10 anni <10%, con livelli di colesterolo LDL moderatamente elevati ed affetti da aterosclerosi preclinica (IMT carotideo compreso tra 1.2 e 3.5 mm). I pazienti sono stati randomizzati all'assunzione di 40 mg di rosuvastatina contro placebo. In adulti di media età, con *score* di Framingham a 10 anni <10% ed evidenza di aterosclerosi subclinica, la rosuvastatina ha comportato una riduzione statisticamente significativa del tasso di progressione dell'ispessimento medio-intimale nel corso dei 2 anni di follow-up rispetto al gruppo placebo (rispettivamente –0.0014 e 0.0131 mm/anno). Benché siano necessari trial randomizzati più ampi e con maggior durata del follow-up le implicazioni di questi risultati possono essere tradotte in un beneficio clinico[10].

Stiffness aortica

Altro fattore di rischio coronarico correlato all'aterosclerosi polidistrettuale è la *stiffness* arteriosa, parametro tipico della fase preclinica e sicuro predittore di futuro danno d'organo[11]. La riduzione della distensibilità arteriosa è data dall'ispessimento e dalla perdita di elasticità della parete. Numerosi sono i fattori in grado di accelerare l'*arterial stiffness,* alcuni tra i più noti sono l'ipertensione, l'iperglicemia cronica, iperinsulinismo, prodotti di glicosilazione avanzata, polimorfismi genici particolari, fumo, obesità, le calcificazioni parietali del paziente in insufficienza renale. Mitchell et al.[11] hanno analizzato la prima comparsa di eventi cardiovascolari in relazione a vari parametri di stima della rigidità arteriosa, in 2232 pazienti del Framingham Heart Study. Durante un periodo di follow-up di 7.8 anni, il 6.8% dei partecipanti è andato incontro ad un evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico, angina instabile, ictus, scompenso cardiaco). All'analisi multivariata, dopo aggiustamento per età, sesso e fattori di rischio standard si è evidenziato come valori di velocità di trasmissione dell'onda sfigmica arteriosa (indice di *stiffness*) ≥11.8 m/s si associassero ad un aumento del rischio di primo evento cardiovascolare del 48%. Queste osservazioni dunque sottolineano nuovamente come la predizione del rischio possa essere ulteriormente migliorata quando a fattori di rischio tradizionali si applicano i nuovi biomarker di aterosclerosi preclinica. Le più recenti linee guida sul trattamento dell'ipertensione annoverano già l'*arterial stiffness* come elemento aggiuntivo nella stratificazione del rischio del paziente iperteso[12].

Indice di pressione braccio-caviglia

La riduzione di questo parametro è marker della presenza di aterosclerosi coronarica e carotidea e correla con il rischio di eventi cerebrovascolari e cardiovascolari. La sua riduzione a valori <0.90 è espressione indiretta di aterosclerosi del distretto iliaco-femoro-popliteo e può essere considerato predittore indipendente di eventi maggiori e complicanze cardiovascolari nel lungo termine[13]. Nei pazienti affetti da arteriopatia periferica dello studio CAPRIE si è dimostrato che per ogni riduzione dell'indice di pressione braccio-caviglia (ABI) di 0.1 il rischio di morte o eventi cardiovascolari aumentava del 10.2%[14]. L'American Heart Association raccomanda la valutazione dell'ABI, in virtù del suo potere predittivo, in tutti i soggetti con età >80 anni, in pazienti tra i 50 ed i 69 anni se diabetici o fumatori e nei soggetti di età inferiore se coesistono diabete mellito ed altri fattori di rischio. Secondo alcuni autori le classi di rischio che maggiormente beneficiano della valutazione dell'ABI sono anche in questo caso quelle a rischio intermedio[15].

Microalbuminuria

Altro fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare indipendente è la microalbuminuria. Dalla letteratura è emerso che l'associazione tra escrezione renale di albumina e rischio cardiaco è una funzione continua, ossia anche nel range della normoalbuminuria il rischio cardiaco non si annulla. Lo studio HOPE è stato condotto su di un'ampia coorte di soggetti di età ≥55 anni, con storia di malattia cardiovascolare o diabete mellito ed almeno un fattore di rischio. Per ogni aumento di 0.4 mg/mmol di albuminuria durante il periodo di follow-up, il tasso di eventi cardiovascolari (infarto miocardico, ictus, morte cardiovascolare) è aumentato del 5.9%[16]. Perché l'albuminuria rappresenti un fattore di rischio cardiovascolare indipendente non può di certo essere spiegato da un effetto diretto della proteina a livello urinario. L'albuminuria si associa infatti a numerosi fattori di rischio, essi stessi causa o protagonisti collaterali dell'aterosclerosi. Iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa, insufficienza renale, iperosmolarità, fumo e marker della fase acuta sono alcuni dei fattori suddetti. L'albuminuria rivela dunque una danneggiata permeabilità dell'endotelio renale e più in generale una disfunzione endoteliale diffusa, tipica dell'aterosclerosi[16]. Sempre a proposito di funzione renale, citiamo un'analisi dello studio VALIANT: 14 527 pazienti colpiti da infarto miocardico complicato da segni clinici o radiologici di scompenso cardiaco, o affetti da disfunzione ventricolare sinistra o da entrambe le condizioni sono stati randomizzati a ricevere captopril, valsartan, o entrambi. Lo studio ha mostrato come, benché il tasso di eventi renali cresca consensualmente al deterioramento funzionale renale, gli outcome avversi principali in questi pazienti siano di tipo cardiovascolare. Sotto valori di filtrazione glomerulare <81 ml/min per 1.73 m^2, ogni riduzione di 10 unità si è associata ad un hazard ratio di morte ed outcome cardiovascolari non fatali dell'1.10%. Anemia, alterazioni dell'omeostasi calcio-fosforo, infiammazione e stato pro-coagulativo sono tutte condizioni proprie dell'insufficienza renale che accelerano il processo dell'aterosclerosi polidistrettuale[17].

Disfunzione erettile

Segno e sintomo precoce di disfunzione endoteliale diffusa e quindi di aterosclerosi è rappresentato dalla disfunzione erettile. L'angiotensina II, sintetizzata nei corpi cavernosi, è coinvolta nella detumescenza degli stessi e favorisce lo stress ossidativo locale, contribuendo così alla genesi della disfunzione erettile. La prevalenza di quest'ultima nella popolazione generale varia tra il 20 ed il 30% ma sale ad oltre il 50% in popolazioni ad alto rischio, quale quella dei trial ONTARGET/TRASCEND. Un sottostudio dei due trial citati ha dimostrato per la prima volta che la disfunzione erettile è predittiva di mortalità per qualsiasi causa e dell'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e ictus in soggetti di sesso maschile ad alto rischio cardiovascolare[18].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:22:31

Ateromasia aortica

La prevalenza di coronaropatia nei soggetti con documentazione ecocardiografica di ateroma aortico varia dal 15 al 65% delle casistiche. L'ateroma aortico è comunque ricordato dai clinici più in veste di fonte di embolismo periferico. Risale agli inizi degli anni '90 la prima documentazione di associazione delle placche ateromasiche dell'aorta toracica all'ictus e a fenomeni embolici periferici[19]. Ferrari et al.[20] nel 1999 hanno indagato il significato prognostico delle placche aortiche e gli effetti della terapia anticoagulante nei pazienti che ne sono portatori. Sono stati seguiti pazienti con riscontro di ateroma aortico in corso di ecocardiogramma transesofageo, eseguito per svariati motivi clinici, per un periodo di circa 2 anni. L'incidenza di eventi vascolari registrata è stata maggiore nei pazienti con riscontro di ateroma di maggiori dimensioni. Inoltre, i portatori di un tipo particolare di ateroma, l'ateroma con componente mobile fluttuante nel lume aortico, hanno presentato maggiori tassi di mortalità. Tra questi ultimi, i pazienti trattati con antiaggreganti hanno mostrato un rischio di mortalità ben 9 volte maggiore rispetto ai pazienti portatori dello stesso tipo di ateroma complesso trattati con terapia anticoagulante orale. I pazienti con ateroma di grandi dimensioni (spessore >4 mm) trattati con terapia antiaggregante hanno mostrato più eventi embolici rispetto ai pazienti trattati con terapia anticoagulante orale. Tunick et al.[19] hanno illustrato, invece, il ruolo protettivo delle statine nei confronti di incidenza di ictus ed altri eventi embolici nei portatori di placca severa dell'aorta toracica, a discapito di nessun ruolo protettivo da parte del warfarin né da parte degli antipiastrinici. Le statine probabilmente provocano una riduzione ed una stabilizzazione della placca, ovvero riducendo il contenuto lipidico della placca aortica la renderebbero meno vulnerabile e quindi meno propensa a generare fenomeni embolici.

La valutazione cardiologica dopo eventi neurologici

Oltre alla stratificazione del rischio globale il cardiologo si trova a "fare i conti" con la multifocalità dell'aterosclerosi nella valutazione cardiologica dei pazienti dopo eventi quali ictus e attacco ischemico transitorio (TIA). Le forme non coronariche di aterosclerosi (TIA, ictus di origine carotidea, stenosi carotidea >50%) si associano ad un rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari >20% e sono pertanto da considerarsi equivalenti coronarici. L'importante correlazione tra malattia coronarica e carotidea è espressa dall'elevata incidenza di infarto miocardico acuto nel soggetto sottoposto a tromboendoarterectomia oppure dalle devastanti sequele neurologiche in alcuni pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione miocardica mediante by-pass aorto-coronarico (BPAC)[21]. La mortalità annuale dopo TIA è principalmente legata ad infarto miocardico acuto ed il tasso di mortalità annuale per cause cardiache in questi pazienti è sovrapponibile ai pazienti affetti da angina stabile (circa il 44% di tutte le morti sono di origine cardiaca rispetto ad un 23% di morti per cause cerebrovascolari). Una minoranza dei pazienti candidati ad intervento di tromboendoarterierctomia carotidea viene sottoposta ad esami di *screening* della patologia coronarica. Si stima che approssimativamente un 30% del totale dei candidati sia affetto da malattia coronarica significativa con un rischio di eventi coronarici nel follow-up pari a 2:1 rispetto agli eventi cerebrovascolari. Kallikazaros et al.[21] hanno cercato di investigare la correlazione tra malattia carotidea identificata all'ultrasonografia e malattia coronarica in 225 pazienti afferiti per dolore toracico ed ospedalizzati per studio coronarografico. Una malattia coronarica è stata riscontrata ben nell'88% della popolazione. Più precisamente in un 25% dei pazienti è stata riscontrata una malattia monovasale, nel 23% una malattia di due rami coronarici, nel 24% una malattia trivasale ed in un 16% è stato documentato un'interessamento del tronco comune della coronaria sinistra. Un'ateromasia carotidea significativa (stenosi >50%) è stata dimostrata, rispettivamente ai gruppi suddetti, nel 5.3%, 13.5%, 24.5% e nel 40% dei pazienti. La presenza di malattia carotidea in pazienti valutati per dolore toracico si correla quindi in maniera significativa con la presenza di malattia coronarica severa. Altro dato interessante emerso dallo studio è che nei pazienti con ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro la presenza di malattia carotidea riflette una sottostante severa malattia coronarica, mentre nel gruppo di pazienti con frazione di eiezione conservata l'assenza di ateromasia carotidea riflette l'assenza di severa coronaropatia. Per quanto riguarda invece la ricerca di ateromasia carotidea in candidati a BPAC possiamo osservare che lo *screening* si fa più esteso. La maggior parte dei soggetti viene sottoposta a screening della stenosi asintomatica con un riscontro di stenosi del 50% nel 10-15% dei pazienti e >70% nel 5%. Una stenosi >90% si riscontra nell'1-2%. Il rischio di ictus perioperatorio è stimato attorno al 5%, mentre il rischio durante la chirurgia di BPAC è dell'1-2% ed aumenta sino al 5-10% nei soggetti di età >80 anni[22]. Una malattia carotidea viene identificata ben nel 40% di tali pazienti colpiti da ictus. Ma quindi cosa fare? Il passo più importante è quello di identificare la malattia carotidea partendo dalla ricerca di soffi e dall'anamnesi di TIA e ictus per indirizzare tali pazienti all'ultrasonografia. Gli asintomatici con stenosi <75% non sembrano giovarsi del trattamento chirurgico carotideo. I pazienti, invece, sintomatici con stenosi severa dovrebbero essere sottoposti ad intervento di tromboendoarteriectomia con timing rispetto alla chirurgia cardiaca in relazione all'urgenza ed alla severità della malattia. Controversie permangono nel campo della chirurgia profilattica della stenosi carotidea nei soggetti affetti da malattia severa ma asintomatici. Per quanto riguarda la gestione di pazienti affetti da malattia coronarica severa e concomitante ateromasia severa carotidea, non esiste allo stato dell'arte una strategia superiore rispetto ad un'altra, così come emerge dal confronto di outcome di pazienti sottoposti ad endoarterectomia carotidea e successivo BPAC o a stent dell'arteria carotidea seguito da BPAC. La migliore strategia di rivascolarizzazione per questi pazienti deve essere valutata caso per caso in corso di *meeting* multidisciplinari con neurologi e specialisti interventisti considerando comorbilità, grado di urgenza ed esperienza dell'equipe[22,23].

La consulenza cardiologica nel candidato a chirurgia vascolare

Il cardiologo, come già detto, coltiva l'interesse nei confronti dell'aterosclerosi a causa della frequente necessità di gestione della polidistrettualità della malattia. Mestiere

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:22:31

difficile è quello svolto dal consulente cardiologo che si trova ad affrontare il paziente candidato alla chirurgia vascolare elettiva. Nonostante una corretta stratificazione del rischio preoperatoria, secondo le linee guida, tali pazienti rappresentano una popolazione ad elevato rischio con tassi di complicanze cardiovascolari e mortalità a 30 giorni rispettivamente variabili dal 15 al 20% e dal 3 al 5%[24]. Numerosi studi hanno cercato di indagare il beneficio della rivascolarizzazione miocardica prima di interventi elettivi di chirurgia vascolare. Lo studio CARP, in particolare, ha randomizzato pazienti candidati ad interventi di correzione di aneurisma aortico e per sintomi severi di arteriopatia obliterativa degli arti inferiori. Questi 510 pazienti, tutti affetti da malattia coronarica clinicamente significativa, sono stati randomizzati al trattamento o meno di rivascolarizzazione pre-intervento elettivo. L'endpoint primario è stato la mortalità a lungo termine. A 2.7 anni dalla randomizzazione, la mortalità nel gruppo dei pazienti rivascolarizzati ha raggiunto il 22%, mentre nell'altro braccio il 23%. Entro 30 giorni dall'intervento un infarto miocardico acuto postoperatorio è stato documentato nel 12% dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione e nel 14% dei pazienti non rivascolarizzati. Sulla base di questo studio, dunque, una strategia di rivascolarizzazione miocardica pre-chirurgia vascolare elettiva in pazienti affetti da sintomi cardiologici stabili non può essere raccomandata[25]. Risultati contrastanti sono emersi da un recente studio italiano[24]. Quest'ultimo è stato condotto in una popolazione di pazienti a medio-alto rischio, candidati a trattamento chirurgico di aterosclerosi periferica, con lo scopo di determinare l'impatto di una strategia di studio angiografico sistematico sull'outcome a breve e lungo termine. Centocinque pazienti sono stati randomizzati allo studio angiografico senza test preliminari e 103 pazienti sono stati sottoposti a studio angiografico sulla base di test non invasivi. Il tasso di infarto miocardico nel primo gruppo è stato maggiore (58.1 contro il 40.1% del secondo gruppo). A 58±17 mesi il gruppo sottoposto a studio angiografico sistematico ha mostrato tassi di sopravvivenza migliori ed outcome liberi da eventi cardiovascolari e di morte.

Le più recenti linee guida sulla gestione preoperatoria del paziente candidato a chirurgia elettiva non cardiaca scoraggiano l'approccio alla ricerca sistematica dell'ischemia miocardica e sottolineano invece i benefici della terapia medica pre-operatoria, sostanzialmente basata sull'impiego di betabloccanti e statine. Un trial multicentrico ha indagato, circa 10 anni fa, gli effetti del blocco preoperatorio dei recettori beta da parte del bisoprololo sull'incidenza di morte per causa cardiovascolare ed infarto miocardico non fatale a 30 giorni da un intervento di chirurgia vascolare in pazienti ad alto rischio. I pazienti ad alto rischio sono stati identificati dalla presenza di fattori di rischio clinici e positività all'eco-dobutamina. Centotrentasette pazienti sono stati quindi randomizzati all'assunzione della terapia standard perioperatoria o alla medesima in associazione al bisoprololo. Il 3.4% dei pazienti del gruppo bisoprololo è andato incontro a morte per causa cardiaca rispetto ad un 17% dei pazienti dell'altro gruppo. L'infarto miocardico non fatale si è verificato nel 17% dei pazienti che hanno seguito un regime di terapia standard ed in nessuno dei pazienti del braccio bisoprololo. Tale farmaco betabloccante ha dimostrato quindi ridurre l'incidenza perioperatoria di morte per causa cardiovascolare ed infarto miocardico non fatale nei pazienti ad elevato rischio che vanno incontro ad interventi di chirurgia maggiore[26]. Anche le statine hanno dimostrato migliorare l'outcome cardiaco postoperatorio in pazienti candidati a chirurgia vascolare. In un trial in doppio cieco sono stati randomizzati pazienti candidati ad intervento di chirurgia vascolare all'assunzione di fluvastatina rispetto a placebo. L'endpoint primario è stato l'occorrenza, a 30 giorni, di ischemia miocardica documentata da alterazioni elettrocardiografiche transitorie o rilascio enzimatico o da entrambe le condizioni. La terapia con fluvastatina ha determinato un miglioramento dell'outcome. Ischemia miocardica è stata documentata nel 10.8% del gruppo fluvastatina e nel 19% del gruppo placebo. La morte per causa vascolare o infarto miocardico è stata registrata nel 4.8% del gruppo fluvastatina e nel 10.1% del gruppo placebo[27].

Ricerca della stenosi dell'arteria renale nel candidato a studio coronarografico

La malattia aterosclerotica renovascolare è una condizione comune, con tassi di mortalità di circa il 16% l'anno[28]. Una rassegna di 40 studi per un totale di 15 879 pazienti ha evidenziato come la presenza di stenosi dell'arteria renale di natura aterosclerotica sia particolarmente frequente in popolazioni ad alto rischio, ossia quelle composte da soggetti portatori di ateromasia extrarenale con valori di prevalenza maggiori nei pazienti portatori di malattia aortica ed arteriopatia periferica. Inoltre, una prevalenza del 40% è stata riscontrata in pazienti affetti da scompenso cardiaco ed insufficienza renale allo stadio terminale. Dati i relativamente piccoli vantaggi dell'angioplastica dell'arteria renale nel trattamento dell'ipertensione arteriosa rispetto alla terapia medica e data l'assenza di trial randomizzati sui benefici dell'angioplastica nello scompenso cardiaco e nell'insufficienza renale è difficile promuovere un programma di *screening* in gruppi a rischio. Comunque pazienti affetti da ipertensione arteriosa resistente, insufficienza renale progressiva e documentata duplice stenosi dell'arteria renale, potrebbero beneficiarsi dell'approccio interventistico di rivascolarizzazione[29]. Conoscere l'elevata prevalenza della stenosi dell'arteria renale nei pazienti affetti da aterosclerosi extrarenale è utile soprattutto da un punto di vista prettamente terapeutico. Lo *screening* permette infatti di evitare la somministrazione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e sartani nei portatori di stenosi arteriosa e dato l'ampio impiego di tali farmaci se ne può dedurre il beneficio derivante. In un trial randomizzato sono stati osservati gli outcome di 806 pazienti affetti da malattia renovascolare aterosclerotica. I pazienti sono stati randomizzati alla procedura di rivascolarizzazione endovascolare dell'arteria renale in aggiunta a terapia medica o alla sola terapia medica. L'outcome primario osservato è stata la funzione renale. Outcome secondari sono stati invece la pressione arteriosa, il tempo trascorso all'occorrere di eventi renali e cardiovascolari e la mortalità. Durante un periodo di follow-up di 5 anni, il tasso di progressione dell'insufficienza renale è stato maggiore nel gruppo di pazienti trattati con sola terapia medica. I due tipi di pazienti hanno mostrato simili tassi di eventi renali, cardiovascolari maggiori e morte. Gli autori dell'ASTRAL hanno sottolineato come non vi sia, allo stato dell'arte, evidenza di un beneficio clinico da parte della riva-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:22:31

scolarizzazione rispetto alla terapia medica, in termini di funzione renale, pressione arteriosa, eventi renali e cardiovascolari né mortalità nei pazienti affetti da aterosclerosi dell'arteria renale[28].

Riassunto

Sono molte le domande, inerenti alla malattia aterosclerotica, prive di risposta certa ad oggi. Perché le arterie colpite subiscono a volte un processo di dilatazione della parete ed altre volte un restringimento progressivo del lume? Perché una malattia sistemica come l'aterosclerosi "privilegia" differenti distretti vascolari in differenti pazienti e/o in diverse età? Perché le lesioni aterosclerotiche hanno una localizzazione principalmente prossimale o distale a seconda del letto vascolare considerato? La presente rassegna discute i principali risvolti clinici di tali quesiti in rapporto a tre principali scenari clinici: la valutazione cardiologica del paziente dopo eventi neurologici, la consulenza cardiologica nel candidato a chirurgia vascolare, la ricerca della stenosi delle arterie renali nel candidato a studio coronarografico.

Parole chiave: Aterosclerosi; Consulenza cardiologica; Fattori di rischio; Ictus; Infarto miocardico.

Bibliografia

1. Aboyans V, Lacroix P, Criqui MH. Large and small vessels atherosclerosis: similarities and differences. Prog Cardiovasc Dis 2007; 50: 112-25.
2. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al, for the American Heart Association. Atherosclerotic Vascular Disease Conference. Writing Group III: pathophysiology. Circulation 2004; 109: 2617-25.
3. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
4. Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ, et al, for the American Heart Association. Atherosclerosis Vascular Disease Conference. Writing Group I: epidemiology. Circulation 2004; 109: 2605-12.
5. Smith SC Jr, Milani RV, Arnett DK, et al, for the American Heart Association. Atherosclerotic Vascular Disease Conference. Writing Group II: risk factors. Circulation 2004; 109: 2613-6.
6. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. Lancet 2008; 371: 1587-94.
7. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1600-7.
8. Amato M, Montorsi P, Ravani A, et al. Carotid intima-media tickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. Eur Heart J 2007; 28: 2094-101.
9. Mora S, Redberg RF, Sharrett AR, Blumenthal RS. Enhanced risk assessment in asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. Circulation 2005; 112: 1566-72.
10. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al, for the METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: The METEOR Trial. JAMA 2007; 297: 1344-53.
11. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation 2010; 121: 505-11.
12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
13. Halperin JL. Evaluation of patients with peripheral vascular disease. Thromb Res 2002; 106: 303-11.
14. Dormandy A, Creager MA. Ankle: arm blood pressure index as a predictor of atherothrombotic events. Evidence from CAPRIE (abstract). Cerebrovasc Dis 1999; 9 (Suppl 1): 1-128.
15. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 1999; 100: 1481-92.
16. Gerstein HC, Mann J FE, Yi Q, et al, for the HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001; 286: 421-6.
17. Anavekar N S, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351: 1285-95.
18. Böhm M, Baumhäkel M, Teo K, et al. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRASCEND) Trials. Circulation 2010; 121: 1439-46.
19. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, et al, for the NYU Atheroma Group. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. Am J Cardiol 2002; 90: 1320-5.
20. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1317-22.
21. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. Stroke 1999; 30: 1002-7.
22. Munsch C. What cardiology trainees should know about coronary artery surgery - and coronary artery surgeons: ischaemic heart disease. Heart 2008; 94: 230-6.
23. Roffi M. Management of patients with concomitant severe coronary and carotid artery disease: is there a perfect solution? Circulation 2007; 116: 2002-4.
24. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 989-96.
25. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 2004; 351: 2795-804.
26. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med 1999; 341: 1789-94.
27. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al, for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med 2009; 361: 980-9.
28. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al, for the ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009; 361: 1953-62.
29. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. J Hypertens 2009; 27: 1333-40.