

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE: LA RIVOLUZIONE NEI RISULTATI DEL LORO TRATTAMENTO

M. Volpe°, G. Tocci*, F. Paneni *, J. Passerini**

***Cattedra e Struttura Complessa di Cardiologia, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi “La Sapienza” di Roma.
Azienda Ospedaliera Sant’Andrea di Roma.
° IRCCS Neuromed, Pozzilli, Isernia.**

Riassunto

Il concetto di rischio cardiovascolare globale ha progressivamente modificato la distinzione tradizionale in prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari, preferendo una visione “continua” delle diverse condizioni cliniche cardiovascolari. I pazienti con patologia sintomatica, clinicamente manifesta, sono per definizione ad elevato rischio, e la gestione della patologia di base, oltre che degli eventuali fattori di rischio concomitanti, determinerà la probabilità di recidiva di eventi cardiovascolari. Tuttavia, anche i soggetti sani, asintomatici, possono essere considerati ad elevato rischio in determinate condizioni cliniche (ad esempio, in presenza di diabete mellito o di elevati valori assoluti di un singolo fattore di rischio). Alla luce di tali considerazioni, la prevenzione delle malattie cardiovascolari, sia a livello individuale che di popolazione, dovrebbe essere considerata come un percorso continuo, dalla presenza di fattori di rischio fino alle fasi terminali delle cardiopatie, lungo il quale la scelta del tipo e dell’intensità degli interventi terapeutici dipendono dal livello stesso di rischio cardiovascolare globale, piuttosto che dai livelli del singolo fattore di rischio. Tale approccio, integrato e multidisciplinare, ha dimostrato di essere efficace in termini di riduzione dell’incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori e del carico di malattia cardiovascolare a livello mondiale.

La moderna prevenzione cardiovascolare: dal fattore di rischio al paziente a rischio

Negli ultimi anni, si è assistito ad un continuo e progressivo miglioramento delle conoscenze fisiopatologiche, delle opzioni diagnostiche e delle

possibilità terapeutiche nei diversi ambiti della medicina; tuttavia, vi è ampio accordo nell'ambito della comunità scientifica internazionale sul fatto che le malattie cardiovascolari rappresentino ancora oggi la principale causa di mortalità e morbilità nei paesi industrializzati, essendo responsabili di circa un terzo di tutti i decessi a livello mondiale¹. Occorre, peraltro, sottolineare come tale fenomeno rivesta una posizione rilevante anche nei cosiddetti paesi in via di sviluppo, dove l'incidenza delle malattie cardiovascolari sta progressivamente raggiungendo proporzioni preoccupanti, contribuendo in modo rilevante al carico di malattia nella popolazione generale². Analisi recenti condotte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità mostrano, infatti, che nel 2001 sono stati registrati circa 16.6 milioni di decessi per malattie cardiovascolari nel mondo, mentre si stima che nel 2020 tale numero possa arrivare fino a circa 25 milioni di decessi per cause cardiovascolari³. Per tali motivi, le principali organizzazioni internazionali per la salute pubblica hanno più volte ribadito la necessità di far fronte a quelle che vengono oramai considerate delle vere e proprie "epidemie del terzo millennio", principalmente ipertensione arteriosa e diabete mellito⁴.

Dal momento che la maggior parte degli osservatori dei sistemi sanitari nazionali concordano nel sostenere la progressiva difficoltà, se non impossibilità, di gestire il "carico di malattia" legato alle patologie acute e croniche del sistema cardiovascolare⁵⁻⁷, allo stato attuale una delle poche strategie proponibili, e forse sostenibili, è rappresentata da una sistematica implementazione della prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari. Sulla base di tali considerazioni, è andata progressivamente maturando la consapevolezza dell'importanza di sostituire l'attuale approccio di prevenzione delle malattie cardiovascolari impiegato nella pratica clinica quotidiana, che propone una gestione distinta e separata delle diverse condizioni cliniche (approccio a "silos"), con una strategia integrata e multidisciplinare (approccio "integrato"), volta ad una valutazione accurata e sistematica del profilo di rischio cardiovascolare globale^{8,9}, come mostrato nella figura 1.

Allo stato attuale, le linee guida e le raccomandazioni emanate dalle principali Società Scientifiche Internazionali tendono a focalizzare l'attenzione sull'identificazione e sul trattamento dei livelli elevati di un singolo fattore di rischio, ad esempio, elevati valori di pressione arteriosa, colesterolemia, glicemia, etc.¹⁰⁻¹⁴. Tale tipo di approccio presenta alcune importanti limitazioni, dal momento che esso non tiene in considerazione i seguenti aspetti:

- 1) nella maggior parte dei pazienti è possibile identificare la presenza concomitante di almeno due fattori di rischio cardiovascolare¹⁵;
- 2) la presenza di molteplici fattori di rischio in un singolo individuo aumenta in modo esponenziale il rischio di eventi cardiovascolari maggiori¹⁶;
- 3) la presenza concomitante di molteplici fattori di rischio in un singolo individuo impone la necessità di raggiungere obiettivi ancora più "ambiziosi" per il trattamento farmacologico (ad esempio, livelli di pressione inferiori a 130/80 mmHg o di LDL colesterolo inferiore a 150 mg/dl nei pazienti ad elevato profilo di rischio cardiovascolare)¹⁷;
- 4) il controllo attraverso un trattamento farmacologico degli elevati valori di un singolo fattore di rischio, entro quelli che sono i limiti raccomandati, risulta molto spesso difficile nella pratica clinica¹⁸, se non a prezzo di elevati dosaggi dei farmaci impiegati, che sono molto spesso associati a com-

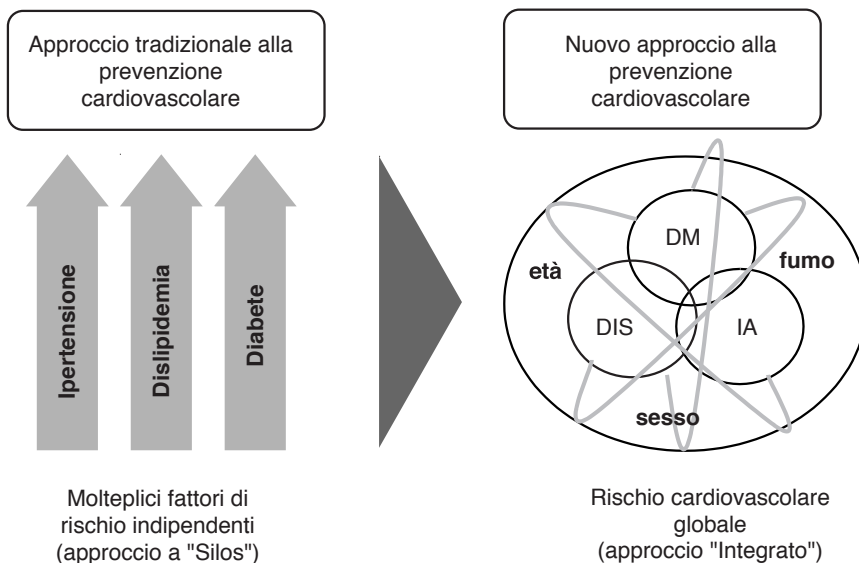


Fig. 1. Rappresentazione schematica dei possibili approcci alla prevenzione cardiovascolare. A sinistra, approccio tradizionale basato sull'identificazione e sul trattamento del singolo fattore di rischio (approccio "a silos"); sulla destra, nuovo approccio alla valutazione del profilo di rischio cardiovascolare globale (approccio "integrato").

parza di effetti collaterali; un'altra causa è rappresentata dalla scarsa aderenza del paziente al trattamento stesso^{19,20}.

Appare, pertanto, necessario applicare nella pratica clinica quotidiana una valutazione sistematica ed integrata del profilo di rischio cardiovascolare del singolo paziente, al fine di poter pianificare i successivi interventi terapeutici volti alla riduzione del rischio globale, piuttosto che al controllo dei livelli del singolo fattore di rischio. Tale tipo di approccio integrato ha, infatti, dimostrato di essere efficace in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori^{21,22}. A tale riguardo, un esempio della maggiore praticità ed efficacia di questo tipo di strategia è illustrato nella figura 2, che mostra una rivisitazione dei risultati del noto studio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)²¹. Come mostrato nell'esempio, attraverso una modesta, ma contemporanea riduzione dei livelli di due fattori di rischio, in questo caso pressione arteriosa e colesterolo totale, è possibile ottenere un'importante riduzione del rischio cardiovascolare, la cui entità è equivalente a quella che sarebbe stata ottenuta distintamente con una riduzione più marcata dei livelli di uno dei due fattori di rischio.

Rischio assoluto e rischio relativo: concetti da rivisitare

Il concetto di rischio cardiovascolare globale o totale, che rappresenta il livello di probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore nei successivi 10 anni, è stato introdotto per la prima volta nella pratica clinica

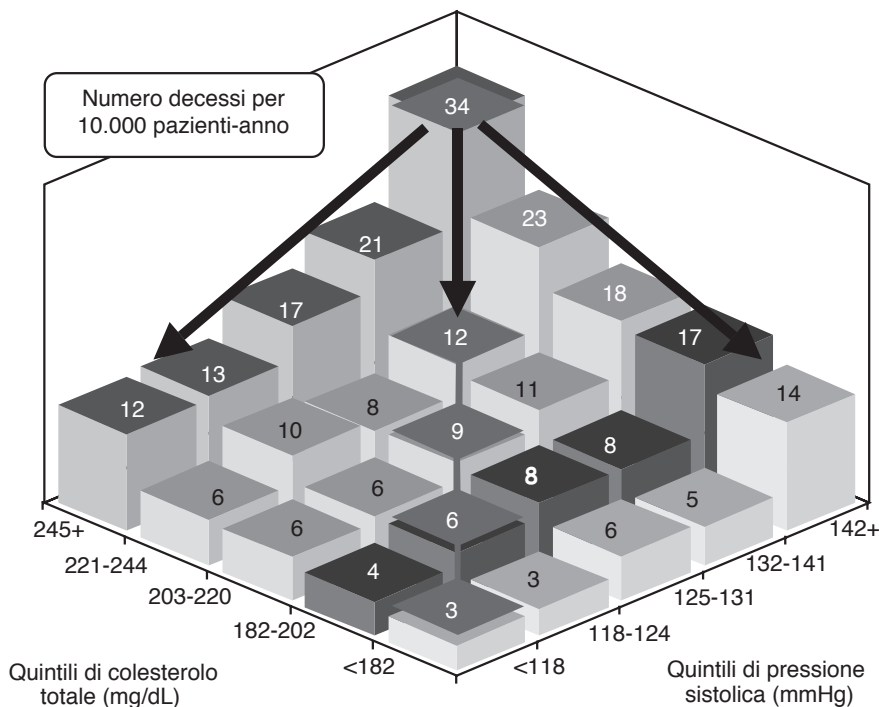


Fig. 2. Rappresentazione schematica dei possibili benefici derivanti dall'approccio integrato alle malattie cardiovascolari. In questo esempio, una marcata riduzione dei livelli di colesterolo totale da 245 a 182 mg/dl oppure dei livelli di pressione arteriosa sistolica da 142 a 118 mmHg determina una riduzione del rischio di mortalità totale dal 34% al 14% oppure al 12%, rispettivamente. Tale risultato, sebbene importante, risulta molto spesso difficile da raggiungere nella pratica clinica. Di contro, una riduzione modesta, ma concomitante dei livelli di colesterolo totale (da 245 a 221 mg/dl) e di pressione arteriosa sistolica (da 142 a 132 mmHg) produce un beneficio analogo in termini di riduzione del rischio di mortalità (riduzione dal 34% al 12%). [Modificata da: Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) study²¹].

nel 1993 in Nuova Zelanda²³. Da allora, sono stati proposti numerosi documenti, emanati da diverse Società Scientifiche Internazionali, che hanno di volta in volta proposto la valutazione del profilo di rischio cardiovascolare globale come elemento determinante per la pianificazione dei successivi interventi terapeutici (quali pazienti trattare, quale farmaco scegliere, quali obiettivi da raggiungere con il trattamento)²⁴⁻²⁹. La maggior parte di questi documenti ha fatto proprio, seppur con modalità ed entità differenti, il principio della stima del rischio cardiovascolare globale, basato sull'esperienza derivante dallo studio Framingham³⁰.

Lo studio di Framingham ha consentito, infatti, di compiere un primo, fondamentale passo nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, contribuendo ad identificare i cosiddetti fattori di rischio cardiovascolare, ossia delle caratteristiche individuali che fossero misurabili, e la cui presenza fosse associata ad un aumento significativo del rischio di sviluppare eventi cardiova-

scolari maggiori³⁰. Questi elementi, a loro volta distinti in fattori potenzialmente modificabili (fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito) e non modificabili (età, sesso, razza), hanno dimostrato di essere associati in maniera diretta ed indipendente ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, tra cui soprattutto eventi ischemici coronarici e cerebrali, e vengono pertanto definiti *fattori di rischio maggiori*. Successivamente, sono stati sviluppati diversi strumenti per la stima del rischio cardiovascolare globale, che fossero maggiormente applicabili alla realtà clinica europea³¹⁻³³, ed anche italiana³⁴, rispetto a quella nord-americana.

Nella pratica clinica, il livello di rischio viene distinto in elevato, intermedio e basso. Quei soggetti con malattia cardiovascolare manifesta sono considerati a rischio elevato di sviluppare un nuovo evento cardiovascolare nei successivi 10 anni, per cui necessitano di un trattamento efficace e tempestivo per la riduzione del livello di rischio. Tuttavia, anche quei soggetti che non hanno una malattia cardiovascolare conclamata, ma che presentano molteplici fattori di rischio concomitanti, possono essere considerati ad elevato profilo di rischio. Di contro, la presenza di un solo fattore è, in genere, associata ad un basso profilo di rischio, sebbene elevati valori di un singolo fattore necessitano comunque di un intervento farmacologico immediato.

Oltre a quanto inizialmente proposto dai Ricercatori dello studio di Framingham³⁰, recenti evidenze suggeriscono l'importanza di altri fattori che possono intervenire nella stima del rischio cardiovascolare, i cosiddetti fattori "predisponenti", quali obesità addominale, sedentarietà, dieta ipercalorica, storia familiare di eventi coronarici, elevati livelli plasmatici di trigliceridi e di lipoproteine piccole e dense, ed i fattori "emergenti", come elevati livelli di proteina C-reattiva (PCR), omocisteina, lipoproteina Lp(a), peptidi natriuretici, ed altri, come elencato nella tabella I³⁵. Occorre, peraltro, precisare come tale distinzione trovi fondamento nel fatto che, a differenza dei fattori di rischio

Tabella I - Fattori di rischio cardiovascolare emergenti e predisponenti.

Livelli normali-alti di pressione arteriosa
 Aumento dell'Indice di massa corporea o della circonferenza addominale
 Aumento dei livelli di trigliceridi
 Riduzione dei livelli di HDL colesterolo
 Resistenza all'insulina o ridotta tolleranza al glucosio
 Aumento dei livelli di proteina C-reattiva
 Aumento dei livelli di omocisteina
 Alterazione della regolazione del sistema renina-angiotensina
 Alterazione della regolazione del sistema nervoso simpatico
 Alterazione della regolazione del sistema dei peptidi natriuretici
 Dieta non equilibrata
 Inattività fisica
 Stress psico-sociale

Marcatori di danno d'organo

Ipertrofia o disfunzione ventricolare sinistra
 Aterosclerosi carotidea
 Arteriopatia obliterante periferica
 Microalbuminuria
 Fibrillazione atriale

tradizionali, che sono risultati essere predittori potenti ed indipendenti di eventi cardiovascolari, i fattori di rischio predisponenti o emergenti non hanno dimostrato di poter fornire informazioni rilevanti alla stima del rischio di sviluppare un evento coronarico o cerebrale. Peraltro, essi possono essere considerati, insieme agli indicatori clinici di danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra, aterosclerosi carotidea, microalbuminuria), utili marcatori di danno a livello cardiaco, cerebrale e renale, rappresentando un eventuale obiettivo a breve-medio termine del trattamento farmacologico nei pazienti a diversi livelli di rischio cardiovascolare. A tale riguardo, un recente esempio dell'importanza dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali rispetto ad altri fattori deriva dai risultati dello studio INTERHEART³⁶, in cui la stima dell'effetto complessivo di elementi come il fumo di sigaretta, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia ed il diabete mellito, rende ragione di circa il 90% del rischio di infarto acuto del miocardio.

Sebbene la necessità di considerare la multifattorialità del rischio cardiovascolare globale venga compresa dalla comunità scientifica³⁷, tuttavia nella pratica clinica quotidiana il medico di medicina generale, così come lo specialista nelle diverse discipline cardiovascolari, continua a trattare gli elevati valori del singolo fattore di rischio, piuttosto che stimare la globalità del profilo di rischio cardiovascolare^{38,39}. Occorre, peraltro, considerare che, sebbene la prevenzione delle malattie cardiovascolari venga ancora tradizionalmente distinta in primaria e secondaria, la storia naturale delle malattie cardiovascolari può essere meglio rappresentata come un *continuum*, durante il quale un singolo paziente può attraversare diversi livelli di rischio^{40,41}. Nell'ambito di tale *continuum*, la definizione stessa di "valori limite" di un singolo parametro non rappresenta altro che un compromesso statistico, utile a distinguere gruppi di pazienti a maggiore o minore rischio di eventi. In aggiunta, recenti evidenze suggeriscono come tali valori limite debbano essere ridefiniti in relazione al profilo di rischio cardiovascolare globale del singolo individuo, piuttosto che ai valori medi della popolazioni di riferimento: maggiore è il livello di rischio, più ambizioso è l'obiettivo da raggiungere per mezzo del trattamento farmacologico¹⁰⁻¹⁴. A sostegno di tale ipotesi, recenti studi clinici hanno, peraltro, dimostrato come la maggior parte degli eventi cardiovascolari maggiori avvenga in categorie di pazienti tradizionalmente considerati a "basso" rischio, e come in queste stesse categorie un trattamento farmacologico integrato, volto al controllo dei livelli di molteplici fattori di rischio, si traduca in un significativo beneficio in termini di riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare⁴²⁻⁴⁴.

Come sta cambiando la gestione del rischio cardiovascolare?

Come precedentemente discusso, negli ultimi anni un numero crescente di studi clinici ha fornito evidenze a supporto dell'ipotesi secondo cui il trattamento concomitante di molteplici fattori di rischio cardiovascolare attraverso strategie integrate, come mostrato nella figura 1, possa determinare un beneficio di gran lunga superiore ad una strategia volta a trattare aggressivamente i livelli elevati di un singolo fattore di rischio⁴⁵⁻⁴⁹. I risultati di questi studi supportano l'ipotesi secondo cui in pazienti con ipertensione arteriosa ad elevato profilo di rischio, tanto più basso è il valore di pressione arteriosa raggiunto

mediante il trattamento antiipertensivo, tanto minore è il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, quindi tanto maggiore è il beneficio in termini di prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari⁴⁵⁻⁴⁹. Tale concetto è stato recentemente ed estesamente sviluppato nella letteratura nord americana come “*the lower, the better*”, particolarmente per quello che riguarda gli obiettivi del trattamento antiipertensivo ed ipocolesterolemizzante da raggiungere nel paziente a rischio. Ad esempio, in condizioni di elevato rischio cardiovascolare, come in caso di diabete mellito, vengono raccomandati obiettivi di pressione arteriosa più “ambiziosi” (pressione arteriosa inferiore a 130/80 mmHg) da raggiungere mediante il trattamento antiipertensivo, al fine di ottenere un maggior beneficio in termini di prevenzione primaria e secondaria^{45,46}. In quest’ottica, pazienti con ipertensione e molteplici altri fattori di rischio concomitanti richiedono una più attenta osservazione clinica ed un più stretto controllo della pressione arteriosa, attraverso strategie terapeutiche integrate, volte non soltanto a ridurre il livello di rischio cardiovascolare, ma anche a ridurre il rischio tanto più precocemente e tempestivamente possibile^{47,49}. Tale concetto è stato, peraltro, definito in analogia dalla letteratura americana come “*the earlier, the better*”.

Alla luce di tali considerazioni, la decisione di trattare un paziente dovrebbe quindi basarsi sul livello di rischio globale piuttosto che sul livello del singolo fattore di rischio: più alto risulta il rischio assoluto, più aggressivo dovrà essere il trattamento⁸. Due pazienti con un medesimo livello di pressione arteriosa sistolica possono presentare livelli di rischio cardiovascolare molto diversi a seconda della presenza o assenza di altri fattori di rischio: il beneficio relativo del trattamento è lo stesso mentre il beneficio assoluto risulterà essere maggiore nei soggetti ad alto rischio^{8,9}. Tale concetto è stato più volte ribadito dalle attuali linee guida internazionali^{10,11}, ad esclusione di quelle nord-americane¹², che sottolineano come altri fattori di rischio, oltre la pressione arteriosa, possano contribuire a determinare un diverso profilo di rischio cardiovascolare nel singolo paziente.

Come accennato precedentemente, anche nell’ambito del trattamento delle dislipidemie esistono evidenze a supporto di tale tipo di approccio. Negli ultimi anni, numerosi studi clinici hanno dimostrato come il raggiungimento di livelli di colesterolo raccomandati determini una riduzione significativa degli eventi coronarici, di infarto miocardico fatale e morte per cause cardiovascolari⁵⁰⁻⁵⁴. Del tutto recentemente, ulteriori evidenze derivanti da studi clinici internazionali, randomizzati, controllati dimostrano, tuttavia, come nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa ad elevato rischio cardiovascolare, un approccio terapeutico aggressivo con dosi di statine più alte rispetto a quelle comunemente usate nella pratica clinica, determini una maggiore riduzione dei livelli di colesterolo LDL, determinando una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari di circa il 30%^{43,55,56}.

Cosa dobbiamo modificare per valutare più realisticamente il rischio cardiovascolare?

A partire dall’esperienza dello studio di Framingham, negli ultimi venti anni sono stati proposti numerose carte e calcolatori del rischio cardiovascola-

re globale³⁰⁻³⁴, tra cui il Framingham Score, uno dei primi strumenti ad essere impiegati nella pratica clinica e in grado anche di predire il rischio di eventi coronarici maggiori (angina cronica stabile, angina instabile, infarto miocardico acuto e morte per cause cardiovascolari)³⁰. Tuttavia, esso non considera le differenze tra diverse popolazioni, né la variabilità individuale relativa ad alcuni fattori di rischio, sottostimando così il reale livello di rischio cardiovascolare globale.

Del tutto recentemente, la Società Europea di Cardiologia ha proposto un progetto di valutazione sistematica del rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni, conosciuto come progetto SCORE³³, che fosse meglio applicabile alla realtà europea. Tale sistema per la stima del rischio cardiovascolare, a differenza del modello di Framingham³⁰, considera come obiettivo primario la mortalità cardiovascolare totale piuttosto che gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, includendo pertanto tutte le morti secondarie a malattia coronarica e cerebrovascolare. Esso offre, quindi, una stima più ampia del rischio cardiovascolare globale del singolo individuo, soprattutto in quei paesi europei che hanno una bassa prevalenza di malattia coronarica. Secondo tale algoritmo, la condizione di elevato rischio di sviluppare un evento cardiovascolare fatale è rappresentata da: pazienti con malattia cardiovascolare nota, soggetti asintomatici che presentano uno o più fattori di rischio con un rischio di mortalità a 10 anni maggiore del 5%, livelli plasmatici di colesterolo totale maggiori di 320 mg/dl, LDL colesterolo maggiore di 240 mg/dl, pressione arteriosa maggiore di 180/110 mmHg, diabete mellito di tipo 1 e 2 associato a microalbuminuria. Questa carta del rischio, tuttavia, al di là dell'ovvia limitazione legata all'incapacità di predire gli eventi cardiovascolari non fatali, ad esempio infarto del miocardio ed ictus cerebrale, si fonda su un database insufficiente sia per determinate categorie di pazienti (anziani, donne, etc.), che per alcune aree geografiche (zone mediterranee dell'Europa centrale) di estrema importanza.

Anche l'Istituto Superiore di Sanità ha recentemente pubblicato un documento nell'ambito del Progetto Cuore Salute³⁴, contenente due carte per il calcolo del rischio cardiovascolare, una basata sulla popolazione di sesso femminile ed una basata sulla popolazione di sesso maschile, distinguendo in entrambe le carte i sottogruppi di soggetti diabetici (a rischio maggiore) rispetto a quelli non diabetici (a rischio minore). In entrambi i casi, gli altri fattori di rischio presi in considerazione in questo modello matematico per la determinazione del rischio sono: età, fumo di sigaretta, valori di pressione arteriosa sistolica, di colesterolo total e HDL colesterolo, ed infine la presenza di una terapia antiipertensiva in atto. Nelle carte italiane sono specificate alcune limitazioni, peraltro valide anche per gli altri documenti analoghi, relative all'impossibilità di valutare il rischio per valori estremi di determinati fattori di rischio, cioè per livelli di colesterolo totale inferiore a 130 mg/dl o superiore a 320 mg/dl, oppure di HDL colesterolo inferiore a 20 mg/dl o superiore a 100 mg/dl, ed infine per livelli di pressione arteriosa sistolica inferiori a 90 mmHg o superiori a 200 mmHg. Da sottolineare come in entrambi questi documenti, il Progetto SCORE³³ ed il Progetto Cuore Salute³⁴, a seguito della valutazione del rischio, non vengano fornite indicazioni assolute o relative riguardo il tipo di trattamento, ferma restando l'importanza della riduzione del rischio cardiovascolare ottenuta attraverso il trattamento (farmacologico e non farmacologico).

L'impiego delle carte del rischio nel nostro Paese, attuato sulla falsariga di azioni simili intraprese in altri Paesi europei, ossia l'uso del rischio stimato per consentire o meno la rimborsabilità di alcuni importanti presidi cardiovascolari (come ad esempio i farmaci ipocolesterolemizzanti orali), se dal lato economico può essere considerato un approccio ragionevolmente condivisibile, dall'altro lato soffre marcatamente della mancanza di un supporto scientifico adeguato. Inoltre, se da una parte l'impiego di tali strumenti è in grado di fornire un importante veicolo educativo per implementare la consuetudine del medico alla valutazione del rischio cardiovascolare globale, ed una serie di vantaggi, quali una rapida stima del rischio cardiovascolare globale e la proiezione nel tempo (nella maggior parte dei casi 5-10 anni) del rischio individuale, dall'altra essi presentano alcune importanti limitazioni³⁵.

Una prima limitazione dei calcolatori del rischio riguarda il fatto che essi non possono essere impiegati in determinate classi di età, come ad esempio nei soggetti molto giovani o molto anziani, in cui un'accurata valutazione del profilo di rischio cardiovascolare potrebbe consentire di pianificare interventi diagnostici e terapeutici volti alla correzione dei fattori di rischio modificabili ed alla riduzione di quello cardiovascolare globale, prima della comparsa delle complicanze correlate alle malattie cardiovascolari, ossia prima che il livello di rischio diventi "troppo elevato". Ad esempio, nel caso di una giovane donna con pressione arteriosa diastolica pari a 105 mmHg, ma senza altri fattori di rischio, questi strumenti non sono di grande utilità, sebbene il livello del rischio relativo sia comunque elevato. In aggiunta, le categorie di soggetti anziani (oltre 65 anni) sono nella maggior parte dei casi esclusi dalle carte del rischio, spesso per motivi legati alla scarsa disponibilità di informazioni epidemiologiche o cliniche. Tuttavia tali categorie debbono essere considerate protagoniste non marginali nella pianificazione delle strategie e degli interventi di prevenzione cardiovascolare secondaria, e spesso anche primaria.

In secondo luogo, tali strumenti prendono spesso in considerazione soltanto i cosiddetti fattori di rischio tradizionali, non considerando l'importanza dei fattori predisponenti o emergenti, come ad esempio l'obesità viscerale o la stessa sindrome metabolica, e la presenza di segni di danno d'organo, che sicuramente incidono pesantemente sulla prognosi.

Infine, questi strumenti non consentono di valutare l'efficacia dell'intervento sulla riduzione del rischio realistico (ossia del rischio assoluto depurato dalla presenza dei fattori di rischio non modificabili)⁵⁷. Inoltre, non permettono di valutare il life-time risk associato ad un determinato profilo di rischio, e quindi risultano meno efficaci in termini di impatto sul paziente e sulle modificazioni del suo stile di vita²⁸.

Conclusioni

Le moderne strategie terapeutiche dovrebbero mirare ad una riduzione del livello di rischio cardiovascolare globale, piuttosto che alla riduzione degli elevati valori del singolo fattore di rischio. La riduzione del rischio assoluto dovrebbe, pertanto, rappresentare nella pratica clinica l'obiettivo terapeutico da raggiungere attraverso una corretta valutazione del profilo di rischio cardiovascolare globale. Sulla base della stima del profilo di rischio dovrebbero, quin-

di essere pianificate le strategie terapeutiche volte alla correzione dei fattori di rischio, alla riduzione della progressione di malattia ed alla prevenzione dello sviluppo di complicanze.

Evidenze recenti supportano fortemente l'utilizzo di una strategia terapeutica integrata, volta a ridurre tutte le componenti del rischio cardiovascolare globale, piuttosto che il livello di ogni singolo fattore di rischio, al fine di ottenere un'efficace prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari. Inoltre, i dati a disposizione favoriscono l'impiego delle strategie di prevenzione basate sul profilo di rischio, che non quelle basate sul singolo fattore di rischio o su interventi generali condotti sulla popolazione.

Senza dubbio, l'aggiunta di nuovi fattori di rischio a quelli tradizionali può consentire di migliorare l'accuratezza nella stima del rischio, modificando quindi l'atteggiamento terapeutico nei confronti di profili di rischio individuali. Ciononostante, i livelli plasmatici di omocisteina, Lp(a), proteina C-reattiva ad alta sensibilità, così come il *Calcium Score* misurato mediante EBCT, non sono ancora stati del tutto integrati nella pratica clinica, dal momento che non se ne conosce il loro esatto valore predittivo né il loro rapporto con i fattori di rischio tradizionali in ampie popolazioni. Inoltre, non vi sono evidenze sufficienti a sostegno dell'ipotesi secondo cui il trattamento di questi marcatori di rischio riduca l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. Al contrario, tale beneficio è stato ampiamente dimostrato in seguito al trattamento dei fattori di rischio tradizionali, quali fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e diabete mellito.

Nella pratica clinica è quindi importante definire il livello di rischio cardiovascolare globale per il trattamento dei pazienti ad alto rischio, piuttosto che focalizzare l'attenzione su livelli elevati di un singolo fattore di rischio. Attraverso questo approccio, di tipo integrato e multidisciplinare, sarà possibile raggiungere un effettivo controllo del rischio cardiovascolare e ridurre la mortalità e morbilità cardiovascolare nella popolazione generale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Pearson TA*. Cardiovascular Disease in developing countries: Myths, realities and opportunities. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1999; 13(2):95-104
- 2) *Murray CJL, Lopez AD*. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349 (9061):1269-76
- 3) *World Health Organization*. The World Health Report 2002: Reducing risks promoting healthy Life. Geneva WHO 2002
- 4) *Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, et al*. World Heart Day 2002: The international Burden of Cardiovascular Disease: Responding to the Emerging Global Epidemic. *Circulation* 2002; 106(13):1602-05
- 5) *Grundy SM, Baladay GJ, Criqui MH, et al*. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation* 1998; 97:1876-87
- 6) *De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al*. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Euro Heart J* 2003; 24:1601-10
- 7) *Emberson J, Whincup P, Morris R, et al*. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of CVD. *Euro Heart J* 2004; 25:484-491

- 8) Alderman MH, Furberg CD, Kostis JB, Laragh JH, Psaty BM, Ruilope LM, Volpe M, Jackson R. Hypertension guidelines: criteria that might make them more clinically useful. *Am J Hypertens* 2002; 15(10 Pt 1):917-23
- 9) Volpe M, Alderman MH, Furberg CD, Jackson R, Kostis JB, Laragh JH, Psaty BM, Ruilope LM. Beyond hypertension toward guidelines for cardiovascular risk reduction. *Am J Hypertens* 2004; 17(11 Pt 1):1068-74
- 10) 2003 *European Society of Hypertension*–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21:1011-53
- 11) 2003 *World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH)*. Statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-92
- 12) Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, Jones D, Materson B, Oparil S, Wright J, Roccella E. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-71
- 13) *National Cholesterol Education Program (NCEP)*. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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). Final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421
- 14) *American Diabetes Association (ADA)*. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:S65-S67
- 15) Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000 Jan; 13(1 Pt 2):3S-10S
- 16) Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profile. *Am Heart J* 1991;121:293-8
- 17) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62
- 18) Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kasterinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289(18):2363-9
- 19) Ruilope LM, Volpe M. The case for blood pressure control in risk groups. *Int J Clin Pract* 2004; 58(9):844-9
- 20) Volpe M. Hypertension therapy: mixing, matching, and meeting targets. *Adv Ther* 2004 Mar-Apr; 21(2):107-22
- 21) Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) research group. *Arch Intern Med* 1992; 152:56-64
- 22) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-93
- 23) Jackson R, Barham P, Maling T, et al. The management of raised blood pressure in New Zealand. *BMJ* 1993; 307:107-110
- 24) *Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*. Executive summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269:3015-23
- 25) Pyorala K, deBacker G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hyperten-

- sion. *Eur Heart J* 1994; 15:1300-31
- 26) 27th Bethesda Conference. Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:957-1047
 - 27) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-45
 - 28) Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings, Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. *Circulation* 2000; 101:111-116
 - 29) Assmann G, Carmena R, Cullen P, et al. Coronary heart disease: reducing the risk. A worldwide view: International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation* 1999; 100:1930-38
 - 30) Kannel WB, Vasan RS. Assessment of cardiovascular risk and choice of antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6(5):346-51
 - 31) Voss R, Cullen P, Schulte H, Assmann G. Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) using neural networks. *Int J Epidemiol* 2002; 31:1253-62
 - 32) Tunstall-Pedoe H. The Dundee coronary risk-disk for management of change in risk factors. *Brit Med J* 1991; 303:744-7
 - 33) Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM, 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(11):987-1003
 - 34) Istituto Superiore di Sanità. Progetto Cuore Salute. <http://www.issc.cuore.it> Accessed on November 2006
 - 35) Volpe M, Tocci G, Valente V. Multivariate risk assessment and risk score cards in hypertension. *Vascular Health Risk Manag* 2006; in press
 - 36) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52
 - 37) EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *The Lancet* 2001; 357:995-1001
 - 38) Pearson TA, Laurora I, Chu H, et al. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): A Multicenter Survey to Evaluate the Percentages of Dyslipidemic Patients Receiving Lipid-Lowering Therapy and Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals. *Arch Intern Med* 2000; 160:459-467
 - 39) Volpe M, Machado E. Treatment priorities and current prescribing patterns in hypertension: results of Global Research on Attitudes about hypertension and Stroke Prevention (GRASP), an international physician survey. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(7):1151-60
 - 40) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. et al. for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-13
 - 41) Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet* 2005; 366:1267-78
 - 42) Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an Angiotensin Receptor Blocker. *N Engl J Med* 2006; 354(16):1685-97

- 43) Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen S, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58
- 44) DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355(15):1551-62
- 45) Yusuf S, Sleight P, Dagenais G, Montague T, Bosh J, Pogue J, Taylor W, Sardo L, et al. for the Hearth Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Group. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000; 342:145-53
- 46) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Tight Blood Pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *Brit Med J* 1998; 317:703-713
- 47) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Larragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9426):2022-31
- 48) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius H Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Laderballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H for The LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension (LIFE) study: a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003
- 49) Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489):895-906
- 50) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9
- 51) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-57
- 52) Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98:2513-19
- 53) Heart Protection Study (HPS) Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22
- 54) West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1999; 97:1440-5
- 55) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal

- SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM, et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators (PROVE IT-TIMI 22). Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New Engl J med* 2004; 350:1495-504
- 56) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DP, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Green PH, Kastelein JJP, Shepherd J, Wenger NK, et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-35
- 57) El Fakiri F, Bruijnzeels MA, Hoes AW. Prevention of cardiovascular diseases: focus on modifiable cardiovascular risk. *Heart* 2006; 92:741-745
- 58) Lloyd-Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113:791-8