

Continuum cardiovascolare: stato dell'arte e prospettive future

A distanza di vent'anni dalla prima formulazione il concetto di continuum cardiovascolare, che ha imposto di porre particolare attenzione alle fasi iniziali di malattia, conserva un'estrema attualità e costituisce a tutt'oggi il modello su cui si fondano le strategie di prevenzione cardiovascolare suggerite dalle linee guida

Enrico Agabiti Rosei

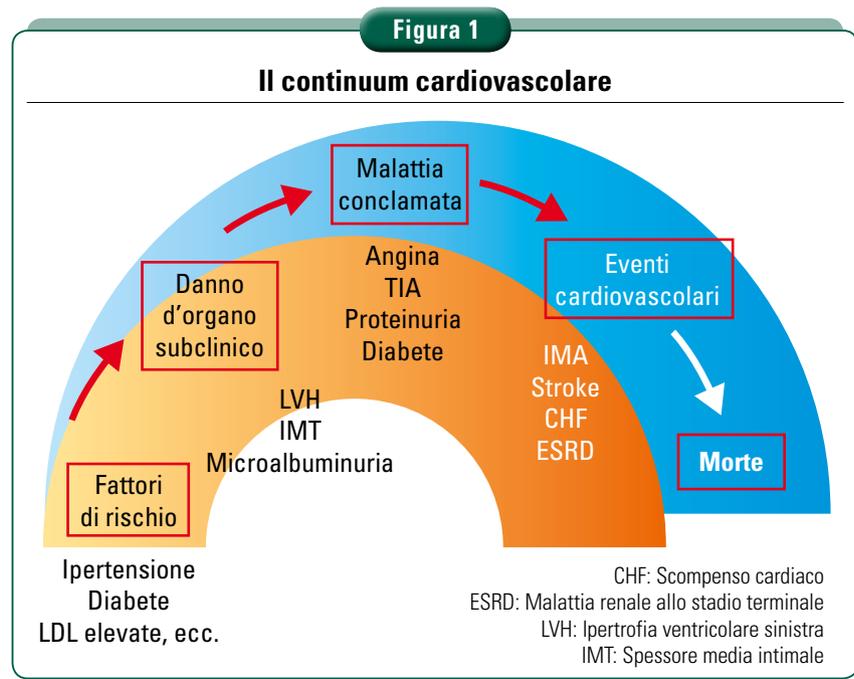
*Professore Ordinario di Medicina Interna
Direttore Clinica Medica e Dipartimento di Medicina - Università degli Studi Spedali Civili, Brescia*

Il concetto del continuum cardiovascolare (CV)¹, in base al quale l'insorgenza di eventi CV fatali e non fatali non è che l'esito finale di una serie di passi successivi, legati fra loro, dai fattori di rischio alle alterazioni patologiche subcliniche, ha imposto di porre particolare attenzione alle fasi iniziali della malattia (figura 1).

Un primo passaggio fondamentale per definire opportune strategie preventive è rappresentato naturalmente dalla identificazione di fattori di rischio; per le patologie cardiovascolari un ruolo di primo piano è svolto da ipertensione arteriosa, dislipidemie, diabete, obesità e fumo di sigaretta.

La modalità più appropriata per identificare le persone a rischio di malattia è quella realizzata attraverso la valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto, ossia della probabilità di andare incontro a un evento CV maggiore, infarto del miocardio o ictus nei 10 anni successivi, conoscendo il livello di alcuni fattori di rischio.

Per valutare il rischio cardiovascolare globale assoluto si utilizzano funzioni matematiche che elaborano i dati derivanti da studi longitudinali. La validità dei dati dipende dalla popolazione analizzata e per questo agli studi effettuati sulla popolazione americana (Framingham Heart Study) sono



seguiti studi sulla popolazione italiana ed europea.

Sono oggi disponibili stime relative a diverse popolazioni europee e, nell'ambito del progetto SCORE, sono state fornite tabelle utili per la previsione del rischio di complicanze cardiovascolari fatali separatamente per i Paesi nord-europei ad alto rischio e quelli dell'Europa meridionale a basso rischio.

Un aspetto assai importante è costituito dalla necessità di valutare in maniera più accurata nel singolo individuo il rischio cardiovascolare.

La valutazione del rischio secondo i principali algoritmi disponibili (i già citati Framingham, SCORE, o altri strumenti analoghi) è fondata su informazioni relativamente limitate, quali i livelli dei principali fattori di rischio, l'età o il sesso dei soggetti e risulta pertanto poco individualizzata.

L'identificazione di alcuni tratti genetici predisponenti all'insorgenza di complicanze cardiovascolari potrebbe essere assai importante ai fini dell'individualizzazione della stima del rischio CV ma, pur essendo assai promettente per il futuro, al momento attuale non può essere considerato un approccio clinicamente applicabile.

Il concetto del continuum cardiovascolare sottolinea anche l'importanza delle fasi di malattia preclinica, nelle quali si sviluppa il danno a carico dei cosiddetti "organi bersaglio" (figura 1).

Infatti il cuore, tutto l'apparato cardiovascolare, il rene e l'encefalo subiscono un danno in presenza di elevati valori pressori e di altri fattori di rischio spesso associati, favorendo la comparsa di eventi clinici.

Tabella 1

Fattibilità, significato prognostico e impatto economico di alcuni marker di danno d'organo*

Marker	Valore predittivo	Fattibilità	Costo
• Elettrocardiografia	++	++++	+
• Ecocardiografia	+++	+++	++
• Spessore compl. intima media carotidea	+++	+++	++
• Rigidità arteriosa (velocità dell'onda di polso)	+++	+	++
• Indice pressorio arti inferiori/arti superiori	++	++	+
• Filtrato glomerulare o clearance creatinina	+++	++++	+
• Microalbuminuria	+++	++++	+

* Valutazione da 0 a 4+

Linee guida ESH/ESC 2007

► **Indicatori di danno d'organo**

La valutazione e l'individuazione precoce del danno d'organo, e in particolare delle alterazioni strutturali e funzionali dell'apparato CV e del rene, anche in fase iniziale, asintomatica, rappresentano una tappa fondamentale nella corretta stratificazione del rischio CV nei pazienti ipertesi e non.

Questo concetto, già presente nelle linee guida ESH/ESC per l'ipertensione arteriosa del 2003 e del 2007, è stato particolarmente enfatizzato dalla più recente revisione delle stesse del 2009 ad opera della European Society of Hypertension,² che hanno anche sottolineato come alcune forme di danno d'organo preclinico, quali l'ipertrofia ventricolare sinistra, il danno renale preclinico, l'aumento dello spessore intima-media carotideo o della velocità dell'onda di polso siano in grado di identificare un sottogruppo di soggetti con rischio CV

particolarmente elevato (tabella 1). Alcuni indicatori di danno d'organo sembrano particolarmente attendibili per una stratificazione del rischio CV nella pratica clinica (tabella 2).

Fra questi l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è senz'altro una forma di danno d'organo assai studiata e, oltre ad essere un comprovato fattore predittivo indipendente per eventi cardiovascolari e mortalità, risponde assai bene anche ai requisiti di un endpoint intermedio: numerosi studi hanno dimostrato infatti che la riduzione dei valori pressori indotta dalla terapia antiipertensiva si associa a una regressione della IVS, valutata mediante ECG o mediante ecocardiogramma e che il rischio di eventi cardiovascolari è assai ridotto (simile a quello dei pazienti senza ipertrofia) nei pazienti con regressione della IVS, mentre rimane assai elevato se la massa VS non si riduce in misura significativa.

Anche le modificazioni dello spessore parietale relativo, sono in grado di fornire utili informazioni aggiuntive: infatti, il riscontro di una geometria concentrica del VS comporta, anche durante trattamento, un rischio di eventi cardiovascolari aumentato.

Inoltre, iniziali alterazioni della funzione renale, quali una lieve riduzione del GFR o la presenza di microalbuminuria rappresentano, nel continuum CV, un momento di transizione verso complicanze cardiovascolari e renali clinicamente manifeste.

Anche per questo motivo la maggior parte delle linee guida raccomandano la valutazione del danno renale preclinico per una più accurata stratificazione del rischio CV.

La microalbuminuria, in particolare, ben risponde anche alle caratteristiche dell'endpoint intermedio: la sua presenza identifica soggetti

con un maggior rischio di future complicanze e la riduzione dei valori pressori durante trattamento antipertensivo si associa ad una riduzione significativa dell'albuminuria; inoltre, è stato dimostrato che la riduzione della albuminuria durante trattamento antipertensivo si associa a un minor rischio di complicanze cardiovascolari.

Per quel che riguarda il danno d'organo vascolare carotideo, è stato ampiamente dimostrato che il riscontro di un aumento dello spessore miointimale carotideo si associa ad un significativo incremento del rischio di eventi CV. Il trattamento farmacologico può ridurre la progressione delle alterazioni aterosclerotiche carotidee, ma non è ancora stato del tutto definito il legame con la successiva incidenza di eventi cardiovascolari.

Analoghe considerazioni possono

essere fatte per quel che riguarda la rigidità arteriosa: infatti, sin dal 2007 le Linee Guida ESH ESC hanno suggerito la valutazione della velocità dell'onda di polso per una più accurata valutazione del rischio CV nei pazienti ipertesi. Attualmente i dati riguardanti il significato prognostico delle modificazioni nel tempo della velocità dell'onda di polso sono molto limitati e, analogamente a quanto osservato per il danno strutturale carotideo, questo aspetto dovrà essere meglio chiarito da studi futuri.

È importante sottolineare che alcuni dati disponibili suggeriscono che la valutazione simultanea di più forme di danno d'organo preclinico possa essere utile per una più accurata definizione del rischio CV e che le attuali linee guida suggeriscono la valutazione, ove possibile, di più forme di danno d'organo contemporaneamente.³⁻⁴

Tabella 2

Danno d'organo preclinico come marker di rischio cardiovascolare elevato

Studio	Pazienti	Danno d'organo	EV CV a 10 aa \geq 20%
Tsioufis	Ipertensione arteriosa	IVS (eco)	Sì
Mihani	Pazienti ambulatoriali	IVS (eco)	Sì
CASE-J trial	Ipertensione arteriosa	IVS (eco)	Sì
CV Health Study	Anziani	↑ Ca IMT (quintile più elevato)	Sì
ELSA	Ipertensione arteriosa	↑ Ca IMT (2 quintili più elevati)	Sì
Laurent	Ipertensione arteriosa	PWV (quintile più elevato)	Sì
Fowkes	Pazienti ambulatoriali	↓ Ankle/brachial index	Sì (maschi)
De Buyzere	Pazienti ambulatoriali	↓ Ankle/brachial index	Sì (maschi)
Koren	Ipertensione arteriosa	IVS (eco)	Sì
Tsioufis	Ipertensione arteriosa	Ridotto eGFR	Sì
HOT	Ipertensione arteriosa	Ridotto eGFR od elevata creat (\geq 1.5 mg/dl)	Sì
INSIGHT	Ipertensione arteriosa	Ridotto eGFR o elevata creat (\geq 1.5 mg/dl)	Sì
Jensen	Ipertensione arteriosa	Microalbuminuria	Sì (CHD)

J Hypertens 2009; 27: 2121-58

Tabella 3

Possibili biomarker per la stratificazione del rischio cardiovascolare

Parametri di laboratorio convenzionali

Creatininemia, glicemia, emoglobina glicata, uricemia

Neuro-ormoni

Catecolamine, peptidi natriuretici (ANP, BNP, C-type, N-terminal proANP, N-terminal pro-BNP), endotelina 1, cardiotrofina 1

Biomarker di infiammazione

PCR, mieloperossidasi, tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleuchina-6 (IL-6), osteopontina

Biomarker metabolici

Leptina, adiponectina, grelina, insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

Altri biomarker

G-Protein Coupled Receptor Kinase-2 (GRK-2), troponina I o T, miotrofina

► **Progressi nella identificazione precoce delle fasi di malattia**

Il continuo progresso della ricerca rende prevedibili ulteriori progressi nella identificazione precoce delle differenti fasi di malattia nel corso del continuum CV. Per quanto riguarda la valutazione del danno d'organo preclinico alcuni aspetti sembrano particolarmente promettenti. Lo studio delle alterazioni del microcircolo mediante metodiche invasive si è già dimostrata in grado di fornire dati assai utili a fini prognostici; in tempi più recenti la messa a punto di sofisticate metodiche non invasive per la valutazione del microcircolo retinico sembra assai promettente, potendo fornire una stima assai accurata del grado di coinvolgimento del microcircolo nell'ipertensione arteriosa. Studi futuri potranno ulteriormente chiarire il significato clinico e il potere predittivo di tali alterazioni e la loro utilità clinica.

Anche una più accurata valutazione del coinvolgimento cardiaco nell'ipertensione arteriosa mediante metodiche quali lo *spekle tracking* e il Doppler tissutale potrebbero offrire la possibilità di individuare molto precocemente alterazioni precliniche della funzione sistolica e diastolica. Contemporaneamente, ulteriori studi potrebbero confermare alcuni dati attualmente disponibili che suggeriscono che parametri ottenibili mediante approccio ultrasonografico standard, quali il diametro e il volume dell'atrio sinistro, o le dimensioni dell'aorta, possano essere utili per una miglior definizione del rischio CV. Un campo di attiva ricerca è rappresentato dalla valutazione di alcuni biomarker circolanti (tabella 3), di infiammazione (PCR, mieloperossidasi, tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleuchine, ecc), metabolici (leptina, adiponectina, grelina, insulin-like growth factor-I), così come dei livelli circolanti di

peptidi natriuretici, metaboliti di sintesi o degradazione del collagene e di cardiotrofina: studi futuri dovranno meglio definire l'utilità clinica di questi parametri. In conclusione, a distanza di vent'anni dalla sua prima formulazione da parte di Victor Dzau ed Eugene Braunwald, il concetto di continuum cardiovascolare conserva un'estrema attualità, costituendo tutt'oggi il modello su cui si fondano le strategie di prevenzione CV suggerite dalla maggior parte delle linee guida Internazionali.

Bibliografia

1. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121:1244-63.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
3. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A et al. Pulse wave velocity and cardiovascular risk stratification in a general population: the Vobarno study. *J Hypertens* 2010; 28: 1935-43.
4. Salvetti M, Muiesan ML, Paini A et al. Left ventricular hypertrophy and renal dysfunction during antihypertensive treatment adversely affect cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012; 30: 411-20.

www.qr-link.it/video/0412



Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code