- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:07:03

Introduzione
Il rischio aterotrombotico "residuo". Esiste?

Luigi Tavazzi[1], Giuseppe Ambrosio[2]

[1]Dipartimento di Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, [2]Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Università e Azienda Ospedaliera di Perugia

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-4): 3S-5S)

Per la corrispondenza:

Prof. Luigi Tavazzi

Divisione di Cardiologia
Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo
Piazzale Golgi, 2
27100 Pavia
E-mail:
l.tavazzi@smatteo.pv.it

La "globalizzazione", fenomeno sociale complesso dei nostri giorni, sta portando a una sorta di universalizzazione di alcune patologie tipicamente occidentali prevalentemente legate all'ambiente economico-sociale, le cosiddette patologie del benessere. Prima fra tutte la patologia vascolare aterotrombotica. Una rappresentazione convincente di questo scenario è stata lo studio INTERHEART[1]. Condotto in 52 paesi scelti in modo da includere le etnie più diffuse del genere umano, ha prodotto tre risultati fondamentali. Primo. I fattori di rischio noti per lo sviluppo della malattia aterotrombotica vascolare nei paesi occidentali, cioè nell'etnia caucasica economicamente evoluta, lo sono per tutte le etnie (Tabella 1)[1]. Secondo. Questi esercitano la loro influenza quando il livello economico-sociale raggiunto e gli stili di vita conseguenti li materializzano. Terzo. Quando questo avviene, i fattori di rischio noti rappresentano (statisticamente) più del 90% dell'insieme patogenetico dell'aterosclerosi interpretabile in base alle conoscenze attuali. Yusuf, che ha ideato e coordinato lo studio, ne trae due conclusioni. Prima. In termini epidemiologici sappiamo perché e come si sviluppa l'aterosclerosi, che è una "normale" reazione dell'organismo a un contesto ambientale mutato sfavorevolmente. Seconda. Ciò che resta da fare non è tanto investigare sottili meccanismi fisiopatologici, che arricchiranno la nostra conoscenza ma non modificheranno sostanzialmente il problema; piuttosto, è necessario e urgente investire risorse per modificare il contesto, generatore dei fattori di rischio. Ciò deve avvenire mediante azioni di natura economico-sociale, visto che economico-sociali sono le forze che li producono.

Questa costruzione concettuale è basata su una moltitudine di osservazioni epidemiologiche e dati sperimentali ed è solida, pure nell'ovvia ipersemplificazione (da qui il titolo, provocatorio, di questo breve articolo introduttivo), ma sotto un profilo di salute pubblica è scoraggiante. La convergenza della voluttuarietà individuale, dell'evoluzione strutturale familiare e lavorativa, del profilo socio-economico che consente un'alimentazione inappropriata ed eccessiva (che i media incoraggiano), la sedentarietà, abusi voluttuari come fumo, alcool e altre sostanze tossiche, costituisce nell'insieme un rullo compressore di fatto inarrestabile. Al medico, come individuo esposto all'ambiente come gli altri, resta il compito professionale di riparare i danni con la terapia, la prevenzione secondaria e con un contributo alla prevenzione primaria. Quindi il problema principale che si pone al medico nella sua limitata area di attività individuale preventiva è l'identificazione dei soggetti più a rischio, per tentare di incidere su costoro modificandone il profilo di rischio.

Esistono strumenti per questo, le carte del rischio cardiovascolare, proposte negli Stati Uniti (Framingham), in Europa (CORE Cards della Società Europea di Cardiologia) e in Italia. Delle carte italiane, una riguardante la prevenzione primaria, è stata prodotta con un importante sforzo congiunto dell'Istituto Superiore di Sanità e di gruppi di cardiologi. Un'altra, prodotta con i dati raccolti nello studio GISSI-Prevenzione, riguarda la prevenzione secondaria. Le carte del rischio sono una grande opportunità e offrono numerosi vantaggi. Per citarne alcuni, la praticabilità data dalla facilità d'uso, la comunicabilità all'interessato non solo del rischio esistente ma della sua modificabilità correggendo i fattori di rischio che lo riguardano, l'omogeneità di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:07:03

Tabella 1. Associazione tra fattori di rischio e infarto miocardico acuto.

Fattore di rischio	Prevalenza (%)		OR (IC 99%) aggiustato per età, sesso e fumo	OR (IC 99%) aggiustato per fattori di rischio aggiuntivi
	Controlli	Casi		
ApoB/ApoA-1 (5 vs 1)	20.0	33.5	3.87 (3.39-4.42)	3.25 (2.81-3.76)
Fumo	26.8	45.2	2.95 (2.72-3.20)	2.87 (2.58-3.19)
Diabete	7.5	18.4	3.08 (2.77-3.42)	2.37 (2.07-2.71)
Ipertensione	21.9	39.0	2.48 (2.30-2.68)	1.91 (1.74-2.10)
Obesità addominale (3 vs 1)	33.3	46.3	2.24 (2.06-2.45)	1.62 (1.45-1.80)
Fattori psicosociali	–	–	2.51 (2.15-2.93)	2.67 (2.21-3.22)
Consumo giornaliero di frutta e verdura	42.4	35.8	0.70 (0.64-0.77)	0.70 (0.62-0.79)
Esercizio	19.3	14.3	0.72 (0.65-0.79)	0.86 (0.76-0.97)
Assunzione di alcolici	24.5	24.0	0.79 (0.73-0.86)	0.91 (0.82-1.02)
Combinazione di tutti i precedenti fattori di rischio	–	–	129.2 (90.2-185.0)	129.2 (90.2-185.0)

Apo = apolipoproteina; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio.

approccio degli operatori nei confronti degli utenti se viene adottato uno strumento unico a livello nazionale. Il limite più rilevante delle carte del rischio di prevenzione primaria è che richiedono follow-up lunghi (10 anni o più) per fornire dati di predittività di lungo periodo e testano le variabili incluse quando lo studio è stato disegnato e il dataset definito. Quindi il processo di verifica delle variabili emergenti è necessariamente lento.

Un esempio tipico è la sindrome metabolica, emersa recentemente all'attenzione clinica. Nata come possibile entità nosografia alcuni anni fa, la sua incorporabilità è ancora incerta. L'idea originale nacque dall'osservazione che alcune "anormalità" biologiche si presentavano molto spesso associate, tanto da suggerire che esistesse un generatore comune. Il "cluster" di variabili è costituito da ipertensione arteriosa, iperglicemia, ipertrigliceridemia, ipocolesterolemia HDL e obesità addominale. Vennero nel tempo proposte varie definizioni, diverse prevalentemente per i valori soglia delle variabili. Di ciò si discuterà in alcuni articoli di questo Supplemento. Il generatore fisiopatologico della sindrome venne inizialmente identificato nell'insulino-resistenza. Oggi alcuni sono scettici su questa interpretazione. Più in generale, viene messa in discussione la unicità fisiopatologica e l'utilità clinica del riconoscimento della sindrome metabolica come entità morbosa e obiettivo terapeutico specifico. Si osserva che una causa unificante chiaramente definita non è stata identificata, e quindi il costrutto concettuale che lega i componenti e configura l'algoritmo della sindrome appare incompleto, che non c'è consistenza in letteratura nell'indicare che il rischio connesso alla sindrome sia maggiore della somma delle sue parti; ed infine che la terapia della sindrome non è altro che il trattamento delle sue componenti[2]. Allo stesso tempo, esiste peraltro una mole di dati rapidamente crescente che dimensiona il valore clinico e offre contributi fisiopatologici alla comprensione di questa area di rischio cardiovascolare. Una ricaduta positiva certa, indiretta, dell'attenzione alla sindrome metabolica è un infittirsi del dialogo fra aree disciplinari contigue, in particolare cardiovascolare e metabolica, che porterà comunque frutti.

Oggi l'orientamento più diffuso è che l'elemento fondante, o comunque essenziale per la comparsa dei componenti della sindrome metabolica sia l'obesità, e in particolare l'obesità viscerale[3]. La ricchezza multifunzionale del tessuto adiposo e l'individualità biologica distrettuale dei depositi adiposi hanno assunto contorni precisi negli ultimi anni e si va rapidamente delineando una funzione fisiopatologica complessa e multidirezionale dell'obesità viscerale a espressione fenotipica addominale. Anche questi aspetti verranno approfonditi in questo Supplemento. È chiaro comunque che l'interpretazione fisiopatologica è rilevante, soprattutto al fine di individuare linee preventive e terapeutiche efficaci.

Le strategie preventive/terapeutiche si inquadrano in due categorie fondamentali: 1) il controllo e tendenzialmente la rimozione dei fattori di rischio comportamentali, 2) l'uso di farmaci quando il substrato biologico individuale (legato al genotipo) o fattori specifici associati lo richiedono. La prima categoria di fattori di rischio, che include il fumo, la sedentarietà, l'alimentazione qualitativamente e quantitativamente inappropriata e altre droghe rilevanti in termini generali di salute pubblica (non solo l'alcool), è un problema sociale, che investe il sistema socio-produttivo e l'universo della comunicazione. La battaglia condotta individualmente per modificare i comportamenti di un soggetto che vive in un mondo che lo spinge in direzione opposta attraverso una moltitudine pervasiva di seduzioni è persa in partenza, soprattutto nel lungo periodo. Ovviamente è un dovere del medico tentarlo, qualche volta avrà successo, ma è improbabile che il risultato sia epidemiologicamente rilevante. Le strategie per il cambiamento devono essere di sistema. Questo aspetto del problema, peraltro fondamentale, non verrà trattato in questo Supplemento.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:07:03

L'altra categoria di strumenti di cui il medico dispone sono i farmaci, che entrano a pieno titolo nel modello concettuale esposto all'inizio, quanto meno per contrastare gli effetti biologici dei fattori di rischio comportamentali non rimossi e i fattori di rischio biologico individuale non direttamente derivanti dai comportamenti. Ancora Yusuf mette in evidenza l'efficacia dei farmaci disponibili, in particolare antiaggreganti piastrinici, modulatori del sistema renina-angiotensina, antidislipidemici e antipertensivi[1].

Va riconosciuto però qui (ed è una risposta alla domanda posta nel titolo) che il rischio residuo, cioè quello persistente dopo avere adottato o tentato di adottare i comportamenti appropriati e le terapie farmacologiche disponibili, esiste di certo. Ed è importante. La "forgotten majority" di Peter Libby[4] è rappresentata dai due terzi di soggetti che hanno eventi cardiovascolari nei trial di intervento nonostante la terapia ottimizzata. Questa è l'area della ricerca medica, che è essenziale venga sviluppata verso l'identificazione di nuove strategie terapeutiche. In questo contesto, se l'obesità ha il valore negativo che le viene riconosciuto come elemento fisiopatologico chiave nell'aterotrombosi, uno sforzo importante va compiuto per contenerla. È emblematico in proposito il titolo di un editoriale recente sul *Journal of the American College of Cardiology*: "Attacking obesity"[5].

Per la verità, in area cardiovascolare esistono numerosi dati poco consistenti o apparentemente contraddittori, in tema di obesità, i vari "obesity paradox", che vengono presi in considerazione in uno degli articoli di questo Supplemento. Comunque non c'è dubbio che il fattore obesità vada controllato, sia con strategie sociali che con approcci individuali comportamentali e, se necessario, farmacologici.

In realtà la disponibilità di farmaci per il controllo dell'obesità è straordinariamente limitata; di fatto, nessun farmaco è prescrivibile con rimborso in Italia. Sibutramina e orlistat, attivi con meccanismi diversi, esistono sul mercato nazionale da molto tempo, hanno una base di evidenza clinica modesta e sono usati pochissimo in area cardiovascolare. Un trial randomizzato di larga dimensione che testa la sibutramina su endpoint clinici maggiori è in corso da tempo, i risultati saranno probabilmente disponibili nel 2010. Una nuova classe di farmaci, modulatori del sistema endocannabinoide, è in fase di sperimentazione clinica allargata e uno, il rimonabant, è stato recentemente approvato dall'ente regolatorio europeo (EMEA) per l'uso clinico in "pazienti obesi (indice di massa corporea ≥30 kg/m^2), o sovrappeso (indice di massa corporea >27 kg/m^2) con fattori di rischio associati, diabete di tipo II o dislipidemia".

Un aspetto interessante di questo farmaco è l'efficacia che sembra esercitare su vari parametri biologici (componenti della sindrome metabolica) al di là dell'effetto indiretto sugli stessi parametri indotto dalla riduzione del peso. Anche di terapia farmacologica dell'obesità si discuterà in articoli successivi.

Nell'insieme, considerando la molteplicità e la rilevanza dei fattori metabolici coinvolti nella fisiopatologia dell'aterotrombosi, dal diabete all'obesità, sembra che i cardiologi, prevalentemente attenti al controllo del colesterolo LDL, non ne abbiano tenuto gran conto nella pratica quotidiana. Questo Supplemento del *Giornale Italiano di Cardiologia* è prevalentemente inteso a illustrare e dibattere la parte consistente del rischio aterotrombotico "residuo", rappresentato da componenti metaboliche diverse dal colesterolo LDL.

Bibliografia

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937-52.
2. Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? Circulation 2007; 115: 1806-10.
3. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health. Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2007; 30: 1647-52.
4. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1225-8.
5. Garson A Jr, Engelhard CL. Attacking obesity: lessons from smoking. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1673-5.