

# L'ENIGMA DEI FATTORI DI RISCHIO: AVERNE TANTI E STARE BENE, NON AVERNE E CADERE NELL'ISCHEMIA MIOCARDICA

*A. Maseri*

Fondazione per il Tuo cuore - HCF Onlus, Firenze.

La domanda che pone Pier Luigi Prati, nel titolo che mi ha assegnato, è una domanda da cardiologo curioso, non soddisfatto dalle ipotesi riduzionistiche e semplicistiche che vogliono spiegare tutto con i paradigmi comunemente accettati, basati solo su quello che è stato scoperto fino ad ora.

Mi viene proprio naturale di accodarmi a Lui, ma devo subito ammettere che una risposta alla Sua domanda non esiste ... ancora! Come mai? Troppo pochi se la pongono e quindi non trova la priorità che merita tra i temi fondamentali della ricerca cardiovascolare.

Per gli individui curiosi, riconoscere di non sapere, rappresenta uno stimolo alla ricerca, come affermavano Socrate e Cartesio. Ma, come scriveva Popper nel suo libro *“La ricerca non ha fine”*<sup>1</sup>: «Il modo dogmatico di pensare è dovuto a un bisogno innato di regolarità ed ai meccanismi innati della scoperta: meccanismi che ci spingono a cercare delle regolarità». Inoltre, riconoscere di non sapere è scomodo perché ci fa apparire ignoranti, così estrapolazioni, generalizzazioni ed ipotesi plausibili vengono accettate, pur di non dover ammettere l'ignoranza.

*Da decenni la ricerca è focalizzata su dettagli all'interno di paradigmi dati per scontati, piuttosto che sulla verifica dei loro limiti. Inoltre, quando troviamo discrepanze con i paradigmi accettati, ci sforziamo di dimostrarne l'inattendibilità o cerchiamo di farle rientrare comunque nel paradigma. Così i bersagli terapeutici e preventivi sono rimasti praticamente gli stessi da oltre 20 anni. Quindi difficilmente i nuovi farmaci, contro gli stessi obiettivi, sono in grado di dare un beneficio incrementale rispetto agli attuali trattamenti ottimali.*

## **Le lezioni del passato**

Dal tempo in cui mi sono affacciato alla cardiologia i progressi sono sta-

ti enormi. A quei tempi, dal cardiologo ci andava solo chi stava male, ma non avevamo i mezzi per diagnosticare con certezza se una lesione valvolare causava una predominante stenosi o insufficienza né per verificare se la risposta ad un test da sforzo era o non era ischemica. È stata la ricerca clinica fisiopatologica a farci uscire da quel “medio evo”, cominciando ad identificare i “guasti” che causavano le grandi sindromi, come scompenso e infarto acuto che così hanno potuto essere diagnosticati e corretti. Ricordo ancora quando l’occlusione coronarica non era ancora accettata come causa di infarto ed esistevano solo i diuretici mercuriali!

In queste grandi sindromi la terapia, con diuretici nello scompenso e con la tempestiva ricanalizzazione della coronaria occlusa nell’infarto acuto, è efficace indipendentemente dalle molteplici cause che possono averle precipitate, perché il trattamento agisce su un comune meccanismo fisiopatologico finale, pur determinato da varie eziologie. Proprio come, in una grave anemia, una trasfusione è benefica, indipendentemente dalle varie cause che possono averla causata.

### **La prevenzione**

Questi successi hanno stimolato una sfida molto più ambiziosa: la prevenzione dei “guasti” che si attua con due strategie profondamente diverse: la prima è specifica, eziologica, la seconda è a tappeto, su base statistica.

#### ***La prevenzione eziologica individuale***

Una prevenzione eziologica richiede l’identificazione delle varie cause che provocano il “guasto” responsabile della sindrome, e la loro correzione specifica caso per caso. Per esempio, in campo cardiovascolare, nella malattia reumatica, la prevenzione delle recidive si attua eliminando lo streptococco beta emolitico che ne è responsabile. Analogamente, in una sindrome come per esempio l’anemia ferropriva, la prevenzione si attua correggendo le cause varie dell’iposideremia.

#### ***La prevenzione statistica di popolazione a tappeto***

In assenza dell’identificazione dei precisi meccanismi eziopatogenetici che causano il “guasto”, la strategia preventiva è basata sull’osservazione statistica che una serie di fattori si rivelano, in media, predittivi di un’augmentata incidenza di eventi di uno stesso tipo, e che la loro riduzione si accompagna ad una diminuzione del rischio.

Tuttavia, i dati statistici medi riflettono, per definizione, il comportamento più prevalente e/o rilevante nel gruppo di individui studiato. Infatti, per ogni fattore, uno stesso incremento di rischio attribuibile ad una popolazione di individui può risultare da diverse combinazioni: per esempio il raddoppio del rischio può risultare sia da un raddoppio del rischio in ogni individuo, sia da un rischio 5 volte più alto nel 20% degli individui, sia da un rischio 20 volte più alto nel 5% degli individui<sup>3</sup>.

Le implicazioni pratiche di queste tre alternative sono considerevoli: nel primo caso è necessario abolire il fattore di rischio in tutti, negli altri due casi solo in quel 20%, o in quel 5% che sono vulnerabili. Tuttavia, per ora, pos-

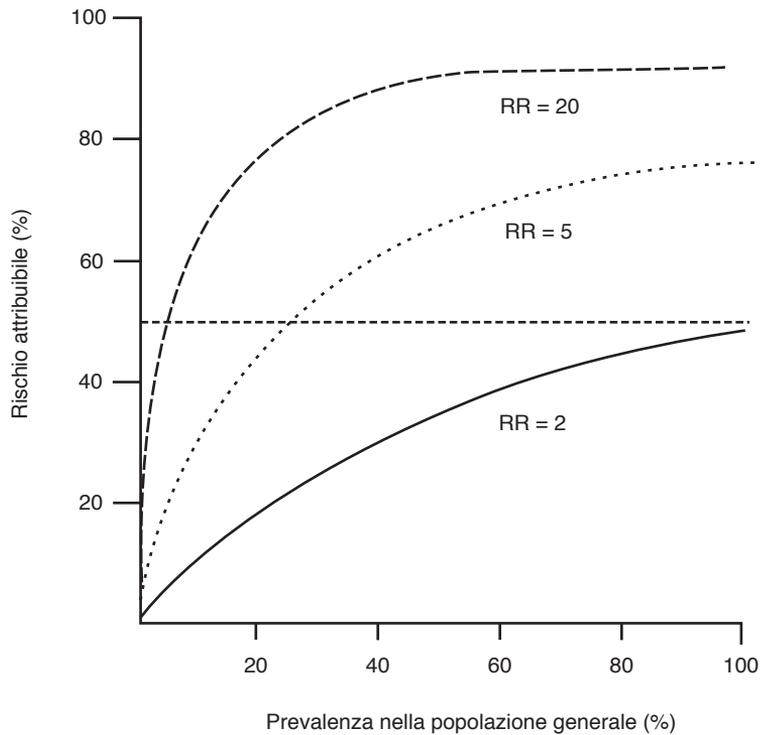


Fig. 1. Effetto della prevalenza d'individui con aumentata suscettibilità alla IHD sul rischio medio nella popolazione. In generale, per ogni dato fattore di rischio, il rischio medio attribuibile all'intera popolazione aumenta progressivamente con la sua rilevanza e con la sua prevalenza nella popolazione. Le implicazioni pratiche di questo concetto sono considerevoli: per esempio, per un dato fattore di rischio, un rischio del 50% attribuibile all'intera popolazione può essere la conseguenza di: a) una prevalenza del 100% di individui con un rapporto di rischio (RR) pari a 2, b) una prevalenza del 20% di individui con RR pari a 5 oppure c) una prevalenza del 5% di individui con RR pari a 20. Per un dato fattore di rischio, la riduzione del rischio è necessaria soltanto negli individui suscettibili; quindi, la riduzione del rischio attribuibile alla popolazione sarebbe meglio ottenuta attraverso l'identificazione e il trattamento dei soggetti suscettibili. Modificata da (3).

siamo solo applicare a tappeto tutte le attuali forme di prevenzione risultate efficaci per ridurre il rischio medio.

### L'ischemia miocardica

L'ischemia miocardica, il tema assegnatomi, è una sindrome polimorfa:

- a) può essere causata da un aumento della domanda di ossigeno in presenza di stenosi coronariche critiche, ma stabili, da un'occlusione trombotica acuta, da uno spasmo, da disfunzione dei piccoli vasi;
- b) può verificarsi su un substrato di aterosclerosi coronarica di estensione e gravità variabili, ma spesso può non verificarsi, o non ripetersi, in individui con una severa aterosclerosi coronarica;

c) può avere una risposta cardiaca molto variabile, può causare aritmie fatali (in alcuni casi come effetto dell'ischemia stessa, in altri come effetto della cicatrice postinfartuale), può causare necrosi insignificanti o estese con evoluzione verso lo scompenso.

Nella "ricerca di regolarità" identificata come un'esigenza umana da Popper, il paradigma comunemente accettato assume che l'ischemia miocardica sia causata dall'aterosclerosi coronarica, a sua volta causata dai fattori di rischio noti. Quest'ipotesi, sviluppata a partire dagli anni '50, è plausibile, ma molto semplificatrice, e valida solo in prima approssimazione, perché la correlazione tra aterosclerosi e ischemia miocardica fatale è debole <sup>4</sup> (Fig. 2), così come quella tra fattori di rischio ed aterosclerosi coronarica, sia documentata all'autopsia <sup>4,5</sup> (Figg. 3 e 4), che all'esame dell'IVUS. Inoltre, anche la relazione tra infarto acuto ed indici infiammatori appare molto più debole di quanto comunemente ritenuto <sup>7</sup>, come confermato nello studio multietnico FAMI (dati in corso di pubblicazione).

In una metanalisi di 122458 pazienti coronarici, circa il 15% degli uomini ed il 20% delle donne non avevano nessuno dei 4 principali fattori di rischio coronarico <sup>8</sup>. Dall'altro lato è ovvio che, se si abbassa la soglia per definire i criteri di rischio, si riduce bensì il numero di pazienti senza fattori di rischio, ma si aumenta il numero di individui con fattori di rischio che non avranno eventi. La reazione più comune a questa serie di dati discordanti è un giudizio di inattendibilità o di irrilevanza, piuttosto che uno stimolo a mettere in dubbio la validità universale di un'ipotesi troppo semplificatrice.

È arrivato il tempo di intraprendere una ricerca innovativa per riesaminare, con spirito critico, i rapporti tra eventi ischemici miocardici, aterosclerosi coronarica, fattori di rischio noti e risposta cardiaca all'ischemia, onde identificare nuovi meccanismi di vulnerabilità e di protezione in grado di suggerire bersagli terapeutici e preventivi nuovi, più specifici, come avvenuto per la febbre reumatica.

### **Lo sviluppo di nuovi bersagli terapeutici**

La crescente diffusione dei trial clinici e la produzione di linee guida determinano una standardizzazione della gestione dei pazienti secondo protocolli codificati, al fine di uniformare e semplificare le scelte terapeutiche e preventive con una strategia "one size fits all". Nei protocolli dei vari trial viene incluso uno spettro di pazienti sempre più ampio e vengono accomunati endpoints sempre più eterogenei per raggiungere la numerosità utile ai fini statistici. Così viene disincentivata l'attenzione per i casi che deviano dai comportamenti più comuni ed attesi sulla base dei dati medi disponibili.

Tuttavia, per scoprire nuovi meccanismi di malattia, di vulnerabilità e di protezione, dobbiamo studiare i pazienti che più deviano dal comportamento e dalla risposta attesa più comune. Scoprire la causa di queste deviazioni dai comportamenti prevalenti è una tappa fondamentale per sviluppare nuovi, specifici target di terapia e prevenzione personalizzate "su misura".

Ora l'HCF, attraverso il Centro Studi e su suggerimento delle Aree dell'ANMCO, sta esplorando la possibilità di lanciare, per le varie patologie cardiovascolari, una strategia di ricerca clinica innovativa, che focalizzi l'attenzione non più solo sui comportamenti e sulle risposte terapeutiche più preva-

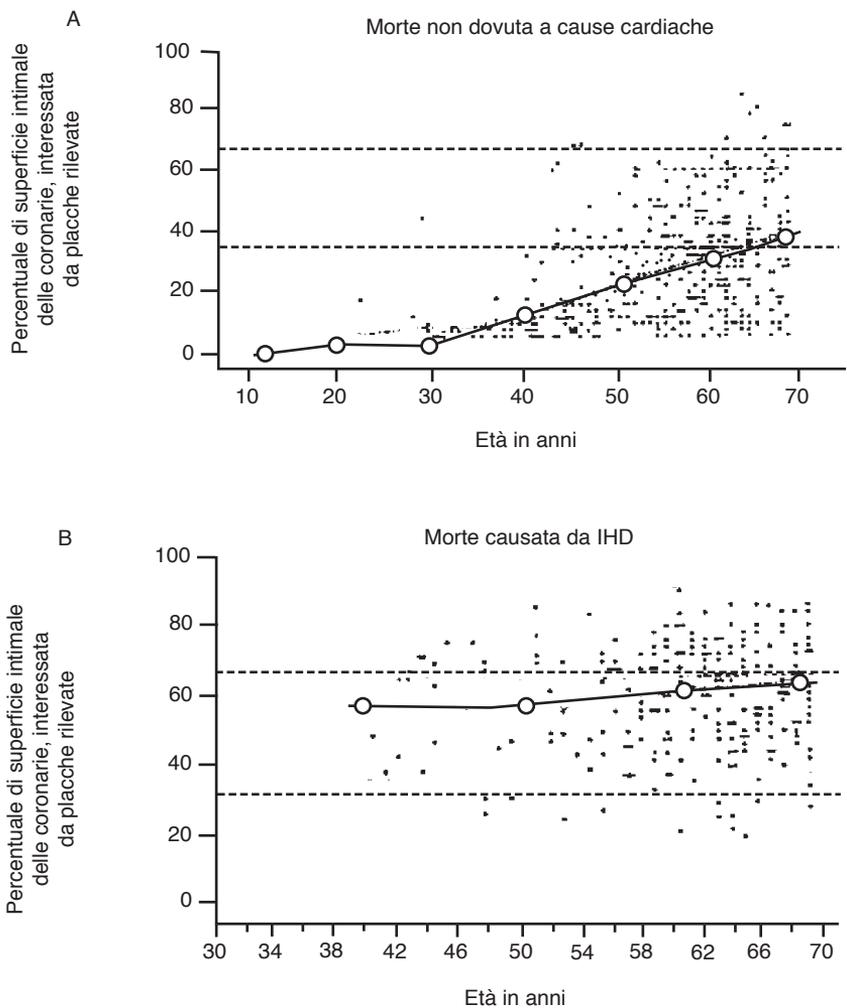


Fig. 2. Percentuale della superficie intimale delle coronarie maggiori coperta da placca fibrosa, nei pazienti deceduti per IHD e nei controlli. Dati ottenuti dallo studio di Oslo, uno dei centri interessati dall'International Atherosclerosis Project; i risultati degli altri centri sono stati simili. La percentuale della superficie intimale delle coronarie, coperta da placche fibrose nei pazienti deceduti per IHD (A) era, in media più alta di quella trovata negli individui deceduti per cause non cardiache (B), ma c'è una notevole sovrapposizione tra i due gruppi (i valori medi sono indicati dai cerchi aperti connessi con le linee tratteggiate). Molti pazienti nel gruppo IHD hanno meno di un terzo della superficie intimale della coronaria coperta dalla placca; viceversa, molti individui nel gruppo di controllo hanno più dei due terzi della superficie intimale coperta dalla placca. Alcuni individui non hanno placche, anche in età avanzata, il che sta ad indicare che il processo aterosclerotico non è una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento. Modificata da (4).

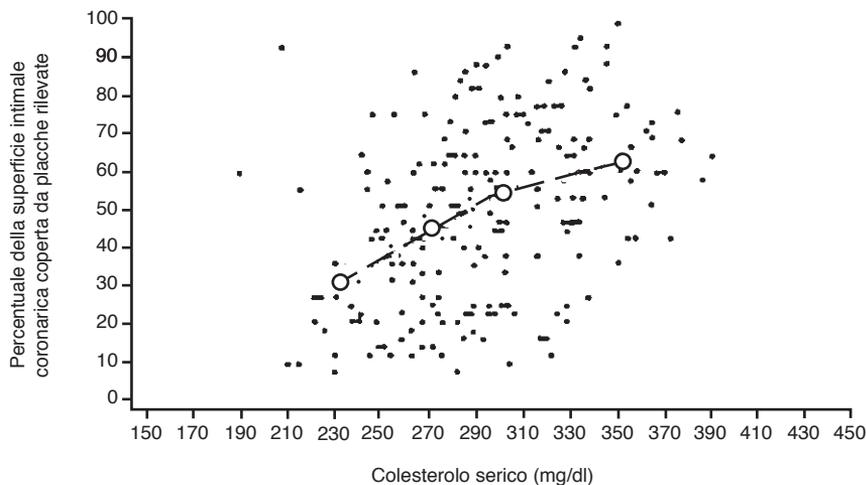


Fig. 3. Debole correlazione tra livelli serici di colesterolo ed aterosclerosi coronarica. La percentuale della superficie intimale delle principali arterie coronarie epicardiche ricoperta da placche fibrose rilevate è debolmente correlata ai livelli di colesterolo. La correlazione media (indicata dai cerchi uniti dalla linea tratteggiata) è spesso presentata come esempio illustrativo del rapporto tra livello basale del colesterolo ed aterosclerosi coronarica. L'ampia dispersione dei dati individuali intorno ai valori medi indica che alcuni individui hanno un notevole grado di protezione contro gli effetti indesiderati del colesterolo, mentre altri sono estremamente suscettibili oppure hanno altri importanti fattori aterogeni. Modificata da (4).

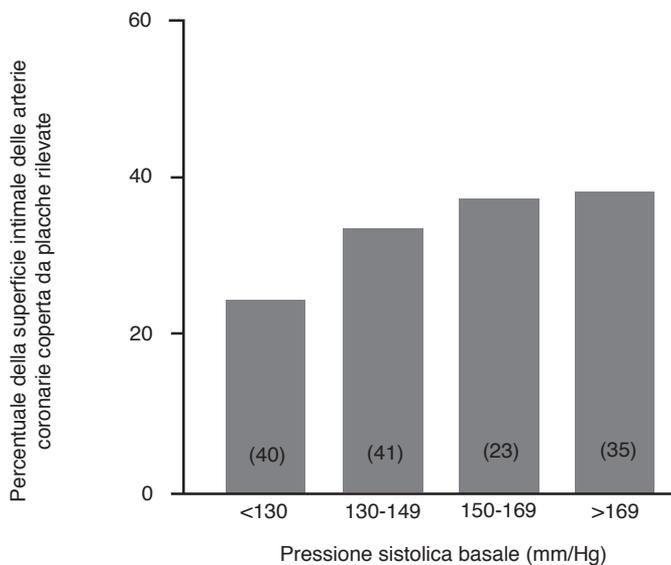


Fig. 4. Assenza di correlazione tra valori della pressione sistolica ed aterosclerosi coronarica. La percentuale di superficie intimale delle principali arterie coronarie epicardiche ricoperta da placche fibrose rilevate non è correlata ai valori della pressione sistolica. Il rapporto lineare tra mortalità da IHD e pressione sistolica non sembra essere mediato, quindi, dallo sviluppo dell'aterosclerosi coronarica. Modificata da (5).

lenti ma sugli “outliers”: i pazienti che più deviano dal comportamento e dalla risposta prevalente, ai due lati opposti della media.

È stato costituito un “Comitato Strategico Internazionale per la Ricerca Clinica Innovativa” (di cui fanno parte: Prof. Eugene Braunwald, Prof. Richard Conti, Prof. Marc Pfeffer, Prof. Renu Virmani, Prof. Magdi Yacoub, Prof. Andrea Ballabio, Dott. Andrea Di Lenarda, Dott. Aldo Maggioni, Dott. Salvatore Pirelli, Prof. Luigi Tavazzi, Dott. Gianni Tognoni, Prof. Peter Schwartz) ed è stato approvato l’avvio di una nuova generazione di studi GISSI: GISSI-OUTLIERS, nell’ambito degli accordi già esistenti ANMCO-MARIO NEGRI.

Casi “inusuali” possono essere ricercati, sia retrospettivamente, nella ricca banca dati del Centro Studi, sia prospetticamente. L’estensione della rete del Centro Studi può fornire casistiche uniche al mondo, sufficientemente numerose anche per pazienti “inusuali”! Inoltre sarà aperto un sito per accogliere tutti i case-reports di pazienti “inusuali”, per le varie patologie cardiovascolari, che potrebbero rappresentare spunti stimolanti, sia per discussioni cliniche telematiche collegiali del caso, sia per potenziali nuovi filoni di ricerca (affrontati con spirito da detective!).

È utile ricordare che i vari morbi: di Addison, di Cushing, di Takayasu e più recentemente l’angina di “Prinzmetal” ed il takotsubo sono stati descritti sulla base di poche, accurate, osservazioni cliniche. Ora i cardiologi possono imitare questi esempi utilizzando non solo l’osservazione clinica, ma anche tutte le più moderne tecnologie e test diagnostici per identificare caratteristiche distintive tra pazienti, piuttosto che comuni denominatori che li fanno rientrare in classificazioni onnicomprensive.

## Conclusioni

Il “rinascimento dell’osservazione clinica” permetterà ai cardiologi italiani di selezionare casi “inusuali” accuratamente caratterizzati dal punto di vista clinico, strumentale e biomolecolare. Questi casi inusuali, estremi che risultino fenotipicamente omogenei sulla base delle attuali conoscenze, ma presentano poi comportamenti opposti, continueranno ad essere seguiti in una serie di “Framingham studies” clinici, proseguiti fino all’exitus, e forniranno un materiale unico per le banche biologiche dei centri di ricerca di base per studi di biologia molecolare, genomica e genetica disegnati per suggerire ipotesi di lavoro su innovativi meccanismi di malattia, di vulnerabilità e di protezione in grado di indicare nuovi target terapeutici e preventivi.

La domanda di Luigi Prati sarà il tema di uno dei primi studi GISSI-OUTLIERS ad essere sottoposto al Comitato Strategico.

Verranno raccolti casi sottoposti ad una TAC multistrato 65 oppure ad una coronarografia prima di un intervento di correzione valvolare o per una stratificazione del rischio coronarico, in assenza di qualsiasi evidenza o sospetto di cardiopatia ischemica. Tra questi verranno selezionati, suddivisi per età e sesso, i casi ai due estremi opposti dello spettro:

- quelli con coronarie perfettamente normali;
- quelli con coronarie diffusamente aterosclerotiche (con o senza stenosi critiche).

In questi due gruppi estremi, nello studio iniziale, di carattere trasversale, verranno confrontati nel modo più comprensivo i profili dei fattori di rischio noti; microaliquote multiple di sangue unitamente a DNA saranno raccolti per

essere conservati nelle banche biologiche per indagini future. Successivamente, i casi entreranno nella fase longitudinale dello studio, fino all'exitus: in tal modo, progressivamente, le nostre conoscenze avanzeranno.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) *Popper K.* La ricerca non ha fine. Editore Armando 1986; 56
- 2) *Roberts WC, Buja OM.* The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction. *Am J Med* 1972; 52:425
- 3) *Hopkins PN, Williams RR.* Identification and relative weight of cardiovascular risk factors. *Cardiol Clin* 1986; 4:3
- 4) *Solberg LA, Strong JP.* Risk factors and atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis* 1983; 3:187
- 5) *Sorlie PD, Garcia-Palmieri MR, Castillo-Staab MI, Costas R jr, Oalman MC, Havlik R.* The relation of antemortem factors to atherosclerosis at autopsy. *Am J Pathol* 1981; 115:250
- 6) *Nicholas SJ, Tuzcu EM, Crowe T. et al.* Relationship between cardiovascular Risk Factors and Atherosclerotic disease burden measured by intravascular ultrasound. *Am Cole Cardiol* 2006; 47:1967-75
- 7) *Bogaty P, Boyer L, Simard S, Dauwe F, Dupuis R, Verret B, Huynh T, Bertrand F, Dagenais GR, Brophy JM.* Clinical Utility of C-Reactive Protein Measured at Admission, Hospital Discharge, and 1 Month Later to Predict Outcome in Patients With Acute Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2008 Jun 17; 51(24):2339-46
- 8) *Khot UN, Koth MB, Bajzer CT.* Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA* 2003; 290:898-904