

La prevenzione cardiovascolare alla luce del concetto del “rischio globale”

Le più recenti Linee Guida relative alla prevenzione cardiovascolare mostrano una sostanziale convergenza su alcuni concetti base:

- 1) la prevenzione nei soggetti già portatori di eventi clinici (malattia coronarica, eventi cerebrovascolari, arteriopatie obliteranti degli arti inferiori) deve prevedere un controllo massimale del livello dei fattori di rischio stessi;
- 2) in prevenzione primaria, al contrario, tali interventi vanno modulati in base alla probabilità del soggetto di incorrere, nel tempo, in un evento clinico di natura aterosclerotica, e quindi in base al valore del cosiddetto “Rischio Cardiovascolare Globale”.

La stima di questo parametro è quindi entrata, negli ultimi anni, nella pratica clinica di larga parte del mondo medico. È infatti ormai generale il consenso sul fatto che la sua determinazione sia preliminare a qualunque intervento di carattere preventivo, e specificamente all’impiego dei farmaci ipocolesterolemizzanti quali le statine, per massimizzare l’efficacia e ridurre i rischi dell’intervento stesso.

Definizione

Si definisce in genere come “Rischio Cardiovascolare Globale”, o come “rischio coronarico globale” la probabilità assoluta di un soggetto di incorrere, in un intervallo di tempo definito (in genere 10 anni) in un evento clinico, rispettivamente, di natura cardiovascolare o coronarica. Il rischio globale può essere stimato mediante l’uso di opportuni algoritmi, o mediante la loro risoluzione grafica (“carte del rischio”), basandosi sul livello di alcuni fattori predittivi (“fattori di rischio”) e di alcune caratteristiche del soggetto (essenzialmente, il suo sesso e la sua età).

Vantaggi dell’uso degli algoritmi di rischio in prevenzione

Il vantaggio che deriva dall’uso di questi strumenti matematici è rilevante. Essi permettono infatti di stimare l’effetto contemporaneo di molti fattori, che ben difficilmente l’osservazione clinica può valutare obiettivamente,

quantitativamente ed in modo preciso. Se solo si considerano i fattori che il medico è ormai abituato ad incorporare nella valutazione di un soggetto a rischio (il sesso, l'età, la pressione arteriosa, la colesterolemia, la presenza o meno di malattia diabetica o di fumo di sigaretta), e si immaginano le infinite possibili combinazioni di questi parametri, si realizza infatti immediatamente come la valutazione ponderata del loro effetto congiunto, su base clinica, sia di fatto irrealizzabile.

Implicazioni dell'uso del Rischio Cardiovascolare Globale nel controllo della colesterolemia

Le implicazioni pratiche della stima del Rischio Cardiovascolare Globale sono particolarmente significative, specie se applicate all'impiego dei farmaci in prevenzione cardiovascolare. Per motivi di natura storica, l'impiego degli algoritmi e delle carte del rischio è ormai largamente diffuso, in particolare, nel definire i criteri prescrittivi (ed in alcuni Paesi anche di rimborsabilità) delle statine; anche l'uso dei farmaci antipertensivi, secondo alcuni recenti documenti di linee-guida, può essere tuttavia utilmente basato sullo stesso concetto.

L'uso dei farmaci ipolipidemizzanti (ed in particolare delle statine) è stato rivoluzionato dall'adozione del concetto del Rischio Cardiovascolare Globale. Sul piano classificativo, l'introduzione di tale parametro nella pratica clinica ha portato, di fatto, al superamento del classico concetto di "cut-off" diagnostico, che ha invece rappresentato, nei decenni scorsi, l'approccio classico al problema dell'ipercolesterolemia.

La decisione di considerare elevato il parametro colesterolemia quando ecceda un valore soglia predefinito (ad esempio 200 mg/dL) appare infatti inadeguata alla luce della nuova visione basata sul livello del rischio globale. Valori analoghi della colesterolemia possono, infatti, avere un significato anche grandemente differente in soggetti con differente profilo di rischio globale, ed implicare quindi una gestione del rischio lipidico anche completamente diversa.

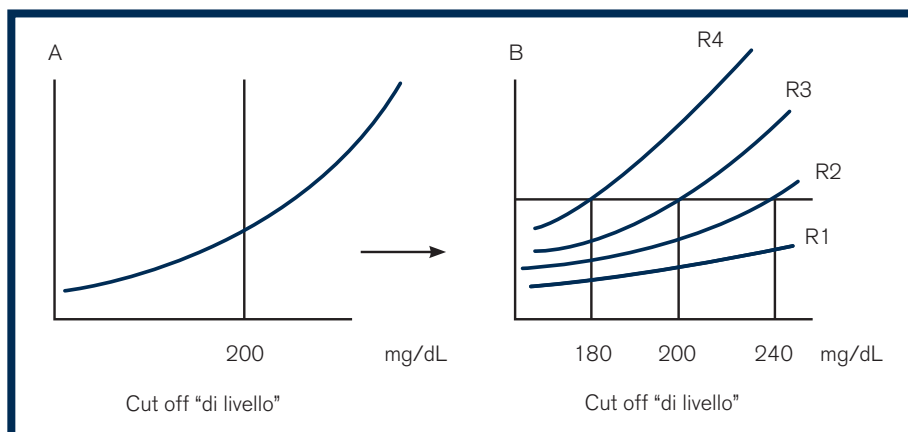
Una presentazione grafica di questo concetto può permetterne di apprezzarne al meglio il potenziale innovativo (Fig. 1). Il punto di partenza di questo approccio è il passaggio dalla ben nota correlazione tra colesterolemia ed eventi cardiovascolari, documentata da una serie di studi epidemiologici (Fig. 1a), ad una famiglia di correlazioni differenti per soggetti con differente profilo di rischio (Fig. 1b).

L'esigenza di questo passaggio è ben evidente alla luce dei risultati degli studi epidemiologici osservazionali, come il cosiddetto "MRFIT". Nel MRFIT si osserva infatti, in tutte le categorie di soggetti che possono essere considerati, un rischio crescente di eventi coronarici al crescere della colesterolemia totale; il rischio assoluto dei vari gruppi di soggetti, per gli stessi valori della colesterolemia, è tuttavia differente, ed anche in modo ampio.

Se si considera per esempio il gruppo dei soggetti con pressione diastolica nel quintile inferiore (<76 mmHg) e non fumatori, si può osservare che

Figura 1a, b

Colesterolo a malattia coronarica: vecchi e nuovi scenari



il loro rischio di eventi coronarici fatali passa, per una colesterolemia che aumenti da <182 a >245 mg/dL, da circa 3 a circa 10 eventi per 1000 soggetti e per anno.

La relazione ha la stessa conformazione grafica anche per i soggetti con pressione diastolica nel quintile superiore (≥ 92 mmHg) e non fumatori, ma in questo caso, sempre per valori crescenti da <182 a >245 mg/dL della colesterolemia totale, la probabilità di eventi coronarici fatali passa da 14 a 42, sempre per 1.000 soggetti e per anno.

Nei soggetti con pressione diastolica nel quintile superiore (≥ 92 mmHg), ma anche fumatori, gli stessi valori aumentano ulteriormente a 27 e 65 per 1.000 soggetti e per anno.

Il rischio relativo dei soggetti con colesterolemia elevata (>245 mg/dL), rispetto a quelli con colesterolemia "normale" (<182 mg/dL) permane quindi sostanzialmente invariato nei vari gruppi considerati (è pari a 3 nei primi due gruppi, e scende lievemente a circa 2,5 nel gruppo a rischio maggiore), ma il rischio assoluto che li caratterizza è molto differente.

In questo contesto, è intuitivo come la scelta di un singolo valore decisionale per la colesterolemia, accettabile nel contesto culturale precedente, divenga ora poco sostenibile. Tale valore, infatti, come si ricordava, si associa a differenti rischi assoluti di malattia in diversi sottogruppi della popolazione.

Più razionale, in tale contesto, appare invece la definizione di un livello di rischio accettabile o ottimale, e la conseguente scelta di un valore della colesterolemia per il quale in un soggetto o in una popolazione si raggiunge il valore di rischio così definito, oltre il quale intervenire con provvedimenti di correzione dello stile di vita e/o di natura farmacologica.

Questo approccio ha evidenti implicazioni di carattere pratico. Il calcolo del Rischio Coronarico o Cardiovascolare Globale permette per esempio di concentrare l'intervento preventivo sui soggetti a maggiore probabilità di malattia, che ne beneficeranno in misura proporzionalmente maggiore.

In un soggetto con una probabilità di malattia del 25% nei dieci anni successivi (elevata, secondo gli standard di valutazione attuali), sempre per

esempio, il trattamento con una statina ridurrà tale rischio di un terzo, portandolo quindi al 17% circa.

Ogni 100 pazienti trattati, di conseguenza, otto eviteranno, nel periodo considerato, un infarto di cuore o una morte coronarica grazie al trattamento (25% meno 17%). Lo stesso trattamento farmacologico, somministrato ad un soggetto con un rischio del 6% nei dieci anni successivi (un rischio basso, sempre secondo gli standard di valutazione attuali) ridurrà sempre tale rischio di un terzo, portandolo al 4% circa: ma, in questo caso, ogni 100 pazienti trattati solo due eviteranno, sempre nel periodo considerato, un infarto di cuore o una morte coronarica (6% meno 4%). L'efficacia ed il rapporto costo beneficio del trattamento istituito, in questo secondo caso, saranno intuitivamente cinque volte più bassi.

Differenti algoritmi di rischio

È importante sottolineare che i differenti algoritmi attualmente disponibili nella letteratura scientifica, sviluppati in differenti popolazioni, utilizzano differenti parametri per la stima del rischio coronarico o cardiovascolare. Ciò significa che, nelle differenti popolazioni considerate, sono apparentemente diversi gli elementi che contribuiscono in modo significativo alla predizione della probabilità di malattia.

A titolo di esempio si può ricordare che nell'algoritmo di Framingham, che permette di stimare la probabilità dei soli eventi coronarici, e su cui si basano le carte del rischio proposte nel documento delle Società Europee di Cardiologia, dell'Ipertensione e dell'Aterosclerosi, nonché il più recente documento statunitense elaborato e diffuso dal National Cholesterol Education Program (il cosiddetto ATP-III), i parametri di interesse sono il sesso, l'età, il valore del colesterolo totale, del colesterolo HDL, la pressione sistolica (in una variante anche la diastolica), la presenza o meno di diabete e dell'abitudine al fumo di sigaretta. Nell'algoritmo di PROCAM, basato sul follow-up dei soggetti di sesso maschile e di età intermedia di una coorte di lavoratori arruolata nella città tedesca di Münster, e che pure permette per ora la sola stima del rischio coronarico, entra anche la familiarità per malattia coronarica; per quanto concerne il profilo lipidico il modello PROCAM utilizza il valore del colesterolo LDL al posto di quello della colesterolemia totale, e considera anche il valore della trigliceridemia. Nell'algoritmo RISCOR, sviluppato a partire da alcune coorti italiane arruolate e seguite a partire dagli anni '60-'70, e che permettendo anche la stima del rischio di eventi cerebrovascolari va considerato un esempio di strumento per il calcolo del Rischio Cardiovascolare Globale, entrano il peso e l'altezza.

Nell'algoritmo di Rischio pubblicate in varie versioni dall'Istituto Superiore di Sanità a partire dall'inizio del 2005, i parametri di stima sono, come nella funzione di Framingham, la colesterolemia totale ed HDL, la pressione arteriosa sistolica, la presenza o l'assenza di fumo o malattia diabetica (oltre, naturalmente, al sesso ed all'età).

I motivi di queste differenze non sono facilmente comprensibili. È possibile, sul piano teorico, che in differenti popolazioni (con assetto genico al-

meno in parte diverso) i vari parametri possano possedere un ruolo o un peso diversi, per esempio perché interagiscono con l'assetto genico stesso, o con stili di vita, condizioni ambientali, climatiche, socioeconomiche differenti. È peraltro anche possibile che la "preferenza" del modello verso alcuni parametri (a scapito di altri) possa dipendere da fattori almeno in parte casuali. Quando i valori di alcuni parametri sono correlati tra loro (si pensi ad esempio alla glicemia, alla trigliceridemia, al peso corporeo), l'analisi statistica tende a trattarne uno solo, escludendo gli altri. L'informazione contenuta in uno di tali valori, infatti, comprende in parte più o meno ampia anche quella contenuta negli altri parametri, se questi ultimi tendono a muoversi in modo correlato al primo. La scelta effettuata dal programma statistico, in questo caso, può essere influenzata anche da fattori contingenti (per esempio la dispersione del dato o l'errore intrinseco associato alla sua determinazione), ed essere quindi variabile.

L'adozione dell'uno o dell'altro degli algoritmi disponibili, pertanto, influenza in modo significativo la predizione degli eventi che ne deriva.

È per esempio noto che, applicato a popolazioni italiane, l'algoritmo di Framingham sovrastima la probabilità di malattia. La nostra popolazione, per motivi solo in parte noti, tende ad incorrere, a parità di livello dei principali fattori di rischio, in eventi coronarici con una frequenza più bassa rispetto a soggetti anglosassoni o scandinavi. Nel 2003 le società Europee di Cardiologia, dell'Aterosclerosi e dell'Ipertensione hanno redatto un documento di Linee Guida, che aggiorna e sostituisce quello a suo tempo pubblicato nel 1998, basato su una nuova Carta del Rischio, che presenta graficamente i dati ottenuti nel progetto epidemiologico internazionale denominato Score.

Score è un progetto internazionale, che ha esaminato complessivamente circa 200 mila soggetti, per un follow-up medio di 2,7 milioni di anni/uomo, caratterizzato essenzialmente dal fatto che le coorti sono tutte europee (dalla Russia ad Est alla Spagna ad Ovest e dalla Scandinavia all'Italia da Nord a Sud). Esso si basa quindi su progetti osservazionali condotti sia in paesi nord-europei che mediterranei (questi ultimi in larga parte italiani).

Per poter utilizzare dati raccolti in Paesi nei quali la raccolta ed il monitoraggio degli eventi non fatali era insufficiente o incompleto, si è presa la decisione di basare il progetto Score solo sugli eventi fatali; anche gli eventi di tipo cerebrovascolare (ictus) fatali sono stati inclusi. L'algoritmo dal progetto Score, quindi, permette di stimare la probabilità di un soggetto, in base ad un'aggregazione di fattori di rischio, di incorrere, nei dieci anni successivi, in un evento cardiovascolare fatale.

Per ovviare alla differenza di incidenza di questi eventi nelle aree settentrionali e meridionali del continente europeo, gli autori di Score hanno elaborato due differenti algoritmi, uno adatto alle popolazioni ad alto rischio ed uno adatto alle popolazioni a basso rischio, come la nostra. In entrambi i casi, il livello dell'alto rischio, oltre il quale attivare specifici interventi di natura preventiva, è stato collocato al 5% (contro il precedente 20% degli eventi coronarici fatali e non fatali).

In tempi più recenti, la situazione degli algoritmi (e delle Carte del Rischio

che da essi derivano) nel nostro Paese si è ulteriormente modificata. All'inizio del 2004 sono state presentate alla comunità scientifica, e pubblicate sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità le carte del rischio Cardio-Cerebrovascolare sviluppate dall'Istituto stesso, basandosi su una serie di 17 studi di Coorte condotti nel nostro Paese a partire dalla metà degli anni '80. Questi studi, che hanno esaminato un numero molto ampio di soggetti di ambo i sessi per un numero totale di circa 300.000 anni-uomo, hanno permesso di strutturare carte del rischio specifiche per soggetti di sesso maschile e femminile, fumatori e non fumatori, diabetici e non diabetici. Le carte sono per ora limitate al range di età compreso tra 40 e 69 anni.

Limitazioni dell'uso del rischio globale

Gli algoritmi per la stima del rischio globale non devono essere utilizzati in alcune situazioni nelle quali il loro impiego conduce ad una sottostima, talora anche molto ampia, del rischio reale del paziente considerato. Esempi di rilevanza clinica di questa situazione sono, per esempio:

- Il paziente con iperlipoproteinemia di carattere familiare.
- Il paziente portatore della Sindrome Metabolica.
- Il paziente con danno d'organo (ad es. con un indice di Windsor $<0,9$).

Sul piano formale è ancora utile ricordare che le considerazioni sin qui esposte, che basano sulla stima del Rischio Cardiovascolare Globale gli interventi di natura preventiva, non escludono l'interesse e l'importanza della cosiddetta "strategia di popolazione", che si estende all'intera popolazione, a prescindere dal livello di rischio cardiovascolare dei singoli soggetti che la compongono.

Le strategie di popolazione, infatti, essenzialmente basate su variazioni dello stile di vita e dell'alimentazione, sono in genere considerate a costo basso o molto basso, nella prospettiva del SSN, ed a bassissimo rischio di indurre effetti collaterali di qualunque natura (in realtà, ci si aspetta che esse possano influenzare favorevolmente non solo il rischio cardiovascolare ma anche quello di neoplasie). Non si applicano pertanto, ad esse, le considerazioni espresse in precedenza in questo articolo.

Conclusioni

Nello scenario attuale, si può pertanto concludere che, a fianco di una strategia generale preventiva da applicarsi all'intera popolazione, va considerato l'impiego, in soggetti selezionati, di strumenti specifici di prevenzione il cui uso può essere utilmente deciso e modulato mediante l'impiego degli algoritmi di rischio.

Gli algoritmi per il calcolo del rischio, in conclusione, rappresentano strumenti importanti per migliorare l'efficienza della prevenzione coronarica e, più in generale, cardiovascolare. L'uso di questi strumenti matematici, flessibili, precisi e teoricamente in grado di incorporare future informazioni di rilievo, pone infatti le basi per un approccio realmente nuovo alla prevenzione

delle malattie cardiovascolari. È da ritenere che, se verranno adottati sistematicamente dalla classe medica, il loro uso permetterà di ottenere un maggiore razionalizzazione degli interventi eseguiti, con un conseguente maggiore ritorno, in termini di salute, dalle risorse assegnate nel nostro Paese alla medicina preventiva.

Bibliografia

- Anonymous. 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.
- Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM et al. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10 years follow-up of the PROCAM study. *Circulation* 2002; 105: 310-315.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer 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: 987-1003.
- ISS.
- Kjelsberg MO, Cutler JA, Dolecek TA. Brief description of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 191S-195S.
- Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Carratelli L, Mancini M, Motolese M, Prati P, Zanchetti A. An Italian chart for cardiovascular risk prediction. Its scientific basis. *Ann Ital Med Int* 2001 Oct-Dec; 16 (4): 240-251.
- Menotti A, Lanti M, Puddu PE. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-370.
- Stamler J, Wentworth D., Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356, 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.
- The International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. Coronary Heart Disease: reducing the risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8: 205-271.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199-270.
- www.cuore.iss.it, visitato il 7-8-2005.