

Ipertensione ed ipercolesterolemia: i due principali fattori di rischio cardiovascolare modificabili

ALBERICO L. CATAPANO, LUCA CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

Le malattie cardiovascolari sono state ormai identificate come la principale causa di mortalità e morbilità, sia nei paesi industrializzati e ad elevato tenore di vita, che, in misura sempre crescente, anche in quelle zone della terra definite "arretrate", cioè non ancora toccate dalla civiltà del benessere.

Altra considerazione da fare è che non in tutti gli stati e le regioni del mondo si possano identificare i medesimi fattori di rischio per malattie cardiovascolari, a causa di differenti stili di vita o differenze più sostanziali, a livello genetico, fra le varie popolazioni.

Nel corso degli ultimi 30 anni sono stati condotti un gran numero di studi controllati, sia di tipo osservazionale-epidemiologico, che di intervento, nell'ambito della prevenzione cardiovascolare, che hanno portato alla chiara identificazione di una serie di fattori di rischio, tra cui ipertensione arteriosa e dislipidemie giocano un ruolo di primo piano, sia per la loro larga diffusione, che per la stretta relazione, di cui discuteremo più avanti, che sussiste tra i due fattori e fra di essi e diabete/sovrappeso.

Un contributo di rilievo per meglio comprendere la distribuzione e l'interazione fra i

vari fattori di rischio per malattie cardiovascolari viene sicuramente dallo studio INTERHEART, uno studio osservazionale caso-controllo disegnato al fine di identificare l'associazione fra fattori di rischio e malattia cardiovascolare in un gran numero di soggetti provenienti da ogni nazione abitata (più di 12.000 casi e più di 14.000 controlli).

Prima considerazione interessante è che l'età media di presentazione di un primo evento coronarico acuto è, nel totale, inferiore di 9 anni fra gli uomini rispetto alle donne, e la presenza di "casi" di sesso maschile è stata superiore in quelle regioni con un'età media del primo evento coronarico più bassa. Per quanto riguarda quest'ultimo punto si è osservata una grande differenza fra le varie regioni del globo, con i casi più precoci nell'Asia del sud (51 anni) e nel medio oriente (53 anni) e quelli più tardivi in Europa occidentale e Cina (63 anni).

Tutti i fattori di rischio presi in considerazione (fumo di sigaretta, pregresso fumo di sigaretta, diabete, ipertensione arteriosa, obesità, esercizio fisico, rapporto ApoB/ApoA1) hanno evidenziato un'associazione significativa con l'incidenza di un primo evento coronarico; nell'ambito di un'analisi multivariata, tuttavia, le associazioni più significative sono risultate quelle fra rapporto ApoB/ApoA1 e fumo di sigaretta e malattia coronarica, seguiti da diabete ed ipertensione arteriosa.

Tuttavia nell'ambito della vita reale i fattori di rischio tendono a presentarsi in "cluster" cioè in associazioni di 2 o più di essi, i quali determinano un incremento esponenziale (e

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Alberico L. Catapano

Professore di farmacologia e
Direttore del Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
e-mail: alberico.catapano@unimi.it

non semplicemente additivo) del rischio; nell'ambito dello studio INTERHEART la presenza contemporanea di ipertensione arteriosa, diabete e fumo di sigaretta ha evidenziato un rischio di malattia cardiaca superiore di 13 volte circa (IC 99% =10,69-15,83) rispetto ai soggetti non portatori. L'aggiunta di un elevato rapporto ApoB/ApoA1 (quintile superiore vs quintile inferiore) ha portato il rischio relativo ad un valore di 42,3 (IC 99% =33,2-54,0).

L'analisi per sesso ha evidenziato un maggior rischio conferito dalla presenza di diabete ed ipertensione per quanto riguarda le donne.

Interessante notare anche che, in caso di fattori di rischio strettamente associati allo sviluppo di malattia cardiovascolare (determinati da un rischio relativo superiore a 2) come ipertensione, diabete, fumo di sigaretta, osservazioni sovrapponibili sono state effettuate in ogni regione del mondo ed in ogni sottogruppo etnico, a differenza di fattori di rischio caratterizzati da un'associazione meno forte, a dimostrazione che, con buona probabilità, le strategie adottabili per la prevenzione delle malattie cardiovascolari sono simili in ogni regione del mondo.

Esiste, infatti, un'associazione molto stretta e continua fra pressione arteriosa e rischio di malattia vascolare, e non sembra esservi un limite inferiore di pressione sotto il quale tale associazione non sia più valida.

L'analisi dei primi studi condotti con farmaci ipotensivanti (per lo più diuretici e beta-bloccanti) ha evidenziato che la riduzione della pressione arteriosa riduce il rischio di ictus e cardiopatia ischemica.

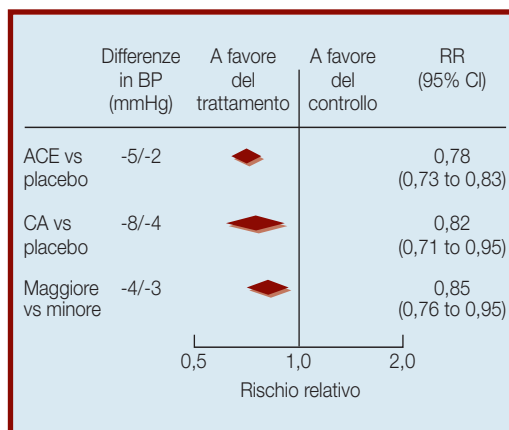
Dati più recenti prodotti dal "blood pressure lowering treatment trialists' collaboration" (BPLTTC) su studi randomizzati condotti vs placebo evidenziano che ACE inibitori e calcio antagonisti riducono il rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 20%, con maggiore riduzione del rischio per approcci terapeutici più aggressivi.

Nel corso degli ultimi 5 anni sono stati, inoltre, pubblicati un buon numero di studi sull'utilizzo di antagonisti dei recettori per l'angiotensina (sartani) nei pazienti ipertesi; ad esempio lo studio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive patients*) ha valutato l'efficacia del losartan versus atenololo in più di 9.000 soggetti ipertesi sulla riduzione dell'end-point composito (morte, infarto del miocardio, ictus).

I risultati hanno evidenziato una riduzione del rischio del 13% nel gruppo assegnato al losartan, nonostante la differenza di pressione arteriosa fra i due gruppi non sia risultata significativa; tali evidenze hanno suscitato un acceso dibattito all'interno della comunità scientifica riguardo la possibile efficacia protettiva dei "sartani" al di là dell'effetto ipotensivante

Lo studio SCOPE (*Study on COgnition and Prognosis in the Elderly*) ha valutato quasi 5000 soggetti affetti da ipertensione arteriosa, di età compresa fra 70-89 anni, randomizzati all'assunzione di candesartan o placebo per un periodo superiore ai 3 anni; inizialmente pianificato come uno studio versus placebo, la modificazione delle indicazioni riguardo l'utilizzo della terapia antipertensiva ha portato alla prescrizione "open-label" di farmaci ipotensivanti in una elevata percentuale di pazienti reclutati. Come diretta conseguenza la differenza pressoria fra i due gruppi sono risultate estremamente ridotte e non sono state osservate differenze significative, per quanto riguarda l'end point primario composito (morte cardiovascolare, ictus non fatale e IMA non fatale), fra i due gruppi di trattamento.

Nell'ambito dell'utilizzo degli antagonisti del recettore per l'angiotensina il "blood pressure lowering treatment trialists' collaboration" ha effettuato un'analisi combinata dei dati provenienti dagli studi LIFE, SCOPE e da due studi effettuati su popolazioni diabetiche (IDNT, "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" e RENAAAL, *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist losartan study*). Nonostante la difficoltà dell'analisi combinata dei dati a causa delle differenze metodologi-



che dei suddetti studi, i sartani sembrano ridurre il rischio di ictus, scompenso cardiaco ed eventi cardiovascolari maggiori, anche se rimane l'interrogativo di che percentuale di tale riduzione del rischio sia imputabile alla sola riduzione dei valori pressori.

Lo studio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) è il trial più ampio completato, fino ad oggi, nell'ambito del trattamento dell'ipertensione arteriosa, avendo arruolato più di 33.000 soggetti di età superiore ai 55 anni di età, affetti da ipertensione arteriosa ed almeno un ulteriore fattore di rischio per malattie cardiovascolari, i quali sono stati randomizzati ad assumere clortalidone (diuretico), amlodipina (calcio-antagonista) o lisinopril (ACE-inibitore) e monitorati per 5 anni.

Al termine del periodo di osservazione sono state evidenziate piccole differenze, al limite della significatività statistica, fra i 3 rami di trattamento, ma nessuna differenza per quanto riguarda l'end-point primario (coronaropatia fatale o non fatale). Al contrario sono state evidenziate differenze significative per quanto riguarda alcuni end-points secondari; ad esempio il gruppo assegnato a lisinopril è stato gravato di un rischio di eventi cardiovascolari superiore del 10% rispetto al gruppo assegnato a clortalidone, differenza forse spiegabile dalla differenza di riduzione dei valori pressori a favore del diuretico.

Analogamente alcune recenti metanalisi nell'ambito della prevenzione degli eventi cerebrovascolari ha evidenziato che una riduzione di circa 10 mmHg di pressione sistolica conduce ad una riduzione del rischio di circa il 30% in soggetti di età compresa fra i 60 e 80 anni, randomizzati in Asia, America del nord ed Europa; inoltre tale associazione sembra mantenere elevati valori di significatività fino a valori di PA sistolica prossimi ai 115 mmHg, indipendentemente da sesso, regione di provenienza e tipo di ictus.

Così come per la pressione arteriosa, esiste una correlazione stretta e continua fra colesterolemia e rischio cardiovascolare. In letteratura sono disponibili, ormai, un gran numero di studi clinici di intervento, randomizzati, che hanno

■ ■ ■ *Esiste un'associazione molto stretta e continua fra pressione arteriosa e rischio di malattia vascolare, e non sembra esservi un limite inferiore di pressione sotto il quale tale associazione non sia più valida*

dimostrato la riduzione di eventi cardiovascolari ottenuta con uno stretto controllo della colesterolemia LDL, con particolare beneficio da parte di quei soggetti ad elevato rischio. Uno degli studi più ampi finora effettuati è lo studio HPS (*Heart Protection Study*), che ha coinvolto più di 20.000 soggetti di età com-

presa fra i 40 e gli 80 anni, randomizzati all'assunzione di simvastatina, alla dose di 40 mg/die, o placebo, ad alto rischio di eventi cardiovascolari futuri per la presenza di diabete e di altri fattori di rischio, o già portatori di segni clinici di malattia aterosclerotica (pregresso infarto miocardico, pregresso ictus cerebrale o TIA, arteriopatia obliterante degli arti inferiori). I soggetti sono stati seguiti, in media, per circa 5 anni, con end-point primari costituiti da mortalità e da eventi vascolari fatali e non fatali, con un'analisi secondaria relativa all'incidenza di neoplasie e di altre cause principali di morbilità. Durante lo studio i soggetti in trattamento attivo con simvastatina hanno avuto un numero significativamente inferiore di eventi coronarici maggiori (-27%).

Anche la mortalità per qualunque causa si è ridotta in modo significativo (-13%). L'effetto del trattamento si è reso manifesto dopo circa un anno di studio, e si è poi mantenuto per tutta la durata dello stesso. La riduzione del rischio relativo è stata simile e significativa in tutti i sottogruppi trattati (diabetici, pazienti con arteriopatia periferica, soggetti oltre 70 anni di età all'arruolamento). Questi risultati dimostrano che l'aggiunta di una statina (nel caso specifico simvastatina) ad altri trattamenti esistenti produce un'addizionale effetto benefico in un'ampia gamma di pazienti ad alto rischio, a prescindere dalle loro concentrazioni plasmatiche di colesterolo iniziali.

L'analisi del sottogruppo dei pazienti diabetici ha confermato i benefici apportati dalla terapia con simvastatina precedentemente ricordati, con una riduzione del 20% della mortalità coronarica e del 37% di infarto del miocardio non fatale, una riduzione del 28% di ictus ischemico, una riduzione del 17% delle procedure di rivascolarizzazione e del 24% di eventi cardiovascolari maggiori (eventi coronarici, ictus e procedure di rivascolarizzazione nel loro insieme).

■ ■ ■ *Così come
per la pressione
arteriosa, esiste una
correlazione stretta e
continua fra
colesterolemia e rischio
cardiovascolare*

La riduzione proporzionale del rischio fra tutti i 5.963 soggetti diabetici sembra, inoltre, essere indipendente dall'età, dal sesso, dalla funzionalità renale, dalla terapia antipertensiva assunta e dall'indice di massa corporea al momento del run-in (dato confermato anche analizzando i 2.912 diabetici in prevenzione primaria).

Una critica che viene spesso mossa agli studi di intervento controllati è di fornire una scarsa rappresentatività della popolazione reale, a causa di una estrema selezione dei soggetti arruolati, ad esempio escludendo le fasce di età più estreme. Lo studio *PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease)* è stato effettuato al fine di testare l'efficacia di un trattamento ipolipemizzante con pravastatina in soggetti anziani (età compresa fra 70 ed 82 anni al momento dell'arruolamento), in prevenzione primaria con elevato rischio cardiovascolare o in prevenzione secondaria.

Nel gruppo trattato con statina si è assistito ad una riduzione della colesterolemia LDL del 34%; è stata osservata, inoltre, una significativa riduzione dell'end-point primario (morte coronarica o infarto non fatale o ictus) e della morte coronarica.

I dati forniti dallo studio *PROSPER*, quindi, ampliano il target della prevenzione cardiovascolare anche a quei soggetti "anziani" ad alto rischio o in prevenzione secondaria.

Per non generare dubbi è bene ricordare, tuttavia, che attualmente non esistono indicazioni univoche riguardo al trattamento con statine dei soggetti di età superiore agli 80 anni. In linea generale si può affermare che non si possono evidenziare particolari benefici dall'introduzione di un trattamento con statine in soggetti ultra-ottantenni, poiché la riduzione del rischio si attua in un lasso di tempo che cadrebbe al di là dell'attuale vita media, senza tenere conto che il rischio di effetti collaterali da statine aumenta in modo direttamente proporzionale all'età ed alla comorbidità.

Più recentemente è stata pubblicata tutta una serie di studi, come ad esempio il TNT (Treating to New Targets), l'AtoZ (Aggrastat to Zocor), il PROVE-IT (Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes) e l'IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid

Lowering Study Group) che hanno contribuito sempre più a definire il ruolo del concetto di "rischio cardiovascolare globale", alla luce del quale non è il singolo fattore di rischio che deve essere considerato e tratta-

to, ma l'insieme di quei fattori che coesistono in un soggetto (e fra essi dislipidemia ed ipertensione arteriosa sono, probabilmente, quelli con maggiore incidenza).

Proprio alla luce di tali, nuove evidenze, oggi il concetto di fattore di rischio sta progressivamente modificandosi, anche perché l'epidemiologia ha contribuito, nel corso degli ultimi 5-10 anni a delineare il profilo di soggetti a rischio cardiovascolare particolarmente elevato, cioè quei soggetti affetti da "sindrome metabolica".

Nel corso degli ultimi 10-20 anni si sta assistendo ad un progressivo aumento della prevalenza dell'obesità in Europa, sulla scia di quanto osservato negli Stati Uniti d'America nel corso del decennio precedente; ciò ha condotto ad un significativo aumento dei casi di "sindrome metabolica", cioè un'associazione, non casuale, di un insieme di fattori di rischio pro-aterogeni caratterizzata da aumento del tessuto adiposo viscerale, insulino-resistenza, ridotti livelli di colesterolo HDL e ipertensione arteriosa nell'ambito di uno stato sistemico di infiammazione sub-clinica.

Le linee guida dell'Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program hanno messo in risalto le caratteristiche fondamentali della SM, al fine di rendere possibile una definizione clinica e di facilitarne la diagnosi e la prevenzione.

I criteri di diagnosi prevedono la presenza di almeno 3 condizioni fra obesità addominale (circonferenza vita superiore agli 88 cm nelle donne e 102 cm negli uomini), ipertrigliceridemia (livelli superiori a 150 mg/dL), ridotto valori di colesterolemia HDL (inferiori a 40 mg/dL negli uomini e 50 mg/dL nelle donne), ipertensione arteriosa (livelli superiori a 130/85 mmHg), alterata glicemia a digiuno (glicemia a digiuno superiore a 110 mg/dL).

Rimanendo più strettamente nell'ambito della presente trattazione, la dislipidemia più caratteristica della sindrome metabolica è caratterizzata da elevati trigliceridi e ridotti valori di Colesterolo HDL; i valori di colesterolo LDL sono spesso normali o solo lievemente aumenta-

ti, ma è comune il riscontro di LDL più piccole e dense rispetto alla popolazione generale, condizione che si pensa essere associata ad un'umentata aterogenicità ed un maggiore rischio cardiovascolare.

La cause dell'ipertrigliceridemia nell'ambito della sindrome sono, molto probabilmente, legate all'aumentato afflusso di acidi grassi liberi dalla periferia al parenchima epatico e conseguente aumento della sintesi epatica di VLDL.

I ridotti livelli di colesterolo HDL nell'ambito della sindrome metabolica sono considerati, in genere, secondari all'ipertrigliceridemia (per un'umentato trasferimento di Tg alle HDL e colesterolo dalle HDL, mediato dall'enzima Cholesteryl Ester Transfer Protein) e per la presenza di insulino-resistenza, che porta a ridotta ad una riduzione di ApoA-I da parte del fegato e ridotta funzionalità dell'ATP-binding cassette transporter (molecola coinvolta nella formazione e maturazione delle HDL).

È interessante citare una recente metanalisi, il cui intento è stato valutare l'efficacia del trattamento ipolipemizzante con statine sulla pressione arteriosa, che ha evidenziato che i soggetti in trattamento presentavano livelli significativamente minori di pressione arteriosa sistolica (anche se modesti in termini di valore assoluto), in particolare in quei soggetti con valori di PAS superiori a 130 mmHg al baseline, indipendentemente dal concomitante trattamento antipertensivo.

Probabilmente queste analisi sono l'evidenza della stretta correlazione fra dislipidemia e regolazione del tono vascolare, e sembrano essere quel "punto di contatto", non ancora del tutto chiarito, fra i due fattori di rischio.

Da quanto detto risulta chiaro che, allo stato attuale delle conoscenze, il "confine" presente tra i vari fattori di rischio per malattie cardiovascolari, in particolare per quelli classici quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete, sovrappeso, sta progressivamente venendo meno, nel senso che molto probabilmente rappresentano differenti espressioni di condizioni patologiche sottostanti comuni.

Anche se tale substrato comune non è stato ancora ben identificato (ma questa è la direzione dei vari filoni di ricerca in ambito di prevenzione cardiovascolare) dal punto di vista pratico le varie linee guida internazionali, sia quello orientate più specificamente sul fronte delle dislipidemie, sia quelle dedicate alla pato-

logia ipertensiva sono state redatte partendo dal concetto di rischio cardiovascolare globale, cioè da come la presenza di più fattori di rischio coesistenti possano modificare in modo significativo il rischio di un evento cardiovascolare.

LETTURE CONSIGLIATE

- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003; 362: 1527-1535.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1495-1504.
- Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994; 50: 272-298.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004; 292: 1307-1316.
- 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: 2486-2497.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22.
- Hypertension. 2007; 49(4): 792-798.
- La Rosa JC, Grundy SM, Waters D, Shear C, Barte, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JP, Shepherd J, and Wenger NK, 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: 1425-1435.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al for the SCOPE study group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results

- of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003; 21: 875-886.
- Murray CJL, Lopez AD, eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard School of Public Health, 1996.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005; 294: 2437-2445.
- Salim Yusuf, Steven Hawken, Stephanie Ôunpuu, Tony Dans, Alvaro Avezum, Fernando Lanas, Matthew McQueen, Andrzej Budaj, Prem Pais, John Varigos, Liu Lisheng, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-952.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. (2002) Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 360:1623-1630.
- Stroke. 2003; 34(11): 2741-8. Epub 2003 Oct 23.
- Stroke. 2004; 35(3): 776-85. Epub 2004 Feb 19.
- The ALLHAT Officers and Co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-97.
- Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases, part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001; 104: 2746-53.
- Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases, part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001; 104: 2855-64.