

SIMPOSIO**OLTRE I FATTORI DI RISCHIO.
LE CAUSE DELL'INFARTO**

Oltre i fattori di rischio: lo studio CAPIRE <i>M. Magnoni (Firenze)</i>	227
Le infezioni batteriche come causa dell'infarto del miocardio. Un'ipotesi che si ripropone? Infezioni e infarto <i>F. Muscente, R. De Caterina (Chieti)</i>	235
Comprendere le cause e le conseguenze dell'infarto. Le capacità della risonanza magnetica <i>M. De Lazzari, S. Illiceto, M. Perazzolo Marra (Padova)</i>	249
Il revival del vasospasmo <i>M. Marzilli, A. Huqi (Pisa)</i>	259



OLTRE I FATTORI DI RISCHIO: LO STUDIO CAPIRE

M. Magnoni

Heart Care Foundation, Firenze.

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

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

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

Nella metanalisi di Khot et al., che coinvolgeva 122.458 pazienti con eventi coronarici acuti, benché il rischio aumentasse in media all'aumentare del numero di fattori di rischio presenti, circa il 15% degli uomini e il 20%

delle donne non presentavano nessuno dei 4 fattori di rischio convenzionali⁸. In modo speculare, un'analisi integrata su oltre 350.000 pazienti arruolati negli studi CHA, MRFIT e FHS evidenziava come i pazienti esposti ad almeno due fattori di rischio avevano un maggior rischio di mortalità per cardiopatia ischemica, ma la prevalenza di soggetti che, con lo stesso profilo di rischio, erano morti per altre cause, era comunque considerevole (70%)⁹. Tali evidenze dimostrano come la presenza di più fattori di rischio in un singolo individuo non sia di per sé condizione né necessaria e né sufficiente per lo sviluppo della malattia e che siano ancor in gran parte sconosciuti i fattori individuali, genetici e ambientali, in grado di svolgere un'azione di protezione o di suscettibilità nello sviluppo della malattia, tanto da rinforzare continuamente la ricerca verso l'identificazione di nuovi marcatori di rischio¹⁰⁻¹³.

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

In particolare, la correlazione tra la presenza di aterosclerosi coronarica, definita come percentuale della superficie intimale delle arterie epicardiche ricoperta da placche fibrose, rilevata attraverso studi autoptici, è assente in relazione ai valori di pressione arteriosa sistolica e risulta debolmente correlata ai livelli di colesterolo presentando un'ampia dispersione dei dati individuali intorno ai valori medi, suggerendo come alcuni individui abbiano un notevole grado di protezione contro gli effetti aterogeni del colesterolo mentre altri siano estremamente suscettibili oppure che il processo di aterogenesi sia promosso anche da altri fattori^{15,16}. Tale variabilità si riscontra anche analizzando la relazione tra i valori di colesterolo e la mortalità per cardiopatia ischemica in relazione a diversi paesi e gruppi etnici¹⁹.

Faletra et al, mediante studio non invasivo delle arterie coronarie con TC multistrato (MSCT) in una popolazione di soggetti senza precedenti manifestazioni cliniche di cardiopatia ischemica, ha dimostrato come circa il 18% dei soggetti con aterosclerosi coronarica non presentava nessun fattore di rischio convenzionale mentre il 12% dei soggetti con coronarie indenni da aterosclerosi aveva almeno tre fattori di rischio, confermando che la presenza dei fattori di rischio non è di per sé una condizione necessaria e sufficiente per lo sviluppo di aterosclerosi coronarica²⁰.

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

Nel 2009 la Fondazione per il Tuo cuore-HCF, l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri hanno promosso il progetto di ricerca innovativa GISSI OUTLIER.

Il progetto nasce dall'esigenza di indagare sui meccanismi per cui alcuni soggetti, definibili come "outliers", divergano dal prevalente comportamento medio della popolazione sia in termini fisiopatologici che per modelli di predizione di eventi e di risposta al trattamento, nel contesto di diverse malattie cardiovascolari.

In questo contesto, nell'ambito dei progetti GISSI OUTLIERS di ricerca innovativa, lo studio CAPIRE (Coronary Atherosclerosis in outlier subjects: Protective and Individual Risk factor Evaluation) si propone di indagare, in soggetti apparentemente sani agli estremi per presenza di malattia aterosclerotica coronarica e profilo di rischio cardiovascolare, attraverso la definizione delle caratteristiche cliniche, di imaging e biomolecolari, il ruolo di eventuali fattori di protezione e di suscettibilità individuali nei confronti dell'aterosclerosi coronarica e lo sviluppo di manifestazioni cliniche allo scopo di generare nuove ipotesi eziopatogenetiche ed individuare nuovi bersagli terapeutici.

La popolazione dello studio è stata selezionata partendo dal dato anatomico, fornito dallo studio non invasivo MSCT, delle arterie coronarie, di assenza o presenza di estesa aterosclerosi delle arterie coronarie che, successivamente integrato al profilo di rischio basato sui FR, ha consentito di ottenere due popolazioni outliers costituite, da un estremo, da pazienti con coronarie indenni da aterosclerosi pur avendo molteplici fattori di rischio e, dall'estremo opposto da pazienti con diffusa malattia aterosclerotica delle arterie coronarie, pur avendo un basso profilo di rischio.

La MSCT consente una valutazione non invasiva della presenza, dell'estensione e della severità della patologia aterosclerotica coronarica, oltre alla valutazione della parete vascolare, del processo di rimodellamento e delle caratteristiche della placca. La scelta della MSCT per la selezione della popolazione del presente studio si basa sulla complementarità delle relative caratteristiche specifiche di performance diagnostica in relazione ai criteri di selezione della popolazione oggetto dello studio. In particolare, l'alto valore predittivo negativo della MSCT, permette di individuare, in modo diretto e maggiormente accurato rispetto ad altre metodiche non invasive, i soggetti con arterie coronarie indenni da aterosclerosi. Inoltre, al di là dei limiti, peraltro sempre più contenuti con le nuove evoluzioni tecniche, di quantificazione della severità della stenosi, la MSCT meglio individua i segmenti con malattia subclinica, aumentando quindi la precisione della definizione di estensione del processo aterosclerotico globale ²⁶.

La popolazione oggetto dello studio è stata selezionata tra i soggetti di età compresa tra i 45 e i 75 anni, di entrambi i sessi che, in assenza di precedenti manifestazioni clinico-strumentali di cardiopatia ischemica, vengono sottoposti a studio delle arterie coronarie mediante MSCT 64-slice (o superiori) secondo le indicazioni riconosciute dai criteri di appropriatezza posti dall'American College of Cardiology e dalla European Society of Cardiology ^{27,18}.

All'interno di questa popolazione, partendo in modo preliminare dal risultato dell'esame MSCT e, successivamente, in base al profilo di rischio, sono stati selezionati i due gruppi Outliers (fig. 1):

- *Gruppo A (no-CAD/HR)*: completa assenza di aterosclerosi coronarica e 3 o più fattori di rischio.
- *Gruppo B (CAD/LR)*: aterosclerosi coronarica estesa a più di 5 segmenti dei 16 segmenti codificati dall'AHA ²⁹ e 0-1 fattore di rischio, con l'esclusione

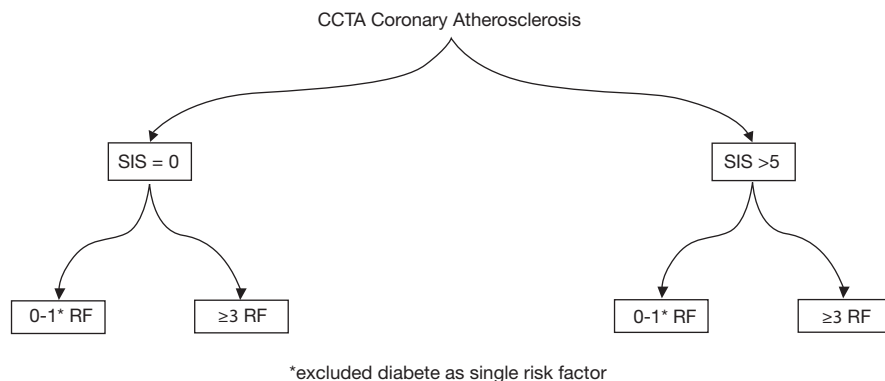


Fig. 1. Disegno della selezioni della popolazione dello studio. CCTA = coronary computed tomography angiography; SIS = segment involvement score; RF = risk factors.

dei soggetti con diabete mellito sia di tipo 1 che di tipo 2 come unico fattore di rischio.

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

- *Gruppo C (no-CAD/LR)*: assenza di aterosclerosi coronarica e 0-1 fattore di rischio con l'esclusione dei soggetti con diabete mellito sia di tipo 1 che di tipo 2 come unico fattore di rischio.
- *Gruppo D (CAD/HR)*: soggetti con aterosclerosi coronarica estesa a più di 5 segmenti dei 16 segmenti codificati dall'AHA e 3 o più fattori di rischio.

Il disegno dello studio è prospettico, osservazionale e multicentrico (11 centri), con una fase trasversale di confronto tra le popolazioni selezionate e una fase longitudinale di follow-up di 5 anni.

Preliminarmente allo studio prospettico, è stata eseguita una prima fase di analisi retrospettiva disegnata come uno studio multicentrico osservazionale, riguardante popolazioni già incluse in database istituzionali esistenti al fine di valutare la fattibilità dello studio prospettico secondo i criteri di selezione previsti.

Per tutti i pazienti arruolati nello studio prospettico sono stati raccolti i dati riguardanti i fattori di rischio convenzionali, i precedenti anamnestici, i dati antropometrici, il profilo psicosociale e il regime alimentare orientato all'aderenza alla dieta mediterranea.

Inoltre, tutti i soggetti arruolati sono stati sottoposti a prelievo venoso periferico da cui microaliquote di siero, plasma e sangue intero andranno a costituire una banca biologica dedicata per analisi presenti e future di marcatori tradizionali ed emergenti riguardanti il profilo lipidico, metabolico, coagulativo, immunologico, infiammatorio e genetico.

La rivalutazione centralizzata di tutti gli esami MSCT, oltre al controllo dei criteri di arruolamento, consentirà di ottenere una caratterizzazione anatomica aggiuntiva attraverso le variabili riguardanti il numero di vasi coinvolti, la composizione delle singole lesioni e la riduzione del calibro del vaso, oltre che alle note caratteristiche di imaging associate alla vulnerabilità di placca.

Il primo paziente dello studio è stato arruolato nel gennaio 2011 e il 30 giugno 2013 si è conclusa la fase di arruolamento, che ha portato a una sele-

zione complessiva di 544 soggetti.

Nella tabella I sono riportati i dati di prevalenza dei gruppi dei soggetti selezionati nello studio CAPIRE, sia nella fase retrospettiva che nello studio prospettico in base ai criteri anatomici e di rischio confrontati con i dati disponibili in letteratura su gruppi di pazienti con caratteristiche simili. In entrambi i campionamenti risulta una significativa presenza di soggetti Outliers sia con coronarie indenni da aterosclerosi pur in presenza di 3 o più fattori di rischio e sia con diffusa aterosclerosi delle arterie coronarie ma con un basso profilo di rischio.

Nel corso dello studio, è stata eseguita un'esplorazione preliminare riguardante i pazienti arruolati del primo anno dello studio i cui risultati hanno consentito di identificare caratteristiche anatomiche e di biomarcatori circolanti che caratterizzano in particolare i pazienti "outliers", che sviluppano aterosclerosi coronarica (CAD) nonostante un basso profilo di fattori di rischio (RF) secondo criteri ATP III e che attendono di essere confermati dall'analisi della popolazione complessiva arruolata³⁰⁻³².

Tabella I - Prevalenza delle popolazioni selezionate secondo l'estensione dell'aterosclerosi coronarica alla MSTC e al profilo di rischio basato su fattori di rischio tradizionali.

Min J. JACC 2007 - n 1127	CAD assente 333 (30)		CAD (SIS >5) 178 (16)	
Johnson KM et al. AJR 2009 - n 1653	CAD assente 602 (36)		CAD (SIS ≥5) 306 (19)	
NCEP rischio	Basso 427 (86)	Alto 69 (14)	Basso 87 (46)	Alto 101 (54)
	CAD assente		CAD (SIS >5)	
Fattori di rischio	0-1* RF	≥3 RF	0-1* RF	≥3 RF
CAPIRE retrospettivo - n 776	345 (81)	79 (19)	56 (57)	42 (43)
CAPIRE prospettico - n 544	229 (66)	120 (34)	93 (48)	102 (52)

CAD = coronary artery disease; RF = risk factor; SIS = segment involvement score.

* escluso diabete mellito tipo 1 o tipo 2 come unico fattore di rischio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Maseri A. Ischemic heart disease: a rational basis for clinical practice and clinical research. New York: Churchill Livingstone 1995; 193-301
- 2) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47
- 3) 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
- 4) Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100:1481-92
- 5) Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310-5

- 6) *Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003
- 7) *Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, et al.* La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanità* 2004; 40:393-9
- 8) *Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al.* Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290:898-904
- 9) *Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al.* Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290:891-7
- 10) *Magnus P, Beaglehole R.* The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics. *Arch Intern Med* 2001; 161:2657-60
- 11) *Niccoli G, Iacoviello L, Cianflone D, et al.* Coronary risk factors: new perspectives. *Int J Epidemiol* 2001; 30:S41-S47
- 12) *Anderson KM, Castelli WP, Levy D.* Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257:2176-80
- 13) *Hackam DG, Anand SS.* Emerging risk factor for atherosclerotic vascular disease. A critical review of the evidence. *JAMA* 2003; 290:932-40
- 14) *Holme I, Enger SC, Helgeland A, et al.* Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries. Statistical analysis from the Oslo study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1981; 1:250-256
- 15) *Solberg LA, Strong JP.* Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1983; 3:187-198
- 16) *Sorlie PD, Garcia-Palmieri MR, Castillo-Staab MI, et al.* The relation of antemortem factors to atherosclerosis at autopsy. *Am J Pathol* 1981; 103:345-52
- 17) *Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, et al.* Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart* 2003; 89:1009-13
- 18) *Nicholls SJ, Murat Tuzcu E, Crowe T, et al.* Relationship between cardiovascular risk factors and atherosclerotic disease burden measured by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1967-75
- 19) WHO: MONICA Project. Geographical variation: the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-65 years. *World Health Organization Statistica Quarterly* 1988; 41:115
- 20) *Faletra FF, Klersy C, D'Angeli I, et al.* Relationship between coronary atherosclerotic plaques and traditional risk factors in people with no history of cardiovascular disease undergoing multi-detector computed coronary angiography. *Heart* 2009; 95:1265-7
- 21) *Bogaty P, Brecker SJ, White SE, et al.* Comparison of coronary angiographic findings in acute and chronic first presentation of ischemic heart disease. *Circulation* 1993; 87:1938-46
- 22) *Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al.* Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:319-26
- 23) *Hackett D, Verwilghen J, Davies G, Maseri A.* Coronary stenoses before and after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63:1517-8
- 24) *Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al.* Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:56-62
- 25) *Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauser W.* Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69:729-32
- 26) *Butler J, Shapiro M, Reiber J, et al.* Extent and distribution of coronary artery disease: A comparative study of invasive versus noninvasive angiography with computed angiography. *Am Heart J* 2007; 153:378-84

- 27) ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR Appropriateness Criteria for Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1475
- 28) Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements Report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29:531-556
- 29) *Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al.* A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the ad hoc Committee for grading of coronary artery disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51:5-40
- 30) *Masson S, Magnoni M, Andreini D, Rossi MG, Gonzini L, Spadafora G, Olivieri R, Bianchini F, Maggioni AP, Latini R, Maseri A a nome dei Ricercatori dello studio CAPIRE.* Caratterizzazione bioumorale in pazienti con aterosclerosi coronarica diffusa in presenza un basso profilo di rischio. Risultati preliminari dello studio CAPIRE. *Giornale italiano di Cardiologia* 2012; 13 (suppl 2-5): 22S
- 31) *Magnoni M, Pontone G, Masson S, Gorini M, Rossi MG, Angelozzi F, Marraccini P, Maggioni AP, Latini R, Maseri A.* Caratterizzazione non invasiva dell'aterosclerosi coronarica e dei biomarcatori circolanti in pazienti con opposti profili di rischio. I risultati preliminari dello studio CAPIRE. *Giornale italiano di Cardiologia* 2012; 13 (suppl 2-5): 27S
- 32) *Andreini D, Moccetti T, Modena MG, Canestrari M, Magnacca M, Pennacchietti L, Berti S, Ciardetti M, Gorini M, Masson S, Magnoni M, Latini R, Maggioni AP, Maseri A.* Correlazione tra i fattori di rischio tradizionali e aterosclerosi coronarica valutata con tomografia computerizzata multistrato in pazienti senza precedenti evidenze di cardiopatia ischemica. Risultati preliminari sulla prevalenza di "outliers". *Giornale italiano di Cardiologia* 2012; 13 (suppl 2-5): 28S