

Lo screening dei familiari dei pazienti con cardiopatia ischemica precoce: una sfida per promuovere la salute cardiovascolare nel terzo millennio

Sabino Scardi, Carmine Mazzone

Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Triestina, Trieste

Key words:

Atherosclerosis;
Coronary artery disease;
Prevention;
Risk factors.

A positive family history of premature coronary heart disease is a strong and independent risk factor for relatives and its effect is synergistic with other traditional and not traditional risk factors. It is well documented a familial aggregation of premature coronary heart disease particularly related to family clustering of several cardiovascular risk factors.

The screening and the identification, by a comprehensive cardiovascular risk factor assessment, of high-risk relatives of patients with premature coronary artery disease by cardiologists and general practitioners is crucial.

A family-centered approach to the prevention of coronary artery disease represents an opportunity and a challenge for promoting cardiovascular health in the 21st century.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (1): 14-22)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 3 luglio 2003;
nuova stesura il 27
novembre 2003; accettato
il 28 novembre 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Sabino Scardi

Centro Cardiovascolare
Azienda Sanitaria
Triestina
Via Farneto, 3
34100 Trieste
E-mail: sabino.scardi@
assl.sanita.fvg.it

Introduzione

In questi ultimi anni la cardiologia ha dedicato molte energie alla cura delle malattie coronariche con innegabili risultati positivi, tuttavia il 50% dei pazienti con aterosclerosi coronarica ha come prima manifestazione clinica la morte improvvisa o l'infarto miocardico¹.

Il processo aterosclerotico infatti precede di molti anni le sue manifestazioni cliniche (Fig. 1) e la lesione iniziale (stria lipidica) appare già nella prima decade di vita^{2,3}, anzi il 50% dei feti di madri ipercolesterolemiche sviluppa strie lipidiche già nella vita intrauterina⁴, inoltre l'estensione e la gravità delle lesioni iniziali sono in rapporto con le concentrazioni plasmatiche dei lipidi².

Le lesioni coronariche precoci comprendono le modificazioni della funzione vasodilatatrice vascolare, le alterazioni dell'elasticità delle arterie e gli ispessimenti parietali⁵. Tuttavia lesioni coronariche anche ostruttive sono state riscontrate in giovani deceduti per cause extracardiache⁶. Recentemente Tuzcu et al.⁷, utilizzando l'ecocardiografia intracoronarica, hanno trovato lesioni aterosclerotiche nel 51.9% di 262 giovani (età media 33.4 ± 13 anni) donatori d'organo di ambo i sessi (Tab. I).

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato che metà delle persone manifesta una

forma clinica di cardiopatia coronarica ad un'età < 65 anni e il 5% di queste è al di sotto dei 45 anni⁸. Una storia di cardiopatia coronarica familiare incrementa il rischio di eventi cardiovascolari nei familiari, in particolare nei parenti dei soggetti con cardiopatia coronarica prematura (CCP)⁹.

In questa rassegna valuteremo l'importanza della storia familiare di CCP nella stratificazione del rischio di sviluppare una cardiopatia coronarica precoce nei familiari e le possibilità di screening di questi ultimi per selezionare i soggetti a più alto rischio da sottoporre a misure preventive.

Aggregazione familiare della cardiopatia coronarica

Un'aggregazione familiare della coronaropatia è stata documentata da oltre 30 anni e circa il 15% di tutti gli infarti è giustificato solo dalla storia familiare¹⁰. A Reykjavik dopo 18.5 anni di follow-up, i figli dei soggetti con infarto miocardico hanno sviluppato una malattia coronarica con un rischio relativo (RR) di 1.75 negli uomini e di 1.83 nelle donne¹⁰. In Svezia la storia familiare di CCP è predittiva di successivo infarto sia nei maschi sia nelle femmine¹¹. Pohjola-Sintonen et al.¹² in Finlandia hanno trovato che i parenti di primo grado

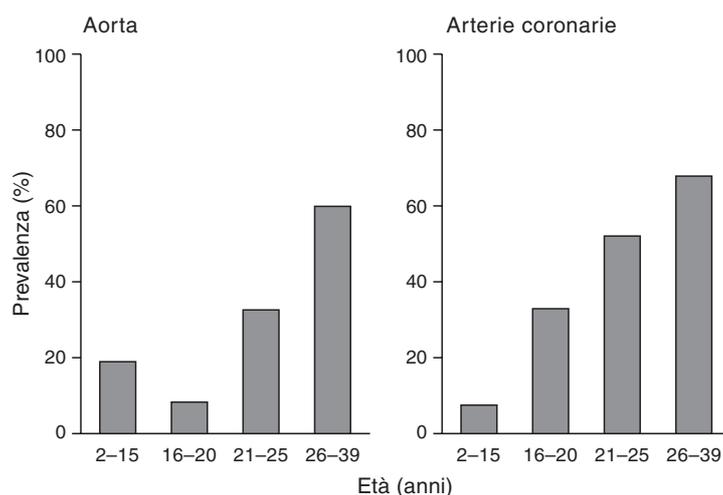


Figura 1. Prevalenza di lesioni aterosclerotiche nell'aorta e nelle coronarie in giovani studiati con esame autoptico nel Bogalusa Heart Study. Da Berenson et al.², modificata.

Tabella I. Aterosclerosi coronarica all'ecografia intracoronarica in giovani deceduti per cause non cardiache⁷.

Aterosclerosi coronarica (%)	Età (anni)
17	< 20
37	20-29
60	30-39
71	40-49
85	> 50

dei pazienti con infarto miocardico (in particolare se di sesso femminile) hanno un rischio di sviluppare una coronaropatia nettamente superiore a quello dei controlli. In particolare sono stati studiati i parenti di primo grado di 121 femmine e 586 maschi sopravvissuti ad un recente infarto miocardico acuto e di 130 controlli di sesso femminile. Le femmine con infarto rispetto ai maschi avevano più frequentemente parenti di primo grado con malattia coronarica precoce (< 60 anni) (76 vs 62%, $p = 0.0026$). Le sorelle delle pazienti di sesso femminile in confronto a quelle dei pazienti di sesso maschile avevano un rischio cumulativo di coronaropatia nel 25.9 vs 15.8% ($p = 0.0123$), mentre il rischio per i fratelli delle femmine con infarto non era diverso dal rischio dei fratelli dei pazienti maschi, anche se era ben 3.5 volte più alto del rischio dei fratelli del gruppo di controllo.

Negli Stati Uniti, Sesso et al.¹³ hanno riscontrato nei figli con storia di infarto miocardico paterna, materna o di ambedue i genitori un RR di malattia cardiovascolare aumentato: nei maschi di 1.71 (intervallo di confidenza-IC 95% 1.48-1.97), 1.40 (IC 95% 1.28-1.53) ed 1.85 (IC 95% 1.56-2.19) e rispettivamente nelle femmine di 1.46 (IC 95% 1.11-1.92), 1.15 (IC 95% 0.92-1.42) e 2.05 (IC 95% 1.51-2.79). Una storia di infarto miocardico precoce (< 60 anni) nei genitori attribuisce

un rischio maggiore di malattia cardiovascolare rispetto ad un evento che si verifichi in età più avanzata, anche se un rischio aumentato è comunque presente per un'età della madre all'epoca dell'infarto fino a 70-79 anni per i figli maschi e per un'età materna ≥ 60 anni per le figlie femmine, suggerendo che una storia materna di infarto miocardico dovrebbe essere sempre tenuta in considerazione.

Roncaglioni et al.¹⁴ in Italia hanno esaminato la relazione tra storia di infarto miocardico nei familiari e rischio di infarto acuto per stabilire l'indipendenza di tale associazione, il grado di rischio in relazione al numero e all'età dei parenti colpiti. Sono stati intervistati 916 nuovi infartuati del GISSI-2 e 1106 controlli sulla presenza nei parenti di primo grado di infarto miocardico e l'età all'evento. Confrontando i soggetti con e senza storia di infarto nei familiari, il RR di infarto è risultato 2 (IC 95% 1.6-2.5) se il soggetto aveva un solo familiare e 3 (IC 95% 2.0-4.4) se i familiari erano due o più. Il rischio era maggiore se l'evento ischemico era comparso prima dei 55 anni (RR 20, IC 95% 3.3-121.2) e minore se si era verificato ad un'età ≤ 65 anni (RR 3.5, IC 95% 1.8-6.6). Inoltre i maschi (ma non le femmine) hanno una più alta percentuale di padri con infarto miocardico (16.4%) rispetto ai controlli (9.9%). Al contrario la percentuale di madri con infarto è più alta nelle femmine (10.4%) rispetto ai maschi (9.5%) e ai controlli di sesso femminile (4.6%).

In conclusione, in base ai risultati degli studi citati e di altre numerose ricerche¹⁵⁻²⁶ si può concludere che una storia di CCP è un fattore di rischio indipendente, i figli di questi soggetti (in particolare se di sesso femminile) hanno, rispetto ai controlli, un rischio aumentato (da 2.5 a 7 volte) di sviluppare una coronaropatia¹⁵, mentre il rischio assoluto a 10 anni è del 20%¹⁶. Inoltre i soggetti con storia di CCP in uno o più familiari di primo grado hanno, rispetto alla popolazione generale, un

incremento di rischio da 2 a 13 volte di avere un infarto miocardico prima dei 55 anni²⁷.

La storia familiare positiva di CCP, in particolare materna, riflette probabilmente una predisposizione genetica (marker lipidici, emostatici ed infiammatori) ed ambientale (abitudini alimentari, stile di vita, ecc.) che favoriscono lo sviluppo della cardiopatia coronarica nei parenti⁸. Perciò in questi ultimi anni sono state avviate numerose ricerche sulle basi genetiche della malattia aterosclerotica.

Lo studio internazionale PROCARDIS (Precocious Coronary Artery Disease), attualmente in corso in alcune nazioni europee compresa l'Italia, si prefigge, attraverso un'analisi del genoma in un numero di almeno 2000 coppie di fratelli affetti da cardiopatia ischemica ad età < 65 anni, di scoprire e caratterizzare nuovi geni che influenzano la comparsa di una CCP²⁸.

Il rischio di comparsa di una coronaropatia nei soggetti con storia familiare di CCP varia però in rapporto al grado di parentela e all'età in cui si è manifestata la malattia. Il rischio è molto più alto nei familiari di primo grado (genitori, fratelli, figli) che in quelli di secondo o terzo grado (nonni, zii), in ogni caso la comparsa più precoce della cardiopatia incrementa nettamente il grado di rischio nei familiari.

L'aggregazione familiare della CCP è mediata in gran parte dall'aggregazione familiare di elevati livelli di fattori di rischio genetici ed ambientali.

L'aggregazione familiare dei fattori di rischio

È stata dimostrata un'aggregazione familiare per molti fattori di rischio tradizionali e non tradizionali quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il diabete, la sindrome metabolica così come per il polimorfismo o la mutazione ereditaria dei fattori genetici della coagulazione (fibrinogeno, mutazione Leiden del fattore V), l'omocisteina e la mutazione della metilen-tetraidrossi-folato-reduttasi termolabile. Tutte queste situazioni interferiscono nell'interazione multistadio del background ereditario e dell'acquisito stile di vita familiare²⁹.

Infatti nei familiari dei pazienti con CCP è stata rilevata un'alta prevalenza di fattori di rischio (elevati valori di colesterolo totale, di colesterolo LDL, di pressione arteriosa, di omocisteina, di trigliceridi, di apoB e bassi di apo A-1, alta prevalenza di fumatori) negli Stati Uniti³⁰, in Europa^{31,32}, in Canada³³ e in Australia³⁴. In Norvegia, Tonstad e Westheim¹ hanno condotto uno screening sui figli e sui fratelli di 566 uomini (età < 55 anni) e 193 donne (età < 65 anni) con CCP. Sono stati esaminati i fattori di rischio e la presenza di cardiopatia coronarica in 570 fratelli, 578 sorelle, 441 figli e 371 figlie. Il 14.5% dei fratelli e l'8% delle sorelle avevano una cardiopatia coronarica, il 71 e il 46% rispettivamente avevano uno o più fattori di rischio coronarico. Il 2.8% dei figli e il 2.1% delle figlie avevano

già una cardiopatia coronarica, mentre il 49.8% dei figli e il 39.6% delle figlie avevano uno o più fattori di rischio coronarico (Fig. 2).

Anche l'associazione tra malattia coronarica dei genitori e presenza di fattori di rischio nei figli probabilmente riflette l'impatto sia dei fattori genetici sia di quelli ambientali⁸.

Come definire la familiarità di cardiopatia coronarica prematura

È prematura una cardiopatia coronarica che si manifesta prima dei 55 anni negli uomini e prima dei 65 nelle donne³⁵. La valutazione del rischio familiare però non può essere dicotomica: positiva o negativa. Essa migliora se si usa un punteggio quantitativo che tenga conto del numero dei familiari e dell'età nella quale si è verificato l'evento ischemico. Infatti il punteggio di rischio familiare è una variabile continua basata sul confronto tra numero di eventi coronarici osservati o riportati e il numero degli eventi attesi^{27,36}. La sua validità dipende dall'accuratezza e completezza dei dati raccolti attestanti una coronaropatia nella famiglia in studio e dalla correttezza dei tassi di incidenza attesa di evento per età, sesso ed intervallo di tempo nella popolazione di interesse. Inoltre nel calcolo si deve considerare e correggere il punteggio ottenuto in famiglie dove un solo soggetto è affetto rispetto a famiglie dove sono affetti più membri.

In una famiglia composta dai due genitori e tre figli il punteggio di rischio familiare dovrebbe essere più elevato se il padre avesse avuto un episodio ischemico all'età di 54 anni e la moglie ed i figli < 30 anni di età non fossero coronaropatici, rispetto al punteggio calcolato in una famiglia della stessa numerosità e composizione ma con un padre con un attacco cardiaco a 94 anni e moglie e figli ≥ 65 anni di età non coronaropatici. Sebbene entrambi i gruppi di figli abbiano una storia familiare positiva per cardiopatia ischemica, i tassi attesi di coronaropatia dovrebbero essere inferiori nel gruppo più giovane e quindi il punteggio di rischio familiare dovrebbe essere più alto.

Il punteggio di rischio familiare è più strettamente correlato al rischio di coronaropatia rispetto alla semplice positività o meno della storia familiare. Poiché il suo calcolo è complesso il suo uso viene raccomandato nella ricerca, mentre nella pratica clinica è di difficile utilizzazione, ma il medico pratico dovrebbe sapere che il rischio aumenta all'aumentare del numero dei parenti affetti (Fig. 3) e quanto minore è l'età del familiare/i al momento dell'evento^{36,37}.

Questo punteggio è stato utilizzato nel Family Heart Study³⁶ e nello studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)³⁸. Nell'ARIC su 13 064 probandi circa il 30% aveva un punteggio basso (< -0.5), il 62% uno medio (da > -0.5 a < 0.5) e solo l'8% uno alto (> 0.5)³⁹.

In uno studio caso-controllo il punteggio di rischio familiare è risultato un fattore di rischio indipendente¹⁸

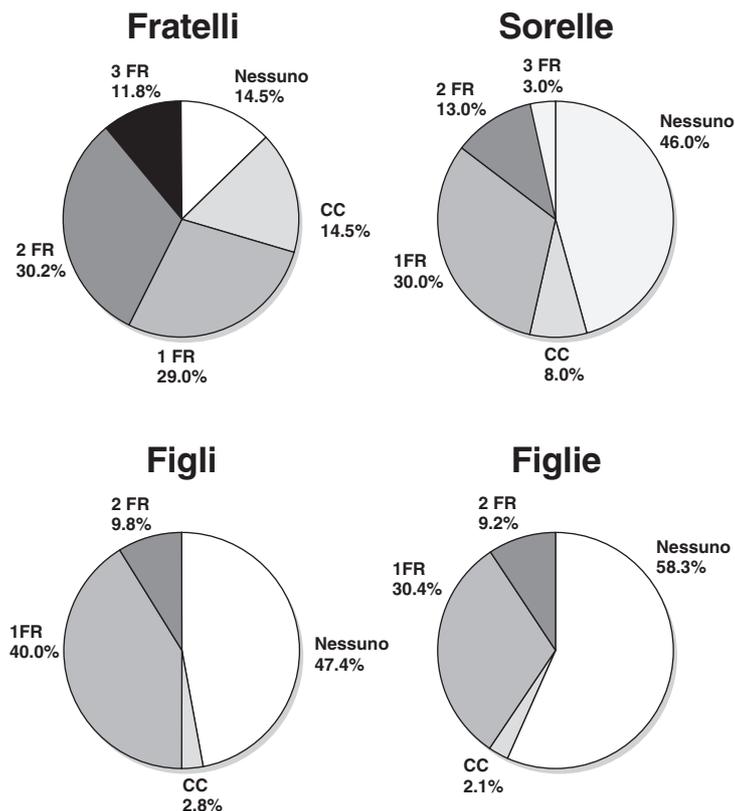


Figura 2. Percentuale di familiari di primo grado di soggetti con cardiopatia coronarica prematura con fattori di rischio (FR) o con cardiopatia coronarica (CC). Da Tonstad e Westheim¹, modificata.

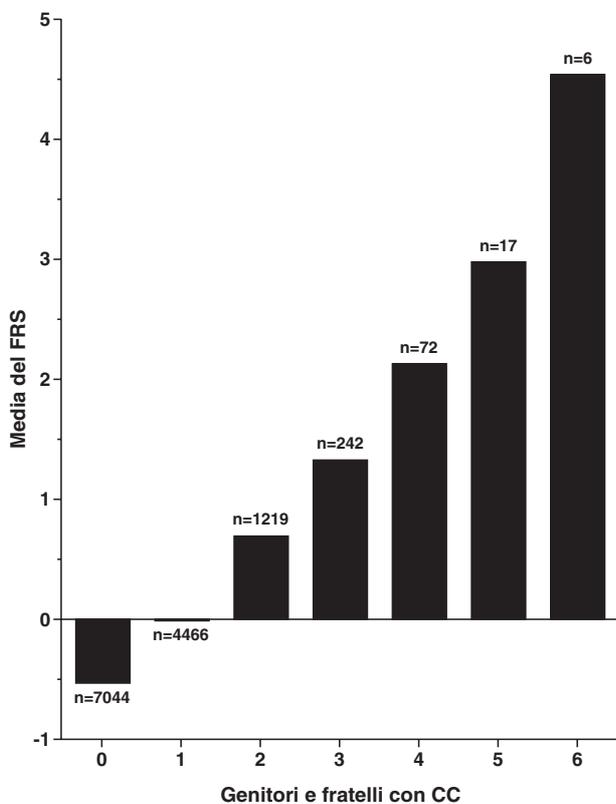


Figura 3. Valore medio del punteggio di rischio familiare residuo (FRS) in accordo con il numero di genitori e di fratelli con cardiopatia coronarica (CC). Da Pankow et al.³⁶, modificata.

sia in presenza sia in assenza degli altri fattori di rischio tradizionali e non. Negli uomini e nelle donne di media età un punteggio ≥ 1 incrementa il rischio relativo di sviluppare un evento coronarico fino a 5 volte²⁷.

Williams et al.⁴⁰ analizzando gli studi Health Family Tree Study (128 733 famiglie) ed ARIC (1442 famiglie) hanno riscontrato che il 14% delle famiglie aveva un punteggio di rischio familiare ≥ 0.5 e il 72% di questa popolazione aveva una CCP. Tuttavia per migliorare l'identificazione dei soggetti a rischio è stato proposto di scoprire le lesioni aterosclerotiche precoci con alcuni test selezionati non invasivi⁴¹.

Come valutare le lesioni precoci

Sono disponibili numerose modalità di valutazione non invasiva delle lesioni aterosclerotiche precoci (lo spessore intima-media delle carotidi con eco-Doppler, la risonanza magnetica, la reattività vascolare dell'arteria brachiale, l'indice braccio-gamba, la visualizzazione delle calcificazioni coronariche con la tomografia computerizzata a fascio di elettroni), alcune di queste non sono largamente disponibili o sono molto costose, altre sono più accessibili e perciò più facilmente praticabili, ma richiedono personale esperto⁴¹ (Tab. II). Alcune incrementano il potere predittivo, per altre non vi sono dati disponibili; inoltre la riproducibilità delle me-

Tabella II. Caratteristiche delle indagini strumentali non invasive per valutare la severità dell'aterosclerosi nei soggetti asintomatici.

Test	Disponibilità	Riproducibilità	Validazione per eventi cardiovascolari	Incremento del potere predittivo	Note
Reattività arteria brachiale	+++	3% assoluta, 2% relativa	RR 3	Dati non disponibili	Personale esperto
TC coronarica	?	24-29%	RR 4	Non provato	Ottima per soggetti di media età
RM cardiaca	Limitata	4-6%	Dati non disponibili	Dati non disponibili	-
Doppler carotideo	+++	Relativa 5-11%	Incremento dell'11% per 0.1 mm di incremento dello spessore intima-media	Sì	Pochi dati per soggetti < 45 anni
Indice braccio-gamba	+++	16%	RR 5-7	Sì	Limitato valore in soggetti < 65 anni

RM = risonanza magnetica; RR = rischio relativo; TC = tomografia computerizzata.

toche non è elevata, così come la loro validazione nel predire gli eventi cardiovascolari successivi, anche in rapporto all'età.

Vi è sempre maggiore evidenza in letteratura che i fattori di rischio cardiovascolare sono associati ad una peggiore funzione endoteliale e le sindromi cliniche sono correlate, in parte, ad una perdita del controllo endoteliale dell'omeostasi vascolare. Inoltre la disfunzione endoteliale viene ipotizzata come probabile evento molto iniziale nel processo di formazione delle lesioni aterosclerotiche^{42,43}.

La presenza, anche precoce, di alterazioni della funzione vasodilatatrice coronarica nei familiari dei pazienti con CCP è stata dimostrata da una serie di studi recenti.

Infatti Schachinger et al.⁴⁴, in 150 pazienti con lieve coronaropatia o con coronarie normali, hanno rilevato un'alterata regolazione del flusso coronarico endotelio-dipendente nei soggetti con storia familiare di CCP. Blumenthal et al.⁴⁵, su 734 parenti asintomatici con storia familiare positiva di CCP, hanno riscontrato un'alta prevalenza (21%) di test da sforzo o scintigrafia miocardica positivi per disfunzione del tono vasomotore coronarico dal momento che le lesioni riscontrate alla coronarografia erano lievi. Alle stesse conclusioni sono giunti Sdringola et al.⁴⁶ che, studiando con tomografia ad emissione di positroni e dipiridamolo 90 soggetti asintomatici con storia familiare di CCP, hanno trovato, rispetto ai controlli con identici livelli dei classici fattori di rischio ma senza storia familiare, un'elevata percentuale di soggetti (50%) con difetti di perfusione ($p = 0.02$).

La disfunzione endoteliale sembrerebbe non solo un marker importante di sottostante aterosclerosi ma predirebbe anche il rischio di futuri eventi⁴⁴. Blumenthal et al.⁴⁵, in 264 soggetti asintomatici con storia familiare di coronaropatia, hanno trovato difetti di perfusione alla scintigrafia miocardica nel 29% degli uomini e nel 9% delle donne. Dopo 6 anni di follow-up, il 7.2% di questi soggetti sviluppa una forma clinica di cardiopatia ischemica, la percentuale sale al 16.9% nel sottogruppo con età > 45 anni all'arruolamento.

La disfunzione endoteliale può essere rilevata in maniera non invasiva con la determinazione della reattività dell'arteria brachiale con Doppler vascolare. Con questa metodica Clarkson et al.⁴⁷ hanno valutato la reattività dell'arteria brachiale in 50 figli di pazienti con CCP (uomini < 45 anni e donne < 55 anni) che, rispetto ai controlli, mostrano un'alterata dilatazione endotelio-dipendente anche in assenza di altri fattori di rischio; ciò può suggerire un'influenza genetica nel rilascio del nitrossido (Fig. 4)⁴⁴.

Questi dati sono stati recentemente confermati anche nel nostro paese da Gaeta et al.⁴⁸ che hanno studiato la reattività dell'arteria brachiale in 40 giovani sani figli di soggetti con infarto miocardico prematuro. Rispetto ai controlli essi presentavano un significativo ($p = 0.001$) più basso flusso nell'arteria brachiale.

Un'altra modalità per identificare la lesione aterosclerotica precoce è la valutazione dello spessore parietale delle arterie. Lo spessore intima-media delle carotidi è considerato non solo un marker di aterosclerosi precoce ma anche della sua estensione e della sua progressione. Nell'ARIC i familiari dei pazienti con CCP avevano aterosclerosi carotidee in assenza di segni cli-

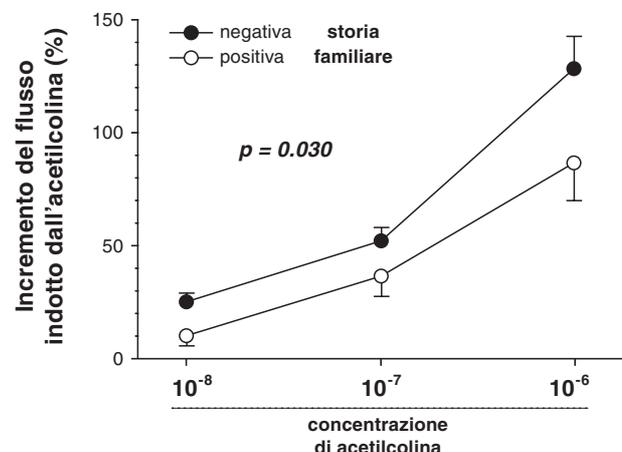


Figura 4. Incremento di flusso nell'arteria brachiale dopo somministrazione di acetilcolina nei soggetti con storia negativa o positiva di cardiopatia familiare. Da Schachinger et al.⁴⁴, modificata.

nici di cardiopatia ischemica³⁸. Cuomo et al.⁴⁹, studiando con questa metodica 114 giovani con storia familiare di infarto miocardico prematuro e altrettanti giovani di controllo, hanno riscontrato nei primi un maggior spessore intimale indipendentemente dal livello dei lipidi, delle apolipoproteine e degli altri classici fattori di rischio.

In conclusione questi nuovi marker di aterosclerosi precoce potrebbero essere utilizzati in alcuni soggetti classificati a rischio intermedio con la storia familiare e la valutazione del rischio globale, tuttavia sono necessari tecnici capaci di rilevarli correttamente⁵⁰. Nei soggetti più giovani è da preferire la reattività dell'arteria brachiale, in quelli di media età l'eco-Doppler carotideo, negli anziani l'indice braccio-gamba.

Lo screening dei familiari degli ischemici precoci

Poiché, in base agli studi clinici, epidemiologici ed osservazionali condotti con tecniche non invasive ed invasive, è stato dimostrato che la familiarità è un importante fattore di rischio per i discendenti, molte società scientifiche^{35,51} raccomandano la valutazione del rischio coronarico nei parenti dei cardiopatici ischemici prematuri perché la prevalenza di una malattia preclinica è elevata in questi soggetti e la loro prognosi migliora se il trattamento viene iniziato precocemente.

Viceversa, raramente i medici europei studiano questi soggetti. Infatti, come risulta dall'EUROASPIRE II (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events), la valutazione dei fattori di rischio nei familiari di primo grado, fratelli/sorelle e figli ≥ 18 anni, è stata motivata solamente nell'11.1% e nel 5.6% rispettivamente, dall'aver un familiare con CCP. La prevalenza dei fattori di rischio (fumo di sigaretta, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito) nei familiari senza coronaropatia al momento dello studio è risultata elevata (Tab. III). La prevalenza di cardiopatia coronarica nei familiari è risultata dell'1.5% (24/1634 soggetti) nei fi-

gli e del 9.9% (166/1681 soggetti) nei fratelli e sorelle (13.6% nei fratelli maschi e 6.8% nelle femmine, rispettivamente)⁵².

Lo stesso comportamento è stato osservato negli Stati Uniti; nell'ACCEPT (The American College of Cardiology Evaluation of Preventive Therapeutics Study) solo il 18% dei pazienti con CCP è stato invitato a far valutare i propri familiari³⁰.

Per definire la storia familiare positiva per cardiopatia ischemica prematura le task force europea ed americana^{13,41} suggeriscono di prendere in considerazione l'età < 55 anni per gli uomini e < 65 per le donne e, secondo alcuni autori^{12,13} la storia materna, almeno nei soggetti di età > 20 anni, è più predittiva di quella paterna.

Nei familiari di questi soggetti è necessario valutare il livello dei fattori di rischio casuali, predisponenti e condizionanti e determinare il calcolo globale. Il calcolo globale dei fattori di rischio⁵³ comprende età, sesso, colesterolemia totale, colesterolo HDL, fumo, ipertensione arteriosa sistolica e trattamento dell'ipertensione arteriosa⁵¹. Poiché è stato dimostrato che questo punteggio è in rapporto con la presenza di aterosclerosi precoce⁵³, la sua valutazione potrebbe rappresentare il punto di partenza per stratificare i soggetti a rischio alto, intermedio o basso. Quelli con rischio intermedio o alto dovrebbero essere sottoposti ad esami non invasivi di facile praticabilità (spessore dell'intima-media delle carotidi, indice braccio-gamba o eventualmente la valutazione della reattività dell'arteria brachiale) per migliorare la predizione e selezionare i soggetti da sottoporre a modificazioni sostanziali dello stile di vita o a terapia farmacologica²³ (Fig. 5).

Un nuovo compito dei cardiologi sarà perciò quello di informare i familiari degli ischemici prematuri e di sollecitarli a fare valutare i propri parenti e in particolare i figli più giovani nei quali spesso sono presenti i "germogli" dell'aterosclerosi⁹, in particolare i cardiologi riabilitatori dovrebbero impegnarsi in questa attività⁵⁴⁻⁵⁷.

Conclusioni

L'efficacia dei trattamenti, gli effetti collaterali ed i loro costi rappresentano atti indispensabili per valutare quali soggetti sottoporre ad interventi preventivi. Usualmente questi sono applicati alle popolazioni a più alto rischio, sebbene quelle a rischio medio e basso siano le più numerose.

Poiché studi epidemiologi trasversali e longitudinali hanno dimostrato che la familiarità è un importante indicatore di rischio per i discendenti, sarebbe auspicabile valutare il livello di rischio nei figli dei pazienti con CCP perché teoricamente rappresentano il target ideale per identificare i soggetti a rischio più elevato, scoprire le forme subcliniche dell'aterosclerosi, praticare un'utile prevenzione primaria e anche pre-primaria della

Tabella III. Prevalenza dei fattori di rischio nei fratelli/sorelle e nei figli ≥ 18 anni dei cardiopatici ischemici prematuri nello studio EUROASPIRE II⁵².

	Fratelli/sorelle	Figli ≥ 18 anni
Ex fumatori	26.8% (439/1639)	13.2% (212/1606)
Fumatori	30.0% (491/1639)	35.1% (563/1606)
Sovrappeso*	59.6% (988/1657)	35.2% (565/1605)
Obesità**	19.6% (324/1657)	10.2% (163/1605)
Ipercolesterolemia	34.9% (380/1089)	19.6% (110/560)
Diabete mellito	7.8% (132/1681)	1.0% (17/1631)

* indice di massa corporea ≥ 25 kg/m²; ** indice di massa corporea ≥ 30 kg/m².

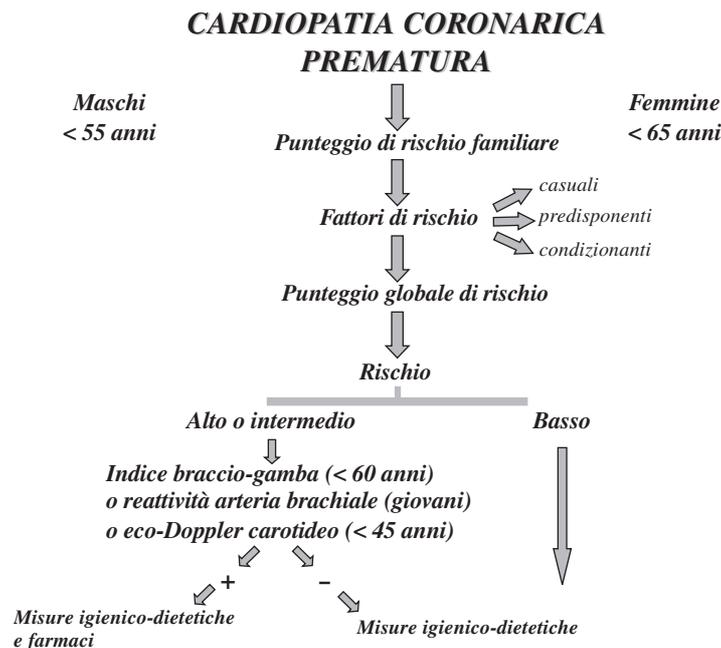


Figura 5. Flow-chart di valutazione dei familiari di soggetti con cardiopatia coronarica prematura.

cardiopatia coronarica perché il rischio assoluto in questi soggetti è più alto del calcolo aritmetico.

Quella in cui viviamo è un'epoca esaltante in termini di riduzione del rischio cardiovascolare. È necessario però ridurlo tempestivamente fin dall'età più giovanile.

Lo screening dei familiari dei cardiopatici ischemici prematuri può rappresentare un'opportunità e una sfida per promuovere la salute cardiovascolare nei giovani del terzo millennio.

Riassunto

La storia familiare positiva di una precoce coronaropatia è un fattore di rischio importante ed indipendente per i familiari e il suo effetto è sinergico con gli altri fattori tradizionali e non tradizionali. Infatti è stata documentata un'aggregazione familiare di cardiopatia coronarica prematura mediata in gran parte dall'aggregazione familiare di elevati livelli di fattori di rischio genetici ed ambientali.

Si rende necessaria perciò un'azione di screening e di identificazione dei familiari dei cardiopatici ischemici prematuri da parte dei cardiologi e dei medici di medicina generale mediante la valutazione globale del profilo di rischio coronarico.

L'approccio familiare alla prevenzione della cardiopatia coronarica rappresenta un'opportunità e una sfida per promuovere la salute cardiovascolare nel XXI secolo.

Parole chiave: Aterosclerosi; Fattori di rischio; Malattia coronarica; Prevenzione.

Ringraziamenti

Si ringrazia Nathan Maria Radovic per l'assistenza editoriale e l'allestimento delle tabelle.

Bibliografia

1. Tonstad S, Westheim A. Implementation of guidelines to screen relatives of patients with premature coronary heart disease in a hospital setting. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1211-4.
2. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 851-8.
3. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (Suppl): I19-I32.
4. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J* 2002; 16: 1348-60.
5. Kaprio J, Norio R, Pesonen E, et al. Intimal thickening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: 1960-8.
6. McNamara JJ, Molot M, Stremple JF, et al. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971; 216: 1185-7.
7. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103: 2705-10.
8. Winkelmann BR, Hager J, Kraus WE, et al. Genetics of coronary heart disease: current knowledge and research principles. *Am Heart J* 2000; 140: S11-S26.
9. Scardi S. *Arteriosclerosi: un problema pediatrico*. Origgio (VA): Ed Geigy, 1984.

10. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, et al. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik cohort study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1655-63.
11. Leander K, Hallquist J, Reuterwall C, et al. Family history of coronary artery disease, a strong risk factor for myocardial infarction interacting with other cardiovascular risk factors: results from the Stockholm Heart Epidemiology Project (SHEEP). *Epidemiology* 2001; 12: 215-21.
12. Pohjola-Sintonen S, Rissanen A, Liskola P, et al. Family history as a risk factor of coronary heart disease in patients under 60 years of age. *Eur Heart J* 1998; 9: 235-9.
13. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001; 104: 393-8.
14. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, et al. Role of family history in patients with myocardial infarction. Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation* 1992; 85: 2065-72.
15. Slack J, Evans KA. The increased risk of death from ischaemic heart disease in the first degree relatives of 121 men and 96 women with ischaemic heart disease. *J Med Genet* 1966; 3: 239-57.
16. Hennekens H. Screening individuals and families with premature coronary heart disease: a clinical and public health challenge. *Eur Heart J* 2003; 24: 212-3.
17. Allen JK, Blumenthal RS. Risk factors in the offspring of women with premature coronary heart disease. *Am Heart J* 1998; 135: 428-34.
18. Eaton CB, Bostom AG, Yanek L, et al. Family history and premature coronary heart disease. *J Am Board Fam Pract* 1996; 9: 312-8.
19. Silberberg JS, Wlodarczyk J, Fryer J, et al. Risk associated with various definitions of family history of coronary heart disease: the Newcastle family history study II. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1133-9.
20. Hopkins PN, Williams MR, Kuida H, et al. Family history as an independent risk factor for incident coronary artery disease in a high-risk cohort in Utah. *Am J Cardiol* 1988; 62: 703-7.
21. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6.
22. Crea F, Gaspardone A, Tomai F, et al. Risk factors in schoolchildren associated with a family history of unheralded myocardial infarction or uncomplicated stable angina in male relatives. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1472-8.
23. Greeland P, Smith SC, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people. *Circulation* 2001; 104: 1863-74.
24. Saitta A, Cataldo M, Sardo A, et al. Elevated levels of lipoprotein(a) are present in subjects with early ischemic cardiopathy and with a familial history of ischemic cardiopathy. *Minerva Medica* 1999; 90: 151-8.
25. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, et al. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham study. *Am Heart J* 1990; 120: 963-9.
26. Colditz GA, Rimm EB, Giovannucci E, et al. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary artery disease in men. *Am J Cardiol* 1991; 67: 933-8.
27. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis* 1986; 39: 809-21.
28. Barlera S, Chiodini BD, Franzosi MG, et al. Il PRO-CARDIS: un approccio attuale allo studio della genetica dell'infarto miocardico. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 997-1004.
29. Clayton D, McKeigue P. Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. *Lancet* 2001; 358: 1356-60.
30. Swanson JR, Pearson TA. Screening family members at high risk for coronary disease. Why isn't it done? *Am J Prev Med* 2001; 20: 50-5.
31. Koski K, Laippala P, Kivela SL. Predictors of coronary heart diseases among children and adolescents in families with premature coronary heart disease in central eastern Finland. *Scand J Prim Health Care* 2000; 18: 170-6.
32. Jomini V, Oppliger-Pasquali S, Wietlisbach V, et al. Contribution of major cardiovascular risk factors to familial premature coronary artery disease. The GENECARD project. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 676-84.
33. Kavanagh T, Shephard RJ, Hamm LF, et al. Risk profile and health awareness in male offspring of parents with premature coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20: 172-9.
34. Goble A, Jackson B, Phillips P, et al. The Family Atherosclerosis Risk Intervention Study (FARIS): risk factor profiles of patients and their relatives following an acute cardiac event. *Aust NZ J Med* 1997; 27: 568-77.
35. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199-270.
36. Pankow JS, Folsom AR, Province MA, et al. Family history of coronary heart disease and hemostatic variables in middle-aged adults. Atherosclerosis Risk in Communities Investigators and Family Heart Study Research Group. *Thromb Haemost* 1997; 77: 87-93.
37. Higgins M. Epidemiology and prevention of coronary heart disease in families. *Am J Med* 2000; 108: 387-95.
38. Bensen JT, Hutchinson RG, Province MA, et al. Family history of coronary heart disease and pre-clinical coronary atherosclerosis in African-Americans and whites: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Genet Epidemiol* 1999; 16: 165-78.
39. Pereira MA, Schreiner PJ, Pankow JS, et al. The family risk score for coronary heart disease: association with lipids, lipoproteins, and body habitus in a middle-aged racial cohort: the ARIC study. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 239-45.
40. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (The Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 129-35.
41. Taylor AJ, Merz CN, Udelson JE. 34th Bethesda Conference. Executive summary. Can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1860-2.
42. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2054-9.
43. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-60.
44. Schachinger V, Britten MB, Elsner M, et al. Positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999; 100: 1502-8.
45. Blumenthal RS, Becker M, Moy TF, et al. Exercise thallium tomography predicts future clinically manifest coronary heart disease in a high-risk asymptomatic population. *Circulation* 1996; 93: 915-23.
46. Sdringola S, Patel D, Gould KL. High prevalence of myocardial infarction in first-degree relatives of patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62: 703-7.

- dial perfusion abnormalities on positron emission tomography in asymptomatic persons with a parent or sibling with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103: 496-501.
47. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RM, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997; 96: 3378-83.
 48. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 840-6.
 49. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, et al. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1345-50.
 50. De Michele M, Guarini P, Gaeta G, Cuomo S. Lo spessore medio-intimale: che cosa è? Come si misura? Qual è il suo significato clinico? Quali sono i problemi da risolvere? *Ital Heart J Suppl* 2002; 2: 1074-7.
 51. 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.
 52. De Sutter J, De Bacquer D, Kotseva K, et al. Screening of family members of patients with premature coronary heart disease: results from the EUROASPIRE II family survey. *Eur Heart J* 2003; 4: 249-57.
 53. Jaffer FA, O'Donnell CJ, Larson MG, et al. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 849-54.
 54. Kavey REW, Daniels SR, Lauer RM, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003; 107: 1562-6.
 55. Blumenthal RS, Becker DM, Yanek LR, et al. Detecting occult coronary disease in a high-risk asymptomatic population. *Circulation* 2003; 107: 702-14.
 56. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100: 988-98.
 57. Valdes AM, Wolfe ML, Tate HC, Gefter W, Rut A, Rader DJ. Association of traditional risk factors with coronary calcification in persons with a family history of premature coronary heart disease: the study of the inherited risk of coronary atherosclerosis. *J Investig Med* 2001; 49: 353-61.