

La ricerca innovativa promossa dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri

Marco Magnoni

Fondazione "per il Tuo cuore" - Heart Care Foundation, Firenze

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 3): 78S-80S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Marco Magnoni

Fondazione "per
il Tuo cuore"
Heart Care Foundation
Via La Marmora, 36
50121 Firenze
E-mail:
magnoni.marco@tiscali.it

L'aterosclerosi è un processo patologico sistemico le cui complicanze cliniche non correlano strettamente alla sua estensione e severità. La modalità di presentazione della prima manifestazione della cardiopatia ischemica è molto variabile e caratterizzata in oltre il 50% dei casi da eventi acuti (sindrome coronarica acuta, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST fatale e non fatale e morte improvvisa)¹.

L'identificazione di soggetti a rischio di sviluppare le manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica costituisce la premessa per l'attivazione di strategie di prevenzione primaria. Attualmente la predizione del rischio di eventi coronarici si basa su algoritmi di stratificazione multifattoriali (Framingham *risk score*, SCORE per la popolazione europea e Progetto CUORE dall'Istituto Superiore di Sanità per la popolazione italiana), derivati da studi longitudinali che integrano i fattori di rischio convenzionali di cui i principali sono stati individuati dal Framingham Heart Study quali l'età, il sesso, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il fumo, il diabete mellito e la storia familiare per cardiopatia ischemica precoce²⁻⁷.

La valutazione integrata dei soli fattori di rischio, benché estremamente utile per la stima del rischio di eventi attribuibile ad una determinata popolazione, presenta delle limitazioni di accuratezza nel singolo soggetto ed i limiti di questa correlazione sono dimostrati dall'esistenza di un numero non trascurabile di soggetti (*outliers*) agli estremi opposti del comportamento medio del modello di predizione classico, i quali, per un estremo, in presenza di molteplici fattori di rischio non sviluppano né eventi coronarici né aterosclerosi coronarica e che all'estremo opposto presentano eventi e malattia coronarica in assenza di fattori di rischio, dimostrando l'esistenza di una significativa variabilità individuale.

Nella metanalisi di Khot et al.⁸, che coinvolgeva 122 458 pazienti con eventi coronarici acuti benché il rischio aumentasse in media all'aumentare del numero di fattori di rischio presenti, circa il 15% degli uomini e il 20% del-

le donne non presentavano nessuno dei 4 fattori di rischio convenzionali. In modo speculare, un'analisi integrata su oltre 350 000 pazienti arruolati negli studi CHA, MRFIT e FHS evidenziava come i pazienti esposti a più di 2 fattori di rischio avevano un maggior rischio di mortalità per cardiopatia ischemica, ma la prevalenza di soggetti che, con lo stesso profilo di rischio, erano morti per altre cause, era comunque considerevole (circa il 70%)⁹. Tali evidenze dimostrano come la presenza di più fattori di rischio in un singolo individuo non sia di per sé condizione né necessaria e né sufficiente per lo sviluppo della malattia e che siano ancora in gran parte sconosciuti i fattori individuali, genetici e ambientali, in grado di svolgere un'azione di protezione o di suscettibilità nello sviluppo della malattia tanto da rinforzare continuamente la ricerca verso l'identificazione di nuovi marcatori di rischio¹⁰⁻¹³.

Se la relazione tra fattori di rischio convenzionali e le manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica presenta quindi delle limitazioni, ancora più debole risulta la correlazione tra fattori di rischio e processo di aterosclerosi coronarica, substrato anatomico per la maggior parte delle sindromi ischemiche, documentata sia mediante studi autoptici¹⁴⁻¹⁶ che attraverso studi angiografici¹⁷ e mediante ecografia intracoronarica¹⁸.

In particolare la correlazione tra la presenza di aterosclerosi coronarica, definita come percentuale della superficie intimale delle arterie epicardiche ricoperta da placche fibrose rilevata attraverso studi autoptici, è assente in relazione ai valori di pressione arteriosa sistolica e risulta debolmente correlata ai livelli di colesterolo, presentando un'ampia dispersione dei dati individuali intorno ai valori medi, suggerendo che alcuni individui abbiano un notevole grado di protezione contro gli effetti aterogeni del colesterolo mentre altri siano estremamente suscettibili oppure che il processo di aterogenesi sia promosso anche da altri fattori^{15,16}. Tale variabilità si riscontra anche analizzando la relazione tra i valori di coleste-

rolo e la mortalità per cardiopatia ischemica in relazione a diversi paesi e gruppi etnici¹⁹.

Recentemente Faletra et al.²⁰, mediante studio non invasivo delle arterie coronarie con tomografia computerizzata multistrato (MSCT) in una popolazione di soggetti senza precedenti manifestazioni cliniche di cardiopatia ischemica, ha dimostrato come circa il 18% dei soggetti con aterosclerosi coronarica non presentava nessun fattore di rischio convenzionale mentre il 12% dei soggetti con coronarie indenni da aterosclerosi aveva almeno 3 fattori di rischio, confermando che la presenza dei fattori di rischio non sia di per sé una condizione necessaria e sufficiente per lo sviluppo di aterosclerosi coronarica.

Un'ulteriore dimostrazione della semplificazione del paradigma che vorrebbe strettamente correlare la presenza dei fattori di rischio, le manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica con la severità dell'aterosclerosi coronarica, è suggerita sia dal fatto che le diverse manifestazioni cliniche acute e croniche sono caratterizzate da un distinto profilo di malattia coronarica sia in termini quantitativi che qualitativi^{21,22} sia dall'evidenza mediante studi angiografici post-trombolisi che oltre a essere prevalente la malattia monovasale, la placca responsabile dell'occlusione coronarica acuta non risulta critica nel 75% circa dei casi²³⁻²⁵.

Nell'ambito dei progetti GISSI Outliers di ricerca innovativa promossi della Fondazione per il Tuo cuore-HCF e dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), il presente studio si propone di analizzare, in soggetti apparentemente sani, agli estremi per presenza di malattia aterosclerotica coronarica e profilo di rischio cardiovascolare, il ruolo di eventuali fattori di protezione e di suscettibilità individuali nei confronti dell'aterosclerosi coronarica e lo sviluppo di manifestazioni cliniche allo scopo di generare nuove ipotesi eziopatogenetiche ed individuare nuovi bersagli terapeutici.

La popolazione dello studio verrà selezionata partendo dal dato anatomico, fornito dallo studio non invasivo MSCT delle arterie coronarie, di assenza o presenza di estesa aterosclerosi delle arterie coronarie e successivamente integrandolo con il profilo di rischio basato sui fattori di rischio convenzionali. In questo modo si selezioneranno le due popolazioni *outliers* costituite da un estremo da pazienti con coronarie indenni da aterosclerosi pur avendo molteplici fattori di rischio e dall'estremo opposto pazienti con diffusa malattia aterosclerotica delle arterie coronarie pur avendo un basso profilo di rischio.

La MSCT consente la valutazione non invasiva della presenza, dell'estensione e della severità della patologia aterosclerotica coronarica oltre alla valutazione della parete vascolare, del processo di rimodellamento e delle caratteristiche della placca. La scelta della MSCT per la selezione della popolazione del presente studio si basa sulla complementarità delle relative caratteristiche specifiche di *performance* diagnostica in relazione ai criteri di selezione della popolazione oggetto dello studio. In particolare l'alto valore predittivo negativo della MSCT permette di individuare, in modo diretto e maggiormente accurato rispetto ad altre metodiche non invasive, i soggetti con arterie coronarie indenni da aterosclerosi. Inoltre, al di là dei limiti, peraltro sempre più contenuti con le nuove evoluzioni tecniche, di quantificazione della severità della stenosi, la MSCT meglio individua i segmenti con malattia subclinica aumentando quindi la precisione della definizione di estensione del processo aterosclerotico globale²⁶.

La popolazione oggetto dello studio sarà selezionata tra i soggetti di età compresa tra i 45 e i 75 anni, di entrambi i sessi che in assenza di precedenti manifestazioni clinico-strumentali di cardiopatia ischemica, vengono sottoposti a studio delle arterie coronarie mediante MSCT a 64 strati (o superiori) secondo le indicazioni riconosciute dai criteri di appropriatezza posti dall'American College of Cardiology e dalla Società Europea di Cardiologia^{27,28}.

All'interno di questa popolazione, partendo in modo preliminare dal risultato dell'esame MSCT e successivamente in base al profilo di rischio, verranno selezionati i due gruppi *outliers*:

- Gruppo A: completa assenza di aterosclerosi coronarica e ≥ 3 fattori di rischio;
- Gruppo B: aterosclerosi coronarica estesa a più di 5 segmenti dei 16 segmenti codificati dall'American Heart Association²⁹ e 0-1 fattore di rischio con l'esclusione dei soggetti con diabete mellito sia di tipo 1 che di tipo 2 come unico fattore di rischio.

Utilizzando i medesimi criteri, verranno quindi selezionate due popolazioni di controllo, con un rapporto caso:controllo di 1:1, costituite da:

- Gruppo C: assenza di aterosclerosi coronarica e 0-1 fattore di rischio con l'esclusione dei soggetti con diabete mellito sia di tipo 1 che di tipo 2 come unico fattore di rischio;
- Gruppo D: soggetti con aterosclerosi coronarica estesa a più di 5 segmenti dei 16 segmenti codificati dall'American Heart Association e ≥ 3 fattori di rischio.

Il disegno dello studio è prospettico, multicentrico con una fase trasversale di confronto tra le popolazioni selezionate e una fase longitudinale, in cui tutti i soggetti delle diverse popolazioni saranno seguiti per un periodo iniziale di follow-up di 5 anni. Inoltre è prevista una prima fase di analisi retrospettiva disegnata come studio multicentrico osservazionale, riguardante popolazioni già incluse in database istituzionali esistenti al fine di raccogliere dati circa la prevalenza delle popolazioni che rispondono ai criteri di selezione stabiliti dal protocollo per verificare la fattibilità e stimare la numerosità della popolazione dello studio prospettico.

I dati di tutti i soggetti selezionati riguardanti i fattori di rischio convenzionali, i precedenti anamnestici, i dati antropometrici, il profilo psicosociale e il regime alimentare orientato all'aderenza alla dieta mediterranea verranno raccolti quindi in un database dedicato.

Tutti i soggetti arruolati saranno sottoposti a prelievo venoso periferico da cui si otterranno microaliquote di siero, plasma e sangue intero che andranno a costituire una banca biologica dedicata per analisi presenti e future di marcatori tradizionali ed emergenti riguardanti il profilo lipidico, metabolico, coagulativo, immunologico, infiammatorio e genetico. Nella fase di lettura centralizzata dell'esame MSCT, oltre al controllo dei criteri di arruolamento, potranno essere estratte informazioni aggiuntive che riguarderanno il numero di vasi coinvolti, la composizione delle singole lesioni e la riduzione del calibro del vaso.

Allo stato attuale è in fase di conclusione l'analisi retrospettiva attraverso l'interrogazione dei database esistenti dei primi centri partecipanti (Centro Cardiologico di Milano, Fondazione Cardiocentro Ticino di Lugano, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma e Azienda Ospedaliera della Versilia) i cui risultati preliminari, sintetizzati nella Tabella 1, dimostrano una significativa presenza di soggetti con coronarie indenni da aterosclerosi pur in presenza di ≥ 3 fattori di rischio e soggetti con diffusa aterosclerosi delle arterie coronarie con un basso profilo di rischio.

Tabella 1. Analisi retrospettiva: numero di soggetti appartenenti alle popolazioni "outliers" e di controllo.

Popolazione totale	1119
CAD assente	867
Fattori di rischio	
0-1 ^a	465 (53.6%)
≥3	147 (16.8%)
CAD >5 segmenti	252
Fattori di rischio	
0-1 ^a	80 (31.7%)
≥3	80 (31.7%)

CAD = malattia coronarica.

^aescluso diabete mellito tipo 1 o tipo 2 come unico fattore di rischio.

Bibliografia

- Maseri A. Ischemic heart disease: a rational basis for clinical practice and clinical research. New York: Churchill Livingstone, 1995: 193-301.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- Grundey 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.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-5.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al, for the SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
- Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, et al, per il Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanità* 2004; 40: 393-9.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290: 891-7.
- Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only 50%" myth. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2657-60.
- Niccoli G, Iacoviello L, Cianflone D, Crea F. Coronary risk factors: new perspectives. *Int J Epidemiol* 2001; 30 (Suppl 1): S41-S47.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
- Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003; 290: 932-40.
- Holme I, Enger SC, Helgeland A, et al. Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries. *Statistical analysis from the Oslo study. Arteriosclerosis* 1981; 1: 250-6.
- Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 187-98.
- Sorlie PD, Garcia-Palmieri MR, Castillo-Staab MI, Costas R Jr, Oalmann MC, Havlik R. The relation of antemortem factors to atherosclerosis at autopsy. The Puerto Rico Heart Health Program. *Am J Pathol* 1981; 103: 345-52.
- Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, Desideri A, Bax JJ, Parodi O. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart* 2003; 89: 1009-13.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Crowe T, et al. Relationship between cardiovascular risk factors and atherosclerotic disease burden measured by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1967-75.
- Geographical variation the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-65 years. The WHO MONICA Project. *World Health Stat Q* 1988; 41: 115-40.
- Faletra FF, Klersy C, D'Angeli I, et al. Relationship between coronary atherosclerotic plaques and traditional risk factors in people with no history of cardiovascular disease undergoing multi-detector computed coronary angiography. *Heart* 2009; 95: 1265-72.
- Bogaty P, Brecker SJ, White SE, et al. Comparison of coronary angiographic findings in acute and chronic first presentation of ischemic heart disease *Circulation* 1993; 87: 1938-46.
- Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 319-26.
- Hackett D, Verwilghen J, Davies G, Maseri A. Coronary stenoses before and after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1517-8.
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
- Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauser W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729-32.
- Butler J, Shapiro M, Reiber J, et al. Extent and distribution of coronary artery disease: a comparative study of invasive versus noninvasive angiography with computed angiography. *Am Heart J* 2007; 153: 378-84.
- Hendel RC, Patel MR, Kramer C; et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1475-97.
- Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 531-56.
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51 (4 Suppl): 5-40.