

GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI

ISSN 2240-4821

ANNO 12 • N. 1 • 2021



ATEROSCLEROSI VOLUME MONOGRAFICO DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ATEROSCLEROSI

a cura di
Luigi Cattin e Renato Fellin

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

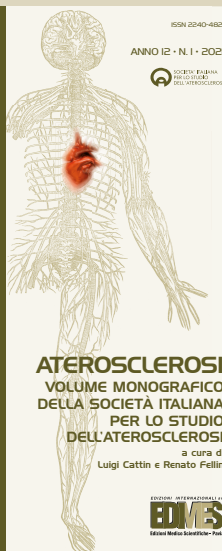
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Questo volume è dedicato alla memoria di

RODOLFO PAOLETTI

1931-2021



Rivista ufficiale della Società Italiana
per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA)

Direttori emeriti

M. Averna

G. Crepaldi

R. Fellin

E. Mannarino

E. Manzato

A. Mezzetti

G.F. Salvioli

A. Ventura

Direttore scientifico

M. Arca (Roma)

Editore

L. Cattin (Trieste)

Vice Editore

F. Angelico (Roma)

Responsabili di area

Review e Linee Guida – D. Sommariva (Milano)

Ricerca e Farmacologia – G.D. Norata (Milano)

Studi Clinici – M. Pirro (Perugia)

Epidemiologia – S. Panico (Napoli)

Comitato di Redazione

A. Baragetti (Milano)

C.M. Barbagallo (Palermo)

A. Belfiore (Bari)

F. Bonacina (Milano)

M. Casula (Milano)

M. Del Ben (Roma)

O. Guardamagna (Torino)

M.R. Mannarino (Perugia)

T. Montalcini (Catanzaro)

L. Pisciotto (Genova)

A. Poli (Milano)

T. Sampietro (Pisa)

R. Sarzani (Ancona)

G.B. Vigna (Ferrara)

A. Zambon (Padova)

Segreteria editoriale

V. Flores d'Arcais

E. Loggia

R. Zecca

Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano

E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

In copertina: De Humani Corporis Fabrica
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)

Anno 12 • N. 1 • 2021

ATEROSCLEROSI

VOLUME MONOGRAFICO DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ATEROSCLEROSI

a cura di Luigi Cattin e Renato Fellin

INDICE GENERALE

■ PRESENTAZIONE DELL'OPERA

Marcello Arca

■ CRONOLOGIA

Cenni storici, sviluppo delle conoscenze, prospettive future 1

Luigi Cattin, Renato Fellin, Enzo Manzato

■ EPIDEMIOLOGIA

Variazioni delle malattie aterosclerotiche nell'ultimo secolo
in Italia e nel mondo occidentale 9

Paolo Emilio Puddu, Alessandro Menotti

■ ASPETTI MORFOLOGICI

Aspetti anatomo-patologici, cellulari e ultrastrutturali
dell'aterosclerosi 17

Eugenio Gaudio, Guido Carpino

■ INVECCHIAMENTO

Invecchiamento, longevità e aterosclerosi 27

Marco Bertolotti, Stefania Maggi

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

Divisione EDIMES

EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA

Via Riviera 39 - 27100 Pavia

Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120

E-mail: edint.edimes@tin.it

■ FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO

Iperensione arteriosa	35
<i>Anna Belfiore, Vincenzo Ostilio Palmieri</i>	
Obesità	46
<i>Angelina Passaro, Alessandro Bella, Edoardo Dalla Nora</i>	
Diabete	53
<i>Luigi Gentile</i>	
Dislipidemia e sindrome metabolica	62
<i>Sabina Zambon, Sandra Bertocco, Lorenzo Previato, Alberto Zambon</i>	
Steatosi epatica associata ad alterazioni metaboliche (MAFLD)	73
<i>Francesco Angelico, Maria Del Ben</i>	
Fumo e inquinamento ambientale	80
<i>Pier Mannuccio Mannucci</i>	

■ PREVENZIONE

Prevenzione primaria e secondaria dell'aterosclerosi. Cenni storici e linee guida	86
<i>Sergio D'Addato, Luigi Cattin</i>	
Il ruolo dell'alimentazione: recenti sviluppi	94
<i>Andrea Poli</i>	
Il ruolo dell'attività fisica	100
<i>Giulia Quinto, Andrea Ermolao</i>	

■ GENETICA

Predisposizione genetica all'aterosclerosi. Il modello dell'ipercolesterolemia familiare (FH)	107
<i>Stefano Bertolini, Sebastiano Calandra</i>	
Suscettibilità genetica alle malattie cardiovascolari	116
<i>Marcello Arca, Laura D'Erasmo</i>	

■ FISIOPATOLOGIA

Ruolo dei lipidi	124
<i>Maurizio Averna</i>	
Il sistema HDL nella complessa fisiopatologia dell'aterosclerosi	132
<i>Marta Turri, Bianca Papotti, Laura Calabresi, Franco Bernini</i>	
Ruolo dell'infiammazione nell'aterosclerosi	138
<i>Giuseppe Danilo Norata, Alberico Luigi Catapano</i>	
Ruolo delle piastrine e dei fattori della coagulazione	147
<i>Simona Bartimoccia, Francesco Violi</i>	
Il microbiota intestinale	154
<i>Marica Cariello, Maria Arconzo, Antonio Moschetta</i>	

■ QUADRI CLINICI

Cardiopatia ischemica	162
<i>Filippo Crea, Gaetano Antonio Lanza</i>	
Aterosclerosi carotidea e cerebrale	171
<i>Francesco Cipollone, Damiano D'Ardes</i>	
Aterosclerosi dell'aorta e delle arterie periferiche	177
<i>Matteo Pirro, Vanessa Bianconi</i>	
Differenze di genere nella cardiopatia ischemica	187
<i>Elisa Lodi, Maria Grazia Modena</i>	

■ TECNICHE DIAGNOSTICHE

Ultrasonografia B-Mode	194
<i>Damiano Baldassarre, Mauro Amato</i>	
Imaging cardiaco e coronarico	200
<i>Marco Magnoni, Daniele Andreini</i>	
Angiografia coronarica	206
<i>Paolo Calabrò, Elisabetta Moscarella</i>	
Biomarcatori	213
<i>Davide Noto</i>	
Il laboratorio di biologia molecolare	219
<i>Giuliana Fortunato, Maria Donata Di Taranto</i>	

■ TERAPIA FARMACOLOGICA

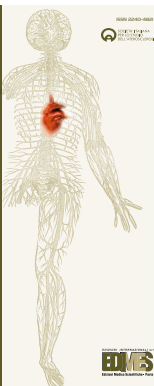
Farmaci ipolipemizzanti	224
<i>Andrea Baragetti, Alberico Luigi Catapano, Alberto Corsini, Massimiliano Ruscica</i>	
Farmaci antiipertensivi	232
<i>Sara Scarduelli, Claudio Borghi</i>	
Farmaci antidiabetici	240
<i>Giorgio Sesti</i>	
Farmaci antiinfiammatori	250
<i>Giuseppe Danilo Norata, Angela Pirillo</i>	
Farmaci antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti	256
<i>Simona Bartimoccia, Francesco Violi</i>	

■ TERAPIA NON FARMACOLOGICA

Ruolo della rivascolarizzazione	267
<i>Paolo Calabrò, Arturo Cesaro</i>	
Ruolo della aferesi	277
<i>Giustina De Silvestro, Maria Grazia Zenti</i>	

■ MEDICINA DEL TERRITORIO

Ambulatorio della medicina generale/medicina di famiglia dedicato alla prevenzione, diagnosi e terapia dell'aterosclerosi	283
<i>Doriano Battigelli</i>	
Indice degli Autori	291



Consiglio Direttivo SISA

Marcello Arca - *Presidente*
Carlo M. Barbagallo
Anna Belfiore
Marco Bucci
Giulia Chiesa
Giuliana Fortunato
Luigi Gentile
Patrizia Tarugi
Maria Grazia Zenti
Enzo Manzato - *Past President*
Matteo Pirro - *Segretario*

Presidenti Sezioni Regionali SISA

Francesco Cipollone (Adriatica)
Piero Portincasa (Appulo-Lucana)
Arcangelo Iannuzzi (Campania)
Angelina Passaro (Emilia-Romagna)
Maria Del Ben (Lazio)
Alberico L. Catapano (Lombardia)
Luigi Gentile (Piemonte-Liguria-
Valle d'Aosta)
Antonio Baule (Sardegna)
Tiziana Montalcini (Siculo-Calabria)
Tiziana Sampietro (Toscana)
Nadia Citroni (Triveneto)
Giacomo Pucci (Umbria)



SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ARTERIOSCLEROSI

Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi

Viale Maresciallo Pilsudski, 118
00197 Roma

Autorizzazione Trib. di Milano n. 242
del 21/09/2016

Direttore Responsabile: P. E. Zoncada

Norme editoriali

Pubblicità/Abbonamenti

Redazione GIA
Via Balzaretto, 7
20133 Milano
Tel. 0249636373
Fax 0249633384
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 65,00, per l'estero € 75,00.

Periodicità

Trimestrale

Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (GIA), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate. Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

TIPOLOGIA E STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

GIA accetta le seguenti categorie di contributi: lavori originali, rassegne, casi clinici e forum dei lettori. Titolo e, se previsti, parole chiave e sommario dovranno essere sia in italiano che in inglese.

Le tabelle dovranno pervenire in formato editabile (word, excel, txt, ecc...).

Le figure dovranno essere inviate oltre al formato originario anche in formato grafico (pdf, jpg, png, ecc...).

Lavori originali

I lavori originali saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia)

ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle. Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.
- **Sommario:** dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.
- **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
- **Testo:** Il corpo del testo dovrà comprendere: a) Introduzione b) Materiali e metodi c) Risultati d) Discussione e) Tavole f) Figure g) Bibliografia.

Bibliografia

Citazione di articoli su riviste: Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 160: 421-429, 2004. Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbert CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 43: 943-949, 2006

Citazioni di capitoli di libri Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo;
- 2) Autori e loro affiliazione;
- 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.

La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50. Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

- **Sommario:** non dovrà superare le 250 parole.
- **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
- **Testo:** L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli.

Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

Glossario: È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato.

Esso dovrebbe contenere una concisa ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

Elenco degli argomenti trattati: A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

Bibliografia: Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino a un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al.

Questionario di auto-apprendimento: Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

Casi clinici

Si riferisce alla presentazione di un caso clinico, preparato su richiesta da medici esperti, che ha lo scopo di rafforzare standard di comportamento clinico, diagnostico e/o terapeutico, basati sulle evidenze.

Forum su Medicina, Scienza e Società

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, riguardanti commenti e/o opinioni su temi di particolare attualità. Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10 e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

PRESENTAZIONE DELL'OPERA

Vorrei iniziare la presentazione di quest'opera descrivendo quali sono state le ragioni che hanno indotto la Società Italiana per lo Studio della Aterosclerosi (SISA) ad intraprendere l'impresa ambiziosa di realizzare un'ampia ed estesa monografia dedicata alla aterosclerosi.

In questi anni, la pubblicistica nazionale ed internazionale si è arricchita di articoli di rassegna, *position paper* e linee guida dedicate alla patologia ateromastica e alle sue complicanze, che in molti casi si sono giovati anche dell'impiego di mezzi di divulgazione rapidi e sintetici come quelli offerti dalle tecnologie basate sulla rete. Tutto ciò potrebbe rendere plausibile la domanda *"ma allora perché un nuovo volume?"* Alcune risposte a questa domanda possono apparire ovvie. **Perché** le malattie cardiovascolari causate dall'aterosclerosi rappresentano ancora oggi la patologia più frequente nei paesi industrializzati. **Perché** la ricerca in questo campo si muove con grande velocità tanto da richiedere un luogo dove si possano realizzare sintesi aggiornate dei progressi compiuti nelle più diverse direzioni. **Perché** da una visione integrata dei vari aspetti legati alla fisiopatologia e alla clinica della malattia ateromastica si possano intravedere le direzioni verso cui il futuro ci può portare per la soluzione dei problemi ancora irrisolti. **Perché** sia sempre più facile per il medico trovare soluzioni alle incertezze prodotte dall'introduzione del concetto di *rischio cardiovascolare globale* che ha sancito la necessità che l'intervento terapeutico sia realizzato, non sulla base di un "valore soglia" predefinito di un fattore di rischio, ma in modo individualizzato ed integrato sui molteplici fattori che predispongono alla malattia

ateromastica. **Perché** ci si è sempre più convinti che l'aterosclerosi è una malattia sistemica che coinvolge, spesso contemporaneamente, più distretti vascolari con la necessità che le strategie diagnostiche e terapeutiche coinvolgano specialisti diversi, i quali devono sforzarsi di parlare un linguaggio comune perché si possa realizzare nella pratica clinica un'efficace prevenzione cardiovascolare. Ma, forse, la ragione più importante è rappresentata dal desiderio di voler dare un ulteriore contributo a combattere quell'*"inerzia"* che ancora oggi impedisce che molte delle conoscenze disponibili siano trasferite alla pratica clinica. Il grande auspicio è che attraverso la lettura di questa monografia ancora più ricercatori medici e di base si appassionino alle problematiche che la malattia vascolare su base ateromastica ancora pone e che i medici curanti possano trovare utili informazioni per orientare le loro scelte diagnostiche e terapeutiche.

Il progetto editoriale di questo volume è sicuramente ambizioso. Esso ha previsto di dare uno sguardo a tutti gli aspetti legati alla malattia vascolare su base ateromastica. Si parte dalla sua epidemiologia in continua evoluzione, dagli aspetti anatomico-morfologici e cellulari, dalle malattie, soprattutto metaboliche, che ne sono la causa o potenti acceleratori, affrontando anche alcuni aspetti innovativi come quello rappresentato dal ruolo che l'inquinamento ambientale o del microbiota intestinale, per passare all'impatto che i progressi compiuti nello studio del genoma umano possono avere sullo sviluppo di una medicina vascolare di precisione. Alcuni capitoli della monografia sono dedicati agli aspetti clinici della malattia,

così come determinati dalle sue diverse localizzazioni (coronariche ed extra-coronariche), ma anche alle indicazioni per un'adeguata gestione dei pazienti sia nella fase di assenza di manifestazioni ischemiche definite (prevenzione primaria) sia in quella nella quale il danno vascolare è già conclamato (prevenzione secondaria). In questo contesto, una particolare attenzione è stata dedicata alle tecniche di *imaging*, volte alla misura del danno anatomico (il *burden ateromasico*) e di quanto esse possono essere d'aiuto nel guidare l'intervento terapeutico. Nella monografia, inoltre, sono riprese e commentate le raccomandazioni contenute nella più recenti linee guida che hanno sensibilmente modificato i *goal* e le strategie di intervento, offrendo alla pratica clinica obiettivi sempre più sfidanti. Infine, sono stati descritti i progressi che si sono realizzati nella terapia farmacologica e non farmacologica della aterosclerosi che hanno di molto ampliato il nostro armamentario per la lotta a questa malattia. In questo ampio contesto non poteva, infine, mancare un riferimento alle opportunità che la medicina diffusa nel territorio può offrire alla lotta alla *pandemia* delle malattie vascolari su base ateromasica.

Una monografia come questa non poteva non avere una forte ispirazione. Per questo vorrei ringraziare i Proff. Renato Fellin e Luigi Cattin che, dopo avere dedicato tutta la loro attività clinica e di ricerca alla malattia ateromasica, hanno avuto il merito di avere pensato questa opera e di averne guidato con la passione e la dedizione di *editor* la sua realizzazione. Ma per realizzarla, c'è stato anche bisogno del contributo di molti valenti ricercatori che inte-

grandando le loro competenze hanno consentito di coprire gli aspetti multidisciplinari di questa malattia. Una parte di loro sono giovani, all'inizio della loro carriera, e ciò rappresenta un ulteriore elemento di soddisfazione in quanto lascia intravedere un futuro rassicurante per gli studi in questo campo in Italia. A tutti loro va il più sentito ringraziamento mio e della SISA per l'impegno e la dedizione dimostrata.

Infine, molte opere scritte vogliono rappresentare un lascito delle conoscenze passate e presenti ma anche uno slancio per quelle future. E questa monografia dedicata alla aterosclerosi ha l'ambizione di esserlo.

Nel tempo nel quale questa monografia veniva completata, tutta la comunità scientifica della SISA e italiana è stata raggiunta dalla triste notizia della scomparsa del Prof. Rodolfo Paoletti. Il Prof. Paoletti, già Ordinario di Farmacologia presso l'Università di Milano, ha rappresentato per moltissimi anni una figura di assoluto riferimento nel panorama italiano e internazionale per gli studi volti a comprendere i meccanismi fisiopatologici dell'aterosclerosi e delle sue complicanze d'organo e a valutare l'impiego di farmaci diretti al controllo delle dislipidemie e del rischio cardiovascolare. Egli ha inoltre svolto un ruolo di rilievo nella nostra Società rappresentandone una guida illuminata ed uno strenuo promotore e favorendo la formazione di un'intera generazione di ricercatori. In virtù di ciò, pensiamo di voler dedicare questa opera alla Sua memoria.

Buona lettura.

Marcello Arca
Presidente SISA

CRONOLOGIA

CENNI STORICI, SVILUPPO DELLE CONOSCENZE, PROSPETTIVE FUTURE

LUIGI CATTIN, RENATO FELLIN, ENZO MANZATO

Nell'Editoriale a nostra firma dal titolo "ATEROSCLEROSI: necessità di una visione integrata" pubblicato nel Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi (GIA) nel 2019 suggerivamo ai Consigli Direttivi di SISA e della Fondazione SISA l'opportunità di realizzare un numero monografico nel quale potesse "trovare spazio un aggiornamento sintetico di ogni aspetto riguardante l'Aterosclerosi offerto all'attenzione dei nostri soci e dei lettori della nostra rivista". Siamo perciò grati agli organi direttivi della nostra Società per aver accolto questo suggerimento con la speranza che tale iniziativa possa corroborare la preparazione culturale, migliorare la qualità dell'attività clinica di tutti i giorni e la didattica agli studenti e ai medici specializzandi.

In questo capitolo introduttivo abbiamo cercato di riassumere i più antichi documenti sulla malattia e in secondo luogo tracciarne brevemente lo sviluppo delle conoscenze in epoca moderna a partire dalla metà dell'800 fino ai nostri giorni.

Saltuarie osservazioni (1) compiute all'inizio e metà ottocento sulla presenza di placche calcificate nell'aorta di antiche mummie egiziane hanno contribuito alla nascita della paleopatologia che riconosce in Marc Armand Ruffer (1859-1917) il padre fondatore (*Tabella 1*). La recente e casuale scoperta nelle Alpi austriache della

mummia congelata di sesso maschile Ötzi risalente a 3300 a.C. ha fornito un contributo decisivo alla nuova disciplina: l'indagine tomografica computerizzata (CT) ha mostrato la presenza di diffuse lesioni riconducibili ad aterosclerosi a livello carotideo e dell'aorta (2).

Tuttavia soltanto nel 2009 una equipe internazionale di paleopatologi ha dato inizio a uno studio sistematico (Horus) (3) di *marker* di aterosclerosi intesa come calcificazioni arteriose identificate con CT in mummie di diverse popolazioni antiche. Le indagini paleopatologiche di Horus svolte oltre che in Egitto in Perù negli stati sud-ovest degli USA e nelle isole Aleutine (Alaska) hanno documentato che l'aterosclerosi era presente seppure in percentuali diverse trasversalmente in tutte le popolazioni studiate, sia negli uomini, sia nelle donne, aumentava con l'età ed era probabilmente legata oltre che all'invecchiamento a fattori ambientali e genetici.

Parallelamente sul versante della letteratura medica antica venivano riportate descrizioni di sintomi evocativi della cardiopatia ischemica in fase acuta come nel papiro di Ebers risalente al 1550 a.C. dove si fa riferimento a "dolore precordiale irradiato agli arti foriero di morte imminente". Mentre nel Corpus Ippocraticum, che raccoglie una serie di testi elaborati da Ippo-

Tabella 1 - Cenni di storia dell'aterosclerosi.

PALEOPATOLOGIA	Sintomatologia clinica riportata in documenti antichi
• Patologia millenaria • Paleopatologia, fondatore Marc Armand Ruffer (1859-1917) • Aterosclerosi nelle mummie egizie • Mummia Ötzi 3300 anni a.C. • Studio HORUS: inizio nel 2009 in quattro popolazioni antiche di culture diverse	• Papiro di Ebers 1550 a.C.: “dolore pericordiale irradiato agli arti, foriero di morte imminente” • Ippocrate 460-377 a.C. In Corpus Hippocraticum perfetta descrizione dell'angina pectoris “dolore acuto in regione mammaria, irradiato al collo e al braccio, spesso seguito da morte improvvisa” • Albrecht von Haller (1708-1777) In Opuscula Pathologica (1775) conia il termine ateroma → aterosclerosi

crate (460-377 a.C.) e dai suoi discepoli (4) si trova una precisa descrizione dell'angina come “dolore acuto in regione mammaria che si irradia alla clavicola, al collo e al braccio” e ancora “quando gli attacchi di dolore al torace sono frequenti, nelle persone anziane sono spesso seguiti da morte improvvisa”.

Nei secoli successivi sono presenti aneddotiche descrizioni cliniche di eventi riferibili alla cardiopatia ischemica (pazienti con xantomi, angina e morte improvvisa) ma è soltanto nel generale progresso delle scienze avvenuto nei secoli 18° e 19° che la conoscenza della malattia “aterosclerosi” compie decisivi passi avanti. A metà 800 il patologo boemo-austriaco Karl von Rokitansky

(1804-1878) interpreta la malattia come dovuta alla deposizione sulla parete arteriosa di piccoli coaguli che evolvono in tessuto fibroso (*teoria della incrostazione*), mentre pochi anni dopo il tedesco Rudolf Virchow (1821-1902) indica nell'infiammazione dell'endotelio il “primum movens” della successiva degenerazione grassa delle lesioni (*teoria infiammatoria*) (Tabella 2).

Se l'essenza anatomo-patologica dell'aterosclerosi cominciava a definirsi, un deciso passo avanti nella conoscenza delle cause è venuto nei primi anni del '900 con la pubblicazione (5) degli esperimenti dei patologhi russi Nikolai N. Anitschow e Semens S. Chaladow i quali dimostravano che l'ipercolesterolemia indotta nei conigli con

Tabella 2 - Evoluzione nel tempo delle teorie patogenetiche dell'aterosclerosi.

Teorie patogenetiche derivate da studi di anatomia patologica	Moderne teorie eziopatogenetiche
• Karl von Rokitansky (1804-1878) Teoria della incrostazione “piccoli coaguli che si depositano sulla parete arteriosa e evolvono in tessuto fibroso” • Rudolf Virchow (1821-1902) Teoria infiammatoria “le lesioni ateromasiche sono precedute da una fase di natura infiammatoria”	• Teoria lipidica e ipotesi del colesterolo • Teoria della risposta al danno • Teoria monoclonale • Teoria infiammatoria • Teoria ossidativa • Teoria della risposta alla ritenzione

diete ricche in colesterolo era seguita dalla formazione di strie lipidiche evolutive in lesioni aterosclerotiche. Si palesava quindi il concetto di un rapporto causale tra dieta ricca in grassi e malattia.

Pochi anni dopo anche la ricerca clinica forniva un forte supporto alla ipotesi del colesterolo. Gli accurati studi di Carl Müller (6) in pazienti norvegesi identificavano forme famigliari di ipercolesterolemia e nei casi in cui essa era trasmessa in forma autosomica dominante (FH) era associata a un altissimo rischio di cardiopatia ischemica. I successivi esperimenti di John William Gofman (7) oltre dimostrare che i lipidi plasmatici sono trasportati in complessi lipido-proteici (lipoproteine), identificavano nella frazione lipoproteica a bassa densità (LDL) del colesterolo nel sangue la maggiore responsabile di queste alterazioni. Si andava strutturando in questo modo la teoria lipidica o meglio "l'ipotesi del colesterolo" dove la sequenza dieta ad alto contenuto di colesterolo → ipercolesterolemia (↑ LDL) → strie lipidiche rappresentava il probabile meccanismo eziopatogenetico iniziale della malattia.

L'avvento della seconda guerra mondiale e i difficili anni che seguirono determinarono una pausa forzata nella ricerca ma già nei primi anni '50 Gertler M e White P in una magistrale indagine clinica condotta su 100 pazienti di età inferiore a 40 anni affetti dalla cardiopatia coronarica identificavano in sesso maschile, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, fumo di sigaretta, storia famigliare positiva e obesità addominale fattori che predisponavano alla malattia (8).

Ma è soprattutto l'epidemiologia cardiovascolare che nasceva proprio in quelli stessi anni negli Stati Uniti e in Europa a determinare un maggiore sviluppo delle conoscenze: confermavano e ampliavano le osservazioni cliniche sopra riportate in-

troducendo il concetto di fattori di rischio maggiori e minori e la gradualità del rischio in rapporto al numero e alle loro varie combinazioni.

Il pionieristico Seven Countries Study iniziato nel 1953 e coordinato da Keys A (9) dimostrava che i soggetti che seguivano un'alimentazione ricca in grassi saturi avevano una colesterolemia più elevata e l'aumento dell'incidenza della cardiopatia ischemica era proporzionale ai valori della colesterolemia.

L'epidemiologia in ambito cardiovascolare quindi ha svolto un ruolo fondamentale: oltre a definire i fattori di rischio e la loro gerarchia nella determinazione del rischio ha permesso di conoscere la distribuzione dei diversi quadri clinici della malattia nelle diverse popolazioni, di cogliere le variazioni dell'incidenza in rapporto alle modificazioni dietetiche, alla terapia comportamentale e farmacologica e ha fornito le basi razionali per gli interventi di prevenzione primaria e secondaria dell'aterosclerosi nelle popolazioni a rischio. Il lavoro di Puddu e Menotti che segue, riassume gli importanti contributi a questa problematica da parte della Scuola Italiana sia in ambito nazionale che internazionale.

Nel frattempo la ricerca in ambito lipidologico compiva enormi progressi. Abell LL, et al. (1952) proponevano un metodo laborioso ma molto preciso del dosaggio del colesterolo plasmatico, Korn ED (1955) scopre la lipasi lipoproteica e ne descrive la funzione nel metabolismo delle lipoproteine, mentre l'impiego dell'ultracentrifuga preparativa a opera di Havel RJ, et al. (1955) permetteva una precisa separazione delle lipoproteine plasmatiche.

Nel 1961 nella coorte del Framingham Study (Kannel WB, et al. (10)) l'aumento del colesterolo viene riconosciuto come potente fattore di rischio di cardiopatia ischemica e pochi anni dopo (1969) Dayton

S e Pearce ML fornivano una prima dimostrazione di prevenzione della malattia con dieta a basso contenuto di lipidi. Berg K nel 1963 descrive la presenza di una lipoproteina, lipoproteina (a) - Lp (a) il cui potenziale aterogeno sarà riconosciuto negli anni successivi mentre Bloch KE e Lynen F (premi Nobel per la medicina nel 1964) completano la descrizione delle tappe metaboliche che portano alla sintesi del colesterolo a partire dall'acetil-CoA e l'idrossimetil CoA riduttasi come enzima "*rate limiting*" della catena il cui blocco da parte delle statine rappresenta il primo efficace trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia e di prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica (Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), 1994).

Gli anni '60 sono stati particolarmente fecondi: Fredrikson DS, et al. (11) propongono una prima classificazione fenotipica delle lipoproteine basata sul dosaggio dei lipidi e sulla elettroforesi su carta delle lipoproteine, uno strumento diagnostico semplice che permette di definire non solo l'alterazione lipoproteica presente ma anche l'eventuale rilevanza ai fini del rischio cardiovascolare. Estremamente rilevante il contributo di Glomset JA (1964) che identifica nel plasma l'enzima Lecitina-colesterolo-aciltransferasi e ipotizza un ruolo delle HDL nella rimozione del colesterolo dai tessuti periferici.

Nei primi anni '70 lo studio europeo di Carlsson et al. 1972 evidenzia una correlazione positiva tra trigliceridi plasmatici e cardiopatia ischemica e Alaupovic et al. (1972) descrivono una prima caratterizzazione delle apoproteine delle lipoproteine. Seguono due ricerche cruciali che permettono un grande progresso nella comprensione dei rapporti tra metabolismo lipidico

e aterosclerosi: Eisemberg et al. (12) evidenzia la conversione delle VLDL in IDL e LDL, mentre Brown MS e Goldstein JL (13) (premio Nobel) dimostrano che il catabolismo delle LDL avviene in parte attraverso un sistema recettoriale le cui alterazioni permettono la distinzione tra soggetti ipercolesterolemici omo e eterozigoti e danno inizio alla conoscenza delle basi molecolari della omeostasi cellulare del colesterolo.

L'ammodernamento tecnologico avvenuto negli anni '70 (microscopia elettronica, endoscopia vascolare, biologia molecolare, genetica, ecc.) permetteva di studiare l'aterosclerosi anche nelle sue fasi iniziali; ciò ha portato alla elaborazione di diverse teorie eziopatogenetiche (*Tabella 2*).

Accenniamo brevemente alla teoria della "risposta al danno" strettamente legata alla "teoria infiammatoria" che hanno il maggiore supporto sperimentale. Ross R e Glomset J (14) (*Figura 1*) identificano quale *primum movens* dell'aterosclerosi la desquamazione endoteliale seguita dalla proliferazione delle cellule muscolari lisce in risposta al fattore di crescita piastrinico (PDGF). Lo stesso R. Ross successivamente (1999) dimostrava che qualsiasi *noxa* capace di alterare la membrana endoteliale induceva una risposta infiammatoria caratterizzata dalla espressione sulla superficie endoteliale di molecole di adesione VCAM-1 e P selectina in grado di legare linfociti T e monociti e di internalizzarli nello strato sub-intimale dove, sotto lo stimolo di diversi fattori dell'infiammazione, assumono l'aspetto e le caratteristiche dei macrofagi e delle *foam cell* (*Figura 1*). È importante ricordare che queste precoci lesioni dell'endotelio tendono a regredire o ad arrestarsi nel loro sviluppo in rapporto alla cessazione degli stimoli che le hanno prodotte. Esistono numerose evidenze cliniche e sperimentali di questo fenomeno che costituiscono il fondamento della pos-

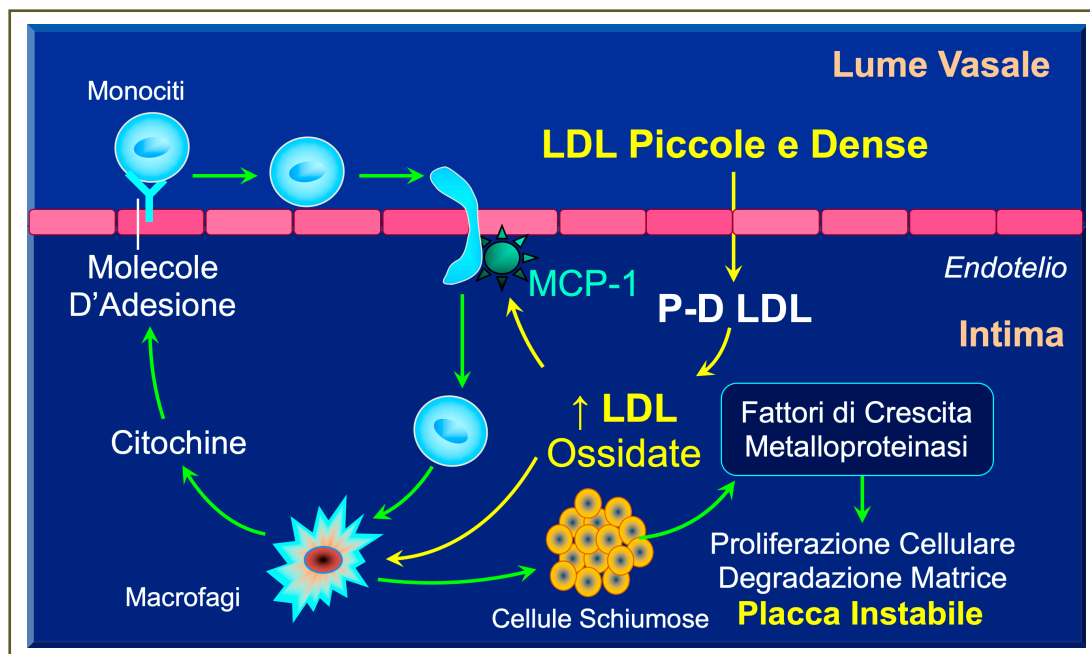


Figura 1 - Illustrazione schematica della teoria infiammatoria sec. R. Ross; spiegazione nel testo.

Ross R. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126.

sibile prevenzione della malattia e delle sue complicanze.

Dislipidemia, in particolare ipercolesterolemia, ipertensione, diabete e fumo di sigaretta sono in grado di indurre disfun-

zione endoteliale e possono essere considerati più che fattori di rischio cause di aterosclerosi. Si definisce in questo modo la natura spesso multifattoriale della malattia che impone un approccio diagnostico

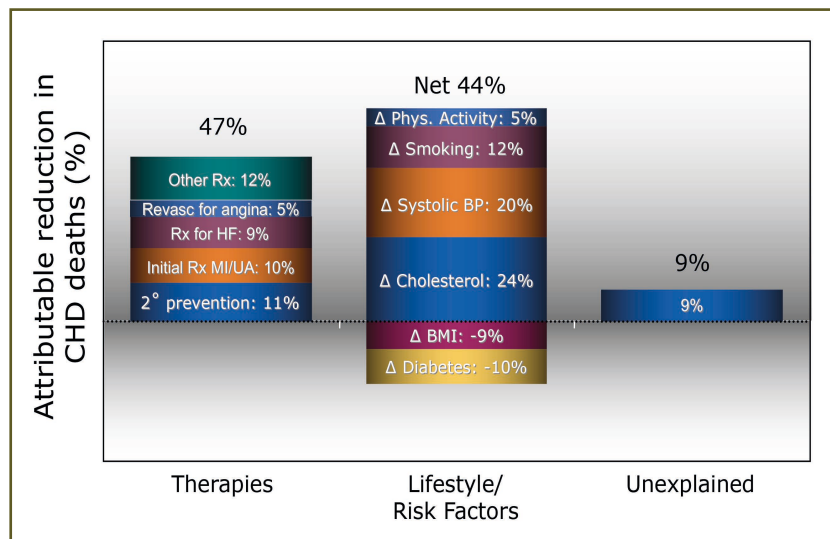


Figura 2 - Declino percentuale della mortalità cardiovascolare attribuibile alla terapia, all'intervento sui fattori di rischio e a fattori non identificati (riprodotta da Ford ES et al. *N Engl J Med* 2007; 356:2388).

globale a tutti i fattori eventualmente presenti e al loro trattamento. Nella *figura 2* è rappresentato il declino percentuale della mortalità cardiovascolare attribuibile alla terapia e all'intervento sui fattori di rischio. Particolarmente frequente all'interno di questo è il *cluster* sovrappeso, dislipidemia, ipertensione e diabete la cosiddetta sindrome metabolica caratterizzata da meccanismi fisiopatologici in parte condivisi e da un elevato rischio di complicanze vascolari. Nel complesso trattamento di questa forma basato sulle modificazioni dello stile di vita e l'uso di farmaci, il risultato in termini di prevenzione delle complicanze vascolari, la riduzione del colesterolo LDL deve essere proporzionale al livello del rischio cardiovascolare globale (15).

Il diabete mellito esemplifica bene il rischio plurimetabolico, che riassume in sé le condizioni che portano alla formazione e sviluppo dell'aterosclerosi e delle sue complicanze. Rispetto ai non diabetici, la colesterolemia nel diabetico ha un potere aterogeno maggiore, testimoniato dagli eventi ischemici coronarici e cerebrali più frequenti per livelli uguali di colesterolo circolante rispetto ai non diabetici. La qualità delle LDL circolanti è differente rispetto a quelle del soggetto non diabetico: per le dimensioni più piccole e più ricche in ApoB penetrano più facilmente la parete arteriosa sono più rapidamente ossidate e glicosilate; scarsamente riconosciute dal recettore per ApoB-100, vengono captate dal recettore *scavenger* dei monociti-macrofagi ed internalizzate a formare le *foam cell*, innescando il processo che porta alla formazione della placca. Oltre all'iperglicemia, la fisiopatologia del diabete tipo 2 si caratterizza per la sindrome da insulino-resistenza, che riassume in sé i principali fattori di rischio cardiovascolare come sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa ed ipertrigliceridemia con le già ricordate

LDL piccole e dense che, insieme ai livelli elevati di ApoB e bassi di HDL-colesterolo, formano la cosiddetta dislipidemia aterogena (Otvos JD, (16)), attiva in un ambiente di tipo pro-coagulativo e pro-infiammatorio.

L'impiego delle tecniche di *imaging* intra-coronarico di tomografia a coerenza ottica (OCT) hanno consentito di identificare gli aspetti caratteristici delle placche e di correlarle con le immagini immuno-istologiche. In ragione della loro fisiopatologia, le placche ateromasiche instabili (*culprit plaque*) del diabetico sono particolarmente ricche di cristalli di colesterolo e macrofagi con abbondanza di microvasi e assottigliamento del cappuccio fibroso che rendono ragione dell'evoluitività della lesione. Anche le placche senza rottura (*nonculprit plaque*) delle coronarie con trombosi si presentano ricche di lipidi con assottigliamento del cappuccio nei soggetti con diabete rispetto ai non diabetici (Burke AP, (17)); in questi soggetti la quantità di lipidi intra-placca si correla direttamente con il grado di controllo metabolico, definito dal livello plasmatico di HbA1c. Vi è dunque una straordinaria concordanza tra *imaging* intra-coronarico, quadri di immuno-istochimica e instabilità clinica del diabete, caratterizzata da elevata incidenza di infarto del miocardio, mortalità cardiovascolare, prognosi peggiore dopo angioplastica coronarica e bypass aorto-coronarico, ma anche superiorità in termini di sopravvivenza del bypass aorto-coronarico rispetto all'intervento di angioplastica (Carson JL, (18)). Le linee guida delle principali società scientifiche, che rappresentano la conclusione del percorso fisiopatologico e clinico, concordano nel raccomandare un atteggiamento terapeutico particolarmente aggressivo nei soggetti con diabete, che vengono d'ufficio assegnati ad una categoria di rischio elevata, anche in assenza di ischemia d'organo,

e molto elevata in quelli con sindrome coronarica acuta o equivalente ischemico.

Negli ultimi decenni i progressi della ricerca scientifica hanno reso possibile raggiungere traguardi di conoscenze e possibilità di diagnosi e terapia impensabili fino a poco tempo fa.

Tra questi importanti contributi nell'ambito dell'aterosclerosi, basti pensare alla evoluzione delle scienze biologiche, in particolare della biologia molecolare e della genetica. Sono stati delucidati numerosi meccanismi molecolari che presiedono al metabolismo lipoproteico e ai processi fisiopatologici che portano all'aterosclerosi. Questo ha permesso di individuare possibilità terapeutiche specifiche per passaggi fondamentali nella patogenesi dell'aterosclerosi. Tra questi risultati, dei quali già stiamo usufruendo i frutti in ambito clinico, va inclusa la conoscenza del ruolo di PCSK9 nella fisiopatologia del recettore delle LDL e della regolazione conseguente della concentrazione plasmatica delle LDL. Infatti, oggi disponiamo di terapie che controllano le concentrazioni di LDL intervenendo su PCSK9 con anticorpi specifici, ma già si prospetta l'uso di altre tecniche che interferiscono con la sintesi di questa proteina se non addirittura (per ora nell'animale) con modificazioni genetiche che portano ad analoghi benefici effetti sul processo aterosclerotico. In tale ambito, più recentemente, sono stati identificati altri obiettivi terapeutici (come la ATP citrato-liasi) che hanno permesso di portare allo sviluppo di farmaci (acido bempedoico) che controllano le concentrazioni di LDL con meccanismo diverso da quello delle statine. Restando nell'ambito del metabolismo lipoproteico le nuove conoscenze hanno permesso di sviluppare originali terapie per dislipidemie rare, come la sindrome chilomicronemica familiare.

L'uso del computer e la gestione di banche dati costituite da una enorme mole di informazioni, unite alle caratteristiche genetiche dei singoli soggetti, hanno permesso lo sviluppo di "banche biologiche", che hanno contribuito alla ricerca sulla patogenesi della aterosclerosi con metodiche del tutto nuove, come la randomizzazione mendeliana.

Gli sviluppi tecnologici e l'uso dell'informatica hanno portato allo sviluppo di tecniche di visualizzazione, non solo morfologica, ma anche funzionale, dell'apparato cardiocircolatorio, che permettono oggi una gestione clinica sempre più personalizzata del paziente.

Anche l'aterosclerosi è ormai entrata nell'era della medicina di precisione, che ci fa intravedere nel prossimo futuro nuovi scenari e nuovi benefici per i nostri pazienti, sempre che li sappiamo intelligentemente sfruttare.

Lo spazio forzatamente limitato riservato a ogni contributo della monografia non ci ha permesso di citare e commentare altri lavori scientifici egualmente importanti della storia dell'aterosclerosi e di sottolineare l'enorme progresso compiuto nella conoscenza dei suoi aspetti fisiopatologici clinici e terapeutici.

Esiste ancora tuttavia una grande discrepanza tra questo patrimonio conoscitivo e la capacità di prevenzione primaria e secondaria della malattia. Tra le prospettive future la prima istanza dovrebbe essere quella di ridurre questo divario e lo strumento principale dovrebbe essere rappresentato dall'adozione nella popolazione generale di un'alimentazione basata sul consumo di cibi con caratteristiche antinfiammatorie. Le esperienze già suggerite dalla dieta mediterranea e da numerose altre e quelle più recenti dello studio Nurses' Health Study (NHS) (19) confermano che questo traguardo è possibile. Ritardi

culturali e problematiche politico-economiche tuttavia rendono difficile questo percorso.

Bibliografia

1. Czrmak J. Description and microscopic findings of two Egyptian mummies, in Meeting of the Academy of Science. 1952; 9: 27.
2. Murphy W.A. Jr. The iceman: discovery and imaging in Radiology. 2003; 226: 614.
3. Allam AH. Atherosclerosis in Ancient Egyptian Mummies, in ACCCardiovasc. Imaging. 2011; 4: 315.
4. Katz A.M. Disease of the heart in the works of Hippocrates. Br. Heart J. 1962; 24: 257.
5. Anitschkow N.N., Chalator S. Über Experimentelle Cholesterin-steatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentralbl. Allg. Pathol. Anat. 1913; 24: 1.
6. Müller K. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. Acta Med Scand. 1938; 89: 75.
7. Gofman JW, et al. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. Plasma. 1954a; 2: 413.
8. Gertler MM, White PD. Coronary heart disease in young adults: a multidisciplinary study. (Cambridge: Harvard University Press). 1954; 218.
9. Keys A. Seven Countries study. Lesson from serum cholesterol studies. Ann. Intern. Med. 1958; 48: 83.
10. Kannel WB, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham study. Ann. Intern. Med. 1961; 55: 33.
11. Fredrickson DS, et al. Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. New Engl. J. Med. 1967; 276: 34.
12. Eisemberg et al. On the metabolic conversion of human plasma very low density lipoprotein in to low density lipoprotein. Biochim. Biophys. Acta: 1973; 326: 361.
13. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia; defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1974; 71: 788.
14. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. Science. 1973; 180: 1332.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004; 110: 227-239.
16. Otvos JD, Mora S, Shalurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC Jr. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. J Clin Lipidol. 2011; 5: 105-113.
17. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, Fowler DR, Weber DK, Varghese PJ, Farb A, Virmani R. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24: 1266-1271.
18. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 418-423.
19. Jun Li et al. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. JACC. 2020; 76.

EPIDEMIOLOGIA

VARIAZIONI DELLE MALATTIE ATEROSCLEROTICHE NELL'ULTIMO SECOLO IN ITALIA E NEL MONDO OCCIDENTALE

PAOLO EMILIO PUDDU, ALESSANDRO MENOTTI**Introduzione**

È noto che negli ultimi 40-50 anni si sono verificate sostanziali riduzioni di mortalità (e probabilmente di incidenza) per cardio-vasculopatie aterosclerotiche in molti paesi nel mondo occidentale ad economia avanzata. È problematico invece andare indietro di altri 40-50 anni, sia pure per la sola mortalità, perché i dati non sono disponibili in modo completo e confrontabile anche a causa delle variazioni decennali della classificazione delle malattie e delle cause di morte, il progredire delle conoscenze nonché l'introduzione di nuovi concetti e nuove terminologie. Per molti paesi esistono notizie sui trend temporali, ma per la maggior parte i dati non sono del tutto attendibili. Inoltre, molte analisi eseguite allo scopo hanno utilizzato periodi relativamente brevi di tempo e gli eventi scelti per l'analisi non sono sempre confrontabili.

La scelta delle categorie nosologiche praticata dalla larga maggioranza della Letteratura non sempre resta limitata alle malattie aterosclerotiche e spesso vengono ricomprese tutte le malattie cardiovascolari (o gruppi al loro interno) indipendentemente dalla possibile etiologia implicata. Dovrebbero in tal senso essere sempre

esclusi gli ictus emorragici, le cardiopatie più o meno rare ad etiologia nota (e diversa da quella aterosclerotica) e le cardiopatie che si manifestano solo con insufficienza cardiaca e/o aritmie, in assenza di una sindrome coronarica con le caratteristiche della tipicità. Numericamente importanti tra queste ultime che meriterebbero di essere escluse si ritrovano quasi tutti i casi classificati come cardiopatia coronarica cronica, per motivi documentati altrove (1).

Un aspetto particolare del problema, non sempre perseguito, consiste nel tentativo di dare una spiegazione ai motivi che hanno determinato la direzione dei trend di incidenza e mortalità. Poiché la Letteratura sull'argomento è piuttosto vasta e poco omogenea, verranno qui descritti e commentati solo alcuni esempi arbitrariamente selezionati.

Trend nel mondo occidentale

Esiste un sostanziale accordo sul fatto che gli Stati Uniti sono stati il primo paese a presentare riduzioni di mortalità coronarica a partire dal 1968, dopo che tra il 1940 e il 1967 si era osservato un continuo aumento (2). In particolare, nei soggetti di età 35-74, la mortalità coronarica era au-

mentata del 14% tra il 1940 ed il 1967 e si era poi ridotta di circa il 3% all'anno nel periodo 1968-1981. Un andamento simile si era verificato per gli accidenti cerebrovascolari. Tale fenomeno fu attribuito a documentate variazioni, nella popolazione generale, delle abitudini alimentari, all'amento del controllo dell'ipertensione arteriosa ed alla riduzione delle abitudini al fumo. Il fenomeno era più marcato nelle classi sociali più abbienti ed educate, suggerendo scelte mirate nello stile di vita.

Un rapporto successivo ha descritto il fenomeno, nello stesso paese, per il periodo 1971-1992, anche se l'analisi riguardava le malattie cardiovascolari complessivamente in campioni nazionali di età 35-74, studiati individualmente con esami ripetuti nel corso di 2 decenni (3). Confrontando i trend tra il primo ed il secondo decennio, l'incidenza di ridusse del 21%, la mortalità del 31% e la letalità a 28 giorni del 28%. L'effetto fu attribuito in parte alla prevenzione primaria (incidenza), in parte alla terapia delle fasi acute (letalità a breve termine) ed in parte alla combinazione dei due tipi di intervento (mortalità).

Un rapporto sulla mortalità per accidenti cerebrovascolari descrisse il fenomeno negli USA per il periodo 1930-2008 (4) documentando una stabilità tra il 1930 ed il 1960, seguita da una riduzione dapprima lenta e poi accelerata. Rispetto alla media del periodo 1930-1960, la mortalità nel 2008 era circa un quarto. Il fenomeno fu attribuito alla prevenzione primaria (interventi contro alti livelli di pressione arteriosa, colesterolemia e consumo di sigarette) ed ai miglioramenti della terapia degli accidenti cerebrovascolari in fase acuta.

Alcuni anni dopo il fenomeno inizialmente descritto negli Stati Uniti fu osservato nella maggior parte dei paesi del mondo occidentale ad economia avanzata, comprendenti gran parte dei paesi Europei,

Australia, Nuova Zelanda e Canada. Dati riportati dall'OMS nel 1982 sulla mortalità per cardiopatia coronarica per il periodo 1968-1977 documentarono riduzioni sensibili in Austria, Belgio, Canada, Finlandia, Giappone, Nuova Zelanda, Norvegia, USA, Svizzera e Italia ed incrementi in Bulgaria, Danimarca, Irlanda, Francia, Polonia, Romania, Svezia, Jugoslavia, Inghilterra e Galles (5). Gli incrementi più importanti furono osservati nei paesi dell'Europa orientale che in quel tempo e per molti anni successivamente si trovavano ancora in una fase ascendente dell'epidemia coronarica.

Nel 1999 venne pubblicato un atlante sulle malattie cardiovascolari in Europa, sponsorizzato dalla European Society of Cardiology (6). Sfortunatamente venne fatta la scelta di usare un singolo end-point costituito da tutte le malattie cardiovascolari anche se al loro interno esistono sottogruppi molto ampi che, per possibile etiologia, sono assai diversi. Tenendo conto di queste limitazioni che disturbano l'interpretazione dei dati, nel periodo 1980-1995 chiari trend discendenti furono osservati in Finlandia, Germani Est e Ovest, Svezia, Germania (riunita) e Francia. Trend stabili o ascendenti vennero invece registrati nei paesi Mediterranei (Italia, Portogallo, ma non in Grecia) e nei paesi dell'Europa orientale (Moldavia, Romania, Bielorussia, Armenia, Lettonia).

Un'analisi molto specifica è stata condotta confrontando il problema della mortalità cardiovascolare tra 10 paesi che entrarono nell'Unione Europea dopo il 2004 (Europa orientale) e quelli che erano associati prima di quella data (7). Nel 2007 la mortalità per le maggiori patologie cardiovascolari era circa il doppio nei paesi recentemente associati rispetto a quelli associati precedentemente, mentre nel 1970 le differenze erano meno rilevanti. Questo diverso

trend è stato spiegato con i rapidi trend decrescenti nei paesi dell'Europa occidentale attribuiti all'uso di farmaci per ridurre la pressione arteriosa e la colesterolemia ed alle terapie innovative degli eventi acuti, oltre a possibili fattori psicosociali e comportamentali.

Un'altra analisi è stata condotta confrontando la mortalità in un gruppo di paesi nord-Europei con un altro di paesi sud-Europei per un periodo di circa 50 anni (1952-2001) (8). La mortalità per tutte le cause era simile per i due gruppi nel 1952, ma nei successivi 40 anni la mortalità cardiovascolare rimase più elevata al nord che al sud. Nel 2001 la mortalità totale tra gli uomini era simile al nord in confronto col sud dell'Europa (anche se molto più bassa rispetto al 1952), mentre era più elevata tra le donne del nord. Il fenomeno venne spiegato con un'ulteriore riduzione della mortalità cardiovascolare al sud bilanciato da un incremento della mortalità tumorale tra gli uomini.

Uno studio riguardante 49 paesi per un periodo di 3 decenni, a cavallo dell'anno 2000 (9) dimostrò una riduzione sostanziale della mortalità per malattie cardiovascolari nei paesi ad economia avanzata, mentre il fenomeno rimase sostanzialmente invariato nei paesi più poveri. Il fenomeno venne attribuito a differenze nella durata e nell'intensità dell'esposizione a fattori di rischio, nel diverso accesso al sistema sanitario ed a diverse politiche per contrastare il fenomeno con la prevenzione primaria.

Una revisione a livello mondiale del problema ha concluso che tra il 2000 ed il 2012 l'epidemia cardiovascolare si è ridotta globalmente, anche se tale fenomeno è iniziato prima ed è stato più rilevante nei paesi ad economia avanzata ed in alcuni paesi dell'America Latina (10). Il trend decrescente si è sviluppato in coincidenza con riduzioni dell'abitudine al fumo, con il con-

trollo dell'ipertensione e con la riduzione della colesterolemia. Nello stesso periodo di tempo sono comparsi grandi miglioramenti delle terapie dei casi acuti ospedalizzati (11). Sembra tuttavia che sia molto difficile correlare esattamente, in termini di entità ed in termini temporali, le riduzioni dei fattori di rischio e le nuove terapie con le variazioni della mortalità. Lo stesso rapporto ha indicato l'esistenza, per quel periodo storico, di riduzioni di mortalità in tutti i continenti, comprendendo paesi in via di sviluppo, i cui quozienti sono attualmente più elevati che nei paesi economicamente più avanzati (11).

Un fenomeno collaterale, descritto in dettaglio in almeno un rapporto suggerisce che negli ultimi 20 anni del secolo scorso la gravità dell'infarto miocardico si è ridotta, in base alle caratteristiche elettrocardiografiche ed ai livelli degli enzimi specifici. Anche questo fatto può aver contribuito alla riduzione della letalità a breve termine ed alla mortalità. La riduzione di mortalità per malattie cardiovascolari si è infine associata, in uno studio condotto negli USA, ad un incremento della mortalità per tumori (12): gli autori hanno attribuito il fenomeno all'esposizione ai carcinogeni vari, ma resta l'impressione di un problema di rischi in competizione (13).

Trend in Italia

Negli anni 1960, prima ancora che fossero documentate riduzioni di mortalità, un tentativo di ricostruire la mortalità per cardiopatia coronarica in Italia dalla fine del 1800 per un periodo di quasi 80 anni (14), dimostrò un continuo incremento, con accelerazioni in parte coincidenti, in forma probabilmente casuale, con la comparsa e poi la diffusione dell'elettrocardiografo. Tuttavia il significato di tale trend (che risultò con un incremento di quasi 70 volte

tra le due date estreme) era probabilmente inficiato, almeno in parte, dalle modificazioni intervenute con cadenza decennale nella revisione della classificazione internazionale delle malattie e cause di morte e dall'aumento delle conoscenze sull'argomento.

Un tentativo di descrivere ed in parte spiegare le variazioni di mortalità per le principali malattie cardiovascolari tra il 1969 e il 1990 in Italia venne eseguito utilizzando dati ufficiali di mortalità e le variazioni di alcuni fattori di rischio misurati in almeno 2 occasioni in 9 campioni di popolazione sparsi nel paese, nell'ambito di uno dei Progetti Finalizzati di Medicina Preventiva del CNR (15). In particolare, la riduzione dei quozienti di mortalità per cardiopatia coronarica era attorno al 35% per gli uomini ed al 50% per le donne; per accidenti cerebrovascolari attorno al 45% per gli

uomini ed oltre il 50% per le donne; per tutte le malattie cardiovascolari attorno al 45% per gli uomini ed oltre il 50% per le donne. Le variazioni nel rischio stimato, legato alle variazioni di pressione arteriosa, colesterolemia e consumo di sigarette, tra la fine degli anni 1970 e l'inizio degli anni 1980, spiegavano, per il successivo decennio, oltre il 50% del declino per cardiopatia coronarica per gli uomini ed attorno al 90% per le donne; oltre il 50% del declino per accidenti cerebrovascolari in entrambi i sessi ed oltre il 50% del declino per malattie cardiovascolari tra gli uomini ed attorno all'80% per le donne. Tutte le indicazioni numeriche sopra riportate si riferiscono a valori leggermente diversi tra vari gruppi di età nell'ambito dei decenni di età considerate nel range studiato (30-69 anni). Un dettaglio derivato da tale studio è riportato nella *Figura 1*.

Un'analisi piuttosto complessa pubblicata nel 2010 ha cercato di documentare e spiegare i trend di mortalità per cardiopatia coronarica tra il 1980 ed il 2000 utilizzando risultati derivati da trial, metanalisi, dati ufficiali di mortalità, studi longitudinali ed indagini a livello nazionale (16). Durante quel ventennio la riduzione (o il ritardo) di mortalità fu di circa il 55% corrispondente a quasi 43.000 casi, nell'arco di età 25-84 anni. Uno strumento di valutazione delle possibili cause del decremento attribuì il merito alla prevenzione primaria (riduzione dei fattori di rischio) per il 55%, mentre la rimanente quota era spiegata dal trattamento delle fasi acute.

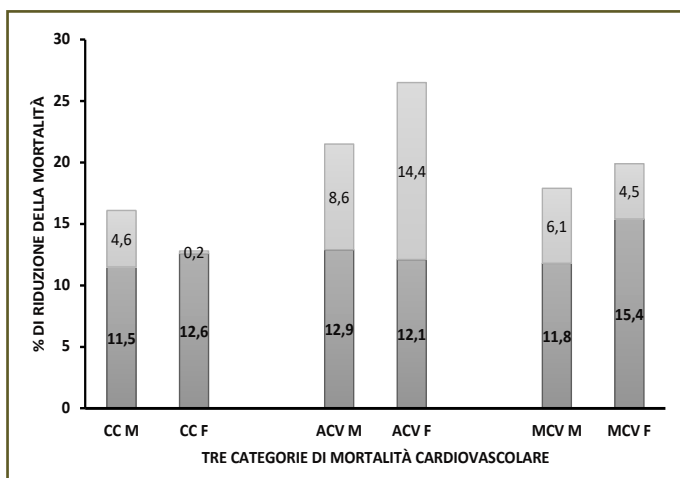


Figura 1 - Percentuali di riduzione della mortalità ufficiale in Italia per cardiopatia coronarica (CC), accidenti cerebrovascolari (ACV) ed il complesso delle malattie cardiovascolari (MCV) in maschi (M) e femmine (F) di età 40-69 tra il 1983 ed il 1987. La porzione scura delle colonne indica la quota della riduzione percentuale di mortalità attribuibile, in base a modelli predittivi multivariati derivati da popolazioni Italiane, alle variazioni di pressione arteriosa, colesterolemia e consumo di sigarette osservate negli 8 anni precedenti in 9 campioni di popolazione Italiana situati in 8 regioni del paese. Grafico costruito da dati tabulati nella voce bibliografica (15).

Studi dedicati all'identificazione delle cause

Oltre agli studi condotti sui dati ufficiali di mortalità, esistono altri contributi che, pur basandosi su campioni numericamente modesti ed aree più limitate, hanno contri-

buito in forma più precisa ad identificare le possibili cause del fenomeno.

Il progetto MONICA dell'OMS, a partire dai primi anni 1980 ha arruolato 38 aree in molti paesi Europei, negli USA, in Canada, Australia, Nuova Zelanda e Cina, dove un sistema di registrazioni degli eventi cardiovascolari maggiori venne associato alla misura delle variazioni dei fattori di rischio e di altre variabili sanitarie in campioni di popolazione per un periodo di circa 10 anni (17). L'incidenza di cardiopatia coronarica dimostrò riduzioni nella maggior parte dei paesi ad economia avanzata (con qualche eccezione in Belgio e Germania), mentre sostanziali incrementi furono registrati nei paesi dell'Europa orientale ed in Cina. La mortalità per cardiopatia coronarica presentò andamenti simili sia pure con qualche eccezione. Le relazioni tra un punteggio legato alle variazioni dei fattori di rischio ed i trend della cardiopatia coronarica non risultarono molto strette, anche se miglioravano, sia pure in modo non ottimale, quando fu considerata un'incidenza "ritardata" di 4 anni per lasciar maturare l'eventuale influenza delle variazioni dei fattori di rischio. I motivi di questi risultati incerti furono in parte attribuiti a difficoltà nelle misure e nell'analisi e forse ad una scarsa qualità e confrontabilità nella misura della colesterolemia. Le variazioni nel tempo dei livelli di trattamento dei casi in fase acuta (espresso da un punteggio) furono decisamente correlate in forma inversa con le variazioni della letalità coronarica che veniva spiegata in circa la metà dei casi (17). Nel caso degli accidenti cerebrovascolari le relazioni tra il punteggio legato alle variazioni dei fattori di rischio ed i trend dell'incidenza risultarono praticamente nulle per gli uomini e discretamente buone per le donne, ma i risultati vennero considerati poco affidabili per il numero molto più limitato delle aree partecipanti a questo aspetto del progetto (17).

Il North Karelia Project è un progetto dimostrativo iniziato in Finlandia nei primi anni 1970 in 2 vaste regioni del paese, di cui una coinvolta nel trattamento e l'altra di controllo. L'intervento consisteva in campagne di educazione sanitaria per modificare la dieta (a quei tempi ricca di grassi saturi), le abitudini al fumo e nell'avviare un controllo comunitario dell'ipertensione arteriosa (18). Si verificarono sostanziali riduzioni della colesterolemia e delle abitudini al fumo ed un incremento nel controllo dell'ipertensione accompagnati da notevoli riduzioni di incidenza e mortalità per CHD. Questo fenomeno si è poi diffuso a tutto il paese ed a distanza di anni la Finlandia, che a metà del secolo scorso aveva la più alta incidenza e mortalità per cardiopatia coronarica al mondo, è stata riclassificata come paese a basso rischio cardiovascolare (19).

Lo studio osservazionale FINRISK condotto in North Karelia e nella Finlandia orientale (a latere del North Karelia Project) ha documentato (20), lungo un percorso di 40 anni, ampie riduzioni della colesterolemia, della pressione arteriosa e del consumo di sigarette. Le variazioni nella dieta consistevano prevalentemente nell'uso di latte scremato al posto del latte intero, di margarine vegetali soffici al posto del burro ed in un incremento nel consumo di frutta e verdura. Durante i 40 anni e nell'arco di età studiato (35-59 anni) la mortalità coronarica si è ridotta dell'82%, mentre la riduzione del rischio stimato in base alla variazione dei fattori di rischio ha spiegato quasi completamente le riduzioni di mortalità nei primi 10 anni e quasi il 70% negli ultimi 10 anni.

Un'analisi molto peculiare è stata recentemente eseguita in 10 coorti di 5 paesi Europei, nell'ambito del Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases (21). Alla fine degli anni 1950, inizio anni 1960, 6.518 uomini di età media vennero esaminati con la

Tabella I - Sommario sulle caratteristiche del declino delle malattie aterosclerotiche nel Mondo Occidentale nell'ultimo secolo.

Argomento	Descrizione
Patologie coinvolte ^a	Cardiopatia coronarica Accidenti cerebrovascolari Malattie cardiovascolari
Fasi iniziali, luoghi e tempi	Probabilmente in USA, fine anni 1960
Luoghi e tempi del fenomeno	Paesi dell'Europa Occidentale, USA e Canada, Australia e Nuova Zelanda A partire da fine anni 1960, primi anni 1970
Entità del fenomeno ^b	Riduzioni del 30-50%
Tipologia dei quozienti	Usualmente mortalità, alcuni casi letalità a breve termine, raramente incidenza
Cause del fenomeno, incidenza	Prevenzione primaria con interventi sui fattori di rischio e variazioni dello stile di vita (dieta, fumo, attività fisica, miglior controllo del diabete) e del livello culturale (migliore alfabetizzazione) ed uso di farmaci anti-ipertensivi e ipocolesterolemizzanti
Cause del fenomeno, letalità	Miglioramento delle terapie in fase acuta
Cause del fenomeno, mortalità	Prevenzione primaria, terapia e prevenzione secondaria
Meriti relativi dei vari interventi	Almeno di 50% per la prevenzione primaria, il resto per terapia e prevenzione secondaria
Effetti collaterali positivi	Possibile incidenza di casi meno gravi
Effetti collaterali positivi	Allungamento speranza di vita
Effetti collaterali negativi ^c	Competizione con altre patologie

^aValide analisi dovrebbero aver escluso alcuni sottogruppi di patologie.

^bDifficilmente confrontabili a causa di differenze metodologiche nelle analisi.

^cTali patologie tuttavia, spesso compaiono in età più avanzata.

misura del consumo di sigarette, della pressione sistolica e della colesterolemia all'arruolamento e poi ripetutamente lungo 35 anni e utilizzando tali misurazioni fu creato un punteggio di variazione dei fattori di rischio. Il follow-up per la mortalità coronarica durò 50 anni mentre i trend temporali vennero descritti con il parametro "shape" della distribuzione di Weibull che, a seconda di specifici valori, indica un'accelerazione o una decelerazione nella comparsa degli eventi. Il punteggio per le variazioni dei fattori di rischio documentò modeste riduzioni in Finlandia ed in Olanda, modesti incrementi in Italia e notevoli incrementi in Serbia ed in Grecia. La correlazione lineare tra variazione dei punteggi ed il parametro "shape" della mortalità coronarica fu di 0,71 (significativa) documentando una sor-

ta di esperimento naturale che poteva essere considerato mimico di un trial controllato, con andamenti che assomigliavano discretamente a quelli della mortalità ufficiale nei 5 paesi. La correlazione così documentata spiegava matematicamente circa la metà delle variazioni osservate di mortalità coronarica. Questi risultati (21) non sono però direttamente confrontabili con i dati ufficiali di mortalità, usati nella maggior parte delle altre analisi, perché in questo studio si trattava di coorti di uomini di età media seguite per 50 anni fino alla quasi estinzione, diversamente da quanto accade nelle analisi di dati ufficiali di mortalità nelle quali si riscontra una variazione continua delle coorti che forniscono i risultati per ogni passo temporale successivo preso in considerazione.

Conclusioni

I pochi rapporti citati in questo testo tendono a documentare che nel corso degli ultimi 50 anni la mortalità e forse l'incidenza delle malattie cardiovascolari di natura aterosclerotica si è ridotta in modo sostanziale (tra il 30 ed il 50%), mentre incrementi si sarebbero verificati nei decenni precedenti. Per alcuni sottogruppi, come gli accidenti cerebrovascolari, l'inizio è stato più precoce e la riduzione ancora maggiore. I dati presentano alcune incertezze perché la scelta delle categorie nosologiche nei vari rapporti non è stata univoca né sempre ragionata. Il fenomeno è risultato in contrasto con quanto accaduto in altre aree geo-politico-economiche dove gli incrementi di mortalità sono durati fino alla fine del secolo scorso e l'inizio di un decremento è avvenuto con molto ritardo.

Le possibili cause del fenomeno, studiate con minor dettaglio e precisione dei trend di per sé, sono state identificate con la riduzione nei livelli di pressione arteriosa, colesterolemia, consumo di sigarette e con un migliore controllo del diabete ed incrementi dei livelli di attività fisica non lavorativa (prevenzione primaria) e con i continui miglioramenti nella terapia degli eventi acuti ed in parte con la prevenzione secondaria. Vi sono inoltre aspetti educativi e culturali che possono contribuire a migliorare l'attenzione per la prevenzione e lo stile di vita. Vi è un ampio dibattito sui meriti relativi di queste componenti, ma è probabile che almeno 50% per la prevenzione primaria ed il rimanente per gli altri aspetti siano una spiegazione relativamente ragionevole, anche se i possibili meriti della prevenzione primaria sono stati indagati in dettaglio in un numero limitato di analisi (22).

Molte delle analisi riportate hanno insistito sul ruolo dell'evoluzione socio-econo-

mica quale motore delle riduzioni di incidenza-mortalità delle malattie cardiovascolari. Questo concetto, tuttavia, va considerato con molta cautela perché la "ricchezza" non è necessariamente causa di salute. Fino ad oltre metà del secolo scorso, l'infarto miocardico era considerato la malattia dei "ricchi" o dei "dirigenti" in genere, ma questo era dovuto alla disponibilità economica per l'acquisto di generi alimentari ad elevata densità calorica e delle sigarette e comunque tale che portasse a trascurare l'attività fisica che invece, in forma lavorativa, era più comune nelle classi più povere. I vantaggi delle classi e dei paesi più ricchi sono in seguito evoluti verso scelte mirate e migliorative nello stile di vita e per un accesso facilitato ai servizi sanitari. In definitiva, quello che conta è forse più l'educazione, foriera naturale della consapevolezza basata sulla conoscenza, con una meditata conversione a stili di vita più sani e/o frugali di quanto non sia in grado di produrre la ricchezza di per sé, se non addirittura il contrario.

Bibliografia

1. Menotti A, Puddu PE, Lanti M, Kromhout D, Tolonen H, Parapid B, et al. Epidemiology of typical coronary heart disease versus heart disease of uncertain etiology (atypical) fatalities and their relationships with classic coronary risk factors. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 3963-3967.
2. Stamler J. The marked decline in coronary heart disease mortality rates in the United States, 1968-1981; summary of findings and possible explanations. *Cardiology.* 1985; 72: 11-22.
3. Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med.* 2004; 15: 219-227.
4. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke.* 2011; 42: 2351-2355).
5. World Health Statistics, WHO, Geneva. 1982; 35-1.
6. Boersma H, Doornbos G, Bloemberg BPM, Wood DA, Kromhout D, Simoons ML, Eds. Car-

- diovascular Diseases in Europe: European registries of cardiovascular diseases and patient management. European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, France. 1999; 1-60.
7. Helis E, Augustincic L, Steiner S, Chen L, Turton P, Fodor JG. Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the 'old' and 'new' European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011; 18: 347-359.
 8. Vollset SE. Does the southern European cardiovascular mortality advantage extend to total mortality? 50-year trends in death risks between 40 and 70 years of age in Western European men and women. *Scand J Public Health.* 2010; 38: 127-134.
 9. Ali MK, Jaacks LM, Kowalski AJ, Siegel KR, Ezzati M. Noncommunicable diseases: three decades of global data show a mixture of increases and decreases in mortality rates. *Health Aff.* 2015; 34: 1444-1455.
 10. Ezzati M, Obermeyer Z, Tzoulaki I, Mayosi BM, Elliott P, Leon DA. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12: 508-530.
 11. Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, Goff DC Jr and ARIC Investigators. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2009; 119: 503-514.
 12. Davis DL, Dinse GE, Hoel DG. Decreasing cardiovascular disease and increasing cancer among whites in the United States from 1973 through 1987: good news and bad news. *JAMA.* 1994; 271: 431-437.
 13. Puddu PE, Piras P, Menotti A. Lifetime competing risks between coronary heart disease mortality and other causes of death during 50 years of follow-up. *Int J Cardiol.* 2017; 228: 359-363.
 14. Menotti A. La prevenzione della cardiopatia coronarica. Pensiero Scientifico Editore, Roma. 1976: 1-238.
 15. Menotti A, Giampaoli S. Recent trends in cardiovascular disease and risk factors in the Seven Countries: Italy. In: *Lessons for Science from the Seven Countries Study.* H Toshima et al. Eds. Springer-Verlag, Tokyo. 1994: 113-125.
 16. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000 strategies. *Am J Public Health.* 2010; 100: 684-692.
 17. Tunstall-Pedoe H, Editor. MONICA: Monograph and multimedia sourcebook. World Health Organization, Geneva. 2003: 1-244.
 18. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E. The North Karelia Project: 20-year results and experiences. The National Public Health Institute KTL, Finland in collaboration with the WHO Regional office for Europe and The North Karelia Project Research Foundation, Helsinki. 1995: 1-363.
 19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37: 2315-2381.
 20. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, Borodulin K, Männistö S, Jula A, Salomaa V, Harald, Pekka Puska P, Vartiainen E. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *Br Med J.* 2016; 352: i721.
 21. Menotti A, Puddu PE, Kromhout D, Kafatos A, Tolonen H. Coronary heart disease mortality trends during 50 years as explained by risk factor changes: The European cohorts of the Seven Countries Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27: 988-998.
 22. Tuppo EE, Trivedi MP, Kostis JB, Daevmer J, Cabrera J, Kostis WJ, for the Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 39) Study Group. The role of public health versus invasive coronary interventions in the decline of coronary heart disease mortality. *Ann Epidemiol.* 2021; 55: 91-97.

ASPETTI MORFOLOGICI

ASPETTI ANATOMO-PATOLOGICI, CELLULARI E ULTRAISTRUTTURALI DELL'ATEROSCLEROSI

EUGENIO GAUDIO, GUIDO CARPINO

Introduzione

L'aterosclerosi è un processo patologico infiammatorio cronico caratterizzato dalla formazione di alterazioni della parete dei vasi arteriosi (1). Le lesioni aterosclerotiche si sviluppano seguendo fasi progressive che, nel corso degli anni, sono state definite in dettaglio nelle loro caratteristiche morfologiche (2). La conoscenza della morfologia delle lesioni è essenziale per lo studio della patogenesi della malattia, per l'individuazione delle lesioni clinicamente rilevanti e per la stratificazione del rischio clinico.

Cenni storici

L'ispessimento delle pareti arteriose dovuto alla deposizione di sostanze sul versante interno delle arterie fu descritto inizialmente da *Karl von Rokitansky* (1804-1878) che lo individuò quale responsabile della formazione di obliterazioni spontanee del lume delle arterie (3). *Rudolf Virchow* (1821-1902) intuì per primo che l'infiammazione fosse un elemento fondamentale del processo patologico ed introdusse il termine di "*endoarterite cronica deformante o nodosa*". Il patologo tedesco individuò anche la posizione sub-endoteliiale dell'ispessimento intimale dimostrand

do come esso non potesse essere conseguenza di una deposizione di sostanze circolanti a contatto con la superficie interna dei vasi (3).

Il termine *aterosclerosi* fu introdotto da *Felix Marchand* (1846-1928) nel 1904, mentre la prima classificazione delle lesioni aterosclerotiche fu opera di *Ludwig Aschoff* (1866-1942). Egli individuò uno spettro progressivo di lesioni vascolari distinguendo due componenti principali (lipidica e fibrotica); pertanto, designò con il termine "*aterosi*" (o "*ateromatosi*") le lesioni caratterizzate dalla sola componente lipidica, riservando il termine di "*aterosclerosi*" alle lesioni in cui la componente fibrotica si sovrappone alla presenza di depositi lipidici (3).

Nel 1958, l'*Organizzazione Mondiale della Sanità* (OMS) propose una classificazione basata sulla sequenza: stria lipidica - ateroma - placca fibrosa - placca complicata. L'OMS introdusse così il concetto di "*placca complicata*" per indicare le lesioni aterosclerotiche morfologicamente caratterizzate dalla presenza di emorragie, fissurazioni, ematomi o trombi (3).

La classificazione dell'American Heart Association

Nel 1994, l'American Heart Association (AHA) propose una classificazione delle

lesioni aterosclerotiche, che prevede 8 categorie di lesioni morfologicamente distinte, basandosi sull'evoluzione fisiopatologica del processo morboso (4, 5).

Le lesioni Tipo I, o *intimal thickening* (*ispessimento intimale*), sono lesioni microscopiche in cui macrofagi contenenti vescicole lipidiche si accumulano in sede sub-endoteliale (5). Le lesioni Tipo II, o *fatty streak* (*strie lipidiche*), equivalgono

alle lesioni già descritte da Aschoff. Le lesioni Tipo III, o *intermediate lesion* (*pre-ateromi*), sono caratterizzate dalla presenza di lipidi extracellulari nell'intima delle arterie (5).

Nelle lesioni Tipo IV, o *advanced atheroma* (*ateromi*), i lipidi extracellulari si accumulano nella formazione del cosiddetto "core lipidico", causando un aumento dello spessore della parete del vaso (4). Le lesioni Tipo V, o *fibroatheroma* (*fibroateromi*), sono caratterizzate dallo sviluppo di un *involucro fibroso* neoformato (*fibrous cap*) che avvolge il core lipidico, generalmente responsabile della riduzione del lume arterioso. Le lesioni Tipo VI-VII-VIII, o *complicated plaque* (*lesioni complicate*), sono placche a cui si associano fenomeni di fissurazione, ulcerazione, emorragie con formazione di trombi (Tipo VI), calcificazioni (Tipo VII) o fibrosi del core lipidico (Tipo VIII) (4).

Innovatività e limiti della classificazione AHA

La classificazione AHA ha permesso di uniformare terminologie disparate e poco puntuali; le lesioni possono così essere raggruppate in *lesioni precoci* (Type I e II), *intermedie* (Type III) e *avanzate* (Type IV, V, VI, VII e VIII), quest'ultime clinicamente rilevanti; la classificazione riflette la progressione nel tempo delle lesioni vascolari mettendo in luce l'evoluzione e la fisiopatologia della malattia.

Il limite maggiore della classificazione AHA risiede nella mancanza di descrittori morfologici che individuino le lesioni potenzialmente causa di eventi cardiovascolari clinicamente rilevanti: il concetto di *placca vulnerabile* (*vulnerable plaque*) come lesione predisposta alla rottura non coincide con nessuna delle categorie descritte. Inoltre, la classificazione AHA non considera alcuni importanti aspetti alla base del-

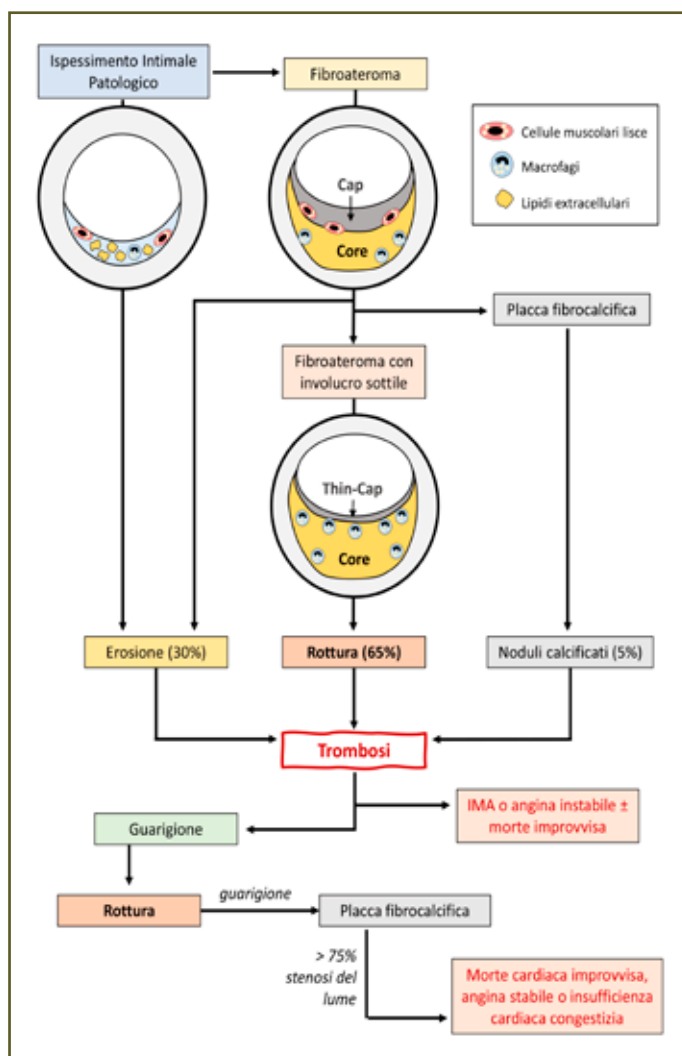


Figura 1 - Lo schema riassume la classificazione delle lesioni aterosclerotiche progressive nelle arterie coronarie.

IMA: infarto miocardico acuto. Figura adattata da referenza #1.

la formazione dei trombi luminali, quali rotture, guarigioni ed erosioni.

Moderna classificazione delle lesioni aterosclerotiche

Lo schema delle lesioni aterosclerotiche sviluppato da Virmani R, et al. a partire dal 2000 ha il merito di superare i limiti della classificazione AHA e di incorporare le più recenti conoscenze ottenute da studi patogenetici e clinici (*Figura 1 e Tabella 1*) (6). Le lesioni AHA Type I-IV sono sostituite da termini descrittivi: *adaptive intimal thickening* (Type I), *intimal xanthoma* (Type II), *pathological intimal thickening* (Type III), *fibroatheroma* (Type IV) (6). Le lesioni AHA Type V-VIII sono escluse dalla classificazione poiché non ritenute capaci

di descrivere al meglio i tre principali fenomeni che portano alla formazione di trombi. Infine, la classificazione introduce:

- 1) la categoria "*thin-cap fibroatheroma*" per individuare le lesioni più propense alle rotture e clinicamente indicate come *placche vulnerabili*;
- 2) il concetto di progressione ed accrescimento della placca a seguito di ripetute rotture e guarigioni (*healed plaque rupture*) (7-9).

Lesioni intimali non progressive

Adaptive Intimal Thickening

- *Ispessimento Intimale Adattivo*

È una tipica alterazione riscontrabile in tutte le arterie che per motivi anatomici ed emodinamici sono predisposte a sviluppa-

Tabella 1 - Lesioni aterosclerotiche: classificazione e breve descrizione morfologica.

	Tipo di lesione	AHA	Descrizione morfologica
Lesioni intimali non progressive	<i>Ispessimento intimale adattivo</i>	I	Ispessimento fisiologico dell'intima con accumulo di cellule muscolari lisce in assenza di lipidi.
	<i>Xantoma intimale</i>	II	Accumulo intimale di cellule schiumose in assenza di un pool di lipidi extracellulari.
Lesioni aterosclerotiche progressive	<i>Ispessimento patologico dell'intima</i>	III	Comparsa di focali accumuli lipidici extracellulari senza formazione di un core. La lesione è ricca di cellule muscolari lisce e di matrice extracellulare.
	<i>Fibroateroma</i>	IV V	Formazione di un core necrotico per confluenza del pool lipidico ed apoptosi cellulare. Formazione di un involucro fibroso ricco di collagene. Presenza di numerose cellule muscolari lisce e macrofagi.
	<i>Fibroateroma con involucro sottile</i>	N/A	Involucro fibroso sottile*, ricco di macrofagi ed assenza di cellule muscolari lisce. Core necrotico ampio. Placca vulnerabile.
Lesioni con trombi	<i>Rotture</i>	VI	Rottura dell'involucro fibroso sottile. Trombo luminale in continuità con core necrotico esposto.
	<i>Erosioni</i>		Trombo luminale su placca con erosione dell'endotelio superficiale. Non comunicazione del trombo con il core. Insorge anche su lesioni del tipo ispessimento intimale patologico e fibroateroma.
	<i>Noduli calcificati</i>		Evoluzione di un nodulo calcificato in una placca fibrocalcifica.
Lesioni con rotture ed esiti di guarigioni		N/A	Presentano morfologia variabile. Contengono numerose cellule muscolari lisce in una matrice ricca di proteoglicani e collagene di tipo III. Possono contenere calcificazioni diffuse, avere un involucro fibroso discontinuo ed avere un core di piccole dimensioni.

AHA: American Heart Association; N/A: non applicabile *Spessore involucro: <65 µm (placche nelle coronarie) e <165 µm (placche nelle carotidi).

re lesioni aterosclerotiche (arterie coronarie, carotidi, iliache, aorta). Tale lesione è considerata una risposta fisiologica al flusso sanguigno piuttosto che una vera e propria fase del processo aterosclerotico. L'ispessimento intimale adattivo è già presente nelle arterie dei lattanti e può accrescersi con l'avanzare dell'età. Morfologicamente, è caratterizzato dalla presenza di macrofagi contenenti vescicole lipidiche (*cellule schiumose* o *foam cells*) isolati o in piccoli gruppi nella tonaca intima (7-9).

Intimal Xantoma - Xantoma Intimale (o stria lipidica)

È una lesione caratterizzata dalla presenza in sede intimale di gruppi di macrofagi schiumosi a cui si associano, in minor misura, cellule muscolari lisce ripiene di lipidi (*cellule schiumose*).

È presente nei bambini in corrispondenza dell'arco aortico e nella aorta discendente; generalmente, nelle arterie coronarie, gli xantomati intimali si presentano a partire dai 15 anni di età.

È stato dimostrato che questo tipo di lesioni possa regredire (7-9).

Lesioni aterosclerotiche progressive

Patological Intimal Thickening

- Ispessimento Intimale Patologico

È la più precoce lesione aterosclerotica con tendenza alla progressione, caratterizzata da:

- 1) accumulo nell'intima di residui cellulari provenienti dall'apoptosi di cellule muscolari lisce schiumose;
- 2) modificazione della matrice extracellulare con deposizione di proteoglicani (biglicano, decorina e versicano) e collagene di tipo III;
- 3) presenza di lipidi extracellulari (lipidi neutri e colesterolo libero) non confluenti (7-9).

La più accreditata origine dei depositi

lipidici extra-cellulari è rappresentata dalle membrane cellulari delle cellule muscolari lisce in apoptosi; la presenza di macrofagi indica uno stadio più avanzato del processo patologico ed è più frequentemente riscontrata nelle lesioni localizzate in vicinanza dei punti di biforcazione delle arterie interessate (1).

Fibroatheroma - Fibroateroma

Rappresenta una fase progressiva dell'aterosclerosi ed è caratterizzato dalla formazione di un *core necrotico* acellulare a seguito dell'apoptosi di cellule schiumose infiltratesi nel pool lipidico extra-cellulare. Il fibroateroma è anche caratterizzato da un involucro (*cap*) fibroso che racchiude il core necrotico e funziona da contenimento del materiale necrotico ed emorragico del core rispetto al lume del vaso. L'involucro fibroso può essere formato da collagene di tipo I e/o di tipo III e può essere soggetto ad assottigliamento e rottura (7-9).

Thin-Cap Fibroatheroma (TCFA)

- Fibroateroma con involucro sottile

È il corrispettivo morfologico del termine clinico di *placca vulnerabile*. Per *placca vulnerabile* si intende una lesione aterosclerotica predisposta alla rottura che implica l'insorgenza di eventi clinicamente rilevanti (7-9). Morfologicamente, il fibroateroma con involucro sottile è caratterizzato da:

- 1) un grande core necrotico (23% dell'area della placca);
- 2) un involucro fibroso *intatto* e *sottile* (55-84 μm) costituito prevalentemente da collagene di tipo I; uno *spessore* dell'involucro fibroso $<65 \mu\text{m}$ è considerato un indicatore di *vulnerabilità della placca*;
- 3) numerosi macrofagi (>26 per campo microscopico ad alto ingrandimento);
- 4) assenza o scarsità di cellule muscolari lisce.

Infiammazione, proteolisi, emorragia e necrosi all'interno dell'intima sembrano essere alla base del processo di formazione di tali lesioni. Clinicamente, la presenza di un fibroateroma con involucro sottile è correlata ad alti livelli di colesterolo totale (TC), un alto rapporto TC/HDL, diabete, ipertensione, fumo di sigaretta, età >50 anni nelle donne, elevati livelli di proteina C-reattiva (1).

Morfologia delle placche con trombi

La trombosi della placca aterosclerotica nel circolo coronarico è una causa maggiore di morte cardiaca improvvisa e di sindromi coronariche acute. Studi autoptici hanno evidenziato che la trombosi coronarica è associata a tre peculiari caratteristiche morfologiche delle lesioni aterosclerotiche: *rottture*, *erosioni* e *noduli calcificati* (7-9).

La *rottura di una placca aterosclerotica* implica la discontinuità (lesione) dell'involucro fibroso con esposizione del core necrotico. Le rottture dell'involucro fibroso sono le lesioni più frequentemente associate a trombi nei soggetti deceduti per morte cardiaca improvvisa (65% dei casi). Il trombo si sviluppa per il contatto del sangue circolante con il core necrotico, altamente trombogenico, e può o meno determinare ostruzione significativa del lume del vaso colpito. Le rottture di una placca aterosclerotica si presentano principalmente in quelle lesioni caratterizzate da un involucro fibroso sottile (<65 µm) costituito da collagene di tipo I e da un numero elevato di macrofagi e rare cellule muscolari lisce (thin-cap fibroatheroma). In corrispondenza del sito di rottura, il trombo è prevalentemente costituito da piastrine (*trombo bianco*). Con il tempo, i trombi possono spostarsi a monte o a valle del sito di rottura e si organizzano arricchendosi di strati di fibrina e globuli rossi (*trombi rossi*) (7-9).

Le *erosioni* sono contraddistinte dall'assenza di un sito di rottura della placca ladove un trombo luminale è in diretto contatto con una superficie dell'intima *priva di epitelio* e costituita da cellule muscolari lisce e proteoglicani (7-9). Nei soggetti deceduti per morte cardiaca improvvisa, le erosioni associate a trombi si riscontrano meno frequentemente (30% dei casi) delle rottture dell'involucro fibroso. Morfologicamente, le placche con erosione hanno una tonaca media intatta e presentano meno infiammazione rispetto alle lesioni con rottture dell'involucro fibroso. Molto differente è anche la composizione biochimica e cellulare dell'intima nelle placche con erosione; l'intima contiene una matrice ricca di proteoglicani, acido ialuronico e versicano, e l'involucro fibroso è perlopiù costituito da collagene di tipo III; numerose sono, inoltre, le cellule muscolari lisce presenti, meno frequenti le calcificazioni (40%). Infine, a differenza delle lesioni con rottture dell'involucro fibroso, i trombi luminali sono più frequentemente in uno stadio di organizzazione avanzato (trombi rossi); la (micro-)embolizzazione distale è frequente (71%). Le erosioni si presentano più frequentemente in giovani donne e nei fumatori; le placche con erosioni non sono correlate con un *profilo dislipidemico*.

I *noduli calcificati* rappresentano la causa meno frequente di trombosi coronarica nei soggetti deceduti per morte cardiaca improvvisa (5%) (7-9). I noduli calcificati sono più frequenti in individui anziani e colpiscono più sovente l'arteria coronaria destra nel suo tratto intermedio e l'arteria discendente anteriore. I noduli calcificati non devono essere confusi con la calcificazione nodulare, quest'ultima non implica la formazione di trombi luminali seppure possa causare alterazione della tonaca media dell'arteria coinvolta.

Aspetti morfologici alla base della progressione delle lesioni aterosclerotiche

Numerose evidenze suggeriscono come la morte cardiaca improvvisa dovuta a trombosi coronarica sia il culmine di una serie di eventi multipli silenti. Nelle *sindromi coronariche acute* - angina instabile, infarto del miocardio, o morte cardiaca improvvisa - la lesione scatenante è generalmente associata ad una riduzione del lume arterioso >75% con la frequente presenza di un trombo luminale ed ulteriori aspetti di emorragie intra-placca e fissurazioni (7-9).

I pazienti con *angina stabile* generalmente presentano lesioni con restringimento severo del lume arterioso in uno o più vasi coronarici per la presenza di placche fibrocalcifiche e con esiti di guarigione da rotture (*healed plaque rupture*) (9).

La progressione delle lesioni aterosclerotiche può implicare l'insorgenza di ripetuti episodi di rottura con trombi luminali *silenti* e successiva guarigione (*Healed Plaque Rupture: HPR*). La presenza di questi eventi ripetuti è associata ai fibroateromi con involucri sottili (4).

In tali casi, il trombo luminale è in genere piccolo e non occlusivo (silente); la placca si organizza con un tessuto di granulazione grazie all'attivazione delle cellule muscolari lisce. La guarigione procede con un'iniziale deposizione di proteoglicani e collagene di tipo III; quest'ultimo viene progressivamente sostituito da collagene di tipo I. Episodi di rotture-guarigioni ripetuti determinano la crescita dimensionale della placca (7-9).

Le fissurazioni e le emorragie intra-placca sono fenomeni frequenti che determinano espansione del core necrotico. Esse rappresentano - insieme ai trombi luminali - una delle cause di aumento improvviso delle dimensioni della placca responsabili di sindrome coronarica acuta (7-9).

Le *fissurazioni* non coincidono con le

rotture; infatti, le fissurazioni sono discontinuità a carico di regioni periferiche di una placca eccentrica caratterizzata da un core necrotico di piccole dimensioni. Esse determinano l'ingresso di sangue nella lesione con eventuale formazione di un trombo rosso all'interno dell'intima (7-9).

Le *emorragie intra-placca* sono molto più frequenti delle fissurazioni e derivano dai vasa vasorum che dall'avventizia si estendono nella tonaca intima (*neoangiogenesi*) e sono associate a core necrotico in fase avanzata (7-9).

Le *calcificazioni* nelle lesioni aterosclerotiche possono presentarsi con morfologia polimorfa ed estensione variabile. Calcificazioni diffuse sono tipiche delle placche con ripetuti episodi di rotture-guarigioni. Le calcificazioni sono più frequentemente riscontrabili in soggetti anziani e di sesso maschile (7-9).

Aterosclerosi negli impianti di vena safena e neoaterosclerosi negli stent

Gli impianti di vena safena per bypass coronarico sono molto suscettibili allo sviluppo di lesioni aterosclerotiche caratterizzate da una progressione estremamente rapida. Entro il primo anno dall'impianto, tutte le vene mostrano un ispessimento intimale come risposta adattiva ad un flusso ad alta pressione. Dopo un anno circa dall'impianto, compaiono cellule schiumose che precedono la formazione di un core necrotico, che si osserva solitamente dopo 2-5 anni. Episodi di rottura si manifestano tra i 5 ed i 10 anni dall'impianto chirurgico (1).

L'aterosclerosi "*in stent*" o "*neoaterosclerosi*" è caratterizzata da macrofagi schiumosi carichi di lipidi con l'eventuale formazione di un core necrotico e calcificazioni all'interno della tonaca intima in fase di rigenerazione (1). La neoaterosclerosi è caratterizzata da emorragie intra-placca ed assottigliamento dell'involucro fibroso

con possibile formazione di una lesione del tipo *thin-cap fibroatheroma*. Le calcificazioni sono riscontrabili mentre l'erosione è un fenomeno raro (1).

In sintesi, l'aterosclerosi in vene safena impiantate e la neoaterosclerosi negli stent si differenzia dalle lesioni che colpiscono le arterie native per i seguenti aspetti:

- *rapida progressione*: da qualche mese a pochi anni;
- *non* evolvono attraverso lesioni del tipo *ispessimento intimale patologico*;
- il *core necrotico* è situato in posizione più superficiale nell'intima;
- si presentano *con core in stadio avanzato* (emorragie e calcificazioni);
- rare erosioni.

Aterosclerosi carotidea

Le placche aterosclerotiche nel territorio carotideo rappresentano la causa principale di accidenti cerebrovascolari (10). Le placche che insorgono a carico delle arterie carotidi condividono molti aspetti morfologici con le lesioni del circolo coronarico; purtuttavia, la rilevanza clinica di alcuni elementi morfologici che contraddistinguono le placche carotidee ne giustifica una trattazione accurata (*Tabella 2*) (10).

Le placche carotidee risultano sede di fenomeni infiammatori in grado di determinare l'assottigliamento progressivo del-

l'involucro fibroso, la rottura dell'involucro con formazione di trombi luminali e di emorragie intra-placca (10). Clinicamente, questi aspetti sono associati a placche sintomatiche. Pertanto, il concetto del *fibroatheroma con involucro sottile (placca vulnerabile)* può essere applicato anche alle lesioni carotidee. Nel territorio carotideo, il *thin-cap fibroatheroma* è definito da un involucro con spessore <165 µm e dalla presenza di >25 macrofagi per campo microscopico ad alto ingrandimento (10). Tuttavia, nel territorio carotideo, il fibroateroma con involucro sottile non sempre si associa a stenosi significativa del lume del vaso; infatti, solo il 40% di tali lesioni si presenta in arterie con una stenosi >75%. Inoltre, seppure la trombosi acuta delle lesioni carotidee si associ più frequentemente alla rottura dell'involucro fibroso, essa non risulta correlata con il quadro clinico (10).

Tali osservazioni implicano che, nel distretto carotideo, il significato clinico del fibroateroma con involucro sottile sia di più difficile inquadramento (10). Infatti, il meccanismo fisiopatologico alla base degli accidenti cerebrovascolari si basa su un processo patologico a carico di vasi arteriosi di grande diametro e su fenomeni di embolizzazione distale, differendo significativamente dalla sequenza trombosi - infarto miocardico del distretto coronarico (10).

Un aspetto peculiare delle placche caro-

Tabella 2 - Lesioni aterosclerotiche: peculiarità del distretto carotideo.

	Aterosclerosi Coronarica	Aterosclerosi Carotidea
Fibroateroma con involucro sottile	Spessore involucro: <65 µm	Spessore involucro: <165 µm
	Macrofagi >26 per HPF	Macrofagi >25 per HPF
	Stenosi significativa: 70%	Stenosi significativa: 40%
Lesioni con trombi	Rotture: correlate con sintomi	Rotture: non correlate con sintomi
	Ulcerazioni: rare	Ulcerazioni: frequenti
	Erosioni: 30%	Erosioni: rare
	Noduli calcificati: 5%	Noduli calcificati: frequenti ma raramente con trombi (6-7%)

HPF: High Powered Field: campo microscopico ad alto ingrandimento.

tidee, raramente riscontrabile nelle lesioni coronariche, è la presenza di *ulcerazioni*, morfologicamente definite da una profonda escavazione del core necrotico con un involucro fibroso discontinuo (10). Le ulcerazioni sono dovute all'alta velocità del flusso sanguigno tipica del distretto carotideo ed in grado di "embolizzare" un trombo luminale (10).

I trombi insorgono raramente su placche con aspetti di erosione dell'involucro fibroso e dell'endotelio (10); i noduli calcificati, seppur più frequenti rispetto al territorio coronarico, raramente causano la formazione di trombi (6-7%) nelle placche carotidee (*Tabella 2*).

Gli episodi ripetuti di rottura con guarigione e di calcificazione sono frequenti e rappresentano fenomeni chiave per la stenosi progressiva del lume carotideo (10). Similmente, le emorragie intra-placca sono associate ad una rapida progressione delle lesioni e alla conseguente stenosi del lume arterioso (10).

Da un punto di vista clinico, la morfologia delle lesioni carotidee è più difficile da inquadrare rispetto al territorio coronarico (10). Generalmente, l'intervento chirurgico di endoarteriectomia si differisce di alcune settimane dall'acuzie dell'incidente cerebrovascolare; pertanto, i fenomeni di guarigione delle lesioni determinano modificazioni tali da rendere difficile l'individuazione di aspetti morfologici peculiari per l'esatta descrizione delle lesioni clinicamente rilevanti (10).

Inoltre, la presentazione clinica nel distretto carotideo non necessariamente riflette la morfologia della lesione aterosclerotica, poiché sia lesioni vulnerabili sia lesioni stabili possono indifferentemente osservarsi in pazienti sintomatici ed asintomatici (10).

Da un punto di vista emodinamico, le arterie carotidi hanno dimensioni maggio-

ri e un flusso sanguigno più rapido rispetto alle arterie coronarie: ciò determina un maggior contributo dei fenomeni embolici nella patogenesi e nella clinica degli incidenti cerebrovascolari e la possibilità che piccoli trombi su lesioni carotidee possano non determinare sintomi clinici (10).

Infine, un'importante implicazione risiede nel fatto che la stratificazione dei pazienti basata sulla percentuale di stenosi possa non fornire sufficienti informazioni sul rischio di sviluppare una patologia ischemica cerebrale (10). Pertanto, l'individuazione di aspetti morfologici peculiari per il riconoscimento di placche ad alto rischio rappresenta un aspetto chiave per il management clinico e chirurgico dei pazienti con aterosclerosi carotidea.

Le cellule nella placca

Le cellule endoteliali

L'endotelio viene fisiologicamente sottoposto alle forze generate dal flusso sanguigno (*shear stress*) (11). Nelle zone dove è presente un flusso laminare ridotto o laddove il flusso si presenti turbolento, le cellule endoteliali appaiono ultrastrutturalmente alterate (3, 11):

- 1) assumono una forma cuboidale;
- 2) mostrano un reticolo endoplasmatico rugoso molto sviluppato;
- 3) presentano numerosi corpi di Weibel-Palade (sede del fattore di von Willebrand).

Nell'aterosclerosi queste modificazioni sono presenti a partire dalle lesioni precoci e contribuiscono alla patogenesi, determinando:

- 1) aumento della permeabilità della parete;
- 2) partecipazione alla produzione della matrice extracellulare;
- 3) regolazione della reattività vascolare attraverso il rilascio di sostanze vasoattive (Endotelina-1, Ossido Nitrico);

- 4) aumento dell'adesività endoteliale e partecipazione al processo infiammatorio attraverso l'espressione di numerose molecole di adesione (3, 11).

Le cellule muscolari lisce

Nelle arterie, le cellule muscolari lisce sono situate nella tonaca media e partecipano in vario modo alla progressione delle lesioni aterosclerotiche (12).

Lesioni non progressive: le cellule muscolari lisce mostrano un cambiamento fenotipico da cellule contrattili a cellule con aspetto secretivo (12). Ultrastrutturalmente, si osserva la riduzione dei miofilamenti e l'aumento delle cisterne del reticolo endoplasmatico rugoso e dell'apparato di Golgi. Lo *switch* fenotipico implica la secrezione di proteoglicani ed altri componenti della matrice extracellulare responsabili dell'ispessimento intimale. Il fenotipo secretivo è contraddistinto da una ridotta capacità di metabolizzare i lipidi che determina l'ulteriore trasformazione delle cellule muscolari lisce in cellule schiumose (12).

Lesioni progressive: le cellule muscolari lisce schiumose entrano in contatto con il pool di lipidi extra-cellulari e la fagocitosi di LDL ossidate ne induce l'apoptosi (12). La presenza di cristalli di colesterolo e di microcalcificazioni nell'*ispessimento intimale patologico* sembra riconducibile all'apoptosi di tali cellule. Nel *fibroateroma*, le cellule muscolari lisce depositano fibre collagene per la formazione dell'involucro fibroso. Inoltre, possono produrre una serie di citochine che stimolano il reclutamento dei macrofagi nella placca e l'infiammazione. Infine, l'assottigliamento progressivo dell'involucro fibroso è associato alla scomparsa delle cellule muscolari lisce (12).

I macrofagi

I macrofagi sono state le prime cellule infiammatorie ad essere associate all'atero-

sclerosi e hanno un ruolo importante in tutte le fasi di progressione delle lesioni (11). Diverse modalità di attivazione dei macrofagi sono descritte nei processi infiammatori: nella patogenesi dell'aterosclerosi, i macrofagi M1 promuovono la formazione di un core lipidico di grandi dimensioni e l'assottigliamento dell'involucro fibroso, mentre i macrofagi M2 promuovono il rimodellamento della matrice extracellulare ed il reclutamento dei fibroblasti. Alcuni studi in modelli animali hanno suggerito un ruolo di queste cellule nei fenomeni di regressione delle lesioni vascolari (1).

Piastrine

Le piastrine sono reclutate nella sede della lesione dall'aumento della secrezione del fattore di Von Willebrand da parte delle cellule endoteliali in risposta, in genere, a stimoli infiammatori e possono influenzare la progressione della placca aterosclerotica mediante il reclutamento di cellule infiammatorie (monociti e linfociti) all'interno della lesione vascolare. Inoltre, le piastrine attivate sono in grado di rilasciare metalloproteasi della matrice, di sintetizzare diverse chemochine quali l'interleuchina 1 β ed il Platelet Factor 4 e di stimolare la produzione di radicali liberi (3, 9, 12).

Conclusioni e prospettive

Lo studio della morfologia delle lesioni vascolari ha importanti implicazioni nella patogenesi e nella clinica dell'aterosclerosi. Da un punto di vista patogenetico, la conoscenza dei meccanismi che determinano il progressivo assottigliamento dell'involucro fibroso e la sua successiva rottura è ancora incompleta; similmente, ancora poco chiare sono le cause che determinano la trombosi nelle placche con erosioni.

Da un punto di vista clinico, lo studio morfologico della placca e le misurazioni

delle sue dimensioni potrebbero migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare e cerebrovascolare permettendo tempestive scelte preventive e terapeutiche nei soggetti ad alto rischio. A tale riguardo, il continuo sviluppo delle metodiche di indagine non invasive per lo studio della morfologia della placca aterosclerotica risulta fondamentale per poter sviluppare strategie clinico-terapeutiche sempre più *personalizzate*.

Bibliografia

1. Yahagi K, et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13: 79-98.
2. Falk E, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013; 34: 719-728.
3. Gaudio E, et al. Morphological aspects of atherosclerosis lesion: past and present. *Clin Ter.* 2006; 157: 135-142.
4. Stary HC, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995; 92: 1355-1374.
5. Stary HC, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994; 89: 2462-2478.
6. Virmani R, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1262-1275.
7. Virmani R, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: C13-8.
8. Burke AP, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1276-1282.
9. Naghavi M, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003; 108: 1664-1672.
10. Kolodgie FD, et al. High-risk carotid plaque: lessons learned from histopathology. *Semin Vasc Surg.* 2017; 30: 31-43.
11. Back M, et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16: 389-406.
12. Basatemur GL, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16: 727-744.

INVECCHIAMENTO

INVECCHIAMENTO LONGEVITÀ E ATEROSCLEROSI

MARCO BERTOLOTTI, STEFANIA MAGGI**Introduzione e aspetti demografici**

L'invecchiamento di una popolazione è un processo legato al cambiamento nel tempo delle dimensioni relative delle coorti di individui più giovani e più anziani, che si traduce nell'aumento della percentuale di persone anziane sul totale. Nel mondo, la percentuale di persone ultrasessantacinquenni sul totale della popolazione rappresenta il 9,3% nel 2020, e dovrebbe superare il 16% nel 2050 (1); in Italia, le corrispondenti percentuali sono pari al 23% nel 2020 e al 36% nel 2050. È chiaro che l'invecchiamento della popolazione, in Italia come in altri paesi industrializzati, costituisce la forza demografica più impattante a livello socio-economico della prima metà del XXI secolo (2), avendo rilevanti ripercussioni sulla sostenibilità dei sistemi pensionistici e sulla composizione della popolazione in età lavorativa (3), sulla domanda di assistenza sanitaria e sociale (4).

Da un punto di vista demografico, l'invecchiamento della popolazione è funzione delle variazioni temporali di tre fattori: fecondità, mortalità e migratorietà. Il calo della fecondità si traduce nella contrazione della dimensione iniziale delle generazioni e nella riduzione del numero di donne in età fertile, che incide a sua volta sul potenziale sviluppo delle nuove generazioni. I

miglioramenti negli ambiti della cura e della prevenzione delle malattie, con conseguente riduzione della mortalità e variazione nella composizione delle cause di morte, hanno permesso uno spostamento della mortalità nelle età più avanzate, favorendo la longevità tra gli anziani. Infine, la migratorietà influenza l'invecchiamento di una popolazione in funzione della struttura per età di immigrati ed emigrati.

L'invecchiamento demografico della popolazione può essere visualizzato graficamente considerando le *piramidi delle età* (Figura 1).

Fecondità

Il tasso di fecondità descrive il numero medio di figli che ciascuna donna genera durante la sua intera vita feconda (ovvero tra i 15 e i 49 anni). La riduzione del tasso di fecondità, che secondo le stime delle Nazioni Unite è evidente a livello mondiale (si è dimezzato il numero medio di figli per donna, passando dai circa 5 figli negli anni '50 ai 2,5 negli anni 2015-2020 (1)), è netta anche in Italia, dove il tasso di fecondità totale si è ridotto da 2,3 figli per donna nel 1952 a 1,2 nel 1995 (valore più basso), per poi risalire fino a 1,3 nel 2019 (5), valore molto inferiore rispetto ai 2,1 figli per donna che garantirebbero il ricambio delle generazioni.

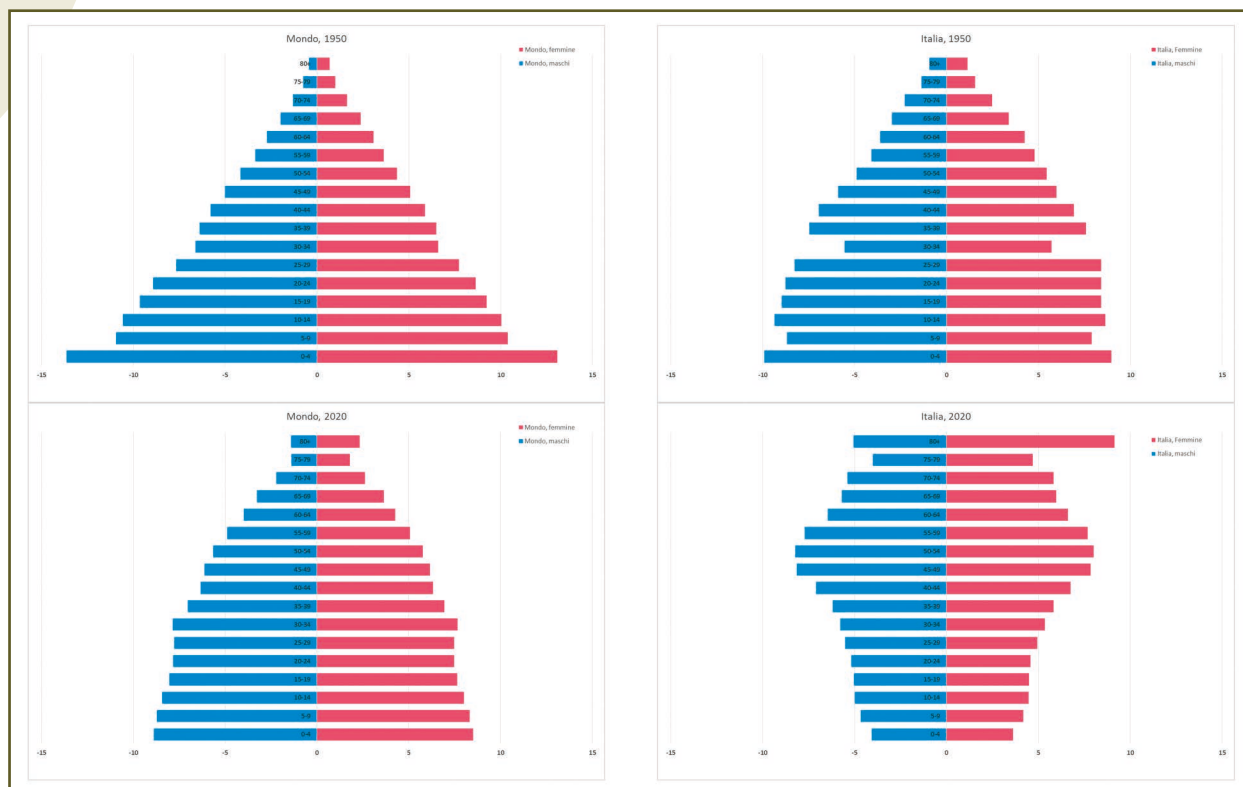


Figura 1 - Piramide delle età, mondo e Italia (anni 1950 e 2020).

Mortalità

A livello mondiale, tra il 2000 e il 2018 la speranza di vita alla nascita è aumentata da 65 a 70 anni per i maschi e da 70 a 75 anni per le femmine (*Figura 2*). In Italia, in particolare, la speranza di vita alla nascita è passata da 76 anni nel 2000 a 81 nel 2019 per i maschi, e da 82 a 85 anni per le femmine (5). Le proiezioni elaborate dall'ISTAT prevedono che la speranza di vita alla nascita aumenti ulteriormente, arrivando nel 2050 a 85 anni per i maschi e 89 per le femmine (scenario mediano).

Migratorietà

Le Nazioni Unite stimano che tra il 2000 e il 2015 ci sia stata una migrazione da paesi a basso o medio reddito verso paesi ad elevato reddito di Europa, Nord America e

Oceania di circa 2,8 milioni di persone/anno (1). La migratorietà influenza la struttura demografica delle popolazioni in funzione dell'età d'immigrati ed emigrati; nel breve periodo l'immigrazione può portare a un ringiovanimento della struttura per età, ma nel lungo periodo si traduce in un aumento della popolazione anziana, con vulnerabilità e comorbidità spesso maggiori che negli anziani dei paesi di accoglienza.

Longevità e speranza di vita

La speranza di vita alla nascita è un indicatore importante soprattutto nei paesi demograficamente "giovani"; di fronte al progressivo invecchiamento demografico della società, la speranza di vita perde d'importanza perché non tiene conto dell'incremento delle patologie croniche.

degenerative non letali soprattutto tra i più anziani, che però spesso conducono a una progressiva limitazione funzionale e alla perdita dell'autonomia. È importante quindi considerare indicatori che permettano di capire se l'allungamento della vita sia accompagnato anche da un incremento del tempo vissuto in condizione di buona salute o libera da disabilità. Le *Health Expectancies* sono una classe d'indicatori che esprimono l'aspettativa di vita in un determinato stato di salute (con patologia, disabilità, o in uno stato di salute autopercepito), combinando informazioni sulla mortalità ad altre sulla morbidità. Il modello generale di health transitions su cui si basano è stato definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1984 distinguendo alle varie età (6):

- la speranza di vita residua, che permette di calcolare la life expectancy;
- la speranza di vita in condizione libera da disabilità "disability-free life expectancy";
- la speranza di vita libera da patologie croniche "life expectancy without chronic disease".

Stime relative alla speranza di vita libera da disabilità per l'Europa, dimostrano che circa l'80% della vita di ciascun individuo viene vissuta in condizione libera da disabilità, con differenze notevoli tra i vari paesi; le donne hanno una condizione meno sfavorevole rispetto agli uomini, e possono aspettarsi di vivere, in media, 19 anni della loro vita con qualche tipo di disabilità, rispetto ai 15 anni degli uomini (7). Tuttavia, la comparabilità tra paesi e nel tempo di questi dati è limitata dal fatto che le informazioni sulla disabilità sono auto-riferite e possono essere influenzate da caratteristiche sociali e culturali.

In Italia, mentre l'aspettativa di vita ha continuato ad aumentare nell'ultimo secolo, dal 2004 al 2016, si è assistito ad una diminuzione di 2,5 anni vissuti in buona

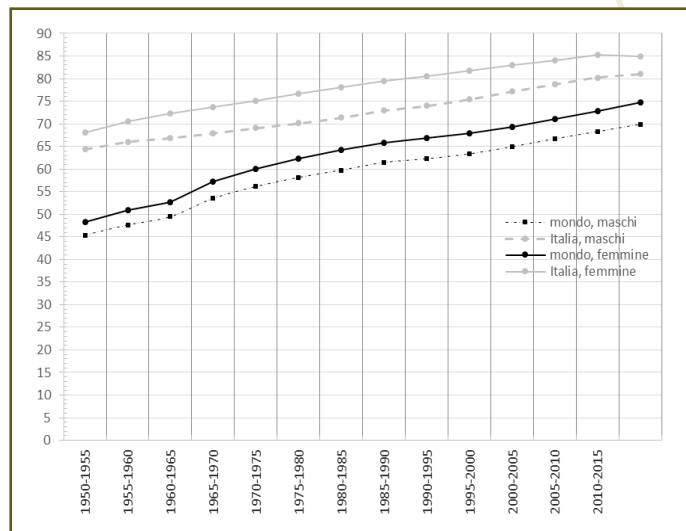


Figura 2 - Speranza di vita alla nascita, per genere (mondo; Italia).
Fonte: elaborazioni CNR su stime United Nations.

salute. L'andamento negativo dell'aspettativa di vita in buona salute è legato ad una molteplicità di variabili, molte delle quali dovute allo stile di vita e all'aumento dell'obesità e del diabete in tutte le fasce di età della nostra popolazione.

Alterazioni dell'omeostasi del colesterolo in corso di invecchiamento

Le modificazioni del metabolismo del colesterolo che si associano all'invecchiamento sono conosciute solo in parte, in considerazione della scarsità di dati sperimentali diretti, soprattutto nell'uomo (8).

Studi epidemiologici hanno evidenziato una tendenza verso un aumento dei livelli circolanti di colesterolo totale e colesterolo-LDL. Questo risulta particolarmente evidente dalla mezza età sino alla settima decade; nel grande anziano i livelli di colesterolemia tendono a raggiungere un plateau o addirittura a ridursi (9). Studi di analisi isotopica hanno evidenziato una riduzione del turnover delle LDL con l'invecchia-

mento, dato coerente con le modificazioni dei livelli circolanti.

In teoria, alterazioni in una, o più, delle vie metaboliche che controllano il bilancio di colesterolo nell'organismo potrebbero giocare un ruolo causale in questo senso.

Non sono disponibili evidenze dirette sugli effetti esercitati dall'invecchiamento sull'assorbimento intestinale di colesterolo nell'uomo e anche i dati nell'animale sono contrastanti. Evidenze indirette provengono dall'analisi dei livelli plasmatici di idrossisteroli, quali sitosterolo e campesterolo, come markers dell'efficienza dell'assorbimento intestinale. Questi dati suggeriscono che l'assorbimento di colesterolo sia inalterato o ridotto nell'invecchiamento (8).

Per quanto riguarda la sintesi, dall'analisi dei precursori circolanti (rapporto lato-sterolo/colesterolo) questa risulta ridotta o inalterata, in corso di invecchiamento; anche in questo caso le alterazioni metaboliche paiono meno pronunciate nelle fasce di età più avanzata (9). Appare pertanto improbabile che le alterazioni dell'assorbimento o della sintesi possano essere alla base dell'aumento osservato dei livelli di colesterolemia.

Anche gli studi condotti sulla sintesi di acidi biliari, principale via metabolica di degradazione del colesterolo, hanno fornito dati discrepanti, prevalentemente in rapporto ai diversi contesti clinico-sperimentali, mostrando in alcuni casi una riduzione legata all'invecchiamento e, in altri, l'assenza di effetti significativi (8).

Le alterazioni del metabolismo del colesterolo associate all'invecchiamento sono riassunte nella Figura (3). Con il limite della estrema scarsità di dati diretti, si potrebbe configurare, finalisticamente, uno scenario di ridotto fabbisogno di colesterolo tale da condizionare una riduzione dei processi di sintesi, di degradazione ad acidi biliari e, allo stesso modo, una ridotta cap-

tazione di LDL dal plasma. Questo potrebbe coinvolgere i delicati meccanismi di regolazione intracellulare della trascrizione di proteine ed enzimi chiave. Tali alterazioni, peraltro, non sembrano avere un impatto di rilievo sull'efficacia dei farmaci ipocolesterolemizzanti, come sarà accennato in seguito.

Invecchiamento e aterogenesi

L'aterosclerosi può essere considerata una malattia associata all'invecchiamento, nel senso che l'età avanzata rappresenta di per sé un fattore di rischio per il suo sviluppo e la sua progressione.

Le modificazioni nel metabolismo del colesterolo e nei livelli di colesterolemia precedentemente citate possono sicuramente essere implicate in questo fenomeno, così come la aumentata prevalenza del diabete mellito di tipo 2 e di ipertensione arteriosa, soprattutto sistolica. In altre parole, tutti i fattori di rischio cardiovascolare noti tendono ad avere un impatto particolarmente significativo nelle fasce di età avanzata.

L'invecchiamento di per sé porta a modificazioni della parete vascolare anche indipendentemente dalla insorgenza di aterosclerosi: l'aumento dello spessore miointimale e la perdita di elasticità conducono ad un aumento della rigidità vascolare, importante causa dell'ipertensione arteriosa sistolica frequentemente riscontrata nella popolazione anziana. Questo si associa ad una riduzione nel numero delle cellule muscolari lisce della parete vascolare, ad un aumento nei depositi di collagene e a una diminuzione del contenuto di elastina (10).

L'ipertensione a sua volta può fornire un ulteriore stimolo alla produzione di collagene e alla alterazione della funzionalità vascolare.

Inoltre, l'aterosclerosi si caratterizza per la presenza di fenomeni suggestivi di

un invecchiamento cellulare prematuro. Gli aspetti di “senescenza” a livello vascolare sono caratterizzati da riduzione della proliferazione cellulare, arresto della crescita, aumento dei processi di apoptosi e di danno a livello del DNA cellulare, modificazioni epigenetiche e accorciamento dei telomeri (10).

La ridotta proliferazione di cellule muscolari lisce si associa ad una ridotta risposta a mitogeni quali insulin growth factor 1 (IGF-1), i cui livelli circolanti, lo ricordiamo, si riducono con l'avanzare dell'età. Dati della letteratura recente sembrano sottolineare la presenza di una disfunzione a carico delle cellule progenitrici endoteliali, verosimili precursori delle cellule endoteliali e muscolari presenti a livello vascolare.

Nell'invecchiamento vascolare è stato inoltre descritto un aumento dei marcatori di apoptosi, sia a livello delle cellule vascolari che all'interno della placca aterosclerotica.

Un altro aspetto di crescente interesse è rappresentato dall'analisi dei telomeri, regioni terminali di cromosomi composte da ripetizioni nucleotidiche (TTAGGG), che svolgono una funzione protettiva nei confronti del deterioramento dei geni. La lunghezza e la funzione dei telomeri sono regolate dalla interrelazione fra diversi prodotti genici, fra cui l'enzima telomerasi. Negli elementi cellulari di placche aterosclerotiche è evidente un accorciamento dei telomeri, fenomeno costantemente associato con l'invecchiamento. Il ruolo causale di questa alterazione non è ancora completamente conosciuto, e rappresenta un importante oggetto di studio anche in funzione della potenziale individuazione di “targets” farmacologici.

Nell'invecchiamento vascolare sono state descritte anche alterazioni nei meccanismi di protezione e riparazione del DNA, associate ad alterazioni del sistema prela-

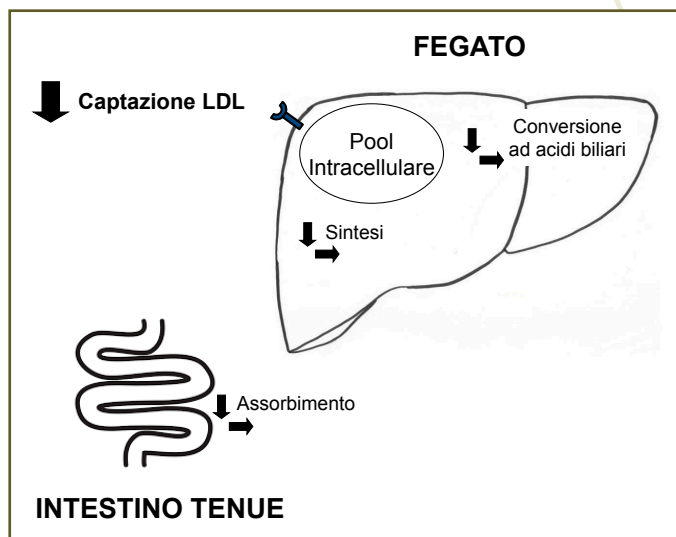


Figura 3 - Alterazioni del metabolismo del colesterolo associate all'invecchiamento.

mina A - lamina A, che verosimilmente contribuiscono alla progressione dei fenomeni aterosclerotici.

Inoltre nell'invecchiamento, a livello vascolare, si riscontra una aumentata espressione di molecole proinfiammatorie e di fattori che promuovono la migrazione ed adesione di leucociti. Questo processo favorisce la captazione di lipoproteine aterogene che, in un contesto proinfiammatorio, favorisce la formazione della placca ateromassica, e contribuisce altresì alla sua instabilità.

Fra le molecole maggiormente implicate nei fenomeni flogistici associati alla aterogenesi sono sicuramente alcune citochine, in particolare IL-1 β e IL-6. È stato anche postulato un ruolo da parte della aumentata espansione clonale di precursori mieloidi, in corso di invecchiamento, con un effetto proinfiammatorio che potrebbe coinvolgere IL-6 (11). Sono state descritte altresì alterazioni della funzione mitocondriale (11).

Alla luce degli stretti rapporti fra flogosi e invecchiamento, negli ultimi anni si è fat-



Figura 4 - Fattori favorenti l'aterogenesi in corso di invecchiamento.

to largo Il concetto di “inflammageing” che sembra avere un ruolo rilevante anche nei processi aterogenetici (12). Oltre ai fattori accennati in precedenza, alterazioni del microbioma intestinale sembrano giocare un ruolo rilevante, sia sul versante metabolico che vascolare.

La *Figura 4* schematizza alcune fra le principali molecole coinvolte nel processo di aterogenesi, e che risultano particolarmente espresse in corso di invecchiamento.

Valutazione del rischio cardiovascolare nell'anziano

Le carte e i motori di rischio più comunemente utilizzati includono tutti l'età, come variabile significativamente associata ad un aumento del rischio. A questi si aggiungono i fattori di rischio “classici”: sesso, fumo di sigaretta, colesterolemia totale, pressione arteriosa sistolica. Le carte di rischio Europee del progetto SCORE, a cui fanno riferimento le linee guida Europee e anche gli strumenti normativi per la prescrivibilità (note AIFA) (8) non includono il diabete mellito, in quanto di per sé condi-

zione sufficiente a conferire un livello elevato o molto elevato di rischio.

Un elemento comune a quasi tutti questi strumenti è il range di età limitato, che li rende poco applicabili alle fasce di età più avanzate. In realtà la nuova versione 2019 delle linee guida Europee estende la scala sino a 70 anni, consentendo di includere una significativa fascia di soggetti “giovani anziani”. Altre carte di rischio utilizzate da Società Scientifiche anglo-americane hanno esteso il range di età oltre questa soglia, ma la loro applicabilità alla nostra popolazione è dubbia. Per ovviare a questo problema è stata anche derivata, dallo strato di pazienti ultrasessantacinquenni della popolazione Europea del progetto SCORE, una carta di rischio per soggetti anziani, (SCORE OP), in cui i parametri della funzione sono stati ricalcolati in modo specifico (8).

In effetti l'impatto dei principali fattori come reali determinanti del rischio cardiovascolare in pazienti anziani è stato messo in dubbio da alcune evidenze della letteratura, che in alcune situazioni hanno documentato una curva “J-shaped” per alcune di queste variabili (colesterolemia, pressione sistolica). Per quanto riguarda la colesterolemia è ragionevole pensare che il contributo al rischio cardiovascolare sia ridotto nell'età avanzata, ma solamente in termini relativi, mentre l'apporto in valore assoluto sia mantenuto, come dimostrato anche da studi clinici di intervento (vedi dopo). Inoltre, non sono disponibili evidenze certe per la popolazione grande anziana (oltre gli 80 anni).

Aspetti terapeutici

La prevenzione dei fenomeni associati all'invecchiamento a livello vascolare e il trattamento delle complicanze si basano sul trattamento dei principali fattori di rischio. La corretta gestione dell'ipertensione arteriosa sistolica, del diabete mellito e

dell'ipercolesterolemia, anche prima del raggiungimento dell'età geriatrica, rappresenta sicuramente un'arma importante (13), così come l'uso di antiaggreganti piastrinici quando indicato.

L'adozione di corrette norme di stile di vita (dieta equilibrata con limitazione di grassi saturi, sale e zuccheri semplici, attività fisica regolare, abolizione del fumo) è fondamentale anche se dobbiamo ricordare che nelle persone anziane l'adesione può essere difficile per ragioni oggettive, quali limitazioni motorie o problemi nell'alimentazione.

La terapia farmacologica si avvale dei farmaci abitualmente utilizzati, ponendo particolare attenzione verso le possibili reazioni avverse, più comuni nella popolazione anziana, sicuramente più vulnerabile a causa delle alterazioni farmacocinetiche e della minore efficienza dei meccanismi di compenso omeostatico. È quindi necessaria estrema cautela per evitare l'insorgenza di ipotensione ortostatica o di ipoglicemia; per evitare abbassamenti eccessivi della pressione arteriosa i farmaci (solitamente diuretici tiazidici, farmaci attivi sul RAAS, calcio-antagonisti diidropiridinici) dovranno essere utilizzati a dosi basse e con incrementi gradualmente, limitando per quanto possibile la polifarmacoterapia. Allo stesso modo, è raccomandabile evitare i farmaci ipoglicemizzanti quali i secretagoghi, ed usare l'insulina con estrema cautela.

Per quanto riguarda la gestione dell'ipercolesterolemia, la terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) ha documentato una indubbia efficacia di prevenzione cardiovascolare anche nella popolazione anziana; tuttavia tale efficacia deve essere attentamente bilanciata con la possibile insorgenza di reazioni avverse, soprattutto a livello muscolare. Le linee guida riguardo alla decisione di intraprendere terapia con statine sono relativamente limi-

tate, ma appare ragionevole un approccio che tenga in considerazione sia la stima del rischio cardiovascolare (vedi paragrafo precedente) che la condizione di fragilità del paziente anziano (8, 13). A questo proposito può avere un ruolo l'uso di ezetimibe, anche allo scopo di limitare il dosaggio della statina. I dati con inibitori di PCSK9 (alirocumab, evolocumab) sono limitati ma sembrano incoraggianti.

Riguardo alla componente infiammatoria della aterogenesi, precedentemente accennata, sono estremamente stimolanti i dati che mostrano una prevenzione cardiovascolare utilizzando antagonisti di IL-1 beta, pur in assenza di modificazioni dei livelli colesterolemici. Va sottolineato tuttavia che non sono disponibili dati specifici per la popolazione anziana.

Conclusioni

Il progressivo invecchiamento della popolazione pone sfide importanti in un'ottica di sostenibilità socio-sanitaria. Prevenire e curare l'aterosclerosi e le sue complicanze rappresenta una priorità assoluta per garantire un mantenimento di una adeguata qualità di vita anche nelle fasce di età più avanzata. Nelle ultime decadi si sono approfondite le conoscenze sulla fisiopatologia dell'invecchiamento delle arterie, sottolineando il ruolo, oltre che dei fattori di rischio classici, dei fenomeni di senescenza vascolare e dell'infiammazione ("inflammageing"); i meccanismi molecolari sottostanti sono stati in parte chiariti. In attesa che queste interessanti acquisizioni scientifiche possano avere ricadute più dirette sulla gestione clinica, gli strumenti disponibili sono rappresentati da una adeguata valutazione del rischio cardiovascolare e dal trattamento integrato dei fattori di rischio, ponendo sempre grande attenzione verso i profili di fragilità e complessità del

singolo paziente al fine di ottimizzare il bilancio fra efficacia clinica e rischio di reazioni avverse.

Bibliografia e Sitografia

1. <https://population.un.org/wpp/Download/Standard> (last accessed: December 22, 2020).
2. Schoeni FR, Ofstedal MB. Key themes in research on the demography aging. *Demography*. 2010; 47: S5-S15.
3. OECD (2019). Working Better with Age. Ageing and Employment Policies. OECD Publishing. Paris, <https://doi.org/10.1787/c4d4f66a-en>.
4. Fara GM, D'Alessandro D. L'invecchiamento della popolazione: riflessi sulla soddisfazione delle esigenze socio-assistenziali. *Techne*. 2015; 09: 21-26.
5. <http://demo.istat.it/> (last accessed: 22.12.2020).
6. World Health Organization. The uses of epidemiology in the study of the elderly: Report of a WHO Scientific Group on the Epidemiology of Aging. Geneva: WHO, 1984 (Technical Report Series 706).
7. OECD/European Union (2018). Healthy life expectancy at birth and at age 65, in Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing. Paris/European Union. Brussels.
8. Bertolotti M, Lancellotti G, Mussi C. Management of high cholesterol levels in older people. *Geriatr Gerontol Int*. 2019; 19: 375-383.
9. Bertolotti M, Mussi C, Pellegrini E, et al. Age-associated alterations in cholesterol homeostasis: evidence from a cross-sectional study in a Northern Italy population. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 425-432.
10. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*. 2012; 111: 245-259.
11. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18: 58-68.
12. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15: 505-522.
13. Volpe M, Battistoni A, Gallo G, et al. Writing Committee; Scientific Societies. Executive Summary of the 2018 Joint Consensus Document on Cardiovascular Disease Prevention in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018; 25: 327-341.

FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO

IPERTENSIONE ARTERIOSA

ANNA BELFIORE, VINCENZO OSTILIO PALMIERI**Introduzione**

L'ipertensione arteriosa, definita da valori pressori a riposo uguali o superiori a 140/90 mmHg (1), è una condizione largamente rappresentata nella popolazione generale, con una prevalenza correlata all'età. Secondo i più recenti dati (2017-2018) del NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (2) la prevalenza dell'ipertensione nella popolazione generale degli Stati Uniti è del 45,4% con ampie oscillazioni nelle diverse fasce di età, infatti se nella popolazione giovanile (18-39 anni) è del 22%, raggiunge il 74,5% nella popolazione di età superiore ai 60 anni. In Italia i dati dell'Istituto Superiore di Sanità relativi agli anni 2008-2012 (Progetto Cuore), raccolti su soggetti di età compresa fra 35-74 anni, riportano una prevalenza del 51% per gli uomini e del 37,2% per le donne (3).

Fattori genetici, comportamentali e ambientali possono incidere sulla patogenesi dell'ipertensione. In particolare l'invecchiamento della popolazione, l'inattività fisica e l'obesità sono i fattori che hanno favorito l'incremento del problema nella popolazione occidentale ed ultimamente anche nelle aree in via di sviluppo. La particolare attenzione allo studio e alla terapia dell'ipertensione deriva da studi epidemiologici e di intervento che hanno dimostrato che tale condizione costituisce uno dei principali

fattori di rischio cardiovascolare e di insufficienza renale; pertanto il controllo dei valori pressori costituisce un obiettivo per gli interventi di sanità pubblica.

Classificazione

La definizione di un cut-off per separare i soggetti normotesi da quelli ipertesi è arbitraria ed è stata introdotta per semplificare la diagnosi di ipertensione e per indicare quando iniziare un opportuno trattamento. In realtà una serie di studi epidemiologici e clinici hanno dimostrato che la relazione fra livelli di pressione e rischio di malattie cardiovascolari è continua a partire dai livelli considerati "normali". Pertanto il concetto di "ipertensione" definisce i valori di pressione arteriosa per i quali il trattamento apporta sicuramente benefici nei termini di prevenzione delle patologie cardiovascolari. L'attuale classificazione dell'ipertensione suggerita dalle linee guida europee è riportata nella *Tabella 1*. L'ipertensione sistolica isolata è tipica degli anziani e riflette la progressiva rigidità delle arterie di grosso calibro che si verifica con l'invecchiamento. Nei giovani prevale l'ipertensione diastolica isolata che è dovuta ad un aumento delle resistenze periferiche per un effetto di vasocostrizione mediata dall'iperattivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina.

Tabella I - Classificazione dell'ipertensione e definizione del grado di ipertensione (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension).

CATEGORIA	Sistolica (mmHg)		Diastolica (mmHg)
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120-129	e/o	80-84
Normale-alta	130-139	e/o	85-89
Iipertensione 1° grado	140-159	e/o	90-99
Iipertensione 2° grado	160-179	e/o	100-109
Iipertensione 3° grado	>180	e/o	>110
Iipertensione sistolica isolata	>140	e	<90

Nel 95% dei casi di ipertensione non è possibile identificare una singola causa responsabile, per cui sono stati introdotti i termini di ipertensione essenziale o primaria. In circa il 5% dei casi è possibile dimostrare una causa oggettivabile (ipertensione secondaria): patologia endocrina (iperaldosteronismo primario, eccesso di mineralcorticoidi, feocromocitoma, malattia di Cushing), stenosi dell'arteria renale, nefropatia cronica, apnea notturna.

Fattori di rischio e fisiopatologia

Molteplici fattori contribuiscono alla patogenesi dell'ipertensione rendendo estremamente complesso identificare l'elemento causale nel singolo soggetto. Un ruolo determinante hanno in particolare i fattori genetici, l'attivazione di sistemi neuro-ormonali, l'obesità, lo stress e l'aumento del sale nella dieta, suggerendo una stretta interazione fra fattori genetici ed ambientali (4, 5).

La pressione arteriosa è dipendente dal bilancio fra portata cardiaca e resistenze vascolari periferiche. I meccanismi fisiologici che garantiscono il mantenimento dei valori pressori e della variabilità pressoria utili per l'organismo sono numerosi e inter-

correlati: il sistema dei barocettori arteriosi, il sistema nervoso simpatico (SNS), il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), i fattori di vasodilatazione e vaso-costrizione endoteliale, il ruolo del rene nel rispondere con una appropriata natriuresi ai vari livelli di pressione arteriosa. La disfunzione di uno o più di questi processi può favorire lo sviluppo di ipertensione attraverso un aumento della portata cardiaca, un aumento delle resistenze periferiche o entrambi. La *figura 1* illustra schematicamente i meccanismi implicati nella patogenesi dell'ipertensione e le molteplici correlazioni fra i vari fattori sotto la spinta di influenze genetiche ed ambientali.

Studi di pattern familiari della pressione arteriosa hanno evidenziato il ruolo dei fattori genetici nella predisposizione alla patologia. In realtà una storia familiare di ipertensione sviluppata prima dei 55 anni è un importante fattore di rischio per lo sviluppo dell'ipertensione. L'approccio classico del "gene candidato" può spiegare solo le rare forme mendeliane di ipertensione, quali ad esempio la sindrome di Liddle, l'iperaldosteronismo glucocorticoide sensibile o la sindrome di Gitelman, nelle quali le mutazioni geniche alterano il trasporto di acqua ed elettroliti a livello renale favo-

rendo l'insorgenza di ipertensione da aumentato volume plasmatico. Con l'avvento dell'era genomica si è consolidata l'idea che la forma più comune di ipertensione sia un tratto poligenico influenzato da fattori ambientali che può anche esercitare il suo effetto attraverso modifiche epigenetiche che possono essere trasmesse. Sono stati evidenziati numerose varianti genetiche associate al rischio di sviluppare ipertensione arteriosa. Tra i risultati più interessanti vi sono quelli riguardanti i polimorfismi dei geni implicati nel sistema renina-angiotensina-aldosterone e dell' α -aducina e alcune varianti dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Il ruolo del rene è cruciale nella patogenesi dell'ipertensione. È stato dimostrato che un ridotto numero di nefroni alla nasci-

ta e l'attivazione locale del RAAS possono contribuire ad un danno renale primitivo per un effetto di vasocostrizione a livello glomerulare e di un processo infiammatorio interstiziale. Il risultato è una malattia microvascolare a distribuzione non omogenea che favorisce gradi differenti di ischemia renale e alterazione della curva pressione-natriuresi (valori più elevati di pressione sono necessari per mantenere identici livelli di natriuresi) con un bilancio netto a favore della ritenzione di sali e conseguente rialzo pressorio.

Un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico (SNS) è un determinante maggiore dell'ipertensione arteriosa. Numerose evidenze dimostrano una stretta correlazione fra elevata frequenza cardiaca e sviluppo di ipertensione arteriosa.

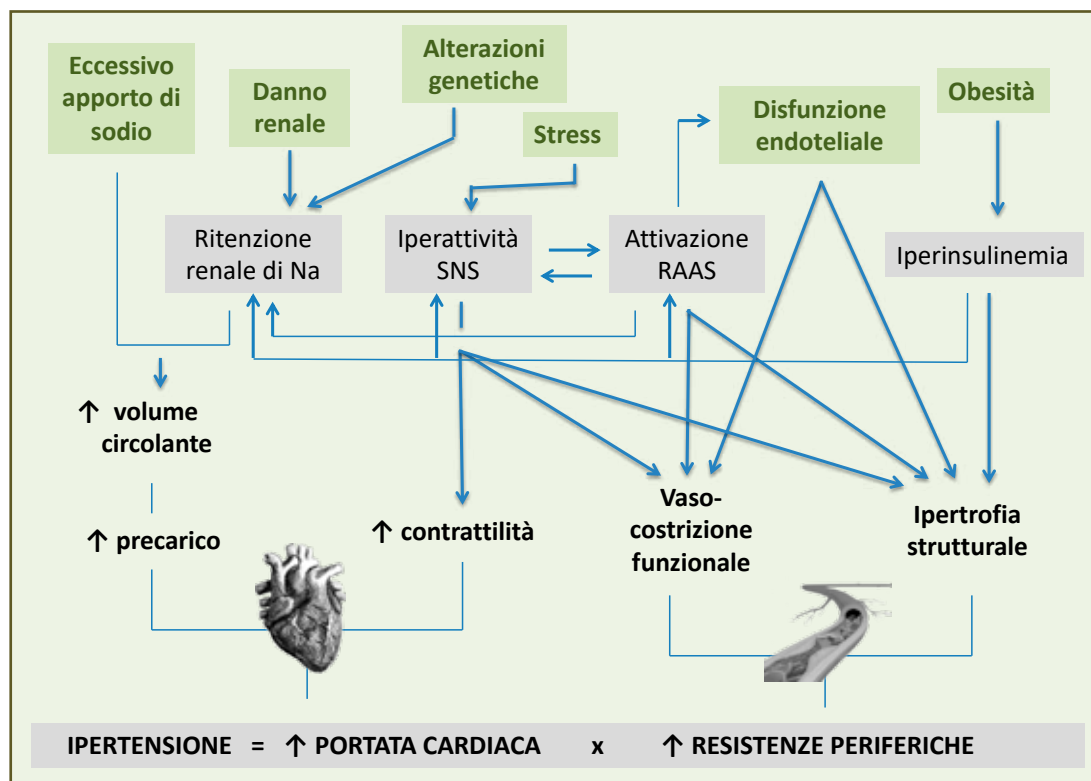


Figura I - Rappresentazione schematica delle interazioni fra i principali meccanismi e fattori di rischio che intervengono nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa.

Nei soggetti ipertesi si verifica un resetting dei barocettori che vengono regolati ad una pressione più elevata; al contempo si verifica una riduzione del baroriflesso che interferisce con la capacità del sistema baroriflesso-nuclei centrali di controllo vasomotorio di ridurre l'efflusso simpatico per determinati aumenti della pressione arteriosa. La stimolazione simpatica cronica favorisce il rimodellamento vascolare e l'ipertrofia ventricolare sinistra per le azioni dirette della noradrenalina e per il rilascio di fattori trofici (fattore di crescita insulino simile 1, fattore di crescita dei fibroblasti). A livello periferico l'azione del simpatico è amplificata dall'angiotensina II che favorisce il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni presinaptiche. L'esposizione allo stress aumenta l'efflusso simpatico ed influenza la vasocostrizione funzionale sino alle alterazioni strutturali dell'ipertrofia vascolare. Ciò può spiegare l'aumentata incidenza di ipertensione arteriosa nei soggetti a basso livello socio-economico, sottoposti a maggiori livelli di stress associati alla vita quotidiana.

Fra i meccanismi bioumorali un ruolo fondamentale è svolto dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) che favorisce il mantenimento di elevati valori pressori attraverso la cascata enzimatica che porta alla produzione di un eccesso di angiotensina II. Gli effetti dell'angiotensina II sono mediati principalmente da due classi di recettori, gli AT1 (recettore di tipo 1) e gli AT2 (recettore di tipo 2). La maggior parte degli effetti dell'angiotensina II sembrano essere mediati dai recettori AT1 espressi in tutti i tessuti implicati nella patogenesi dell'ipertensione, come il sistema circolatorio, il sistema nervoso ed il rene. L'attivazione di tali recettori provoca infiammazione, produzione di sostanze ossidanti e proliferazione cellulare che favoriscono il rimodellamento va-

scolare. Inoltre, mediante l'espressione di molecole di adesione a livello delle cellule muscolari lisce vasali, si incrementa la risposta infiammatoria e pro-fibrotica chiamata in causa nella patogenesi dell'aterosclerosi. Viene anche stimolata la produzione di aldosterone che promuove a sua volta il riassorbimento di sodio a livello dei segmenti distali mineralcorticoidosensibili del nefrone a cui consegue l'espansione del volume extracellulare. L'attivazione dei recettori AT2, espressi a bassi livelli nei vasi renali, cardiaci e mesenterici, provoca effetti opposti quali inibizione della crescita cellulare, apoptosi e vasodilatazione. L'angiotensina II è in grado di realizzare un feed-back con il sistema nervoso agendo sui nuclei vasomotori e favorendo la stimolazione del sistema simpatico.

In definitiva il sistema RAAS è strettamente coinvolto nella patogenesi dell'ipertensione attraverso diversi meccanismi che vanno dalla vasocostrizione, al rimodellamento vascolare e cardiaco, alla stimolazione del riassorbimento renale di sodio, all'attivazione del SNS. L'inibizione di questo sistema è attualmente una delle strategie terapeutiche per la prevenzione del danno d'organo e per la riduzione dei valori pressori.

Sempre più importanza stanno assumendo le alterazioni del microcircolo considerate causa e conseguenza dell'ipertensione. Le alterazioni della funzione endoteliale precedono lo sviluppo delle alterazioni morfologiche. L'endotelio è un elemento chiave nella regolazione del tono vascolare attraverso la produzione di sostanze con attività di vasodilatazione (ossido nitrico) e di vasocostrizione (endotelina 1). La disfunzione endoteliale è caratterizzata da una ridotta disponibilità di ossido nitrico e da una maggiore produzione di endotelina 1. Queste alterazioni favoriscono processi di aumentato tono vascolare e di rimodella-

mento. Il sistema RAAS è coinvolto nel processo di vasocostrizione, inducendo la produzione di specie reattive dell'ossigeno che riducono la disponibilità di ossido nitrico e promuovono la proliferazione cellulare e la deposizione di collagene nella parete vascolare.

Nella disamina della patogenesi dell'ipertensione non vanno trascurati i numerosi fattori di rischio ambientale, fra i quali vanno menzionati l'età (il 50% della popolazione di età superiore a 60 anni è ipertesa); l'etnia (l'ipertensione è più comune fra i neri americani); l'eccessiva assunzione di sale con la dieta; il sovrappeso e l'obesità; l'inattività fisica; lo stress; l'inquinamento atmosferico.

L'eccessivo apporto di sodio induce ipertensione aumentando il volume plasmatico, il precarico e quindi la portata cardiaca. La relazione fra consumo di sale e ipertensione è confermata da numerosi studi epidemiologici, trial clinici e metanalisi. Le diete della società industrializzate contengono un quantitativo di sale superiore al fabbisogno giornaliero e in grado di favorire l'insorgenza di ipertensione. Si stima che in Italia vengano assunti più di 10 gr di sale al giorno (1 gr di sale contiene 0,4 gr di Na). L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di non introdurre più di 2 gr di sodio con la dieta (circa 5 gr di sale da cucina che corrisponde alla quantità di un cucchiaino da the). È stato comunque osservato che la risposta al sale non è omogenea essendo differenziata nella popolazione in due fenotipi: soggetti sodio-resistenti (che mantengono una pressione stabile nonostante le variazioni dell'introito di sodio) e soggetti sodio-sensibili (che hanno una notevole variazione della pressione arteriosa in risposta al sovraccarico o alla restrizione di sodio). Fra questi ultimi sono annoverati gli afro-americani, gli anziani, i diabetici e i soggetti affetti da

nefropatie che rispondono maggiormente alle variazioni di sale nella dieta. È stato ipotizzato che la sensibilità al sale rispecchia una alterazione renale subclinica con deficit di escrezione del sodio.

L'obesità è il fattore epidemiologico che maggiormente incide sulla prevalenza dell'ipertensione nei paesi industrializzati. L'obesità, ed in particolare l'obesità viscerale, è associata ad una serie di alterazioni fisiopatologiche che spiegano l'incremento dei valori pressorio: aumento del volume circolante e della portata cardiaca, attivazione del SNS e del RAAS, alterata relazione pressione-natriuresi a livello renale con maggiore riassorbimento di renale sodio, iperinsulinemia. L'insulina promuove il riassorbimento di liquidi e di sodio a livello del tubulo renale, favorisce le alterazioni strutturali a carico dei vasi e attiva il SNS. Numerosi studi di popolazione hanno evidenziato la relazione fra indice di massa corporea (BMI) e livelli di pressione arteriosa. Le problematiche frequentemente associate all'obesità, fra cui il diabete, l'apnea notturna e la dislipidemia, amplificano il problema e spiegano l'elevata prevalenza di eventi cardio e cerebrovascolari nella popolazione obesa.

Complicanze d'organo

Il carico pressorio persistente nel tempo induce un danno morfologico a carico dei cosiddetti "organi bersaglio" che si manifesta con l'ipertrofia ventricolare sinistra, la retinopatia, il danno renale, la demenza vascolare e l'arteriopatia ipertensiva (6). L'identificazione del danno d'organo subclinico, nel singolo soggetto iperteso, permette di orientare ed avvalorare la necessità del trattamento farmacologico dell'ipertensione. In tal senso tutti i pazienti dovrebbero eseguire un esame ematologico di routine per valutare elettroliti, glicemia, funzione renale e profilo lipidico; un esame

Tabella 2 - Valutazione clinica del danno d'organo correlato all'ipertensione (Indicazioni ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2016 e 2018).

Esami consigliati	Indicazioni ed interpretazioni
CUORE	
• ECG a 12 derivazioni • Ecocardiogramma	• Esame di screening per valutare i segni di IVS, il ritmo cardiaco e la frequenza cardiaca • Per valutare la struttura e la funzione cardiaca
VASI	
• Eco-doppler carotideo • Velocità dell'onda di polso (PWV) • Indice caviglia-braccio (ABI)	• Per determinare la presenza di placche o stenosi carotidee • Fornisce un indice della rigidità aortica e della sottostante arteriosclerosi • Esame di screening per evidenziare la presenza di arteriopatia periferica
RENE	
• Misurazione della creatinina sierica e del eGFR • Misura del rapporto albuminuria/creatininuria • Doppler delle arterie renali • Eco addome	• Per riconoscere il danno renale • Per valutare l'aumentata escrezione di microalbuminuria indicativa di danno renale • Per lo screening della malattia renovascolare • Per lo studio del rene e dell'aorta addominale
OCCHIO	
• Esame del fundus	• Per la valutazione della retinopatia ipertensiva, specie nei pazienti con ipertensione di grado 2-3
ENCEFALO	
• TAC o RM	• Per valutare la presenza di danno cerebrale ischemico o emorragico specie in pazienti con storia di malattia cerebrovascolare o declino cognitivo

delle urine; un elettrocardiogramma ed un ecocardiogramma; un esame del fondo dell'occhio. Ulteriori indagini vanno considerati di volta in volta in base al giudizio clinico (1). La *tabella 2* riporta gli esami raccomandati dalle linee guida europee per la valutazione del danno d'organo nei soggetti con ipertensione arteriosa.

Cardiopatía ipertensiva

L'ipertensione è il determinante più importante dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) che si sviluppa inizialmente in risposta al sovraccarico di pressione, al fine di ridurre lo stress sistolico di parete. È stato evidenziato che l'ipertrofia dei cardiomiociti innesca una serie di segnali in-

tracellulari che attivano l'espressione di geni che promuovono la sintesi proteica e l'accumulo di fibre collagene nell'interstizio. Le modificazioni genetiche sono inoltre responsabili di alterazioni del metabolismo energetico e del meccanismo dell'accoppiamento eccitazione-contrazione che danno luogo alla disfunzione dei cardiomiociti e predispongono alla disfunzione diastolica e sistolica (7). Il processo di rimodellamento miocardico nell'ipertensione comporta inoltre incremento della morte cellulare, fibrosi miocardica e alterazioni del microcircolo coronarico; tali alterazioni sono amplificate dall'attivazione del RAAS e del SNS. Sono descritti vari pattern di IVS, il rimodellamento concentrico, l'iper-

trofia eccentrica e l'ipertrofia concentrica. Quest'ultima forma identificata un aumento dello spessore di parete e della massa ventricolare sinistra si associa ad una prognosi più severa e ad un maggior rischio di eventi cardiaci.

La disfunzione diastolica, correlata alla maggiore rigidità del VS, può precedere l'insorgenza di insufficienza cardiaca propriamente definita a "frazione di eiezione conservata", di frequente riscontro nella popolazione degli ipertesi.

Alle alterazioni morfologiche del VS si associano alterazioni funzionali e morfologiche dell'atrio sinistro che risponde all'aumento della pressione di fine sistole del VS con aumento del volume ed ispessimento di parete. Tali alterazioni favoriscono l'insorgenza di aritmie sopraventricolari ed in particolare di fibrillazione atriale.

L'angina è una complicanza frequente nei soggetti ipertesi; il meccanismo patogenetico è da ricondurre ad alterazioni del microcircolo e alla compromissione del flusso coronarico durante la diastole per effetto dell'aumentata tensione di parete del VS e della pressione transmurale.

Le aritmie sono di frequente riscontro ed includono oltre la fibrillazione atriale, extrasistoli ventricolari e tachicardia ventricolare. Sono da attribuire a meccanismi multipli quali alterati struttura e metabolismo cellulare, riduzione della perfusione, disomogeneità e fibrosi miocardica.

L'elettrocardiogramma e l'ecocardiogramma permettono di identificare l'IVS. L'elettrocardiogramma ha comunque una bassa sensibilità nell'identificare tale alterazione per cui è preferibile far riferimento all'esame ecografico che fornisce una valutazione quantitativa della massa ventricolare sinistra e permette di studiare il particolare pattern geometrico di IVS. L'ecocardiogramma permette inoltre lo studio dell'atrio sinistro, della radice aortica e la valuta-

zione della funzione diastolica e sistolica. La diagnosi precoce dell'IVS ed il trattamento aggressivo dei pazienti interessati sono il mezzo più idoneo per la prevenzione dell'insufficienza cardiaca.

La retinopatia ipertensiva

Le anomalie microvascolari retiniche riflettono il danno del microcircolo dovuto all'ipertensione. Le forme più severe di ipertensione si associano ad emorragie retiniche, microaneurismi, noduli cotonosi da ischemia retinica, essudati e papilledema. Le manifestazioni di più frequente riscontro sono la riduzione del calibro delle arterie e gli incroci artero-venosi abnormi; queste alterazioni non hanno un valore prognostico chiaro, ma possono essere un marker di danno vascolare nel distretto cerebrale e coronarico.

Danno renale

Il danno renale ha una relazione bidirezionale con l'ipertensione, potendo essere la causa o l'effetto. Le alterazioni si manifestano inizialmente a carico del circolo glomerulare, dove l'elevata pressione di perfusione può indurre una significativa vasocostrizione. Ciò causa necrosi glomerulare focalizzata che si associa al reperto di microalbuminuria indicatore di iperfiltrazione, ipertensione capillare glomerulare e aumento della permeabilità della membrana basale. Se non si riduce la pressione sistemica con adeguata terapia, la microalbuminuria può progredire sino alla proteinuria e alla insufficienza renale terminale. Il danno viene consolidato per effetto dell'aterosclerosi delle arterie renali e della ridotta perfusione dell'organo. Le linee guida raccomandano di sorvegliare il danno renale attraverso la misurazione periodica del eGFR (estimated glomerular filtration rate) e della microalbuminuria. In particolare è consigliata la valutazione del

rapporto albuminuria/creatininuria (eseguito su un campione delle urine del mattino) per quantificare l'escrezione urinaria di albumina (1).

Demenza vascolare

Diversi studi hanno evidenziato la correlazione fra disturbi cognitivi ed ipertensione. Sono stati identificati diversi meccanismi che giustificano tale correlazione e tutti riconducibili ad alterazioni vascolari. L'ipertensione è un importante fattore di rischio per l'ictus ischemico, emorragico e per gli infarti lacunari, manifestazioni che possono esitare in un declino cognitivo. Gli infarti lacunari, frequenti nei soggetti ipertesi, sono piccoli infarti cerebrali derivanti dall'occlusione dei rami penetranti delle arterie di grosso calibro e pertanto si osservano nei territori dei nuclei della base, del talamo, della capsula interna e della sostanza bianca. La risonanza magnetica (RM) permette di evidenziare le lesioni lacunari come iperintensità della sostanza bianca. Studi di intervento hanno dimostrato un effetto protettivo della terapia antipertensiva nei confronti dello sviluppo dei deficit cognitivi.

Arteriopatia ipertensiva

L'ipertensione cronica danneggia le arterie di grande e piccolo calibro favorendo, in associazione ad altri fattori di rischio, due processi degenerativi: l'arteriosclerosi che comporta alterazioni della struttura della tonaca media delle grandi arterie, e, l'aterogenesi, ossia la formazione di placche vascolari, responsabili degli eventi cardio e cerebrovascolari. A livello delle grandi arterie (aorta, carotidi) si verificano alterazioni strutturali caratterizzate da aumentato deposito di collagene, frattura delle fibre di elastina e ipertrofia delle cellule muscolari lisce (5). Tali alterazioni conferiscono una maggiore rigidità ai vasi arterio-

si ed amplificano i processi che si verificano fisiologicamente con l'età, favorendo lo sviluppo dell'ipertensione sistolica isolata tipica del soggetto anziano. Si deve infatti considerare che le arterie di grosso calibro o di conduzione, sono deputate alla trasmissione in periferia dell'onda di pressione (o pulsatoria) generata ad ogni battito cardiaco. L'onda pulsatoria viene riflessa nei punti di ramificazione dell'albero arterioso e ritorna all'aorta e al ventricolo sinistro. Nei soggetti giovani e con arterie elastiche la velocità dell'onda pulsatoria è relativamente lenta e raggiunge la valvola aortica quando questa è chiusa. Negli ipertesi anziani, la velocità dell'onda pulsatoria è aumentata a causa della rigidità delle arterie centrali e l'onda riflessa raggiunge la valvola aortica quando questa è ancora aperta; ciò comporta un post-carico più elevato e una pressione sistolica più elevata.

L'aumentata rigidità delle grandi arterie comporta la trasmissione di una eccessiva energia pulsatile a livello delle piccole arterie di resistenza e ai capillari, generando un barotrauma che innesca un danno irreversibile in particolare a carico del circolo renale ed encefalico.

Per lo studio delle alterazioni vascolari in corso di ipertensione le linee guida raccomandano l'esecuzione dell'eco-doppler carotideo e la valutazione della velocità dell'onda di polso o Pulse Wave Velocity (PWV) carotideo-femorale che fornisce una misura della rigidità delle grandi arterie. È anche consigliata la valutazione dell'indice caviglia-braccio o ABI (Ankle Brachial Index) di semplice esecuzione. Tale indice si rileva misurando la pressione sistolica ad entrambi gli arti superiori e a livello delle caviglie. In condizioni normali la pressione sistolica alla caviglia è più elevata rispetto a quella del braccio per cui un indice $\leq 0,9$ è considerato espressione di una malattia vascolare ostruttiva agli arti inferiori.

Ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare

L'ipertensione favorisce lo sviluppo di complicanze a livello cerebrale, cardiaco e renale. Con l'aumento dei valori di pressione arteriosa aumentano in modo continuo il rischio di ictus e/o TIA, di insufficienza renale, di coronaropatia, di scompenso cardiaco e di mortalità cardiovascolare. È dimostrato che i soggetti ipertesi hanno un aumento del rischio relativo di due-tre volte per eventi cardiovascolari rispetto ai soggetti normotesi appaiati per età. I dati della Prospective Studies Collaboration (8), che ha incluso 61 studi, hanno mostrato che la mortalità cardiovascolare aumenta progressivamente per valori crescenti di pressione arteriosa a partire da valori di pressione sistolica (PAS) di 115 mmHg e da valori di pressione diastolica (PAD) di 75 mmHg. Per ogni incremento di 20 mmHg della PAS e di 10 della PAD si è osservato un raddoppio del rischio di ictus. Meno diretto è l'impatto dell'ipertensione sul rischio coronarico che diventa molto più marcato nei soggetti con elevati livelli di colesterolo.

L'ipertensione contribuisce in modo significativo allo sviluppo di scompenso cardiaco, con un rischio doppio negli uomini ipertesi rispetto ai normotesi e triplo nelle donne. La forma più comune di scompenso cardiaco nei pazienti ipertesi è quella a frazione di eiezione conservata con ipertrofia e rigidità delle pareti del ventricolo sinistro. La progressiva dilatazione dell'atrio sinistro, associata ad un rimodellamento per processi di fibrosi e ipertrofia, favoriscono l'insorgenza di aritmie sopraventricolari ed in particolare di fibrillazione atriale.

L'ipertensione arteriosa si associa ad un rischio elevato di insufficienza renale; in particolare la complicanza renale può manifestarsi nei soggetti con ipertensione non ben controllata o con ipertensione resisten-

te. Lo studio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ha dimostrato che una PAS superiore a 140 mmHg si associa ad un rischio da 5 a 6 volte maggiore di malattia renale terminale (9). Il rischio di insufficienza renale aumenta nei pazienti diabetici.

L'ipertensione arteriosa è frequentemente associata ad altri fattori di rischio cardiovascolare quali l'ipercolesterolemia, il diabete, l'obesità. L'integrazione di tali fattori ha un effetto moltiplicativo sul rischio cardiovascolare. Pertanto per quantificare il rischio assoluto del singolo soggetto iperteso (ossia la probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare in un definito periodo di tempo) vanno considerati i valori pressori, la presenza di altri fattori di rischio, del danno d'organo e/o di patologie cardiovascolari associati (1). Sulla base di tali elementi il paziente può essere identificato come a rischio molto elevato (in presenza di patologie cardiovascolari documentate), rischio elevato (pazienti con fattori di rischio marcatamente elevati e la maggior parte dei soggetti diabetici), rischio moderato e basso.

Ipertensione, ipercolesterolemia ed aterosclerosi

L'ipertensione e l'ipercolesterolemia risultano frequentemente associate negli studi di popolazione e di intervento. Entrambi i fattori sono coinvolti nello sviluppo e nella progressione dell'aterosclerosi e favoriscono l'insorgenza degli eventi cardiovascolari maggiori. Studi di fisiopatologia hanno dimostrato che l'ipertensione e l'ipercolesterolemia favoriscono alterazioni a livello delle pareti dei vasi inducendo disfunzione endoteliale, diminuzione della disponibilità di ossido nitrico, incremento dello stress ossidativo e attivazione dell'infiammazione (10). Un ruolo centrale nell'induzione del danno vascolare è attribuito all'attivazione del sistema renina angiotensina che è co-

mune nei pazienti ipertesi e dislipidemic. È dimostrato che l'angiotensina II agendo a livello dei recettori AT1, favorisce la vaso-costrizione, la proliferazione cellulare, la produzione di radicali liberi e up-regola l'espressione di molecole di adesione e di citochine infiammatorie (11). In accordo con le evidenze fisiopatologiche si è ipotizzato che la terapia combinata con farmaci che bloccano il sistema RAS e che riducono la sintesi di colesterolo (statine) possa ridurre la progressione della placca aterosclerotica. I risultati del braccio "riduzione del colesterolo" dell'ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) hanno mostrato che l'associazione di atorvastatina alla terapia antipertensiva (che comprendeva un farmaco che agisce sul sistema RAS) in pazienti con valori di colesterolo ≤ 260 mg/dL determinava una riduzione altamente significativa degli eventi cardiovascolari rispetto al braccio placebo, pur con il raggiungimento degli stessi valori pressori (12). Lo studio ha dimostrato l'effetto additivo della terapia ipolipemizzante e antipertensiva nella prevenzione degli eventi cardiovascolari e in particolare ha evidenziato come l'abbassamento dei valori del colesterolo incida favorevolmente sulla riduzione dell'ictus.

Trattamento dell'ipertensione

L'obiettivo della terapia antipertensiva è la riduzione degli eventi cardiovascolari e la prevenzione dello sviluppo dell'insufficienza renale. Gli effetti benefici della terapia sono stati ampiamente dimostrati da studi clinici randomizzati e da metanalisi. Una recente metanalisi che ha incluso 123 studi con più di 600.000 pazienti arruolati, ha mostrato che una riduzione di 10 mmHg di PAS o di 5 mmHg di PAD è stata associata ad una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari, più consistente per gli ictus (riduzione del 35%) e per l'insufficienza car-

diaca (riduzione del 40%) (13). Le più recenti linee guida (1) raccomandano un valore target di 130/80 mmHg sulla base dei risultati di numerosi studi clinici, metanalisi e dati di registro che hanno mostrato come una riduzione a valori inferiori a 130 mmHg per la PAS non apporta ulteriori benefici relativamente alla riduzione degli eventi cardiovascolari. Per i pazienti di età più avanzata (>65 anni) è opportuno mantenere i livelli pressori fra 130-140 mmHg per la PAS.

Il trattamento farmacologico deve essere sempre associato a modificazioni dello stile di vita che condiziona fortemente il livello della pressione arteriosa. È dimostrato che il calo ponderale, la dieta ad alto tenore di frutta e vegetali e basso tenore di grassi con riduzione del consumo di sale e di alcolici, l'attività fisica regolare e la sospensione del fumo, riducono i livelli di pressione ed il rischio complessivo di malattia cardiovascolare.

Per il trattamento farmacologico sono raccomandate le 5 classi principali di farmaci: ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici tiazidici, di cui si discuterà più in dettaglio in un'altra sezione del giornale.

Per le forme di ipertensione resistente un approccio innovativo è costituito dalla denervazione renale, una procedura che interrompe le diramazioni nervose che decorrono sulle arterie renale. Tale procedura si fonda sull'osservazione di una iperattivazione del sistema nervoso simpatico a livello renale in corso di ipertensione. I risultati dei primi trial clinici sono stati promettenti (14).

Prospettive future

Nonostante le molteplici classi di farmaci antipertensivi a disposizione, circa il 30% dei pazienti non raggiunge i valori target di pressione arteriosa. Sono in studio nuovi

farmaci che agiscono sui meccanismi responsabili dell'insorgenza e del mantenimento dell'ipertensione (15): farmaci attivi nel controllo del meccanismo di vasocostrizione (agonisti della dopamina, antagonisti dell'endotelina); nuovi antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (finrenone); attivatori dei recettori MAS che attivano la cascata che porta a vasodilatazione e riduzione della fibrosi e dell'infiammazione; inibitori delle aminopeptidasi centrali per il blocco del RAS a livello cerebrale (firibastat). L'associazione sacubitril-valsartan, in uso per il trattamento dello scompenso cardiaco, offre buone prospettive anche per l'ipertensione. Il sacubitril inibendo la neprilisina, favorisce una maggiore biodisponibilità dei peptidi natriuretici e induce un aumento della diuresi e della natriuresi; l'associazione con il valsartan aggiunge gli effetti positivi dell'inibizione del sistema renina-angiotensina.

La gestione della patologia resta in ogni caso l'elemento fondamentale per raggiungere gli obiettivi prefissati. Un rigoroso follow-up, la valutazione del danno d'organo e l'aderenza alla terapia che va identificata sulla base del profilo fisiopatologico di ciascun paziente, permettono di ottenere un buon controllo della pressione arteriosa ed una riduzione degli eventi ad essa correlati.

Bibliografia

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36: 1953-2041.
- Osthega Y, Fryar CD, Nwankwo T, Nguyen DT. Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018 NCHS Data Brief 2020; 364: 1-8.
- Giampaoli S, Vannuzzo D. La salute cardiovascolare degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. *G Ital Cardiol*. 2014; 15 (4 Suppl. 1): 7S-31S.
- Saxena T, Ozefa Ali, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2018; 16: 879-881.
- Taddei S, Bruno RM, Masi S, Solini A. Epidemiology and pathophysiology of hypertension. In "ESC Cardio Med" (3 edn) by Camm AJ, Lüscher TF, Maure G r, Serruys PW. Oxford University press Published online: Apr 2020; DOI: 10.1093/med/9780198784906.001.0001
- Nadar SK, Tayebjee MH, Messerli F, Lip G. Target Organ Damage in Hypertension: Pathophysiology and Implications for Drug Therapy. *Current Pharmaceutical Design*. 2006; 12: 1581-1592.
- Samuel JL, Swinghedauw B. Is cardiac hypertrophy a required compensatory mechanism in pressure-overload heart? *J Hypertens*. 2008; 26: 857.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 287: 1003-1010.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 1490-500.
- Tuñón J, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Egido J. Common pathways of hypercholesterolemia and hypertension leading to atherothrombosis: the need for a global approach in the management of cardiovascular risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3: 521-526.
- Nickenig G. Should angiotensin II receptor blockers and statins be combined? *Circulation*. 2004; 110: 1013-1020.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 1149-1158.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387: 957-967.
- Esler MD, Böhm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1752-1759.
- Oparil S, Schmieder RE. New Approaches in the Treatment of Hypertension. *Circulation Research*. 2015; 116: 1074-1095.

FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO

OBESITÀ

ANGELINA PASSARO, ALESSANDRO BELLA, EDOARDO DALLA NORA

Definizione di obesità
e distribuzione del tessuto adiposo

L'obesità è una condizione morbosa definita come un eccesso di tessuto adiposo. La diagnosi secondo l'organizzazione mondiale della sanità (OMS) si basa sulla rilevazione dell'indice di massa corporea, in inglese *body mass index* (BMI), dato dal rapporto tra peso ed altezza elevata al quadrato (Kg/m^2), utilizzando cut-off che derivano da ampi studi epidemiologici e clinici, al di là dei quali si configura la malattia (Tabella 1).

Un eccessivo introito calorico e l'inattività fisica sono alla base dell'allarmante e continuo aumento della prevalenza del sovrappeso e dell'obesità nei paesi occidentali ed in quelli in via di sviluppo. In Europa, il sovrappeso e l'obesità sono responsabili di circa l'80% dei casi di diabete tipo 2, del 55% dei casi di ipertensione arteriosa e del 35% di casi di cardiopatia ischemica, a loro volta

responsabili di 1 milione di morti l'anno e 12 milioni di malati all'anno (1).

Nonostante il BMI rappresenti una modalità molto semplice per definire l'obesità, il BMI identifica una popolazione piuttosto eterogenea e persone con simili BMI possono avere sostanziali differenze in termini di comorbidità e di compromissione complessiva dello stato di salute.

I limiti del BMI, nell'identificare e definire il rischio cardiovascolare del soggetto obeso, derivano, almeno in parte, dalla incapacità di tale indice di fornire informazioni circa la composizione corporea e circa la distribuzione del tessuto adiposo a livello locoregionale. Il BMI non riesce, ad esempio, a individuare quei soggetti che presentano un elevato accumulo di tessuto adiposo a livello intra-addominale (2).

Diversi studi condotti con l'uso di TC o RM, hanno dimostrato che i depositi di grasso addominale sono eterogenei e differentemente associati con l'aterosclerosi e il rischio cardiometabolico. I dati degli studi epidemiologici degli ultimi 30 anni hanno dimostrato che il tessuto adiposo viscerale è un marker indipendente di morbidità e mortalità, e che il tessuto adiposo sottocutaneo addominale è un indicatore di rischio cardiovascolare molto più debole (3). Vi sono inoltre evidenze che dimostrano che anche l'accumulo ectopico di grasso, ad esempio a livello epatico o epicardico, è strettamente associato all'espansione del tessuto adiposo viscerale e può contribuire

Tabella 1 - Classificazione secondo l'organizzazione mondiale della sanità dello stato ponderale sulla base dell'indice di massa corporea (Body Mass Index - BMI).

Classificazione	BMI, Kg/m^2
Sottopeso	< 18,5
Range normale	18,5 – 24,9
Sovrappeso	25-29,9
Obesità di classe I	30-34,9
Obesità di classe II	35-39,9
Obesità di classe III	> 40

all'aumentato rischio aterosclerotico e cardiometabolico.

Immagini coronali del corpo, ottenute con TC o RM, permettono una stima precisa della composizione corporea e della distribuzione del tessuto adiposo. La DEXA, invece, stima il tessuto adiposo viscerale sulla base della differenza tra il grasso totale e quello sottocutaneo. L'utilizzo di queste metodiche viene tuttavia riservato ad ambiti di ricerca mentre nella pratica clinica vengono generalmente utilizzati parametri antropometrici che correlano con il grasso viscerale. I più usati e accettati sono la circonferenza vita e il rapporto vita-fianchi che correlano con il grasso viscerale (4).

L'adiposopatia al centro della relazione tra obesità e aterosclerosi

L'obesità può aumentare la morbilità e la mortalità cardiovascolare in modo diretto, inducendo sul sistema cardiovascolare un adattamento strutturale e funzionale per assecondare l'eccesso di peso, ed in modo indiretto determinando la presenza di coesistenti fattori di rischio come insulino-resistenza, diabete, ipertensione e dislipidemie.

Le patogenesi dell'obesità e dell'aterosclerosi hanno diverse caratteristiche comuni, numerose sono infatti le analogie tra gli adipociti e i macrofagi, cellule fondamentali nella progressione del processo aterosclerotico. In entrambe le condizioni i lipidi, le particelle di LDL ossidate e gli acidi grassi liberi attivano il processo infiammatorio e contribuiscono alla patogenesi della malattia. Nel processo aterosclerotico, l'infiammazione è responsabile della progressione dalla disfunzione endoteliale alla formazione delle placche aterosclerotiche vere e proprie. In maniera simile, nell'obesità l'infiammazione è strettamente

associata alla comparsa di insulinoresistenza e di diabete di tipo 2.

Diversi fattori tra cui età, sesso, razza o origine etnica e genetica sembrano contribuire a determinare la diversa deposizione di grasso e il potenziale di espansione del tessuto adiposo in risposta all'aumento di peso.

L'espansione del tessuto adiposo viscerale e l'accumulo di grasso ectopico sono i principali responsabili degli effetti deleteri dell'obesità attraverso diversi meccanismi (*Figura 1*).

L'adiposità viscerale e l'accumulo di grasso ectopico sono, almeno in parte, la conseguenza di una incapacità del tessuto adiposo sottocutaneo di espandersi indefinitamente, in risposta a un cronico bilancio calorico positivo. In condizioni fisiologiche, in risposta ad un bilancio calorico positivo, gli adipociti vanno in contro ad un'iniziale ipertrofia, che innesci una cascata di segnali cellulari volta ad avviare l'adipogenesi (reclutamento, proliferazione e differenziazione di nuove cellule adipose). Se nel tessuto adiposo sottocutaneo periferico l'adipogenesi procede senza ostacoli, l'adiposità non causa disfunzioni del tessuto adiposo e danno metabolico. Al contrario, se l'adipogenesi è inefficace il tessuto adiposo è disfunzionante e metabolicamente "inadeguato"; tale condizione, dal punto di vista fisiopatologico, è analoga ad una relativa mancanza di adipociti, talvolta descritta come lipodistrofia acquisita (5).

Soggetti con condizioni di lipodistrofia mostrano alterazioni metaboliche tipiche dei soggetti obesi, pur presentando un BMI normale, proprio per l'incapacità del tessuto adiposo sottocutaneo di accumulare gli acidi grassi, sotto forma di trigliceridi, esponendo di conseguenza altri organi come fegato, cuore e muscolo ad elevati flussi di acidi grassi liberi (6). L'espandibi-

lità del tessuto adiposo sottocutaneo riveste quindi un ruolo chiave nel determinare le complicanze metaboliche e cardiovascolari legate all'obesità.

L'eccessiva espansione del tessuto adiposo viscerale e l'accumulo di grasso ectopico si accompagnano ad una disfunzione del tessuto adiposo, nota come adiposopatia (adiposopathy o "sick fat") condizione patologica del tessuto adiposo e dell'adipocita caratterizzata da alterazioni anatomiche, strutturali e funzionali che si traducono

in un alterato pattern di secrezione delle adipochine, in una disregolazione infiammatoria del tessuto adiposo e nella comparsa di resistenza all'insulina. Un'eccessiva ipertrofia degli adipociti, inoltre, interrompe la normale funzione fisiologica degli organelli intracellulari delle cellule adipose, contribuendo alla adiposopatia, come evidenziato dall'aumento dei marcatori di stress del reticolo endoplasmatico intracellulare (ER) e dalla disfunzione mitocondriale (7).

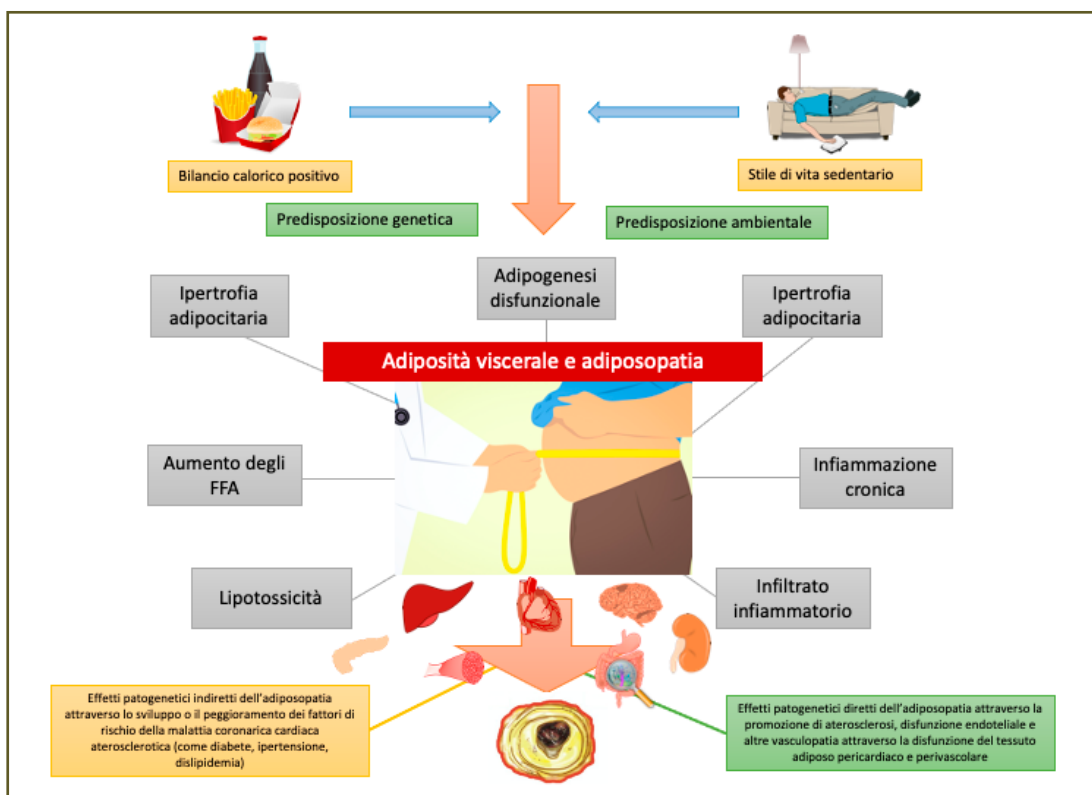


Figura 1 - Adattata da Bays HE. Adiposopathy: Is "sick fat" a cardiovascular disease? Journal of the American College of Cardiology. 2011. Soggetti geneticamente predisposti, in presenza di un cronico bilancio calorico positivo e di uno stile di vita sedentario, sviluppano adiposità e viscerale ed un quadro di "adiposopatia", una condizione caratterizzata da un'adipogenesi disfunzionale con eccessiva ipertrofia adipocitaria. A livello del tessuto adiposo, si verifica una rarefazione della vascolarizzazione che determina ipossia tissutale con una conseguente alterazione della matrice extracellulare, con liberazione di citochine infiammatorie. Si assiste, inoltre, alla comparsa di un infiltrato infiammatorio e all'aumento degli FFA circolanti. L'insieme di queste alterazioni contribuisce alla progressione del processo aterosclerotico attraverso effetti diretti (disfunzione del tessuto adiposo perivascolare e pericardico) ed indiretti (attraverso promozione e sviluppo di fattori di rischio come diabete, ipertensione e dislipidemia).

Le alterazioni funzionali caratteristiche dell'adiposopatia sembrano svolgere un ruolo fondamentale anche nella patogenesi di altre condizioni strettamente associate all'obesità e all'insulino-resistenza come la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), una malattia endocrino-metabolica piuttosto comune nella donna in età fertile. Oltre ad una riduzione della fertilità, la PCOS è associata alla presenza di insulino-resistenza, e ad altre caratteristiche della sindrome metabolica oltre ad un aumentato rischio di sviluppare il diabete. In maniera simile agli individui con sindrome metabolica, le donne affette da PCOS presentano spesso un quadro di obesità addominale e segni di adiposopatia. Il tessuto adiposo delle donne affette da PCOS è caratterizzato dalla presenza di adipociti ipertrofici deficitari nei processi lipolitici e resistenti all'azione dell'insulina. Anche l'espressione e la produzione di adipochine risulta alterata, a conferma del fatto che la disfunzione del tessuto adiposo svolge un ruolo fondamentale nel determinare e mantenere le alterazioni metaboliche osservate nella PCOS. Se tali alterazioni siano la causa o l'effetto di una condizione di iperandrogenismo non è del tutto compreso. Nelle donne con PCOS la presenza di un eccesso di androgeni spinge verso l'accumulo di grasso prevalentemente a livello viscerale che, come già detto, è fortemente correlato allo sviluppo di resistenza insulinica che a sua volta peggiora il fenotipo policistico. Infatti, l'obesità addominale e la resistenza all'insulina stimolano la produzione di androgeni ovarici e surrenali e possono aumentare ulteriormente l'obesità e l'infiammazione addominale, creando così un circolo vizioso (8).

Sebbene il tessuto adiposo sia prevalentemente formato da adipociti, altri tipi cellulari rivestono un ruolo chiave nella funzione e struttura del tessuto adiposo come

pre-adipociti, macrofagi, fibroblasti e cellule vascolari. Il tessuto adiposo dei soggetti obesi, ed in particolare di quelli con disfunzione metabolica, è caratterizzato dalla presenza di un infiltrato infiammatorio con macrofagi attivati, linfociti T e adipociti disfunzionanti. L'entità dell'infiltrato infiammatorio correla direttamente con il grado di adiposità e con lo stato di infiammazione sistemica mentre correla inversamente con la sensibilità insulinica. L'infiltrato macrofagico appare maggiore nel tessuto adiposo viscerale, rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo, in accordo con la stretta correlazione che esiste tra questo distretto e le complicanze metaboliche associate all'obesità.

Da un punto di vista fisiopatologico diversi meccanismi possono giocare un ruolo nel determinare l'infiltrato macrofagico. La morte adipocitaria, determinata da necrosi semplice o da fenomeni apoptotici, costituisce di per sé uno stimolo all'attività fagocitica mediata dai macrofagi: in effetti, a livello istologico, i macrofagi si accumulano intorno agli adipociti necrotici nel tessuto adiposo di animali e soggetti obesi in strutture simili a corona (*crown like structures*).

Un secondo meccanismo fisiopatologico attraverso il quale viene a formarsi l'infiltrato macrofagico è costituito dall'attività chemiotattica: vi sono numerose evidenze che dimostrano un ruolo della via MCP-1/CCR2 nel determinare l'accumulo di monociti nel tessuto adiposo, in corso di obesità (14-15). Anche la vascolarizzazione del tessuto adiposo sembra svolgere un ruolo fondamentale nella genesi dell'infiltrato infiammatorio del tessuto adiposo: l'obesità si associa ad una rarefazione della vascolarizzazione del tessuto adiposo con una conseguente ipossia tissutale. Questo stato di ischemia relativa potrebbe contribuire ad innescare una se-

rie di risposte infiammatorie come conseguenza di una necrosi adipocitaria indotta dall'ischemia e al conseguente reclutamento di macrofagi.

Un ultimo meccanismo in grado di innescare i processi infiammatori a livello del tessuto adiposo è costituito dal flusso di acidi grassi liberi (FFA). Sebbene il tessuto adiposo non sia generalmente considerato un target di lipotossicità, un eccessivo afflusso di FFA o un'eccessiva lipolisi espongono l'adipocita ad un eccessivo carico di acidi grassi liberi che possono attivare il processo infiammatorio (9).

Il tessuto adiposo, inoltre, rilascia adi-

pocitochine che possono innescare disfunzione endoteliale e contribuire ad uno stato di ipercoagulabilità e di infiammazione sistemica che costituisce un substrato ideale per la progressione del processo aterosclerotico. Nella condizione di obesità viscerale si assiste ad un incremento dei livelli circolanti di adipocitochine infiammatorie (ad es. TNF- α , IL-6, MCP-1, leptina e resistina) così come di proteina C reattiva, e ad una down regolazione di fattori antinfiammatori come l'adiponectina, una condizione associata ad un aumentato rischio di infarto miocardico, malattia vascolare periferica e diabete di tipo 2 (*Figura 2*).

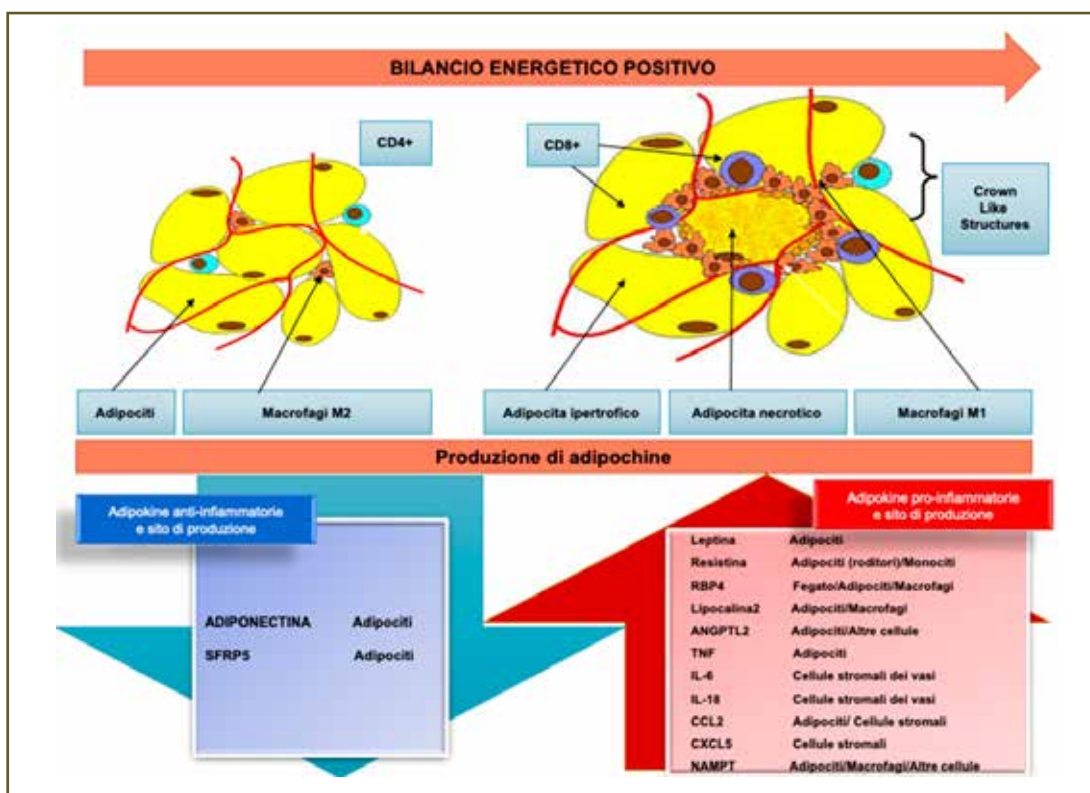


Figura 2 - Da Dalla Nora E, Testoni L, Di Vece F, Passaro A. Tessuto adiposo e infiammazione sistemica. *G Ital dell'Arteriosclerosi*. 2012; 3. In presenza di un cronico bilancio calorico positivo, il tessuto adiposo viene infiltrato da macrofagi attivati. Parallelamente, si assiste a un aumento della produzione di adipochine pro-infiammatorie e alla riduzione della produzione di molecole antinfiammatorie, una condizione in grado di contribuire al mantenimento di uno stato di infiammazione cronica di basso grado che costituisce un terreno "fertile" per la progressione dell'aterosclerosi.

Tessuto adiposo perivascolare e grasso ectopico

Parallelamente all'espansione del tessuto adiposo viscerale, si assiste anche ad un aumento della deposizione di grasso a livello ectopico, come nel fegato. La maggior parte del tessuto adiposo viscerale viene drenato dalla vena porta; pertanto, in corso di obesità viscerale, il fegato viene esposto ad alte concentrazioni di acidi grassi liberi e glicerolo, con conseguente interferenza sul normale metabolismo epatico, determinando una ridotta estrazione epatica di insulina (con conseguente esacerbazione dell'iperinsulinemia), un aumento della produzione di lipoproteine ricche di trigliceridi e un aumento della produzione di glucosio epatico. Tutte queste alterazioni contribuiscono alla stretta associazione osservata tra obesità viscerale e diabete di tipo 2 (10).

Oltre al tessuto adiposo viscerale si assiste all'espansione anche di altri depositi di tessuto adiposo, con un potenziale effetto patogeno. I depositi di grasso pericardico, perimuscolare, perivascolare, orbitale e paraosseale possono avere un'attività lipolitica e infiammatoria. L'adiposopatia a livello pericardico e perivascolare può avere effetti patogeni diretti sul miocardio, sulle arterie coronarie e sui vasi periferici attraverso la secrezione disregolata, a livello locale regionale, di fattori vasoattivi e infiammatori che possono contribuire all'instabilità dell'ateroma. Da un punto di vista epidemiologico, l'adiposità pericardica appare fortemente associata all'aterosclerosi coronarica negli afroamericani con diabete di tipo 2, e potrebbe rappresentare uno dei meccanismi alla base della differente suscettibilità all'aterosclerosi, nelle diverse etnie.

La visione dell'aterosclerosi come un processo esclusivamente endoluminale an-

drebbe pertanto rivista, alla luce di sempre maggiori evidenze che mostrano come il tessuto adiposo perivascolare possa contribuire al processo aterosclerotico attraverso un modello infiammatorio "dall'esterno all'interno" (11).

Conclusioni e prospettive

Perdere peso intervenendo sullo stile di vita, migliorando le abitudini alimentari e promuovendo un regolare esercizio fisico, rimane uno dei cardini nel trattamento dell'obesità e delle complicanze metaboliche associate a tale condizione. Ottenere anche un modesto calo ponderale si traduce in importanti miglioramenti del profilo di rischio cardiovascolare ed è pertanto un obiettivo fondamentale nel trattamento del soggetto obeso. Studi, come il Diabetes Prevention Program e il Diabetes Prevention Study, hanno dimostrato che questo tipo di approccio mostra un'efficacia comparabile, se non superiore, a un intervento farmacologico, nel ritardare/prevenire la comparsa del diabete nei soggetti a rischio (12, 13). Tuttavia, il trattamento dell'obesità attraverso un intervento sullo stile di vita, soprattutto nel lungo termine, si rivela spesso infruttuoso.

Le evidenze accumulate negli ultimi decenni hanno però stravolto la visione del tessuto adiposo che, da un semplice deposito di sostanze nutritive, ha assunto la dignità di un vero e proprio organo, con capacità endocrine e paracrine, che lo collocano al centro di un complesso cross talk con altri organi come fegato, muscolo, pancreas, vasi, SNC, apparato gastrointestinale, ecc. (14).

È facile pertanto comprendere come, quando disfunzionante, il tessuto adiposo sia in grado di partecipare alla patogenesi di numerose malattie, ed in particolare di quelle che mostrano una stretta associa-

zione epidemiologica con l'obesità, come il diabete, l'ipertensione e la dislipidemia, tutti importanti fattori di rischio per l'aterosclerosi. Sebbene i meccanismi attraverso i quali il tessuto adiposo disfunzionante contribuisca alla fisiopatologia dell'aterosclerosi non siano completamente chiariti, è evidente che il tessuto adiposo, ed in particolare il tessuto adiposo disfunzionante, svolge un ruolo chiave nella patogenesi dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Riconoscere il potenziale patogeno del tessuto adiposo, pertanto, non solo aiuta a descrivere la relazione tra obesità e aterosclerosi, ma fornisce anche le basi per lo sviluppo di nuove strategie di trattamento che devono mirare non solo a correggere l'eccesso ponderale ma soprattutto a curare e/o contrastare l'adiposopatia.

Bibliografia

1. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016; 22: s176-185.
2. Neeland IJ, Poirier P, Després J-P. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity. *Circulation* 2018; 137: 1391-406.
3. Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, Ishizaka Y, Oka R, Okada M, et al. Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann Med*. 2012; 44: 82-92.
4. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020; 134: 153-155.
5. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes*. 2004; 28: S12-21.
6. Carobbio S, Pellegrinelli V, Vidal-Puig A. Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 161-96.
7. Blüher M. Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009; 117: 241-150.
8. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, Cherchi PL, Dessole S. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4429-2>.
9. Dalla Nora E, L T, Vigna G, Di Vece F, Passaro A. Tessuto adiposo e infiammazione sistemica. *G Ital Dell'Arteriosclerosi*. 2012; 3: 72-83.
10. Neeland IJ, Hughes C, Ayers CR, Malloy CR, Jin ES. Effects of visceral adiposity on glycerol pathways in gluconeogenesis. *Metabolism*. 2017; 67: 80-89.
11. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation* 2003;108: 2460-2466.
12. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetes Care*. 2003; 26: 3230-3236.
13. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.12.2165>.
14. Bays HE. Adiposopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 2461-2473.

FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO**DIABETE****LUIGI GENTILE****Introduzione**

La malattia cardiovascolare (CVD) è la principale causa di morte nei pazienti con diabete mellito (DM) ma non tutti i pazienti con DM hanno lo stesso rischio di sviluppare CVD (1). Il rischio cardiovascolare (CV) aumenta con la durata del DM ed è influenzato da altre comorbidità come ipertensione, dislipidemia, sindrome metabolica (MS) e malattia renale cronica (CKD). Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è caratterizzato da uno stato di insulino-resistenza (IR), iperinsulinemia ed elevati livelli plasmatici di glucosio; questa condizione, associata ai classici fattori di rischio CV determina lo sviluppo di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) anche prima della diagnosi di DM manifesto. I pazienti diabetici con CVD preesistente hanno il rischio più elevato di eventi CV successivi. Fino a poco tempo fa erano scarsamente rappresentati ampi studi clinici randomizzati in pazienti diabetici con CVD. Tuttavia, sulla base del mandato della Food and Drug Administration (FDA) del 2008, di dimostrare la sicurezza di tutti i nuovi agenti anti-iperglicemici prima della loro immissione in commercio, lo scenario è cambiato e di conseguenza diversi nuovi farmaci anti-iperglicemici sono stati recentemente oggetto di *CV outcome trial* (CVOTs) focalizzati su pazienti T2DM con CVD preesistente o ad alto rischio di

sviluppare CVD. Il presente lavoro focalizzerà l'attenzione sulla relazione tra DM e ASCVD, ponendo particolare attenzione sui meccanismi fisiopatologici del T2DM, alla relazione tra glicemia e ASCVD ed evidenziando il significato del cambio di paradigma rappresentato dalle nuove terapie anti-iperglicemiche nel T2DM che, traendo sostegno dalle più recenti acquisizioni fisiopatologiche, valorizzano la prospettiva della prevenzione della CVD.

Sindrome Metabolica e Diabete: un continuum glicemico

Una chiara relazione tra DM e CVD è stata documentata da decenni, ma il meccanismo attraverso il quale il DM promuove la ASCVD rimane oggetto di dibattito nella comunità scientifica internazionale. Molta della confusione deriva dagli studi condotti nel T2DM, dove le multiple componenti della MS mostrano effetti pro-aterosclerotici, indipendentemente dal sottostante DM. La MS rappresenta infatti un *clustering* di plurimi fattori di rischio CV, che includono l'obesità addominale, l'alterata tolleranza glicidica, la dislipidemia e l'ipertensione e di cui l'IR rappresenta la caratteristica dominante (2). La MS è comune (negli USA il 24% degli adulti; in Italia il 24% dei maschi ed il 22% delle femmine (3) ed è stata sempre più riconosciuta come un fattore di rischio per lo sviluppo di T2DM e

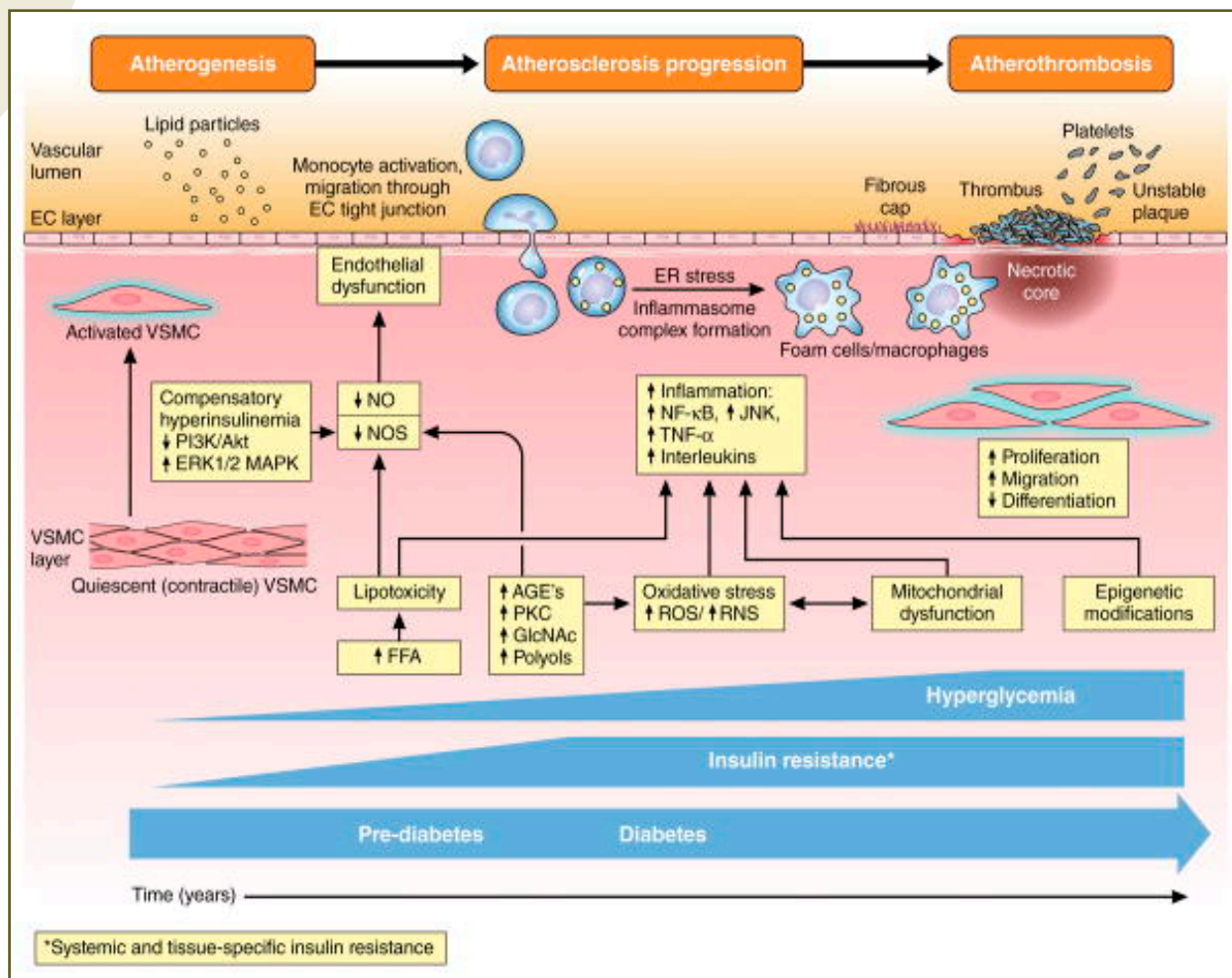


Figura I - Sviluppo e progressione dell'aterosclerosi nel T2DM. La resistenza all'insulina con compromissione del "signaling" dell'insulina, l'iperinsulinemia e l'iperglicemia contribuiscono a molteplici processi tra cui elevati livelli di acidi grassi liberi (FFA), produzione di prodotti finali di glicazione avanzata (AGE), attivazione della protein chinasi C (PKC), stress ossidativo, disfunzione mitocondriale e modificazioni epigenetiche, che insieme contribuiscono alla disfunzione endoteliale e all'infiammazione con conseguente attivazione delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC), delle cellule endoteliali (EC) e dei monociti. Le concentrazioni di LDL modificate (ossidate) sono più elevate nel diabete e vengono trattenute nello strato subendoteliale delle sezioni vulnerabili del sistema vascolare. I leucociti circolanti si attaccano e migrano attraverso la parete endoteliale nello strato VSMC del mezzo intinale. Questi monociti inglobano le lipoproteine trattenute e si trasformano in macrofagi schiumosi carichi di lipidi producendo proteinasi e mediatori infiammatori, tra cui il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), e interleuchine. Le risposte allo stress, inclusa la formazione del complesso inflammasoma e lo stress del reticolo endoplasmatico (ER), provocano la proliferazione dei macrofagi e l'attivazione infiammatoria con conseguente "switch" fenotipico VSMC (proliferazione, migrazione e sdifferenziazione). In risposta al danno vascolare, VSMC secernono collagene per formare un cappuccio fibroso, che promuove la stabilità della placca aterosclerotica. Tuttavia, quando le lesioni stabili si rimodellano verso l'interno, si verifica una stenosi progressiva delle arterie. Le placche possono diventare vulnerabili con l'assottigliamento del cappuccio fibroso e l'apoptosi dei macrofagi nelle lesioni aterosclerotiche avanzate, dove la ridotta efferocitosi dei macrofagi carichi di lipidi, provoca la formazione di un nucleo necrotico che accelera l'infiammazione vascolare, la necrosi, la trombosi. Il risultante complesso di lesioni aterosclerotiche instabili è soggetto a un'espansione improvvisa a causa della formazione di trombi acuti che formano un contesto favorevole alla trombosi piastrinica, all'emorragia dei microvasi della placca aterosclerotica e alla rottura del cappuccio fibroso.

ASCVD. I meccanismi fisiopatologici che supportano il concetto di “continuum glicemico” caratterizzato da elevati valori di glicemia a digiuno (IFG), ridotta tolleranza glucidica (IGT) e DM conclamato, stanno alla base della stretta relazione che lega il DM e l'ASCVD. Lo sviluppo di ASCVD, in presenza di IR, è infatti un processo progressivo caratterizzato da disfunzione endoteliale precoce, infiammazione vascolare, disfunzione dei macrofagi con formazione di *foam cell* e conseguente sviluppo di strie lipidiche. Nel corso degli anni ciò porta alla formazione di placche aterosclerotiche che, in presenza di un maggiore contenuto infiammatorio, diventano instabili con conseguente trombosi occlusiva o sub-occlusiva. La patogenesi dell'aterosclerosi diabetica vede coinvolto non solo l'effetto diretto dell'iperglicemia cronica, ma anche l'IR, la produzione di NEFA, la dislipidemia, l'ipercoagulabilità e l'alterata risposta agli eventi lesivi (4). La IR è presente non solo fin dalla prima insorgenza del T2DM ma dalla stessa condizione “pre-diabetica” ed aumenta progressivamente nel tempo, mentre l'iperglicemia si sviluppa nella condizione “pre-diabetica” e peggiora con lo sviluppo del T2DM. È questa diffusa disfunzione e la complessa relazione fisiopatologica tra DM e ASCVD (Figura 1) che rende gli eventi CV così deleteri e così complesso il trattamento del DMT2. L'entità ed il rischio di sviluppo di ASCVD sono incrementati nel DM, ma i meccanismi coinvolti in tale processo non sono ancora pienamente chiariti, in particolare su come l'iperglicemia di per sé influenzi lo sviluppo e la progressione della placca aterosclerotica. Il solo stretto controllo glicemico è insufficiente per prevenire l'aterosclerosi, pertanto è richiesto un approccio multifattoriale, avendo come obiettivo il perseguimento di tutti i meccanismi coinvolti. Per prevenire gli

eventi CV (oltre che le complicanze microvascolari, sulle quali i meccanismi sono maggiormente chiariti) il trattamento dei pazienti con DM deve essere perseguito con l'obiettivo di raggiungere un ottimale controllo glicemico, unitamente alla necessità di raggiungere i target attesi di tutti i fattori di rischio cardiovascolare, in accordo con le linee guida internazionali e nazionali.

Iperglicemia ed aterosclerosi: quali meccanismi biochimici?

L'iperglicemia, attraverso meccanismi differenti che sono stati oggetto di numerosi studi, determina un incremento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), che giocano un ruolo fondamentale nel determinare la disfunzione endoteliale, la formazione e l'instabilizzazione della placca aterosclerotica. Secondo le ipotesi attualmente più accreditate, l'iperglicemia cronica e/o le variazioni acute della glicemia (picchi post-prandiali) favorirebbero alterazioni tissutali predisponenti l'aterosclerosi, attraverso la disfunzione delle cellule endoteliali e l'induzione dei ROS. I complessi ed intriganti rapporti tra iperglicemia, ROS ed aterosclerosi meriterebbero una rassegna ad essi dedicata, per cui mi limiterò a fornire alcuni sintetici cenni riassuntivi, rimandando l'approfondimento all'ampia Letteratura dedicata all'argomento. I multipli meccanismi che legano l'iperglicemia con l'accelerata aterosclerosi sembrano condividere infatti un elemento comune: il prolungato incremento della produzione di ROS nelle cellule cardiovascolari. L'iperglicemia intracellulare causa eccesso di produzione di ROS, il quale attiva la “*poly (ADP ribose) polimerasi nucleare (PARP)*”, che inibisce il “*GAPDH*”, determinando uno *shunt* verso vie patogene. ROS e PARP riducono anche l'attività delle

Sirtuine, di “*PGC1 α* ” e di “*AMPK*”. Questi cambiamenti causano una ridotta biogenesi mitocondriale, un’incrementata produzione di ROS ed un’alterazione della sincronizzazione circadiana del metabolismo glucidico e lipidico. L’eccesso di produzione di ROS facilita anche il trasporto nucleare di fattori di trascrizione pro-aterogenici, incrementandone la trascrizione ed attivando “*NLRP3 inflammasome*”. I ROS determinano anche un’alterazione dell’equilibrio tra “*mitochondrial fission and fusion*” in favore dell’incremento della fissione mitocondriale, riducendo la capacità e l’efficienza metabolica della catena di trasporto di elettroni mitocondriale e della sintesi dell’ATP. I ROS hanno anche un ruolo nella morte improvvisa nei diabetici dopo infarto miocardico (MI), tramite la modula-

zione di proteine post-traduzionali che causano un incremento della fosforilazione dei recettori per la rianodina (RyRs) e una *downregulation* della trascrizione di “*SERCA2a*”. L’aumento dei ROS, con meccanismi ossidativi mediati da recettori colinergici, potenzialmente contribuisce anche all’aumentato rischio di aritmie cardiache fatali, associate alla neuropatia autonoma nel DM (Shah MS, et al., Circ Res. 2016). Oltre a determinare un incremento dello stress ossidativo, l’iperglicemia favorisce la formazione e l’instabilizzazione della placca aterosclerotica mediante il meccanismo della glicazione non enzimatica di differenti molecole, con la formazione dei cosiddetti “*advanced glycosylation end products*” (AGE) (Xu L, et al. Lipids Health Dis. 2016).

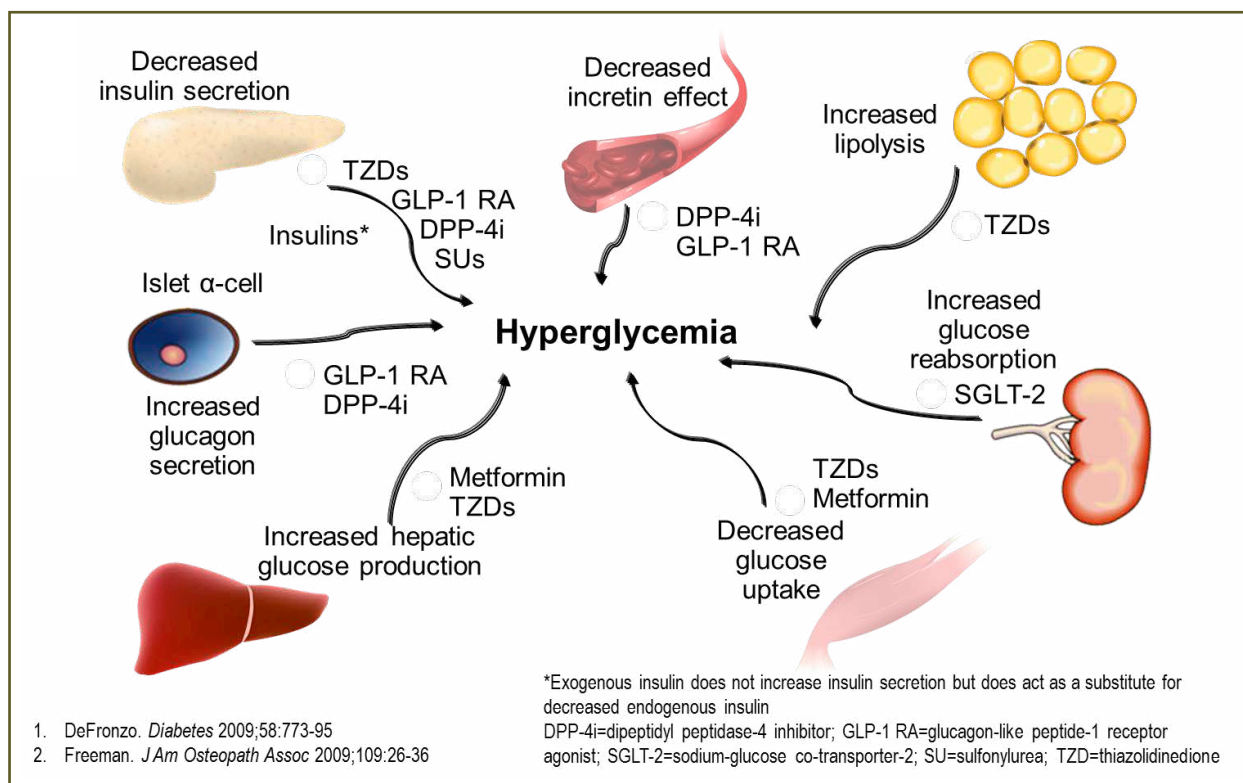


Figura 2 - La comprensione dei complessi meccanismi fisiopatologici del T2DM rappresenta il presupposto della fenotipizzazione dei pazienti e della personalizzazione della terapia.

Controllo glico-metabolico intensivo: la lezione dei Trial

Se nelle ultime decadi si sono accumulate solide evidenze scientifiche a favore del fatto che il miglioramento del controllo glicemico si traduca in una riduzione delle complicanze microangiopatiche tanto nei pazienti con diabete tipo 1 quanto in quelli con T2DM, non altrettanto univoche sono le dimostrazioni di un effetto sulle complicanze macrovascolari. Nello specifico del T2DM, se l'UKPDS (5) aveva documentato nel follow-up a 10 anni dei pazienti originariamente randomizzati a trattamento intensivo, una significativa riduzione *long-term* di MI e di mortalità per tutte le cause, i successivi studi ACCORD, ADVANCE e VADT non avevano evidenziato alcuna significativa riduzione degli *outcomes* CV con un controllo glicemico intensivo. Dall'analisi critica dei risultati dello Studio ACCORD, emergeva anzi un incremento di mortalità nei pazienti in trattamento intensivo, rispetto al braccio in trattamento standard (6). L'aumento di mortalità dell'ACCORD e l'analisi dei sottogruppi del VADT portarono all'attenzione della comunità scientifica internazionale il potenziale rischio di un controllo glicemico troppo aggressivo, evidenziando l'importanza di prevenire l'ipoglicemia nei pazienti con DM in fase più avanzata e con complicanze CV. Tali evidenze, unitamente alla maggiore comprensione dei complessi meccanismi fisiopatologici del T2DM (*Figura 2*) rappresentano il presupposto culturale e scientifico di un approccio clinico centrato sul paziente, fondato sull'appropriata fenotipizzazione dei pazienti e sulla personalizzazione della terapia che, grazie alla successiva introduzione di nuove classi di farmaci anti-iperglicemici, privi di per sé di effetti ipoglicemici, si è configurato come un vero cambio di paradigma, oggetto dell'approfondimento a seguire.

Il cambio di paradigma: i nuovi farmaci anti-iperglicemici e l'insegnamento dei CV outcome trial (CVOTs)

I risultati dei numerosissimi e consistenti CVOTs sulla sicurezza CV dei nuovi farmaci anti-iperglicemici hanno modificato radicalmente l'approccio terapeutico al T2DM come recepito dalle linee guida internazionali e nazionali ed in particolare il Consensus Report congiunto del 2018 di American Diabetes Association (ADA) ed European Association for the Study of Diabetes (EASD) <https://care.diabetesjournals.org/content/41/12/2669> nonché gli Standard Italiani per la Cura del Diabete 2018 <https://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.

I nuovi farmaci anti-iperglicemici rispondono a criteri di sicurezza ed efficacia, dimostrando un rischio estremamente basso di ipoglicemia (salvo siano associati ad altri farmaci a rischio ipoglicemico) e documentando un significativo miglioramento del controllo glicometabolico. Gli Inibitori di DPP-IV (DPPIV-I) inducono una riduzione dell'HbA1c dallo 0,5% allo 0,8%, gli Inibitori di SGLT2 (SGLT2-I), riducono i livelli di HbA1c dallo 0,5% all'1,0% e gli Agonisti recettoriali di GLP-1 (GLP-1-RA) inducono una riduzione dell'HbA1c variabile tra 0,5% e 1,5%. I risultati dei CVOTs pubblicati, di cui a seguire una sintesi, hanno fornito solide evidenze sugli *outcome* CV nei pazienti con T2DM con CVD o ad alto rischio di CVD (Standards of Medical Care. Diabetes Care. 2021. https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S111).

DPPIV-I. In tutti i CVOTs effettuati con DPPIV-I, tali farmaci sono risultati non-inferiori al placebo sul rischio di MACE confermandone la sicurezza CV. Nessun farmaco è risultato superiore al placebo.

bo. Gli effetti sullo scompenso cardiaco (HF) saranno oggetto di successiva specifica trattazione.

SGLT2-I. Grande clamore nella comunità scientifica ha suscitato la pubblicazione dell'EMPAREG Outcome Trial (Zinman B et al., N Engl J Med 2015) uno studio randomizzato in doppio cieco che ha valutato l'effetto di empagliflozin, un SGLT2-I, rispetto al placebo sugli esiti CV in 7.020 pazienti con T2DM e CVD preesistente. In tale studio si è registrata una riduzione dell'*endpoint* primario, legata soprattutto a una riduzione della mortalità CV; molto significativa è stata la riduzione di alcuni *endpoint* secondari e in particolare l'ospedalizzazione per HF (35%) e la mortalità per tutte le cause (32%). Di fondamentale importanza è il dato del beneficio CV precoce e l'evidenza che la riduzione dell'*outcome* primario appare indipendente dagli effetti del farmaco su glicemia, peso corporeo e pressione arteriosa, suggerendo che vengano evocati meccanismi diversi da quelli legati al miglioramento del controllo metabolico. Anche nello studio CANVAS (Neal B, et al., N Engl J Med. 2017) con l'impiego di canagliflozin, sono stati osservati una riduzione dell'*endpoint* primario combinato, una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per HF e una minore progressione dell'insufficienza renale. Nello studio DECLARE-TIMI 58 (Wiviott SD, et al., N Engl J Med. 2019) con l'impiego di dapagliflozin, dopo 4 anni di trattamento, l'incidenza di MACE non differiva rispetto al placebo, mentre è stato notato un tasso inferiore di morte CV o ospedalizzazione per HF ed una riduzione dell'incidenza dell'*endpoint* composito renale. Degno di nota che solo il 40% dei partecipanti allo studio aveva ASCVD all'arruolamento, contrariamente agli altri grandi studi CV in cui la maggioranza dei partecipanti avevano ASCVD al baseline.

Più recentemente è stato pubblicato lo studio VERTIS-CV (Cosentino, et al., Circulation. 2020) con ertugliflozin in pazienti con T2DM e ASCVD. Lo studio ha soddisfatto i criteri richiesti dalle già citate Guidance FDA per l'immissione in commercio di nuovi farmaci anti-iperglicemici ed ha dimostrato una riduzione del 30% del rischio di prima e successiva ospedalizzazione per HF, dimostrando i maggiori benefici nei pazienti con CKD.

GLP1-RA. In merito ai CVOTs con GLP1-RA, il primo ad essere pubblicato è stato lo studio LEADER (Marso, et al., N England J Med. 2016) studio randomizzato in doppio cieco che ha valutato l'effetto di liraglutide rispetto al placebo sugli esiti CV in 9.340 pazienti con T2DM con CVD o ad alto rischio di CVD. Dopo un follow-up di 3,8 anni, lo studio LEADER ha mostrato che l'*outcome* composito primario (MI, ictus o morte CV) si verificava in un minor numero di partecipanti nel gruppo di trattamento (13,0%) rispetto al gruppo placebo (14,9%). I decessi per cause CV sono stati significativamente ridotti nel gruppo liraglutide (4,7%) rispetto al gruppo placebo (6,0%). I successivi CVOTs effettuati con GLP1-RA hanno evidenziato non solo la sicurezza CV ma si sono dimostrati in grado di garantire protezione in termini di eventi aterosclerotici. Metanalisi condotte sui dati degli GLP1-RA hanno riportato una riduzione media di circa il 12% del rischio di MACE, con una riduzione della mortalità totale dell'11%, della mortalità CV pari al 12% e del rischio di stroke del 16% (Marsico F, et al., Eur Heart J. 2020). Questi effetti sono stati chiaramente dimostrati oltre che per la capostipite liraglutide anche per semaglutide, dulaglutide e albiglutide. Meno consistenti sono i dati ottenuti con la somministrazione settimanale di exenatide: nel trial EXSCEL (Holman RR, et al., N Engl J Med. 2017) i MACE risultavano

essere numericamente inferiori con il suo utilizzo rispetto al placebo, anche se con differenza statisticamente non significativa; nel trial ELIXA (Pfeffer MA, et al., N Engl J Med. 2015) condotto con lixisenatide, analizzando i MACE degli *outcome* primari compositi è stata dimostrata la non inferiorità di lixisenatide rispetto al placebo, senza dimostrare superiorità statistica. Se gli effetti protettivi dei GLP1-RA sono stati chiaramente dimostrati in pazienti con nota CVD, è degna di nota l'evidenziazione che in alcuni trials è stata arruolata una popolazione non esigua di pazienti senza storia di pregressi eventi CV, documentando un effetto protettivo anche in prevenzione primaria (Marsico F, et al., Eur Heart J. 2020).

Prospettive future. Terapie anti-iperglicemiche e HF nel DM e non solo

Circa il 50% dei pazienti con T2DM può sviluppare HF (7). I CVOTs che esaminano la relazione tra DPP4-I e HF hanno avuto risultati contrastanti. Lo studio SAVOR-TIMI 53 (Scirica BM, et al., N Engl J Med. 2013) ha mostrato che i pazienti trattati con il DPP4-I saxagliptin, avevano maggiori probabilità di essere ricoverati in ospedale per HF rispetto a quelli trattati con placebo. Tuttavia, altri tre studi CVOTs con DPP4-I, EXAMINE con alogliptin (Zannad F, et al., Lancet. 2015), TECOS con sitagliptin (Green JB, et al., N Engl J Med. 2015) e CARMELINA con linagliptin (Rosenstock J et al., JAMA. 2019) non hanno riscontrato un aumento significativo del rischio di ospedalizzazione per HF con impiego dei DPP4-I comparati con placebo. Nei CVOTs che hanno previsto l'impiego dei GLP1-RA lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide QW, albiglutide e dulaglutide non è stato identificato alcun aumento del ri-

schio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al placebo. Con l'uso dei SGLT2-I è stata invece osservata una ridotta incidenza di HF; nell'EMPAREG OUTCOME, l'aggiunta di empagliflozin alle cure standard ha portato a una riduzione significativa del 35% dei ricoveri per HF rispetto al placebo. Analogamente, negli studi CANVAS e DECLARE-TIMI 58, si è osservata una riduzione rispettivamente del 33% e del 27% nell'ospedalizzazione per HF, con l'uso di SGLT2-I versus placebo (Neal B, et al., N Engl J Med. 2017; Wiviott SD, et al., N Engl J Med 2019). I dati del trial CREDENCE con canagliflozin hanno mostrato una riduzione del 39% delle ospedalizzazioni per HF e una riduzione del 31% dell'*outcome* composito morte CV o ospedalizzazione per HF, in pazienti diabetici con nefropatia macroalbuminurica (8). I risultati complessivi di questi importanti CVOTs supportano fortemente l'indicazione all'impiego nel T2DM dei SGLT2-I per la prevenzione dello HF, dimostrandosi opzioni terapeutiche, la cui efficacia va ben oltre il miglioramento del controllo metabolico e dei tradizionali fattori di rischio CV. La precoce protezione CV esercitata dagli SGLT2-I è infatti potenzialmente riconducibile a molteplici meccanismi quali il miglioramento dell'emodinamica cardiaca, il miglioramento dei substrati energetici e l'aumento del rilascio di ossigeno, coerentemente alle recenti evidenze scientifiche che documentano riduzione di morte CV o ospedalizzazione per HF indipendentemente dalla presenza del diabete, studi che allargano l'orizzonte del possibile impiego degli SGLT2-I in clinica. A conferma di tale innovativa prospettiva, lo studio DAPA-HF (9) è stato il primo studio randomizzato a confermare l'efficacia di un SGLT2-I (dapagliflozin) sugli outcome morte CV e ospedalizzazione/instabilizzazione per HF, anche in pazienti non diabe-

tici con frazione di eiezione del ventricolo sinistro ridotta. Lo studio EMPEROR-Reduced (10) recentissimamente pubblicato sul New England Journal of Medicine sulla scia del DAPA-HF, è nato con l'obiettivo di valutare l'efficacia di empagliflozin rispetto a placebo in pazienti con HF a frazione di eiezione ridotta ($FE < 40\%$), *con o senza diabete* e già in trattamento ottimizzato per lo scompenso. Sono stati randomizzati 3730 pazienti; l'endpoint primario era costituito dal composito di morte CV o ospedalizzazioni per HF, mentre gli endpoint secondari erano costituiti da esiti renali avversi (dialisi cronica o trapianto di rene o riduzione sostenuta del filtrato glomerulare). Ad un *follow-up* medio di 16 mesi, i risultati hanno messo in evidenza una riduzione significativa dell'endpoint primario nei pazienti in trattamento con empagliflozin rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo (19,4% *vs* 24,7), differenza trainata per lo più dalla riduzione delle ospedalizzazioni per HF, senza differenze significative in termini di morte CV. La riduzione dell'endpoint primario è risultata coerente in tutti i sottogruppi analizzati, compresi i pazienti non diabetici. Empagliflozin ha permesso di ridurre il rischio di eventi gravi di HF del 30% e ha diminuito il rischio di gravi eventi avversi renali del 50%, estendendo i vantaggi ai pazienti ad alto rischio, diabetici e non diabetici. I risultati di tali ultimi studi, probabilmente apriranno la strada all'utilizzo routinario di SGLT2-I nella terapia dello HF a frazione d'eiezione ridotta.

Non essendo oggetto della presente trattazione, non viene specificamente approfondita la prospettiva della nefroprotezione rappresentata dai nuovi farmaci anti-iperglicemici, ambito di intervento che ha rappresentato l'inizio di una nuova era nel trattamento dei pazienti con CKD e T2DM. Tale prospettiva è confermata anche dalla più

recente edizione degli Standard of Care dell'ADA (11) pubblicati nel gennaio 2021; la predominanza di ASCVD, HF e CKD sono infatti i principali criteri che guidano la scelta delle opzioni terapeutiche per la cura del T2DM.

Conclusioni

DM e ASCVD si presentano spesso nello stesso paziente e la loro associazione rappresenta una delle più importanti problematiche di salute per la nostra Comunità. La maggiore comprensione dei complessi meccanismi fisiopatologici del T2DM ed i risultati degli epocali CVOTs sulla sicurezza CV dei nuovi farmaci anti-iperglicemici hanno modificato radicalmente l'impostazione delle linee guida internazionali e nazionali e l'approccio terapeutico al T2DM. Inizialmente progettati per mantenere gli agenti anti-iperglicemici potenzialmente dannosi fuori dal mercato, gli straordinari esiti dei CVOTs sulla riduzione dei MACE in pazienti con T2DM e ASCVD o ad alto ed altissimo rischio CV, risultati che sono andati ben oltre il peraltro significativo miglioramento del compenso metabolico, hanno portato a notevoli progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici che legano T2DM e ASCVD, nonché dell'efficacia di SGLT2-I e GLP1-RA, in una prospettiva cardio-nefro-metabolica. Ancora più clamorosa risulta essere l'efficacia di SGLT2-I nella riduzione del rischio di morte CV o ospedalizzazione per HF in pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione d'eiezione; più recenti studi allargano l'orizzonte sul possibile impiego degli SGLT2-I in clinica, anche in pazienti non diabetici.

Se ad oggi i documenti delle Società Scientifiche Diabetologiche internazionali e nazionali prevedono l'impiego della metformina (salvo controindicazioni o intolere-

ranza) quale *first line-therapy* del T2DM, non è da considerarsi una sorpresa che le recenti linee guida pubblicate dall'ESC, in collaborazione con EASD, (12) suggeriscano nei pazienti con T2DM a rischio CV alto o molto alto, *naïve* al trattamento farmacologico, di adottare quale prima scelta un SGLT2-I o un GLP1-RA, prevedendo l'aggiunta di metformina solo nei pazienti che necessitino di un controllo glicemico aggiuntivo, rinforzando con questo il paradigma del passaggio da un approccio incentrato sul controllo glicemico, ad uno guidato dal rischio CV, secondo criteri di efficacia, sicurezza, appropriatezza e sostenibilità.

Bibliografia

1. Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update: A Report From the American Heart Association, Circulation. 2017; 135: e146-603.
2. Grundy SM, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement, Circulation 2005, Oct 25; 112: 2735-2752.
3. Bo S, Gentile L, et al. The metabolic syndrome and high c-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-european population-based cohort, Diabetes Metab Res Rev. 2005; 21: 515-524.
4. Beckman JA, et al. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 2002; 287: 2570.
5. Holman RR et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359: 1577-1589.
6. Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358: 2545-2559.
7. Kannel WB, et al. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol. 1974; 34: 29-34.
8. Perkovic V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019; 380: 2295-2306.
9. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019; 381: 1995-2008.
10. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2020; 383: 1413-1424.
11. American Diabetes Association Standards of Medical Care in diabetes 2021. Diabetes Care, 2021; 44: (Suppl. 1): S111-S124.
12. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, European Heart Journal. 2020; 41: 255-323).

FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO

DISLIPIDEMIA E SINDROME METABOLICA

**SABINA ZAMBON, SANDRA BERTOCCO, LORENZO PREVIATO,
ALBERTO ZAMBON**

Cenni storici e definizione

La definizione della sindrome plurimetabolica o semplicemente sindrome metabolica si è evoluta nel corso degli anni rispetto alla descrizione originale e oggi viene comunemente identificata come un fattore di rischio per diabete e malattie cardiovascolari.

Fin dal 1600 ad opera di un medico olandese fu descritta l'associazione tra siero lipemico, verosimilmente ipertrigliceridemico, obesità e tendenza al sanguinamento. Giovambattista Morgagni nel suo "De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis" nel 1765 descrisse l'associazione di diversi disordini metabolici in varie combinazioni tra cui si possono identificare le caratteristiche della sindrome metabolica come la conosciamo oggi (1).

Negli anni '20 un medico tedesco descrisse una sindrome composta da ipertensione, iperglicemia e iperuricemia.

Negli anni '50 il professore francese Jean Vague descrisse delle caratteristiche cliniche (diabete, aterosclerosi, gotta, calcolosi uratica) che più o meno frequentemente si associano alla distribuzione del tessuto adiposo di tipo androide (1).

Negli anni '60 la scuola medica padovana, con Piero Avogaro e Gaetano Crepaldi, introdusse il termine di "sindrome plurimetabolica" per descrivere l'associazione di anomalie metaboliche come il sovrappeso o l'obesità, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il diabete o comunque le alterazioni glucidiche, alle quali si associava un aumentato rischio di cardiopatia ischemica (1).

A partire dagli anni '80 la descrizione, la definizione e la ricerca sia epidemiologica che clinica riguardanti la sindrome metabolica sono letteralmente esplose, concentrando sugli aspetti fisiopatologici e suggerendo l'insulino-resistenza come la causa primaria delle anomalie metaboliche, alla ricerca dei meccanismi che da una parte favoriscono l'insulino-resistenza e dall'altra portano alle complicanze dell'insulino-resistenza stessa.

La prima definizione operativa di sindrome metabolica viene suggerita dalla World Health Organization (WHO) nel 1998: la sindrome metabolica viene definita dalla presenza di diabete di tipo 2 o dalla ridotta tolleranza al glucosio, insieme ad almeno altri due fattori che possono essere l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia,

l'obesità (misurata con l'indice di massa corporea o con il rapporto della circonferenza della vita/fianchi) e la microalbuminuria (2).

La definizione universalmente più utilizzata di sindrome metabolica è quella del National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) del 2001, rivista nel 2005 (3). Questa definizione richiede che per fare la diagnosi di sindrome metabolica siano presenti almeno tre dei seguenti criteri: aumento della circonferenza della vita (≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 cm nelle donne), elevati livelli di trigliceridi (≥ 150 mg/dl o terapia ipotrigliceridemizzante in atto), bassi livelli di colesterolo HDL (< 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne), elevati livelli di pressione arteriosa ($\geq 130/85$ mmHg o trattamento antiipertensivo in atto) e glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl (o trattamento ipoglicemizzante in atto).

Una recente definizione di sindrome metabolica risale al 2005 ad opera dell'International Diabetes Federation (IDF) (4), e richiede la presenza della diagnosi di obesità addominale con *cut-off* diversi a seconda del gruppo etnico di appartenenza: per i pazienti caucasici l'obesità addominale è definita da una circonferenza della vita ≥ 94 cm per gli uomini e ≥ 80 cm per le donne.

Infine, nel 2009 si è giunti ad una definizione armonizzata dei criteri diagnostici per sindrome metabolica, promossa da numerose società scientifiche internazionali, in cui è ancora presente ma non condizione necessaria, l'obesità viscerale misurata con il girovita (*Tabella 1*).

Tutte le diverse definizioni di sindrome metabolica includono sempre la presenza di dislipidemia, obesità viscerale, ipertensione arteriosa e di elevata glicemia a digiuno, che sono tutti singolarmente dei fattori di rischio cardiovascolare.

I soggetti con sindrome metabolica possono presentare anche altre alterazioni cliniche e biochimiche, quali l'alterata distribuzione corporea del grasso, la steatosi epatica, l'infiltrazione del grasso nel tessuto muscolare, le alterazioni delle adipochine (elevati livelli di leptina e bassi livelli di adiponectina), la disfunzione endoteliale, l'iperuricemia, uno stato infiammatorio (elevati livelli di proteina C reattiva, di interleuchina-6, della conta leucocitaria e la riduzione della albuminemia), uno stato protrombotico (elevati livelli dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno e del fibrinogeno, l'aumento dello stress ossidativo e l'attivazione piastrinica), la sindrome dell'ovaio policistico e la dislipidemia aterogena (5).

Tabella 1 - Criteri diagnostici di Sindrome Metabolica.

Criteri Armonizzati per la Definizione di Sindrome Metabolica A Joint Statement of the IDF Task force on Epidemiology and Prevention; NHLBI, AHA, WHF, IAS and IASO

Parametro	Cut-off Point
Circonferenza Vita Specifica per popolazione/paese	Uomo ≥ 94 cm, Donna ≥ 80 cm (Europei)
Trigliceridi elevati (o terapia ipolipemizzante)	≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L)
Bassi livelli di HDL-C	< 40 mg/dl Uomo; < 50 mg/dl Donna
Elevata Pressione arteriosa (o terapia antiipertensiva)	Sistolica ≥ 130 mmHg e/o Diastolica ≥ 85 mmHg
Glicemia a digiuno (o terapia ipoglicemizzante)	≥ 100 mg/dl

Alberti KGMM et al Circulation. 2009;120:1640-1645. La presenza concomitante di almeno 3 dei fattori di rischio sopra elencati permette di porre diagnosi di Sindrome Metabolica in un soggetto.

Prevalenza della sindrome metabolica

I dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), uno studio condotto sulla popolazione americana in centri distribuiti uniformemente nel territorio statunitense, hanno dimostrato che la prevalenza aggiustata per età della sindrome metabolica (utilizzando i criteri dell'NCEP-ATP III) nel periodo 2007-2014 era del 34% (35% negli uomini e 33% nelle donne). Nell'analisi stratificata per età, la prevalenza della sindrome metabolica era del 19%, 38% e 55% tra gli individui di età compresa tra 20-39 anni, 40-59 anni e ≥ 60 anni, rispettivamente (6). Tra le componenti della sindrome metabolica le caratteristiche più frequenti erano l'aumentata circonferenza della vita o l'obesità addominale specie tra le donne, gli alterati livelli di glicemia e gli elevati valori pressori specie tra gli uomini. Le evidenze disponibili indicano che anche in Europa nella maggior parte dei paesi il 20-30% della popolazione adulta, vale a dire 1 persona su 4, presenta la sindrome metabolica (7).

Secondo i dati raccolti nel 1998 e nel 2008 in uomini e donne di età compresa tra i 35 e i 74 anni nell'ambito dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) in Italia si rilevava un aumento della prevalenza della sindrome metabolica diagnosticata secondo i criteri dell'NCEP-ATP III negli uomini passando dal 24,5% al 28% e una prevalenza stabile nelle donne dal 23% al 21,5%. In particolare, si osservava un incremento dell'obesità, che passava dal 19% al 25% negli uomini e dal 23% al 26% nelle donne (8). Inoltre, la prevalenza della sindrome metabolica aumenta in funzione dell'età in entrambi i sessi anche nella popolazione italiana, con una prevalenza nei soggetti di età superiore a 60-65 anni in genere maggiore tra le donne rispetto agli

uomini e comunque piuttosto elevata, vicina o superiore al 50% tra le donne (1). Per quanto riguarda la popolazione italiana la caratteristica della sindrome metabolica più frequentemente presente è l'ipertensione arteriosa, che tra i soggetti anziani raggiunge una prevalenza attorno al 90%, seguita dall'aumento della circonferenza della vita.

Sindrome metabolica e malattia cardiovascolare

Lo studio NHANES segnalava che i soggetti con diabete e sindrome metabolica presentavano la più elevata prevalenza di malattia coronarica su base aterosclerotica, rispetto ai gruppi di persone senza queste due condizioni (9). Così come i risultati del NHANES anche altri lavori suggeriscono che probabilmente l'eccesso di rischio cardiovascolare attribuibile alla sindrome metabolica considerata come un'unica entità è di circa 2 volte (5, 7). Una tra le più complete revisioni della letteratura conferma che nella popolazione generale la sindrome metabolica comporta un rischio doppio rispetto al normale di andare incontro ad eventi cardiovascolari e un rischio una volta e mezzo superiore al normale di mortalità totale (1). Inoltre, i soggetti portatori di sindrome metabolica ma non affetti da diabete presentano un rischio aumentato di circa 5 volte di sviluppare il diabete di tipo 2, che a sua volta si accompagna ad un rischio triplicato di sviluppare malattie cardiovascolari (7).

Quello che viene ancora dibattuto oggi è se l'eccesso di rischio sia semplicemente dovuto alla azione sinergica delle singole componenti della sindrome metabolica, in quanto tutte riconosciute come fattori di rischio cardiovascolare. In uno Studio su una coorte numerosa di soggetti italiani seguiti per sette anni il rischio cardiov-

scolare e di mortalità totale aumentava in funzione del numero di componenti della sindrome presenti nel soggetto e veniva ribadita l'importanza del ruolo delle singole componenti della sindrome metabolica come fattori di rischio (10). In altri studi sulla popolazione italiana le componenti della sindrome metabolica che significativamente si associavano al rischio di mortalità cardiovascolare e totale erano più frequentemente l'aumento della glicemia, le basse HDL e l'ipertensione arteriosa (1). Il fenotipo "sindrome metabolica" si realizza per il concorrere di una serie di fattori causali che, con un peso relativo differente nei vari individui, determinano la comparsa di una serie di alterazioni, i componenti della sindrome, che vengono utilizzati per porre la diagnosi. Nei seguenti paragrafi ci focalizzeremo sulle alterazioni lipidiche che caratterizzano la sindrome metabolica.

Dislipidemia e sindrome metabolica

Le alterazioni lipoproteiche rivestono un ruolo chiave nel rendere ragione dell'aumentato rischio cardiovascolare dei pazienti affetti da sindrome metabolica. Queste alterazioni comprendono livelli moderatamente aumentati di trigliceridi plasmatici, sia a digiuno che post-prandiali, bassi livelli di colesterolo delle lipoproteine ad elevata densità (HDL), mentre i livelli di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL) sono al più modestamente aumentati spesso non essendo differenti rispetto ai soggetti non affetti da sindrome metabolica (Tabella 2) (5). La dislipidemia associata alla sindrome metabolica è caratterizzata inoltre da aumentate concentrazioni di lipoproteine ricche di trigliceridi, e da anomalie della composizione di lipoproteine ricche in trigliceridi, ma anche delle LDL e delle HDL (Figura 1). In questo

Tabella 2 - Alterazioni dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche nel Diabete di tipo 2.

Lipidi e Lipoproteine nel Diabete di Tipo 2
Lipidi e Lipoproteine nel Diabete di Tipo 2 ↑ Trigliceridi +/- Colesterolo delle LDL ↓ Colesterolo delle HDL
Lipoproteine ricche di trigliceridi
↑ del numero di particelle ↑ delle concentrazioni postprandiali Particelle più ricche di trigliceridi e di colesterolo
Lipoproteine a bassa densità o LDL
↑ del numero di particelle Particelle piccole e dense
Lipoproteine ad elevata densità o HDL
↓ del numero di particelle Anomalie della composizione

modo si configura un profilo lipidico caratteristico definito Dislipidemia Aterogena o Triade Lipidica Aterogena, tipico non solo della sindrome metabolica ma anche del diabete di tipo 2 e della dislipidemia familiare combinata ed è inoltre presente nella maggioranza (55-65% dei casi) dei pazienti con sindrome coronaria acuta (Figura 1).

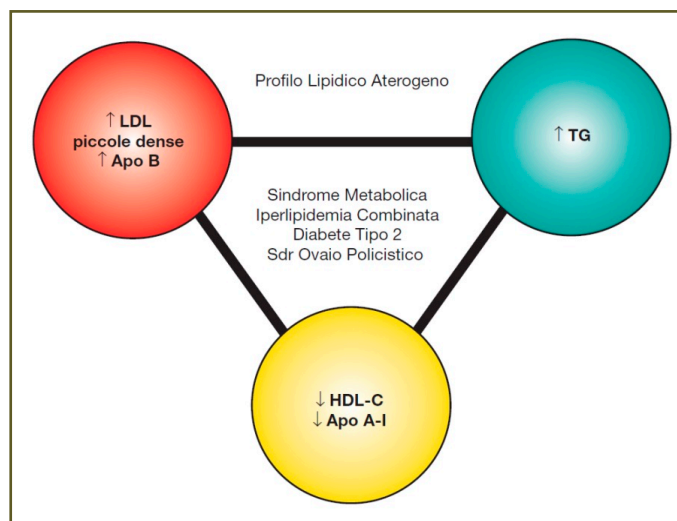


Figura 1 - Fenotipo lipidico nella sindrome metabolica: La Dislipidemia Aterogena. TG: Trigliceridi, HDL-C: Colesterolo delle HDL, Apo: apoproteina.

Trigliceridi e lipoproteine ricche in trigliceridi

Le evidenze accumulate negli ultimi anni indicano senza dubbio che l'ipertrigliceridemia rappresenta un fattore di rischio per malattia cardiovascolare (11, 12). Più recentemente l'Hoorn Study ha dimostrato che l'ipertrigliceridemia è un fattore di rischio indipendente nei soggetti con alterazioni del metabolismo glucidico (13).

L'ipertrigliceridemia è la componente più comune del fenotipo lipidico della sindrome. I livelli plasmatici di trigliceridi sono correlati con il grado di insulino-resistenza piuttosto che con i livelli di glicemia plasmatici. Gli acidi grassi sono componenti fondamentali nella molecola di trigliceridi, ed in effetti i livelli plasmatici di acidi grassi (free fatty acids o FFA) giocano un ruolo fondamentale nella produzione di trigliceridi a livelli epatico e parzialmente anche intestinale. Nei pazienti con sindrome

metabolica la presenza di insulino-resistenza a livello dell'adipocita conduce ad una aumentata lipolisi dei distretti splancnici con incremento di FFA che raggiungono il fegato, ove viene a mancare il normale controllo esercitato dall'insulina sulla produzione di TG nelle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e conseguente aumento di produzione delle VLDL ricche in TG. Nei soggetti con sindrome metabolica i trigliceridi possono essere aumentati sia a digiuno che in fase postprandiale e rispecchiano l'aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi quali le VLDL, i prodotti del loro metabolismo e i *remnant* dei chilomicroni. L'aumentato flusso di acidi grassi liberi al fegato stimola un aumento di sintesi di lipoproteine ricche di trigliceridi o VLDL (Figura 2). L'iperglicemia e lo stato di insulino-resistenza contribuiscono all'aumentata sintesi delle VLDL, anche se la terapia dell'iperglicemia corregge solo

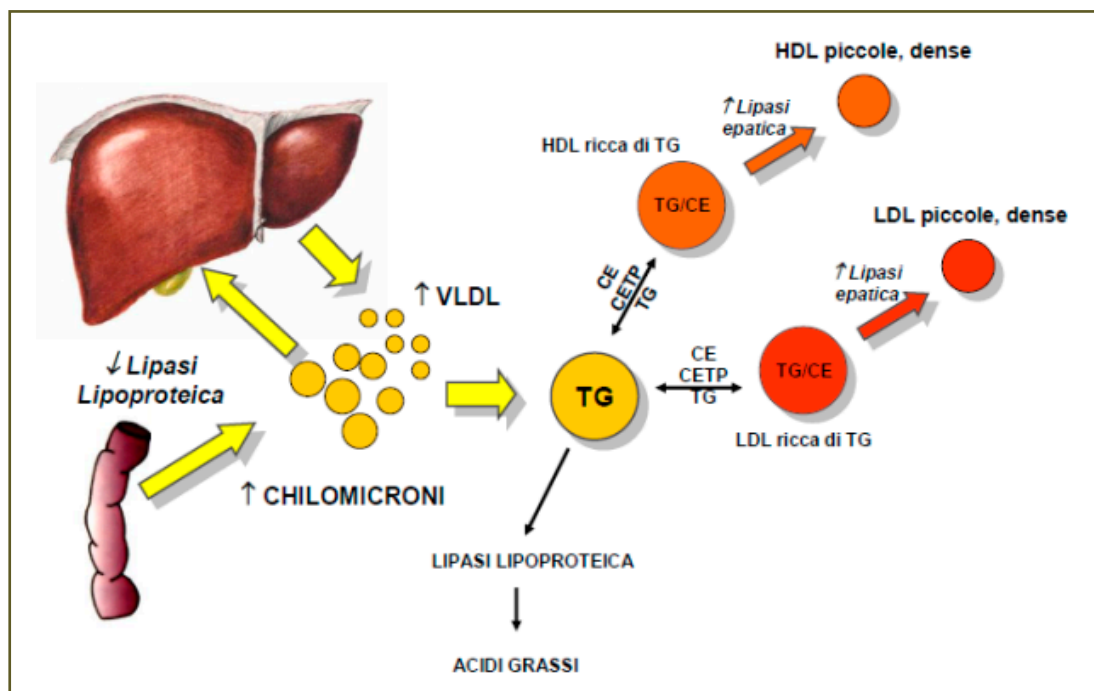


Figura 2 - Fisiopatologia della dislipidemia nel Diabete di Tipo 2*. Modificata da Syväne M, Taskinen MR. *Lancet*. 1997; 350 (Suppl. 1): S120-S123. Spiegazione nel testo.

in parte questo aspetto della dislipidemia. Inoltre, nella sindrome metabolica la ridotta attività della lipasi lipoproteica, che è un enzima endoteliale che idrolizza i trigliceridi contenuti nelle lipoproteine ricche di trigliceridi ed è insulino dipendente, contribuisce al rallentato catabolismo dei chilomicroni e delle VLDL (*Figura 2*) (14). Il metabolismo sia dei chilomicroni che delle VLDL risulta alterato in diversi punti chiave ed il ruolo dell'insulina e dell'insulino-resistenza sul metabolismo delle lipoproteine ricche in TG resta complesso ed ancora da chiarire in modo esaustivo. Ad esempio, è aumentata l'espressione dell'RNA messaggero della *Niemann Pick C1-like 1*, proteina che regola l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, mentre sono ridotte sia nel fegato che nell'intestino le proteine *ATP Binding Cassette protein transporter ABC-G5 e G8*, che controregolano l'assorbimento del colesterolo. Inoltre, nell'intestino dei soggetti con sindrome metabolica è aumentata la *microsomal triglyceride transfer protein (MTP)*, proteina che assembla i chilomicroni nell'intestino e le VLDL nel fegato (14).

Infine, le concentrazioni dei trigliceridi variano in maniera inversa alle concentrazioni di colesterolo delle HDL confondendo l'interpretazione delle interazioni tra l'aumento delle concentrazioni di lipoproteine ricche di trigliceridi e l'aterosclerosi. Per questo motivo le concentrazioni dei trigliceridi in fase postprandiale potrebbero rappresentare un miglior predittore di eventi cardiovascolari rispetto alla trigliceridemia a digiuno, indipendentemente dalla concentrazione di colesterolo delle LDL (15)

LDL (piccole e dense)

Il profilo lipidico dei pazienti con sindrome metabolica è caratterizzato da livelli di LDL colesterolo al più modestamente elevati rispetto ai soggetti normali. Per qual-

siasi livello di colesterolo LDL, i soggetti con sindrome metabolica presentano un aumento del numero di lipoproteine LDL, che si presentano più piccole, dense e povere di lipidi. Ogni particella LDL contiene una molecola di apoproteina B e di conseguenza i soggetti con sindrome metabolica hanno un parallelo aumento della concentrazione di apoproteina B. Un aumentato numero di particelle LDL, misurato direttamente o indirettamente attraverso la concentrazione di apoproteina B, rappresenta un fattore fondamentale nel rendere ragione dell'aumentato rischio cardiovascolare che caratterizza la sindrome (5, 14). Le LDL piccole e dense correlano anche con le diverse misurazioni dell'insulino-resistenza, ma il singolo fattore più importante nel determinare la variabilità del diametro delle LDL sono le concentrazioni dei trigliceridi plasmatici, che spiegano il 50% di questa variabilità (14).

Dal punto di vista metabolico le VLDL di maggiori dimensioni, tipicamente presenti nei soggetti con sindrome metabolica, rimangono in circolo più a lungo rispetto alle VLDL più piccole, favorendo lo scambio tra trigliceridi e colesterolo esterificato con le LDL attraverso l'azione della *cholesterol ester transfer protein (CETP)*. Durante questo processo le LDL s'impoveriscono di colesterolo esterificato arricchendosi di trigliceridi, divenendo il substrato preferito della lipasi epatica, enzima la cui attività è aumentata in caso di insulino-resistenza (sindrome metabolica e diabete tipo 2) e che favorisce la formazione di LDL piccole e dense (*Figura 2*).

Le LDL piccole e dense sono più aterogene perché si accumulano nel circolo e vengono rimosse meno prontamente dal fegato perché presentano una ridotta affinità di legame per il recettore delle LDL, mentre si legano ai recettori *scavenger*, attraversano più facilmente l'endotelio vasale,

presentano una elevata affinità di legame con i proteoglicani dell'intima dei vasi, infiltrano più facilmente le pareti dei vasi provocando un ridotto rilascio di ossido nitrico causando disfunzione endoteliale, con richiamo di monociti e amplificazione dalla risposta infiammatoria; infine sono maggiormente suscettibili all'ossidazione e alla glicazione (16, 17).

Le LDL dei soggetti con sindrome metabolica presentano delle modifiche anche nella composizione, con un rapporto tra colesterolo esterificato e libero aumentato e con una conseguente maggiore suscettibilità all'ossidazione. Nella sindrome metabolica è stato in effetti riportato un aumento della concentrazione di LDL ossidate. Anche la composizione in acidi grassi delle LDL gioca un ruolo molto importante sulla loro ossidabilità: ad esempio un elevato contenuto di acidi grassi poliinsaturi, quale ad esempio l'acido linoleico, si correla con l'ossidabilità delle LDL. Dal punto di vista pratico questo risultato ci induce a consigliare una dieta ricca di acidi grassi monoinsaturi, come ad esempio l'acido oleico dell'olio di oliva, piuttosto che acidi grassi poliinsaturi. Infine, la glicazione delle LDL, processo correlato direttamente alla iperglicemia, le rende più sensibili all'ossidazione, con concomitante aumento di produzione di radicali liberi, che a loro volta favoriscono la glicazione delle particelle LDL (14).

HDL disfunzionali?

Il fenotipo lipidico che caratterizza la sindrome metabolica include infine bassi livelli di HDL (*Figura 1*). Questo fenomeno sembra essere indipendente dal controllo glicemico e dal tipo di trattamento in atto. È stato dimostrato che le HDL rappresentano un fattore predittivo inverso di malattia cardiovascolare (18) e tuttavia approcci recenti volti ad incrementare i livelli di co-

lesterolo HDL non hanno dato i risultati attesi di riduzione del rischio CV. Le più recenti linee guida europee ESC/EAS 2019 non riconoscono il colesterolo HDL come obiettivo terapeutico (19). I soggetti con sindrome metabolica presentano dei livelli ridotti di colesterolo delle HDL e di apoproteina AI (Apo AI) circolante, che è l'apoproteina maggiormente rappresentata nelle HDL. Sono state descritte delle modificazioni del diametro e della composizione delle HDL nei soggetti diabetici (*Figura 2*). Le HDL e l'apoproteina AI rimuovono l'eccesso di colesterolo dalle cellule presenti nelle placche aterosclerotiche, attraverso il processo di trasporto inverso del colesterolo. È stato dimostrato anche che dei precursori dei prodotti di glicazione avanzata possono danneggiare i meccanismi di trasporto del colesterolo dalle cellule all'apoproteina AI mediati dall'*ATP binding cassette protein transporter ABC-A1*, favorendo i bassi livelli di colesterolo HDL nel diabete e un'aterosclerosi precoce (14).

Le lipoproteine HDL inoltre possiedono proprietà antiinfiammatorie ed antiossidanti. Le HDL dei soggetti con sindrome metabolica presentano una composizione alterata e contengono più trigliceridi. È stato recentemente dimostrato che tali HDL sono meno efficaci di quelle dei soggetti normali nel contrastare l'inibizione della vasodilatazione endotelio-dipendente indotta dalle LDL ossidate. In questo studio si osservava una forte correlazione inversa tra il contenuto di trigliceridi delle HDL e la loro abilità di sopprimere l'inibizione della vasodilatazione indotta dalle LDL ossidate. Infatti, le HDL agiscono come un fattore di protezione delle LDL nei confronti dell'ossidazione attraverso l'attività della paraoxonasi ed i bassi livelli di HDL dei soggetti con sindrome metabolica favoriscono una maggior ossidazione

delle LDL. Anche una proteina infiammatoria quale l'amiloide A del siero si attacca alle HDL favorendone la ritenzione nel tessuto aterosclerotico (14, 15). I macrofagi derivati da soggetti con bassi livelli di HDL manifestano proprietà pro-infiammatorie (non è tuttora chiarito il ruolo dei macrofagi e come siano legati al metabolismo e composizione delle HDL), per cui i soggetti con sindrome metabolica possono presentare delle modifiche della composizione delle HDL che si associano ad una compromissione delle loro proprietà antiaterogene (15). In animali privi di apoproteina AI e con livelli molto bassi di colesterolo HDL, il ridotto trasporto inverso del colesterolo e l'aumentata infiammazione inducono un'aterosclerosi precoce. Al contrario elevati livelli di colesterolo HDL in soggetti con insulino-resistenza si associano ad una ridotta aterosclerosi preclinica carotidea identificata dall'ispessimento medio intimale (15).

Dislipidemia nella Sindrome Metabolica: cenni di terapia dalle recenti Linee Guida ESC/EAS 2019

Le più recenti linee guida (19) sulla terapia della dislipidemia nei pazienti con insulino-resistenza (sindrome metabolica e diabete mellito tipo 2) riconoscono che le alterazioni lipidiche, peculiari e specifiche, rappresentano un cluster di anomalie lipoproteiche metabolicamente inter correlate. Il rallentato catabolismo delle lipoproteine ricche in TG pare contribuire in modo significativo all'incremento della trigliceridemia osservato nei soggetti con insulino-resistenza e sindrome metabolica, forse in modo addirittura più rilevante rispetto all'aumentata produzione epatica. L'aumento di lipoproteine ricche in TG, la presenza di LDL piccole e dense ed i ridotti valori di colesterolo HDL, il caratteristico

profilo lipidico aterogeno, sono caratterizzati da un incremento dei livelli di apolipoproteina B (apo B) dovuto all'aumento di VLDL, *remnant* e LDL circolanti (tutte lipoproteine contenenti apo B). In aggiunta, anche le lipoproteine ricche in TG ed i loro *remnant*, trasportano una sola molecola di apo B, come le LDL. È quindi chiaro che le caratteristiche altamente aterogene del profilo lipidico della sindrome metabolica e del diabete di tipo 2 non sono completamente messe in luce dai parametri tradizionalmente valutati nel profilo lipidico di routine. Altri parametri quali il colesterolo non HDL, che include LDL e lipoproteine ricche in TG e loro *remnant*, possono meglio rivelare il potenziale aterogeno di tale profilo lipidico.

Approccio terapeutico al colesterolo LDL

Anche nei pazienti con sindrome metabolica il colesterolo LDL rimane il target prioritario e tuttavia le linee guida riconoscono il colesterolo non HDL ed apo B come importanti obiettivi secondari. Per quanto riguarda gli obiettivi terapeutici del colesterolo LDL vengono confermati i valori di LDL-C<100 mg/dl nei pazienti a rischio CV moderato, LDL-C<70 mg/dl se il rischio CV è alto, LDL-C<55 mg/dl se il rischio CV è molto elevato (*Figura 3*). I corrispettivi obiettivi di colesterolo non HDL si otterranno aggiungendo 30 mg/dl di colesterolo al corrispettivo goal del LDL-C e cioè: non HDL-C<100 se rischio alto, non HDL-C<85 mg/dl se rischio CV molto elevato. I *trial* clinici condotti in pazienti con insulino-resistenza e nei pazienti diabetici utilizzando statine hanno inequivocabilmente evidenziato benefici cardiovascolari significativi. Ad ogni riduzione di 39 mg/dl (1 mmol/L) di colesterolo LDL, si è riscontrata una riduzione a 5 anni del 23% degli eventi CV maggiori indipendentemente dai livelli di colesterolo di partenza,

Recommendations	Class	Level
In patients with T2DM at very-high risk, an LDL-C reduction of at least 50% from baseline and LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) is recommended.	I	A
In patients with T2DM at high risk ^a an LDL-C reduction of at least 50% from baseline and an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) is recommended.	I	A
Statins are recommended in patients with T1DM who are at high or very-high risk.	I	A
Intensification of statin therapy should be considered before the introduction of combination therapy.	IIa	C
If the goal is not reached, statin combination with ezetimibe should be considered.	IIa	B

Figura 3 - Indicazioni per la terapia della dislipidemia nel Diabete Mellito di tipo 2. (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020; 41: 111-188). LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus. Class: class of recommendation. Level: level of evidence.

sessu, età e comorbidità. In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, il secondo *step* suggerito dalle linee guida ESC/EAS 2019 prevede l'utilizzo di ezetimibe in associazione alla terapia con statina (Tabella 3). Qualora anche l'associazione statina-ezetimibe non fosse in grado di ridurre il colesterolo LDL in modo da raggiungere l'obiettivo suggerito dalle linee guida, le stesse suggeriscono di aggiungere un inibitore di PCSK9 (evolucumab o alirocumab). Sia ezetimibe che gli inibitori di PCSK9 non aumentano il rischio di nuovi casi di diabete tra i pazienti trattati e questo è di estremo rilievo nei pazienti con sindrome metabolica. Infine, dai dati dei trials clinici con statine, associazione statine-ezetimibe e nei più recenti studi clinici con inibitori di PCSK9, emerge chiaramente che gli interventi terapeutici indirizzati alla riduzione del colesterolo LDL sono sicuramente efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare nel paziente dislipidemico con sindrome metabolica, ma persiste un significativo rischio residuo di eventi cardiovascolari, anche a livelli estremamente bassi di LDL-C (LDL-C <30 mg/dl, sottogruppo pazienti diabetici studio FOURIER), verosimilmente cor-

relato a livelli aumentati di lipoproteine ricche in TG e dei loro *remnant* contenenti apo B.

Approccio terapeutico all'ipertrigliceridemia

Le modifiche dello stile di vita rappresentano un *background* terapeutico da adottare precocemente nei pazienti con sindrome metabolica (19). Dal punto di vista delle abitudini dietetiche va supportata l'abolizione dei grassi saturi *Trans*, e suggerita per quanto possibile la sostituzione dei grassi saturi con quelli mono/polinsaturi e la sostituzione dei carboidrati semplici con cibi ricchi di fibre, quali frutta, legumi e prodotti a base di cereali integrali.

Dal punto di vista farmacologico, negli ultimi anni è emersa l'importanza, in un contesto di controllo ottimale del colesterolo LDL, di orientare l'attenzione terapeutica sulla riduzione delle lipoproteine ricche in TG (VLDL e loro *remnant*). Le statine sono in grado avere un effetto modesto sui trigliceridi e solo quando essi sono superiori a 250 mg/dl. In studi condotti in pazienti con livelli elevati di LDL-C e livelli di HDL-C nella norma è stato osservato un aumento dei livelli di HDL-C dal 5 al 10%, indipendentemente dal dosaggio o dalla statina utilizzata.

Le recenti linee guida ESC/EAS 2019, prevedono in caso di elevati livelli di trigliceridi (Figura 4), l'utilizzo di due classi farmacologiche in associazione a statine: i fibrati (il fenofibrato nello specifico) e gli acidi grassi n-3 PUFA, ed in particolare la formulazione purificata di Icosapent-ethyl (EPA) a 4 grammi/die. Al momento della stesura del presente articolo il prodotto è in fase di autorizzazione AIFA essendo già stato autorizzato da EMA con le seguenti indicazioni: riduzione del rischio CV in adulti trattati con statina ed a rischio CV elevato o molto elevato con trigliceridi

>150 mg/dl e 1) malattia CV già presente oppure, 2) diabetici con almeno un altro fattore di rischio CV presente. L'effetto dei fibrati sugli eventi CV nei pazienti diabetici è stato valutato negli studi FIELD (fenofibrato monoterapia vs placebo) ed ACCORD (fenofibrato-simvastatina in associazione vs simvastatina monoterapia). In un'analisi post-hoc dello studio FIELD, il fenofibrato ha ridotto del 27% gli eventi cardiovascolari, rispetto al placebo, nei pazienti con elevati livelli di TG (TG>200 mg/dl, NNT=23) ma non nei soggetti normotrigliceridici. Tali risultati sono stati confermati nello studio ACCORD, ove nei pazienti con TG>200 mg/dl (il 17% della popolazione studiata) l'utilizzo di fenofibrato in associazione a simvastatina ha ridotto significativamente gli eventi CV rispetto al gruppo in monoterapia con simvastatina. Il dato rilevante è che nei *trial* di *outcome* clinici con fibrati, la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari appare essere correlata e proporzionale al grado di riduzione del colesterolo non HDL.

Complessivamente, i dati a disposizione indicano che i pazienti con dislipidemia aterogena (sindrome metabolica e diabete tipo 2) possono trarre vantaggio clinico sugli eventi CV dalla terapia ipotrigliceridemizzante con fenofibrato come *add-on* alla terapia statinica. Le attuali linee guida ESC/EAS 2019 prevedono l'utilizzo di fenofibrato o bezafibrato in associazione a statina, in pazienti in prevenzione primaria (Classe IIb, livello evidenza B) o ad alto rischio CV (Classe IIb, livello evidenza C), con colesterolo LDL ben controllato dalla terapia statinica e persistenza di trigliceridi >200 mg/dl.

I dati a supporto della terapia con acidi grassi omega n-3 in associazione a statina nei pazienti con dislipidemia aterogena e trigliceridi elevati sono più limitati. Il trial REDUCE-IT ha valutato l'effetto di 4 gr/

die di icosapent ethyl (EPA purificato) in 8.179 pazienti a rischio CV molto elevato in terapia con statina e con livelli di LDL-C ben controllati. Con un follow-up medio di quasi 5 anni, il gruppo trattato con EPA in associazione alla statina ha messo in luce una riduzione del rischio relativo del 25% ($p<0,0001$) dell'*endpoint* primario composto rappresentato da morte CV, infarto e ictus non fatali, rivascolarizzazione ed angina instabile, con una diminuzione del rischio assoluto del 4,8%. Le attuali linee guida europee supportano l'uso di n-3 PUFA, in particolare EPA a 4 gr/die, nei pazienti a rischio CV elevato o molto elevato, in associazione a statina, e con trigliceridi compresi tra 135 mg/dl e 499 mg/dl. L'efficacia di EPA in REDUCE-IT sembra eccedere quanto atteso dalla riduzione dei livelli di TG plasmatici (-20% circa rispetto al gruppo di controllo) ed essere in parte spiegabile con l'effetto antiaggregante piastrinico/anticoagulante ed antinfiammatorio di EPA. L'effetto su molteplici vie fisiopatologiche riconducibili ad un aumentato rischio di eventi CV, sovente presenti anche nella sindrome metabolica, rende l'uso di EPA, in associazione a statina, parti-

Recommendations	Class	Level
Statin treatment is recommended as the first drug of choice for reducing CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia (TG >2.3 mmol/L (>200 mg/dL)).	I	B
In high-risk (or above) patients with TG between 1.5 and 5.6 mmol/L (135–499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUFAs (icosapent ethyl 2 x 2 g/day) should be considered in combination with statin.	IIa	B
In primary prevention patients who are at LDL-C goal with TG >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins.	IIb	B
In high-risk patients who are at LDL-C goal with TG >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins.	IIb	C

Figura 4 - Indicazioni per la terapia dei pazienti con ipertrigliceridemia. (2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020; 41: 111-188). CVD = cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PUFA = polyunsaturated fatty acids; TG = triglyceride. Class: class of recommendation. Level: level of evidence.

colarmente promettente nella prevenzione cardiovascolare dei pazienti con questa sindrome.

Bibliografia

1. Manzato E, Zambon S. La sindrome metabolica nell'anziano: un concetto in evoluzione *Giornale Italiano Arteriosclerosi*. 2012; 3: 63-70.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-553.
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: 2486-2497.
4. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world - wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23: 469-480.
5. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 1415-1428.
6. Shin D, Kongpakpaisarn K, Bohra C. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007-2014. *Int J Cardiol*. 2018; 259: 216-219.
7. Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 629-636.
8. Palmieri L, Lo Noce C, Vanuzzo D, et al. a nome del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare: andamento temporale dei fattori di rischio cardiovascolare. *G Ital Cardiol*. 2010; 11 (5 Suppl. 3): 31S-36S.
9. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52: 1210-1214.
10. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A, for the Risk Factor and Life Expectancy Research Group. Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol*. 1998; 148: 958-966.
11. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2019; 321: 364-373.
12. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384: 626-635.
13. Bos G, Dekker JM, Nijpels G, et al.; Hoorn Study. A combination of high concentrations of serum triglyceride and non-high-density-lipoprotein-cholesterol is a risk factor for cardiovascular disease in subjects with abnormal glucose metabolism - The Hoorn Study. *Diabetologia*. 2003; 46: 910-916.
14. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003; 46: 733-749.
15. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008; 371: 1800-1809.
16. Manzato E, Zambon S, Zambon A, et al. Levels and physico-chemical properties of lipoprotein subclasses in moderate hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta*. 1993; 219: 57-65.
17. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109 (23 Suppl. 1): III2-7.
18. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1301-1310.
19. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41: 111-188.

FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO

STEATOSI EPATICA ASSOCIATA AD ALTERAZIONI METABOLICHE (MAFLD)

FRANCESCO ANGELICO, MARIA DEL BEN

La steatosi epatica non alcolica

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD), è la più comune malattia del fegato e colpisce circa un quarto della popolazione mondiale (1). Essa viene definita dalla presenza di steatosi in almeno il 5% degli epatociti, rilevata mediante tecniche di imaging o l'istologia, in soggetti che non abbiano un consumo significativo di alcol e che non presentino cause secondarie di steatosi epatica (come epatite virale, uso di farmaci steatogeni, malattie da accumulo o lipodistrofia). Spesso coesiste una assunzione moderata di alcol e si discute molto su quale sia la soglia per definirne il consumo significativo, che solitamente viene indicata come <30 g/die per l'uomo e <20 g/die per la donna.

Lo spettro della malattia include la steatosi epatica semplice non alcolica (NAFL) potenzialmente non progressiva, e la steato-epatite non alcolica (NASH) potenzialmente progressiva, che può portare a fibrosi grave e progredire a cirrosi ed epatocarcinoma con conseguente mortalità correlate al fegato. La NASH è la principale causa di cirrosi criptogenica. Non è noto il motivo per cui alcuni pazienti progrediscono nella malattia e sviluppano infiammazione e fibrosi progressive, mentre la maggio-

ranza rimane nella fase di semplice steatosi, che generalmente ha un decorso clinico benigno.

A livello globale, la diffusione della NAFLD sta aumentando rapidamente e costituisce un onere sanitario ed economico significativo a causa delle numerose complicanze ad essa associate. La prevalenza della NAFLD è circa il 25/30% con punte sino al 35% nel Medio Oriente e nel Sud America. Essa raggiunge il 70%-80% nei soggetti diabetici e con obesità grave. La prevalenza è aumentata parallelamente alle epidemie di obesità, sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2. La NAFLD è strettamente collegata all'insulino-resistenza e alla sindrome metabolica, della quale viene considerata la componente epatica.

La patogenesi della NAFLD è complessa e probabilmente condizionata dalle interazioni dinamiche tra fattori ambientali, lo stile di vita e la suscettibilità genetica ed epigenetica. Inizialmente, essa è stata interpretata attraverso la cosiddetta "two hit hypothesis" per la quale un primo step, dovuto principalmente ad una condizione di insulino-resistenza comporterebbe un eccessivo accumulo di grasso intra-epatico e un secondo step, caratterizzato dalla presenza di stress ossidativo e dall'attivazione delle cellule di Kupfer e delle cellule stellate con conse-

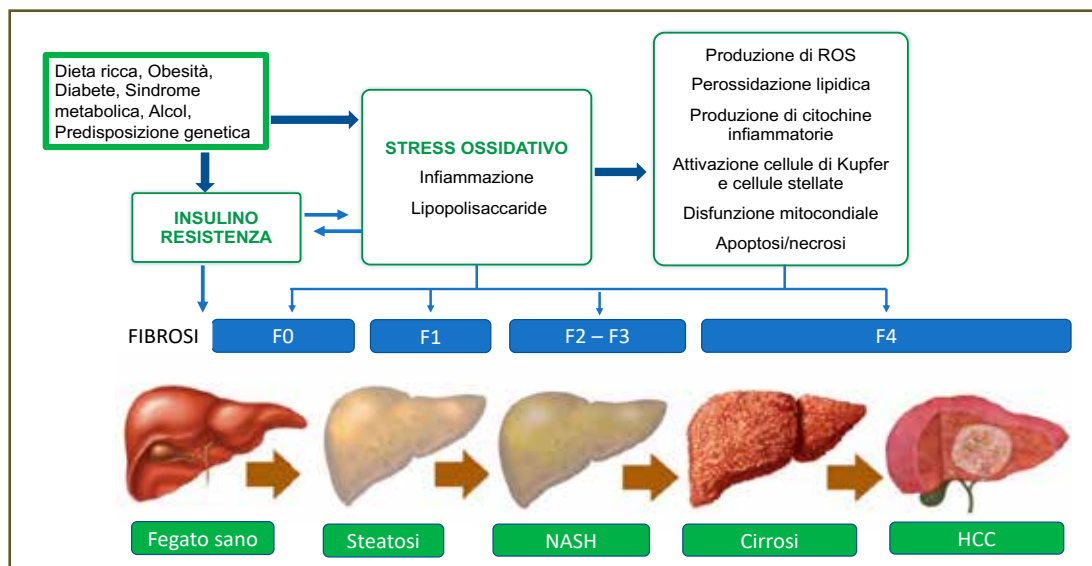


Figura 1 - Principali meccanismi fisiopatologici nella patogenesi e progressione della NAFLD.

guente infiammazione ed aumento della fibrogenesi. La più recente “*multiple parallel hit hypothesis*” meglio descrive l’interazione fisiopatologica dell’insieme di meccanismi - insulino-resistenza, stress ossidativo, infiammazione, microbiota intestinale, polimorfismi genetici ecc. - che concorrono nella patogenesi della NAFLD e nella sua progressione a NASH (2) (*Figura 1*).

NAFLD: un nome superato?

Il termine NAFLD è stato introdotto quasi 35 anni fa (3)³. Tuttavia, negli ultimi decenni, sono state effettuate numerose critiche a questa definizione, sebbene essa sia ormai molto conosciuta tra i pazienti e nell’ambito medico e della ricerca clinica. Nel 1845 il fegato grasso fu descritto per la prima volta da Thomas Addison in Inghilterra in pazienti con steatosi alcolica, ma è solo agli inizi degli anni 60 che incominciò ad essere chiaro che un quadro di steatosi epatica simile a quella dei bevitori poteva essere presente anche in soggetti che non consumavano alcol. Successivamente, altri

autori hanno messo in relazione la presenza di steatosi con l’obesità e il diabete e con la possibile progressione a cirrosi. Ma è solo nel 1962 che un ricercatore tedesco, J Ludwig, per la prima volta coniò il termine NAFLD per indicare una condizione di fegato grasso molto simile a quella dovuta all’alcol, ma in assenza di una causa alcolica (3). Da allora, il termine NAFLD sembra avere superato il tempo e rappresenta oggi uno dei nomi di malattia più diffusi nell’attività medica giornaliera e nella ricerca clinica e sperimentale. Il termine, tuttavia, è una anti-definizione o meglio una definizione negativa che vuole ribadire che la steatosi epatica del paziente non è assolutamente legata all’abuso di alcol. La definizione non offre alcuna indicazione positiva in relazione alle possibili cause, e all’evoluzione della malattia. Essa ha come obiettivo quello solo di ribadire il concetto del ruolo preminente dell’esclusione dell’alcol nella definizione della malattia.

La definizione di NAFLD, tuttavia, pone numerose difficoltà diagnostiche e il concetto di assenza di un consumo significativo

di alcol indicato nelle differenti Linee guida è oggetto di discussione. Infatti, la soglia di assunzione di alcol risente molto della variabilità interindividuale che dipende dal sesso, età, etnia, modalità di assunzione, suscettibilità genetica ecc. Inoltre, esistono differenti realtà ambientali e sociali che rendono difficile porre soglie di consumo standardizzate e validate per potere effettuare con certezza una diagnosi di NAFLD. Ad esempio, è oggi molto difficile potere valutare l'origine alcolica di una steatosi in presenza di abitudine al binge-drinking, comportamento oggi assai diffuso soprattutto fra i giovani, che è caratterizzato da elevate assunzioni di bevande alcoliche solo durante il fine settimana. A ciò si aggiunge anche la difficoltà della valutazione del consumo di alcol mediante questionari e la tendenza in genere a sottostimare o negare i consumi. Altra caratteristica negativa necessaria per la diagnosi di NAFLD è l'assenza di altre patologie epatiche ed in particolare delle epatiti da virus B e C e delle epatiti autoimmuni. Infine, per potere effettuare la diagnosi di NAFLD è anche necessario escludere il possibile effetto di farmaci che possono favorire la steatosi, quali, ad esempio, l'amiodarone e la tetraciclina.

Quindi, nel complesso, in termine NAFLD è una non-definizione che ha avuto come principale obiettivo di stabilire che la patologia non è di origine alcolica. Infine, occorre anche tenere presente che il termine NAFLD non tiene affatto conto dei grandi progressi ottenuti nel corso di numerosi anni sulle conoscenze della fisiopatologia della malattia e, in particolare sul concetto che la NAFLD nella maggior parte dei casi è una patologia metabolica.

NAFLD: una malattia metabolica

I pazienti con la NAFLD mostrano spesso alterazioni metaboliche simili a quelle

presenti nella sindrome metabolica. Sebbene la NAFLD non sia uno dei criteri diagnostici per la sindrome metabolica, essa ne è frequentemente parte. In particolare, l'insulino-resistenza rappresenta un meccanismo fisiopatologico comune alle due condizioni. Essa gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'accumulo eccessivo di grasso nella NAFLD, ma, allo stesso tempo, rappresenta l'alterazione metabolica principale alla base della sindrome metabolica. Altro aspetto comune alle due patologie è l'accumulo intra-addominale del grasso, che rappresenta la sede principale dell'origine degli acidi grassi che giungono al fegato in condizioni di insulino-resistenza. NAFLD e sindrome metabolica si sovrappongono sotto molti aspetti. Inoltre, vi è anche una larga sovrapposizione di comorbidità ad esse associate. Entrambe contribuiscono a realizzare una alterazione metabolica multi-sistemica che si associa ad un aumentato rischio di progressione della malattia epatica, di diabete e di eventi cardiovascolari. La relazione fra NAFLD e sindrome metabolica è bidirezionale. La diagnosi di NAFLD è spesso seguita da quella di sindrome metabolica e di diabete di tipo 2. La sindrome metabolica comprende la NAFLD come sua manifestazione a livello del fegato ed è un importante fattore predittivo di progressione verso la NASH.

Sia la NAFLD che la sindrome metabolica sono fenotipi molto complessi. La NAFLD comprende uno spettro di condizioni variabili caratterizzate da un progressivo aggravamento del danno epatico che può progredire dalla steatosi semplice fino alla cirrosi e all'epatocarcinoma. La storia naturale è variabile in tutte le sue fasi e difficilmente prevedibile. Il filo comune è rappresentato dalla presenza di insulino-resistenza e di stress ossidativo. Ciò si accompagna alla ridotta capacità dell'insulina di soppri-

mere normalmente la produzione di glucosio e di VLDL nel fegato con conseguente rischio di sviluppare il diabete e la dislipidemia e anche di ridurre la lipolisi. Anche la sindrome metabolica è una condizione molto eterogenea. Poiché la diagnosi si basa sugli ampi criteri clinici, possono esserci molteplici presentazioni cliniche e biochimiche a seconda del diverso raggruppamento dei fattori di rischio e dell'interazione tra variazione genetica e fattori ambientali. Come conseguenza di tale variabilità fenotipica, i pazienti possono presentare gradi molto differenti di insulino-resistenza.

Sulla base di queste osservazioni, è evidente la presenza di una forte associazione bidirezionale fra NAFLD e sindrome metabolica, sebbene non sia ancora chiarito se la NAFLD debba essere considerata come una causa o piuttosto una conseguenza della sindrome metabolica. Entrambe sono espressione di un profilo di rischio cardiometabolico comune. Ciò implica che l'approccio alla NAFLD debba essere necessariamente multidisciplinare. I gastroenterologi e gli epatologi hanno tradizionalmente interpretato la NAFLD come una malattia epatica, potenzialmente evolutiva sino alla NASH e alla cirrosi. Più recentemente, la forte associazione con la sindrome metabolica ha indotto gli internisti e i diabetologi a occuparsi della prevenzione del diabete e degli eventi cardiovascolari, che in questo ambito rappresentano le più frequenti cause di eventi fatali.

Un aspetto marginale della NAFLD, che peraltro desta notevole interesse clinico e di ricerca, è la cosiddetta “*lean NAFLD*” (4). Essa fa riferimento ad una condizione di steatosi epatica in soggetti magri che non hanno le caratteristiche della sindrome metabolica. Tra le cause principali, vi sono quelle genetiche rappresentate principalmente dalla ipo-betalipoproteinemia, dalle malattie da accumulo lisosomiale,

quali ad esempio la *cholesterol ester storage disease* (CESD), e da alcuni polimorfismi genetici. In particolare, i soggetti portatori dell'allele PNPLA3 I148Met (rs738409 C/G) hanno una steatosi più severa, in assenza di sindrome metabolica e con un maggior rischio di progressione a NASH e a epatocarcinoma.

MAFLD: Il giusto nome per indicare la presenza di una disfunzione metabolica?

Negli ultimi anni sono state rivolte numerose critiche alla tradizionale denominazione della NAFLD, basata, come già detto, sull'esclusione dell'assunzione eccessiva di alcol e sull'assenza di altre epatopatie croniche. Ciò è derivato soprattutto dalla difficoltà di continuare ad impiegare una definizione negativa per una malattia epatica potenzialmente progressiva che interessa più di un quarto della popolazione adulta. In particolare, è stato molto criticato il dovere fare sempre riferimento all'alcol, senza dare nessuna definizione positiva che in qualche modo caratterizzi la malattia. Pertanto, le conoscenze sulle alterazioni metaboliche della malattia e sul suo elevato rischio di complicanze cardiometaboliche hanno sollevato la necessità di trovare una nuova denominazione che introduca criteri positivi che descrivano i sottostanti meccanismi fisiopatologici.

Pertanto, nel 2020, un gruppo di esperti internazionali ha suggerito di cambiare il nome alla NAFLD e ha proposto la nuova definizione di “*metabolic associated fatty liver disease - MAFLD*” per identificare una condizione di steatosi epatica associata ad alterazioni metaboliche (5-7). In questo documento di consenso gli autori hanno definito la MAFLD come una condizione di steatosi epatica associata ad alterazioni metaboliche che vengono definite per mez-

zo di criteri diagnostici chiari e di facile applicazione. Così, si è proposto di passare da una definizione negativa ad una inclusiva che sottolinea chiaramente l'importanza dell'obesità, del diabete e della sindrome metabolica nella patogenesi della steatosi epatica. La definizione di MAFLD ha il vantaggio di uscire da una nebulosa di possibili cause sconosciute e di descrivere la vera natura della malattia in modo accurato, dando ad essa una maggiore rilevanza clinica (8, 9).

La diagnosi di MAFLD deve basarsi sulla presenza di steatosi epatica (definita da tecniche di immagine, quali l'ecografia epatica o la risonanza magnetica del fegato, o dalla biopsia epatica o da punteggi biochimici quali ad esempio il *fatty liver index* (FLI) associata a diabete, o sovrappeso/obesità o ad una alterazione metabolica. Quest'ultima è definita dalla presenza di almeno due fra le seguenti sette alterazioni: aumento della circonferenza della vita, HDL basso, trigliceridemia elevata, gluco-

sio a digiuno alterato, aumento della pressione arteriosa, proteina C reattiva alta (PCR), presenza di resistenza all'insulina (5) (Figura 2).

La diagnosi di MAFLD è quindi una diagnosi di inclusione e non più di esclusione di condizioni potenzialmente in grado di causare steatosi.

Alcuni aspetti da approfondire

Il passaggio da NAFLD a MAFLD può tuttavia presentare alcuni problemi e criticità (9, 10). Il primo aspetto riguarda il consumo di alcol. Infatti, sulla base dei nuovi criteri diagnostici, la presenza di un eccessivo consumo di alcol non esclude più la diagnosi di MAFLD visto che un riferimento all'alcol non è presente nel nuovo algoritmo diagnostico della MAFLD. Ciò potrebbe portare a sottostimare il ruolo dell'alcol nei soggetti con MAFLD, tra i quali potrebbero essercene numerosi con un concomitante quadro di steatosi epatica an-

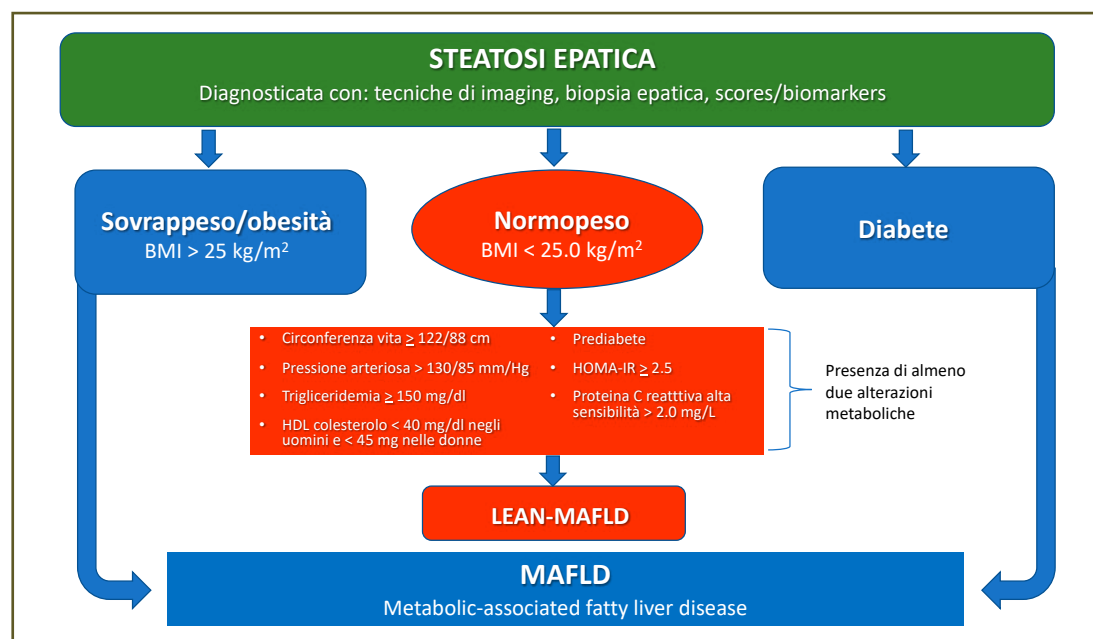


Figura 2 - Criteri diagnostici proposti per la diagnosi di MAFLD.

che di origine alcolica. Pertanto, occorre tenere ben presente che, in alcuni pazienti, questa nuova definizione di MAFLD potrebbe nascondere il ruolo rilevante del consumo di alcol come meccanismo di malattia epatica cronica. Questo aspetto dovrà sempre essere accuratamente valutato in ogni soggetto con MAFLD.

In aggiunta all'alcol, la nuova diagnosi di MAFLD può coesistere anche con la presenza di altre malattie del fegato o di condizioni che possono favorire la steatosi epatica, quali ad esempio l'impiego di alcuni farmaci. In particolare, non costituisce più un criterio di esclusione la presenza di epatiti virali croniche B e C e di altre epatopatie croniche. È da notare, in particolare, che una steatosi epatica si osserva frequentemente in pazienti con epatite cronica C con genotipo virale 3. È quindi possibile che un paziente possa avere una steatosi epatica derivante da differenti eziologie, avere una diversa storia naturale e che possa anche rispondere meno alle possibili terapie. Pertanto, in ogni paziente con MAFLD, sarà sempre necessario effettuare una accurata anamnesi per potere identificare tutte le differenti possibili cause di steatosi.

Un altro importante aspetto oggetto di possibili criticità sono le modalità che sono state proposte per la diagnosi della steatosi epatica. Infatti, l'algoritmo diagnostico per la MAFLD consente di documentare la presenza di steatosi per mezzo della biopsia epatica, le tecniche di imaging, fra le quali quella più comunemente impiegata è l'ecografia e il calcolo di alcuni score non invasivi di steatosi. Fra questi, il più usato è il *fatty liver index* che se maggiore di 60 è diagnostico per la presenza di steatosi. Pertanto, l'impiego di differenti metodi per la diagnosi di steatosi può portare ad identificare fenotipi di MAFLD molto eterogenei e diversi fra loro. Di particolare interesse sono i soggetti nei quali l'ecografia del fegato

è negativa, rilievo frequente quando la percentuale di epatociti con steatosi è inferiore al 30%, ma il FLI è >60 e pertanto diagnostico per la presenza di steatosi. Tali soggetti andranno identificati ed attentamente monitorati soprattutto se diabetici o obesi.

Numerosi sono anche i vantaggi della nuova definizione della NAFLD. La denominazione positiva (MAFLD) e non più negativa (NAFLD) riflette la sua eziopatogenesi e in tal modo unifica un gruppo eterogeneo di alterazioni epatiche presenti in soggetti obesi o diabetici o con la sindrome metabolica. Ciò potrà portare ad una migliore identificazione di trattamenti terapeutici individualizzati e ad una più precisa selezione di pazienti per la partecipazione a nuovi trials clinici. Inoltre, i nuovi criteri diagnostici consentono di identificare e caratterizzare bene un gruppo di pazienti non obesi e non diabetici nei quali la presenza di steatosi si accompagna a quella di almeno due alterazioni metaboliche (*Tabella 1*). Si tratta dei soggetti con la cosiddetta "*lean MAFLD*", nei quali la malattia non si associa ad obesità, diabete e sindrome

Tabella 1 - Criteri diagnostici per "LEAN MAFLD".

Presenza di steatosi epatica (con tecniche di immagine, istologia, biomarcatori/scores)
Soggetto magro o normopeso BMI <25 kg/m² Presenza di almeno due delle seguenti alterazioni metaboliche: - Circonferenza della vita ≥ 102 nell'uomo e ≥ 88 cm nella donna - Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl - Colesterolo HDL ≤ 40 mg nell'uomo e 50 mg/dl nella donna - Prediabete: glicemia a digiuno 100-125 mg/dl o 2 ore dopo carico 140-199 mg/dl o HbA1c 5,7%-6,5% - Pressione arteriosa $\geq 135/85$ mm/Hg o trattamento antipertensivo - HOMA score $\geq 2,5$ - h-PCR ≥ 2 mg/L

me metabolica. In questi soggetti si dovrà indagare la possibile presenza di cause genetiche e attuare un più intenso programma di follow up.

La nuova diagnosi di MAFLD non comprende più la condizione dicotomica di NASH o non NASH. Infatti, viene sottolineato come il confine fra le due condizioni sia molto variabile, scarsamente definito e identificabile solo con la biopsia epatica. Al contrario, si sottolinea che è di grande importanza valutare la severità della fibrosi che rappresenta il più importante fattore di rischio sia per la progressione della malattia epatica, sia per il rischio di complicanze cardio-metaboliche (11). Per tale scopo dovranno essere usate le tecniche elastografiche e i marker non invasivi di fibrosi, quali ad esempio il *FIB-4* e il *NaflD fibrosis score*. Merito ulteriore dei nuovi criteri diagnostici è anche quello di avere richiamato l'attenzione sul valore diagnostico dell'aumento della proteina C reattiva quale marker sistemico dello stato di infiammazione cronica di basso grado che caratterizza i pazienti con la MAFLD e le altre forme di patologie metaboliche correlate all'obesità.

Infine, l'eziopatogenesi metabolica della MAFLD, finalmente ben caratterizzata anche nel nome, sottolinea l'importanza di un nuovo approccio terapeutico integrato alla malattia (12). La MAFLD dovrebbe infatti essere trattata nell'ambito di ambulatori specialistici dedicati (*MAFLD clinic*) dove vengano applicati protocolli diagnostici, terapeutici e di follow up standardizzati. I pazienti dovrebbero essere affidati ad un gruppo multidisciplinare dove operino in stretta collaborazione internisti, epatologi, diabetologi, cardiologi e nutrizionisti.

Bibliografia

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15: 11-20.
2. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65: 1038-1048.
3. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, Fouad Y. History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 5888.
4. Albhaisi A, Chowdhury A, Sanyal AJ. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Reports*. 2019; 1: 329-341.
5. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Panel IC. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1999-2014.e1.
6. Eslam M, Philip N, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020; 73: 202-209.
7. Shiha G, Alswat K, Al Khatry M, et al. Nomenclature and definition of metabolic-associated fatty liver disease: a consensus from the Middle East and north Africa. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Epub Nov 9: S2468-1253(20)30213-2.
8. Targher G, Byrne CD. From nonalcoholic fatty liver disease to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: is it time for a change of terminology? *Hepatoma Res*. 2020; 6: 64.
9. Fouad Y, Waked I, Bollipo S et al. What's in a name Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver International*. 2020; 40: 1254-1261.
10. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal A, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a premature change in terminology. *Hepatology* 2020; Jun 16. Online ahead of print.
11. Angulo P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015; 149: 389-397.
12. Valencia-Rodriguez A, Vera-Barajasa A, Chávez-Tapia NC, Uribea M, Méndez-Sánchez N. Looking into a new era for the approach of metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2020; 19: 227-229.

FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO

FUMO E INQUINAMENTO AMBIENTALE

PIER MANNUCCIO MANNUCCI**Introduzione**

Il fumo di sigaretta attivo è una causa maggiore e indipendente di malattie cardiovascolari aterotrombotiche. Ciò è noto almeno dal 2004, sulla base di una miriade di dati epidemiologici, clinici e sperimentali contenuti in un rapporto del Surgeon General del US Department of Health and Human Service (1) e confermati da tanti studi successivi. Dopo questa pietra miliare, è stata successivamente dimostrata la relazione causale positiva tra esposizione involontaria al fumo di sigaretta (fumo passivo) e lo sviluppo di malattie cardiovascolari (2). Il fumatore perde 10 anni di vita per questo fattore di rischio, mentre la perdita corrispondente per l'ipertensione arteriosa grave è meno di 3 anni e meno di un anno per l'ipertensione lieve e moderata. Il fumo è responsabile per almeno il 50% delle morti evitabili, la metà delle quali sono da cause cardiovascolari. Inoltre, il rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni è raddoppiato nei fumatori rispetto ai non fumatori, e anche quelli di età inferiore a 50 anni hanno un rischio 5 volte più alto che nei non fumatori.

È dagli anni 2000 che si è anche acquisita solida e indiscussa evidenza sul ruolo dell'inquinamento dell'aria ambientale (outdoor) come fattore di rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare (3, 4). Per fornir-

re un certo grado di quantificazione dell'aumento del rischio per la salute umana determinato dall'esposizione ambientale alle sole polveri sottili con diametro aerodinamico inferiore a 2,5 micrometri ($PM_{2.5}$) (per non parlare dell' NO_2 e dell'ozono), una grande meta-analisi di 10 studi ha dimostrato un incremento del 6% per la mortalità per tutte le cause e del 15% per quella da cause cardiovascolari in associazione con un aumento cronico di 10 microgrammi di concentrazioni ambientali di $PM_{2.5}$, che sempre più viene considerato il più nocivo inquinante dell'aria ambientale (3). Le più importanti fonti di particolato fine e quindi di inquinamento dell'aria ambientale sono il traffico di veicoli a motore alimentati da combustibili fossili, le fonti di energia e l'uso sia di combustibili fossili che di biomasse per il riscaldamento degli ambienti domestici e pubblici.

Dimensione del rischio da fumo e inquinamento

Non vi è dubbio che il fumo sia un fattore di rischio più potente dell'inquinamento ambientale a livello di popolazione. Ciò è stato dimostrato chiaramente dai recenti risultati di grandi studi epidemiologici. Nel 2020 un rapporto del Health Effects Institute (HEI) offre un quadro completo e aggiornato al 2019 dei fattori di rischio per la

salute umana, espressi in numero di decessi annui a livello globale dovuti a tutte le cause (5). Come si vede dalla *figura 1*, il fumo di sigaretta (sia attivo che passivo) è il secondo più potente fattore di rischio per la salute dell'uomo dopo l'ipertensione arteriosa sistolica, e causa annualmente almeno 8 milioni di morti per cause respiratorie, cardiovascolari e tumori (5). In questa nefasta classifica, la presenza in atmosfera di alti livelli di particolato fine PM_{2.5} (colloquialmente definito come polveri sottili) si classifica sesta come fattore di rischio per la salute umana e ha determinato a livello globale 6,7 milioni di morti all'anno per le stesse cause del fumo di sigaretta (5). Per fornire un paragone, l'inquinamento dell'aria che respiriamo è ben più potente come fattore di rischio di mortalità dell'iperglicemia, aumento della massa corporea (BMI), colesterolo LDL, insufficienza renale e alcol. Solo parzialmente diversi sono i risultati ottenuti precedentemente nel 2017 nell'ambito di un colossale studio epidemiologico che coinvolge 204 paesi di tutte le etnie e livello socioeconomico: il Global Burden of Disease (6). In una classifica in cui l'ipertensione arteriosa sistolica è di nuovo il fattore di rischio più importante, responsabile di ben 10,4 milioni di decessi annuali, il fumo di sigaretta si posiziona secondo in classifica con 7,1 milioni di decessi evitabili, mentre l'inquinamento ambientale da polveri sottili è al decimo posto come causa di 4,3 milioni di morti (6), anche se secondo dati recentissimi il numero di morti annuali evitabili è molto più elevato di quasi il doppio (4).

L'inquinamento ambientale è un quindi fattore di rischio cardiovascolare più debole del fumo. Per esempio, una sigaretta genera quattro volte il particolato del motore di un camion o autobus acceso per lo stesso tempo in cui viene fumata la sigaretta. Bisogna però tenere conto del fattore che si

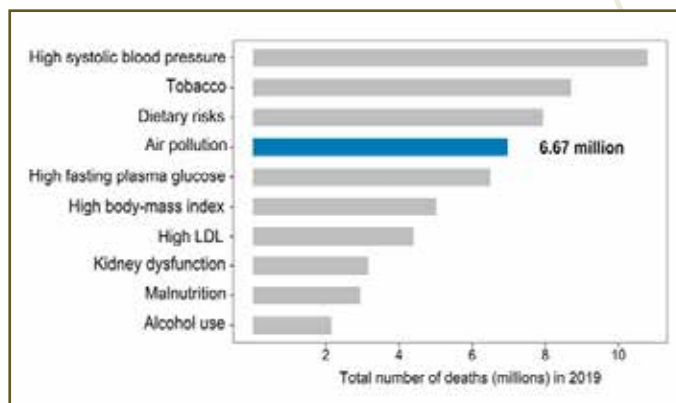


Figura 1 - Classifica globale dei fattori di rischio in base al numero totale di decessi per tutte le cause nel 2019.

chiama *population attributable fraction*. Un maggior numero di persone è infatti esposto a un fattore ambientale non facilmente evitabile a livello personale come l'inquinamento, sia dell'aria esterna che degli spazi chiusi (case di abitazione, scuole, uffici), rispetto a un fattore di rischio evitabile come il fumo di sigaretta. Inoltre, mentre l'esposizione sia al fumo che all'alcol come fattori di rischio comportamentali tende a diminuire globalmente nei paesi ad alto livello di sviluppo socioeconomico, ciò non si verifica soddisfacentemente per l'inquinamento ambientale outdoor (come pure per quello domestico indoor, che prevale nei paesi a basso livello socioeconomico ma non è trascurabile ovunque) (6).

Meccanismi patogenetici di fumo e inquinamento

Il fumo e l'inquinamento dell'aria ambientale hanno meccanismi biologici comuni che spiegano il loro ruolo di fattori di rischio di morbilità e mortalità soprattutto per malattie cardiovascolari aterosclerotiche e di morti da aritmie gravi. Ambedue infatti inducono vasocostrizione e perturbazione dell'endotelio vasale, l'aumento della pressione arteriosa sistolica e diastolica.

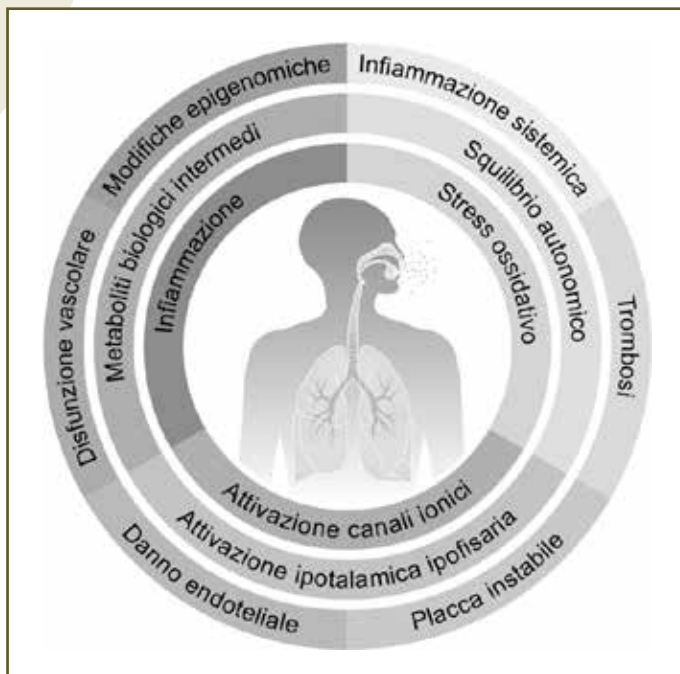


Figura 2 - Meccanismi degli effetti biologici del fumo di sigaretta e dell'inquinamento ambientale.

lica nonché l'attivazione protrombotica del sistema emostatico (ipercoagulabilità, attivazione piastrinica, ipofibrinolisi) (*Figura 2*) (3, 4). Ma soprattutto causano entrambi reazioni infiammatorie sistemiche e stress ossidativo cronico, che facilitano la progressione dell'aterosclerosi e uno squilibrio del sistema nervoso autonomo che può determinare disturbi del ritmo e anche l'arresto cardiaco (*Figura 2*) (3, 4). È quindi biologicamente plausibile che questi due importanti fattori di rischio possano interagire tra di loro quando la loro esposizione sia concomitantamente presente, con effetti additivi o moltiplicativi rispetto al rischio separato.

Interazione tra fumo e inquinamento

I primi studi epidemiologici che hanno valutato l'ipotesi di un'interazione positiva tra

fumo di sigaretta ed esposizione al particolato fine hanno fornito risultati parzialmente discordanti. Infatti, mentre il Harvard Six Cities Study non ha riscontrato un'interazione rilevante tra i due fattori di rischio (7), gli studi di Puett et al. (8) nell'ambito del Nurses' Health Study hanno rilevato un modesto aumento del rischio relativo legato all'esposizione al $PM_{2.5}$ tra i fumatori: ma, sorprendentemente, l'aumento era maggiore nei non fumatori! Successivamente altri importanti e autorevoli studi che hanno approfondito il problema dell'interazione tra i due fattori di rischio sono stati il frutto della collaborazione tra i gruppi di epidemiologi di Pope negli USA e di Burnett in Canada. Un primo studio di Arden Pope pubblicato nel 2011 (9) ha valutato la forma della curva dose-risposta tra malattie cardiovascolari e l'esposizione sia al fumo attivo e passivo che all'inquinamento dell'aria ambientale, dimostrando che la relazione tra dose di esposizione e risposta in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare non è espressa da una semplice relazione lineare che passa dall'origine (come invece avviene per l'interazione tra fumo e tumore del polmone), ma da una curva dose-risposta che è ripida a livelli assai bassi di esposizione per poi appiattirsi a livelli più alti. In particolare, anche i livelli più bassi di esposizione al fumo di sigaretta (sia attivo che passivo) sono associati con un eccesso di rischio maggiore di quelli osservati con l'esposizione all'aria inquinata (9). Un importante aspetto da considerare nell'interpretazione di questi dati è che la quantità di polveri sottili che viene inalata con un'aria ambientale inquinata è molto minore di quella che viene introitata individualmente con il fumo di una sola sigaretta, soprattutto attivo ma anche passivo!

Più recentemente, il problema dell'interazione tra fumo di sigaretta e mortalità e

morbilità cardiovascolare è stato affrontato nel 2017 nell'ambito di una collaborazione internazionale USA-Canada che ha coinvolto anche epidemiologi spagnoli di Barcellona e Madrid (10). L'interazione è stata valutata utilizzando i dati di un grande studio prospettico dell'American Cancer Society (Cancer Prevention Study II), che ha valutato l'ipotesi dell'effetto combinato attraverso l'analisi di 146.495 casi di morti per tutte le cause e 64.339 morti da cause cardiovascolari (10). I risultati ottenuti dimostrano che l'aumento del rischio relativo dovuto all'interazione tra i due fattori di rischio era relativamente modesto (hazard ratio per l'interazione: 2,08 rispetto a 1,89 per il solo fumo di sigaretta e 1.08 per la sola esposizione a $PM_{2.5}$), e che in termini numerici l'interazione causava solo 32 morti addizionali su 100.000 morti da cause cardiovascolari, soprattutto per scompenso cardiaco, aritmie e arresto cardiaco.

Può apparire paradossale che gli effetti più rilevanti dell'esposizione alle polveri sottili $PM_{2.5}$ siano stati osservati nei non fumatori piuttosto che nei fumatori. La più probabile spiegazione è data dal tipo di modello statistico-epidemiologico impiegato in questi studi recenti. I modelli di Cox e anche quelli log-lineari usati per valutare l'interazione tra i due fattori di rischio sono modelli moltiplicativi, per cui anche le interazioni tra i co-fattori sono valutati su scala moltiplicativa. Quindi, quando si analizza l'interazione con un fattore di rischio molto forte come il fumo di sigaretta, a causa del quale i fumatori hanno un'incidenza basale di malattie cardiovascolari molto più elevata che i non fumatori, un incremento di effetto legato all'esposizione a un fattore di rischio più debole come l'inquinamento dell'aria da particolato sottile è difficile da verificarsi su scala moltiplicativa, per le enormi differenze del rischio di base tra fu-

matori e non fumatori. In altre parole, l'effetto dell'inquinamento ambientale su mortalità e morbilità cardiovascolare è più facilmente evidenziato nei non fumatori che nei fumatori sia attivi che passivi. Naturalmente il fatto che l'interazione tra questi due fattori di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare non sia moltiplicativa non diminuisce il loro impatto combinato sugli individui sani e ancora di più su chi ha altre e tante comorbilità, come tipicamente l'anziano. Un'altra possibile causa di questo apparente paradosso può essere il cosiddetto harvesting effect, per cui i fumatori sono più precocemente affetti da malattie cardiovascolari che causano maggiore mortalità e grame mobilità.

Situazione attuale e prospettive

Il fumo di sigaretta è in diminuzione soprattutto nei paesi occidentali ad alto reddito, ma è in aumento nei paesi a basso sviluppo socioeconomico e paesi in densamente popolati e in grande crescita come la Cina e l'India: tra l'altro proprio quelli con più inquinamento dell'aria esterna e domestica! Tanto è vero che l'OMS ha lanciato recentemente la campagna "Impegnati a smettere" che, cogliendo l'occasione di un'altra attuale calamità come la pandemia da infezione con il coronavirus SARS-CoV-2, ha lo scopo di fare smettere di fumare 100 milioni di persone in un anno, servendosi per questo scopo anche di WhatsApp. L'Italia si barcamena, dopo il grande risultato ottenuto anni fa da Sirchia quando era ministro della Salute, riuscendo in ciò che tanti suoi predecessori meno determinati non avevano ottenuto. Devo dire però che mi ha colpito molto sfavorevolmente il fatto che durante il periodo di lockdown più rigido ed esteso nella primavera del 2020 le tabaccherie siano rimaste aperte come gli esercizi commerciali che

distribuiscono beni di prima necessità. Ma almeno in Italia la pubblicità del fumo e l'elogio dei fumatori non è così smaccato come negli USA (la Malboro Country!) dove peraltro il fumo è diffuso solo negli strati socioeconomici più fragili economicamente e culturalmente.

Per quanto riguarda l'inquinamento dell'ambiente esterno, molti paesi Europei hanno fatto passi avanti, soprattutto nella diminuzione dell'utilizzo dei combustibili solidi come il carbone, con l'eccezione significativa della Polonia. Ciò non toglie che se si prendono come limiti di inquinanti giornalieri e annuali da non superare quelli dell'OMS, ben più idonei a tutelare la salute di quelli dell'Unione Europea, più dell'90% delle aree urbane del continente sfiora questi limiti (11). Va sottolineato che nel prossimo decennio l'OMS intende abbassare ulteriormente questi limiti perché giudicati insufficienti, e così pure l'EPA degli USA, nonostante i tentativi dell'amministrazione Trump di impedire questa azione e di favorire l'uso dei combustibili fossili (11). L'Italia, che insieme alla Polonia è la maglia nera dell'EU, continua imperturbabile a collezionare procedure di infrazione per il costante superamento dei pur inadeguatamente alti limiti stabiliti dall'EU. Ho l'impressione che si sia capito che le procedure di infrazione EU sono più dimostrative che reali. Ciò è in parte anche dovuto al fatto che i morti da inquinamento sono visti come dati statistici che non riguardano il singolo, essendo difficile attribuire il singolo decesso o la singola malattia a questo fattore di rischio che manifesta i suoi effetti nefasti dopo mesi e anni. Ciò è avvalorato da una recente indagine condotta da Euro-media Research sull'opinione degli Italiani riguardo i settori da considerare prioritari per la futura destinazione dei fondi che sperabilmente arriveranno da Next Generation EU: solo il 3% degli intervistati ha

dichiarato vengano destinati in parte rilevante a clima e ambiente!

Fumo, inquinamento e COVID-19

La pandemia ha determinato una serie di restrizioni nella vita quotidiana che hanno portato nella primavera del 2020 ad una diminuzione marcata a livello locale degli spostamenti delle persone e quindi del traffico veicolare per la chiusura delle scuole, luoghi di lavoro e attività industriali. Vi sono stati come conseguenza danni assai importanti per l'economia a livello globale, ma per la prima volta da molti anni i paesi colpiti dalla pandemia e dalle relative restrizioni hanno visti di nuovo cieli azzurri, notti stellate e acque dei fiumi, laghi e mari limpide e pulite! I dati ottenuti dai satelliti e dalle stazioni di misurazione sul territorio hanno dimostrato che vi è stata una marcata diminuzione soprattutto di biossido di azoto, un gas inquinante prodotto soprattutto dal traffico veicolare e, in misura minore, di particolato fine. La diminuzione di PM_{2.5} è stata più modesta nei paesi più settentrionali, dove nei mesi invernali del lockdown il riscaldamento domestico è continuato, dimostrando il grande impatto di questa fonte anche più importante del traffico veicolare (12). Al tempo stesso i livelli di un altro inquinante gassoso come l'ozono sembrano essere aumentati, legati forse a un maggiore irraggiamento solare nell'atmosfera più limpida. Naturalmente, da quando le misure restrittive sono state mitigate e abolite, le emissioni di inquinanti hanno ripreso a galoppare, per cui l'effetto temporaneo non ha potuto limitare a lungo termine gli effetti dell'inquinamento su mortalità e morbilità. Peraltro, i cieli azzurri, le notti stellate e le acque limpide ci hanno dimostrato, pure nella loro temporanea presenza, non solo ciò che l'inquinamento ci priva, ma

anche che la avvenuta mitigazione di questo inevitabile fattore di rischio dovrebbe convincerci della necessità di sostenere ogni misura collettiva per migliorare la qualità dell'aria (12). Perciò mi ha colpito il verdetto storico pronunciato da una corte di assise di Londra che per la prima volta al mondo ha sancito che l'inquinamento dell'aria sia stato indicato in giurisprudenza come la causa principale del decesso di una bambina di 9 anni, che viveva nel sud di Londra a breve distanza da un'autostrada ad altra intensità di traffico ed era affetta da una forma grave di asma bronchiale. Purtroppo nella Regione Lombardia, che una volta era un modello nazionale per la medicina preventiva, vi sono ben 2 milioni di caminetti domestici altamente inquinanti perché alimentati a legno o pellet. La fiamma è bella, allegra e vivifica gli ambienti, ma poche cause sono importanti come la combustione delle biomasse nel causare l'aumento dell'inquinamento indoor e outdoor!

Bibliografia

1. US Department of Health and Human Services. 2004. The health consequences of smoking: A report of the Surgeon General.
2. US Department of Health and Human Services. 2006. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. A report of the Surgeon General.
3. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, Kaufman JD. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environ Health*. 2013; 28: 43.
4. Mannucci PM, Harari S, Franchini M. Novel evidence for a greater burden of ambient air pollution on cardiovascular disease. *Haematologica*. 2019; 104: 2349-2357.
5. Health Effects Institute 2020. State of Global Air 2020. Special report. Boston, MA. www.stateof-globalair.org/. last access 2020.
6. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1923-1994.
7. Lepeule J, Laden F, Dockery D, Schwartz J. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009. *Environ Health Perspect*. 2012; 120: 965-970.
8. Puett RC, Schwartz J, Hart JE, Yanosky JD, Speizer FE, Suh H, Paciorek CJ, Neas LM, Laden F. Chronic particulate exposure, mortality, and coronary heart disease in the nurses' health study. *Am J Epidemiol*. 2008; 168: 1161-1168.
9. Pope CA 3rd, Burnett RT, Turner MC, Cohen A, Krewski D, Jerrett M, Gapstur SM, Thun MJ. Lung cancer and cardiovascular disease mortality associated with ambient air pollution and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationships. *Environ Health Perspect*. 2011; 119: 1616-1621.
10. Turner MC, Cohen A, Burnett RT, Jerrett M, Diver WR, Gapstur SM, Krewski D, Samet JM, Pope CA 3rd. Interactions between cigarette smoking and ambient PM_{2.5} for cardiovascular mortality. *Environ Res*. 2017; 154: 304-310.
11. Mannucci PM. Cardiovascular health and ambient air pollution: lower is not enough. *Eur J Prev Cardiol*. 2020: accepted for publication
12. Mannucci PM. Traffic-related air pollution and the coronavirus pandemic: shadows and lights. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27: 1-4.

PREVENZIONE

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA DELL'ATEROSCLEROSI. CENNI STORICI E LINEE GUIDA

SERGIO D'ADDATO, LUIGI CATTIN

La prevenzione primaria

La vera e propria epidemia di malattie cardiovascolari, infarto del miocardio e ictus ischemico in particolare, che ha colpito il mondo occidentale nella seconda metà del 20° secolo ha indotto le organizzazioni sanitarie dei singoli paesi a proteggere i propri cittadini attraverso politiche attive, ben rappresentate dalla piramide della prevenzione. La base della piramide è costituita dalla cosiddetta prevenzione primordiale rivolta a tutta la popolazione attraverso il

miglioramento della qualità di vita, la riduzione dell'inquinamento ambientale, il contrasto al rischio nei luoghi di lavoro, la sorveglianza della filiera alimentare. Inoltre, la politica sanitaria si è rivolta a favorire comportamenti virtuosi da parte dei cittadini attraverso una legislazione di lotta al fumo di sigaretta e l'informazione sui rischi della sedentarietà e sulle scelte alimentari idonee a preservare la salute. Il gradino intermedio è indirizzato all'individuazione e al contrasto dei singoli fattori di rischio; coinvolge direttamente l'operato del medico la cui azione, faccia a faccia, è rivolta alla diagnosi e al trattamento dei fattori di rischio primario (*Tabella 1*), come l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il diabete mellito, ma anche all'individuazione e al contrasto a stili di vita inadeguati come l'abitudine al fumo, la sedentarietà, l'eccesso alimentare con il conseguente sovrappeso e obesità. Anche in questa fase interviene la politica sanitaria con programmi volti a favorire l'accesso alle cure primarie da parte dei cittadini di tutte le età e la creazione di consultori e di ambulatori dedicati alla prevenzione. All'apice della piramide si colloca la prevenzione secondaria dedicata specificamente alla cura e alla riduzione

Tabella 1 - Fattori di rischio cardiovascolare.

NON MODIFICABILI
Età: rischio aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età
Sesso maschile: nella donna il rischio aumenta dopo la menopausa
Familiarietà: parenti di 1° grado con eventi cardiovascolari in età inferiore a 55 anni negli uomini e di 65 anni nelle donne
MODIFICABILI
Dislipidemia
Diabete mellito
Iipertensione arteriosa
Fumo

del rischio di recidiva delle complicanze dell'aterosclerosi rappresentate, non solo dalle sindromi coronariche acute (infarto del miocardio, angina instabile), dall'angina stabile, dalla rivascularizzazione coronarica, dall'ictus ischemico e da quello transitorio (TIA), ma anche dai cosiddetti equivalenti ischemici come il diabete mellito con danno d'organo, l'arteriopatia obliterante degli arti inferiori, l'aneurisma dell'aorta addominale, le placche stenosanti rilevate all'angiografia coronarica o all'ultrasonografia carotidea e l'insufficienza renale cronica.

Cenni Storici

Nel tracciare brevemente la storia moderna della prevenzione cardiovascolare è d'obbligo iniziare da Ancel Keys, che nei primi anni '50 cominciò ad interessarsi dei rapporti tra alimentazione e bassa incidenza di malattie cardiovascolari rilevata in alcune regioni del meridione d'Italia e nell'isola di Creta e che promosse il Seven Countries Study (1), che confermò come

all'alimentazione fosse dovuto lo straordinario effetto benefico e che divulgò come *mediterranean diet* nel libro "Eat well and stay well" (2). Lo studio ha rappresentato il primo esempio di confronto fra coorti di paesi diversi, evidenziando grandi differenze di incidenza e mortalità cardiovascolare correlate con i maggiori fattori di rischio, colesterolemia e pressione arteriosa in particolare.

Il Framingham Heart Study (3), iniziato nel 1948 nella cittadina di Framingham (Massachusetts) con 5.209 uomini e donne, ha rappresentato il prototipo degli studi epidemiologici, che nel corso di 3 generazioni ha seguito nel tempo quasi 15.000 partecipanti di una popolazione ben caratterizzata dal punto di vista clinico e genetico. Al di là di alcuni difetti metodologici, lo studio ha evidenziato il ruolo dei cosiddetti fattori di rischio, correlando gli eventi cardiovascolari con lo stile di vita e i fattori ambientali e creando il *Framingham Risk Score* per stimare il rischio cardiovascolare individuale a 10 anni, anche in individui senza malattia cardiovascolare nota. Sulla

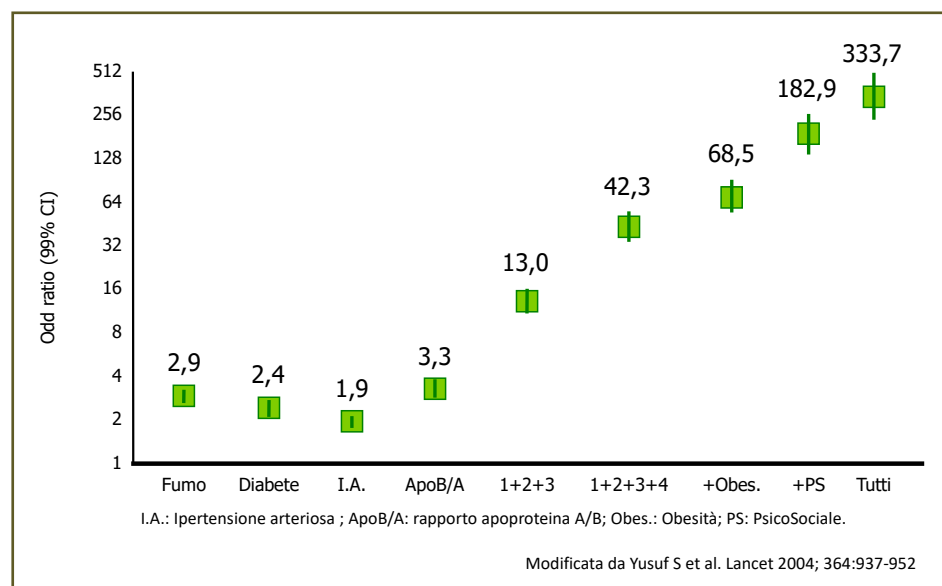


Figura I - Studio Interheart - rischio di infarto miocardico acuto in presenza di fattori di rischio cardiovascolare multipli (moltiplicazione del rischio).

scia di questi 2 primi studi, sono iniziati molti grandi studi osservazionali che hanno confermato, oltre al ruolo dell'alimentazione e dell'esercizio fisico regolare nel mantenimento della salute, grandi differenze di rischio cardiovascolare tra maschi e femmine e che la salute cardiovascolare dell'individuo e della comunità è minacciata dal fumo di sigaretta. In Italia vanno ricordati, oltre alla sezione italiana del Seven Countries e dello studio Monica (4), il Brisighella Heart Study (5), iniziato nel 1972 come studio osservazionale per monitorare il *trend* spontaneo dei fattori di rischio in relazione all'incidenza delle malattie cardiovascolari in una popolazione rurale. Dal 1984 è diventato uno studio di intervento con l'obiettivo di modificare i fattori di rischio e l'incidenza di malattie cardiovascolari mediante un intervento sull'alimentazione e l'attività fisica. L'interazione tra fattori di rischio determina la moltiplicazione del rischio e la necessità di fare riferimento al **rischio assoluto** nel linguaggio della prevenzione. Lo studio "Interheart" (6) ha confermato che 9 fattori di rischio facilmente misurabili (fumo, ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità addominale, stress, inattività fisica, scarsa assunzione di frutta e verdura, abolizione dell'alcol), spiegano oltre il 90% degli infarti del miocardio nella popolazione, inoltre che i fattori di rischio, interagendo tra loro, moltiplicano il rischio assoluto (*Figura 1*).

Linee Guida

A partire dalla definizione di **fattore di rischio**, come elemento in grado di aumentare la probabilità di un evento cardiovascolare in un determinato periodo di tempo, il **rischio relativo** è definito dal rapporto fra il rischio di un evento negli esposti al fattore di rischio rispetto ai non esposti, quindi il suo utilizzo è per defini-

zione limitato dall'incerta attribuzione del rischio di evento nella popolazione di riferimento. Nelle ultime 2 decadi del secolo scorso è emerso chiaramente che alla base dell'approccio corrente alla prevenzione primaria vi è il concetto di **rischio assoluto**, calcolato come probabilità osservata o calcolata di un evento cardiovascolare in una determinata popolazione in un tempo definito. Vi è consenso unanime sul fatto che scelta e intensità delle terapie mirate alla riduzione del rischio devono essere correlate al livello del rischio cardiovascolare assoluto. I vantaggi di questo approccio sono rappresentati innanzitutto dall'identificazione di soggetti ad alto rischio che meritano maggiore attenzione clinica e interventi immediati per ridurre il rischio, si può inoltre graduare l'intensità degli interventi di prevenzione sulla base del rischio teorico stimato e motivare i pazienti ad una maggiore aderenza alla terapia.

Come si calcola il rischio negli adulti in prevenzione primaria? La Società Europea di Cardiologia (ESC), congiuntamente alla Società Europea dell'Aterosclerosi (EAS) hanno sviluppato nel 2003 la carta europea del rischio cardiovascolare utilizzando i dati derivati da 12 coorti europee (in tutto 205.178 partecipanti), che coprono aree a differente rischio cardiovascolare (7); in questo modo la predizione di morte può essere specifica per area geografica considerata, rispettivamente a bassa e ad alta mortalità cardiovascolare: si definisce basso rischio la probabilità di morte a 10 anni <1%, moderato un *risk SCORE* $\geq 1\%$ <5%, alto un *risk SCORE* tra 5% e 10% e molto alto un *risk SCORE* >10%. In parallelo l'American College of Cardiology (ACC) e l'American Heart Association (AHA) hanno sviluppato un algoritmo (Pooled Cohort Equations o PCE) che, a differenza del *risk SCORE* europeo, stima il rischio di malattia a 10 anni. Non è la sola differenza tra i 2

sistemi, perché l'algoritmo, derivato da popolazioni americane, non può essere riferito a popolazioni di altri paesi con differente rischio cardiovascolare.

La prima tappa per definire il rischio in un soggetto in prevenzione primaria è la raccolta di un'accurata storia clinica, comprendente la familiarità per fattori di rischio ed eventi ischemici precoci, lo stile di vita (fumo, alimentazione, attività fisica) ed eventuali malattie concomitanti. Deve essere quindi condotto un esame obiettivo completo comprendente i parametri antropometrici, la misura della pressione arteriosa ad entrambi gli arti, controllandola nelle visite successive nel braccio dove è più alta, della circonferenza addominale, la presenza di soffi arteriosi e l'eventuale presenza di arco corneale giovanile e di xantomatosi. Vanno richiesti al laboratorio i parametri ematochimici essenziali come assetto lipidico, creatininemia, glicemia ed emoglobina glicata.

La seconda tappa è rappresentata dalla definizione del rischio di morte a 10 anni nei soggetti di età compresa tra 40 e 75

anni, utilizzando le carte europee, con riferimento specifico all'area geografica a maggior o minore incidenza di cardiopatia ischemica (ESC CVD Risk Calculation App). I soggetti più giovani, di età compresa tra 20 e 40 anni possono presentare rilevanti fattori individuali di rischio, ma per la giovane età vengono considerati dalle carte a rischio basso a 10 anni; in questi casi è preferibile rilevare il rischio con orizzonte temporale più lungo, il cosiddetto *lifetime risk* che valuta le conseguenze cardiovascolari a lungo termine di un singolo fattore particolarmente elevato. Ad esempio, nel National Health and Nutrition Examination Survey dal 2003 al 2006, in più della metà della popolazione adulta la stima del rischio a 10 anni è inferiore al 10%, mentre la stima del rischio *lifetime* supera il 39%. Nel singolo soggetto, la scelta di somministrare farmaci in prevenzione primaria deve scaturire dalla valutazione del **rischio assoluto** (Figura 2), considerando l'eventuale presenza individuale di fattori in grado di aumentare il rischio (Tabella 2), coinvolgendolo direttamente nella valutazione

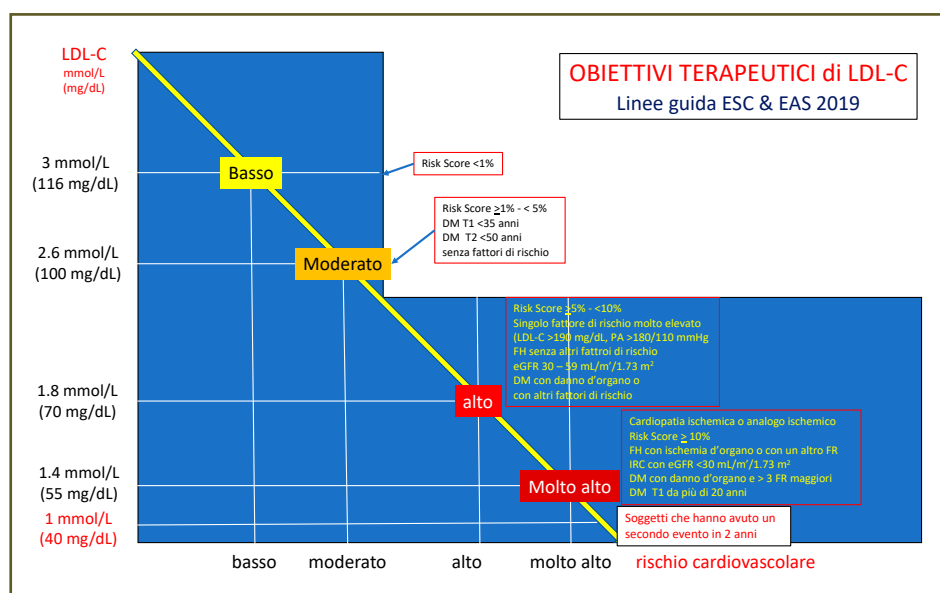


Figura 2 - Obiettivi terapeutici della terapia ipocolesterolemizzante.

del rapporto rischio/beneficio della terapia, individuando gli obiettivi nel tempo e stringendo un vero e proprio patto per la salute; soltanto il suo convincimento ne garantisce l'aderenza alla terapia.

Mentre non vi sono dubbi sulla decisione di limitarsi a modificare lo stile di vita nei soggetti a rischio basso e di raccomandare la terapia farmacologica nel rischio alto e molto alto, la decisione può essere problematica nel rischio intermedio (*risk SCORE* $\geq 1\%$ $< 5\%$). L'esito degli esami strumentali può indirizzare la scelta, in particolare l'esame ecografico delle carotidi e il cosiddetto *Calcium Score*. Nel primo caso l'assenza di placche può ridurre il rischio da intermedio a basso e portare alla decisione di non impiegare statine, mentre la presenza di placche emodinamicamente significative o a bassa/disomogenea ecogenicità può aumentarlo da intermedio ad alto e indirizzare la scelta verso l'impiego delle statine. Un metodo più costoso, ma più efficace per definire la presenza di aterosclerosi subclinica, utile a riclassificare ai fini della terapia i soggetti a rischio intermedio, è rappresentato dalla misura del calcio coronarico (8), il cosiddetto *Calcium*

Score o *CAC Score* (CAC Score Reference Values - disponibile al: <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>). Con i moderni tomografi, la quantità di radiazioni è molto limitata (~ 1 millisievert), pari a quella erogata da una mammografia bilaterale; le possibilità di riclassificazione sono 3:

- 1) *CAC Score* di 0 AU indica l'assenza di aterosclerosi subclinica e che il rischio di morte a 10 anni è basso (*risk Score* $< 1\%$), a meno che non sia presente stretta familiarità per eventi cardiovascolari precoci, diabete mellito o il soggetto non sia un forte fumatore; la persistenza in una classe di rischio intermedio dovrebbe indurre a ripetere l'esame dopo 5 anni;
- 2) *CAC Score* compreso tra 1 e 99 AU indica la presenza di aterosclerosi subclinica per cui, pur senza modificare il rischio calcolato a 10 anni, si dovrebbe procedere alla somministrazione di statine;
- 3) con un *CAC Score* uguale o superiore a 100 AU, il soggetto asintomatico dovrebbe essere riclassificato a rischio alto (*risk SCORE* tra 5% e 10%) e fortemente raccomandata la terapia con statine potenti.

Tabella 2 - Fattori che aumentano il rischio globale.

Storia familiare di cardiopatia ischemica precoce (maschi < 55 anni, femmine < 65 anni)
Sindrome metabolica
Insufficienza renale cronica (eGFR 15-59 mL/min/1.73 m ² con o senza albuminuria)
Infiammazione cronica (es. psoriasi, AR, HIV/AIDS ecc.)
Storia di menopausa precoce (prima di 40 anni) e di preeclampsia gravidica
Etnia a rischio cardiovascolare aumentato (es. asiatici, afro-americani)
Biomarcatori di rischio cardiovascolare: - ipertrigliceridemia poligenica (150-800 mg/dL) - Lp(a) elevato (> 50 mg/dL) - apoB elevata (> 130 mg/dL) - ABI < 0.9

La prevenzione primaria nell'anziano

Uno dei problemi ancora irrisolti dalle linee guida è l'impiego di statine in prevenzione primaria nel soggetto ipercolesterolemico di età avanzata. Il Copenhagen General Population Study (9) che ha arruolato 91.131 soggetti di età compresa tra 20 e 100 anni, ha registrato nel corso di 7,7 anni (SD3.2) 1.515 infarti. Negli anziani di età compresa tra 70-100 anni con elevato LDL colesterolo il rischio di infarto del miocardio è aumentato del 34% per 1 mmol/L di aumento della colesterolemia LDL (HR

1,34, 95% CI 1,27-1,41), in particolare nelle coorti più vecchie. Il rischio di infarto è risultato particolarmente elevato negli anziani di età compresa tra 80-100 anni con LDL colesterolo uguale o superiore a 190 mg/dL (HR 2,99, 95% CI 1,71-5,23). Nella meta-analisi di Sabatine MS et al. (10) che ha incluso 29 trial randomizzati, controllati, per complessivi 244.090 soggetti, di cui 21.492 di età uguale o superiore a 75 anni, il trattamento ipocolesterolemizzante ha ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori del 26% per 1 mmol/L di riduzione del colesterolo LDL (RR 0,74 [95% CI 0,61-0,89]; $p=0,0019$). Le evidenze scaturite da questi studi portano a concludere che la terapia con statine dovrebbe essere raccomandata anche in prevenzione primaria nell'anziano con valori elevati di colesterolo LDL, in buone condizioni psico-fisiche, la cui prospettiva di vita sia ritenuta sufficientemente lunga da consentirgli di godere i benefici della prevenzione primaria.

La prevenzione secondaria

Per prevenzione secondaria dell'aterosclerosi intendiamo la prevenzione della recidiva di infarto miocardico, di ictus cerebri e la prevenzione di amputazione degli arti inferiori per arteriopatia periferica. Un primo evento cardiovascolare costituisce di per sé un fattore di rischio per un evento successivo: avere già avuto un infarto miocardico acuto (IMA) espone ad un rischio 6-7 volte maggiore di averne un altro (11), e di 3-4 volte di avere un ictus o un attacco ischemico transitorio (AIT). Nei soggetti che hanno già avuto un ictus il rischio di avere un infarto è maggiore di 2-3 volte e quello di aver un altro ictus o AIT di 9 volte. Per i pazienti con arteriopatia periferica il rischio di avere un infarto è maggiore di 4 volte, quello di avere un ictus o un AIT di 2-3 volte.

In questa parte incentreremo la nostra attenzione in particolare su uno dei determinanti maggiori del rischio cardiovascolare, ovvero la dislipidemia, andando ad analizzare come le linee guida più recenti affrontino l'argomento. Le ultime linee guida sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari con la terapia ipocolesterolemizzante sono state pubblicate nel 2019 a cura dell'ESC e dell'EAS (12). Vengono considerati in prevenzione secondaria, soggetti con le seguenti caratteristiche: documentata malattia cardiovascolare (infarto miocardico, angina, rivascolarizzazione coronarica, ictus o AIT e arteriopatia periferica); diagnostica per immagini con inequivocabile documentazione di lesioni aterosclerotiche (placca coronarica all'angiografia o alla Tac coronarica, malattia multivasale con due coronarie maggiori con stenosi >50%, ecografia carotidea con dimostrazione di placche aterosclerotiche). Per quanto riguarda l'arteriopatia periferica degli arti inferiori, nella metodica diagnostica è stato inserito anche l'indice di pressione sistolica (rapporto tra la pressione sistolica misurata alla caviglia e quella misurata al braccio), il rapporto <0,9 o >1,4 è indicativo di ischemia periferica o di rigidità vascolare e predittivo di mortalità e morbidità cardiovascolare. In questa categoria può essere inserito come equivalente ischemico anche il paziente con aneurisma dell'aorta addominale.

Le linee guida pongono attenzione anche su particolari tipi di popolazioni. Nelle donne, al pari degli uomini, il ruolo della terapia ipolipemizzante con statine, da sole o associate (Ezetimibe, Fenofibrato, PCSK9i), viene ribadito come fondamentale nella prevenzione di nuovi eventi cardiovascolari. Negli anziani la terapia con statine ha dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari del 21% per mmol/L di riduzione di LDL colesterolo (LDL-C), in

particolare nei soggetti in prevenzione secondaria anche di età maggiore ai 75 anni. Le linee guida raccomandano di porre particolare attenzione ai soggetti in politerapia e con comorbidità, maggiormente suscettibili ai possibili effetti collaterali dei farmaci ipolipemizzanti. Anche le linee guida del 2019 (12) considerano i diabetici equivalenti a soggetti in prevenzione secondaria, in particolare quelli che hanno già manifestazioni di danno d'organo (nefropatia, retinopatia, neuropatia). Inoltre, viene sottolineato come in questi soggetti spesso coesistono ipertensione arteriosa, obesità, dislipidemia, steatosi epatica non alcolica ovvero sindrome metabolica sfociata in diabete franco; viene raccomandato di considerare, oltre a LDL-colesterolo, il carico globale delle lipoproteine aterogene, valutando la colesterolemia non HDL (Colesterolo totale - HDL colesterolo) che esprime la quantità di particelle veicolate dall'apolipoproteina B (ApoB). I pazienti con ipercolesterolemia familiare vengono considerati ad alto rischio anche in assenza di altri fattori di rischio; la presenza di un altro fattore di rischio maggiore o una storia di malattia cardiovascolare li pone nella categoria a rischio molto alto (*Figura 2*).

Una volta definito il rischio assoluto, le linee guida indicano i livelli *target* da raggiungere per LDL-C. Nei soggetti a rischio

molto alto, ovvero tutti i soggetti in prevenzione secondaria, il livello di LDL-C da raggiungere è stato abbassato a 55 mg/dL e/o con una riduzione almeno del 50% dei valori di partenza; il *target* è abbassato ulteriormente a 40 mg/dL nei soggetti che incorrono in un secondo evento cardiovascolare nell'arco di 2 anni dal primo evento (*Figura 2*). Questi obiettivi terapeutici valgono per tutte le popolazioni considerate ovvero donne, diabetici e soggetti con ipercolesterolemia familiare. Negli anziani la raccomandazione è quella di iniziare con dosi basse di statine per valutarne la tollerabilità, per poi aumentare progressivamente il dosaggio. Nei soggetti con diabete, sindrome metabolica o ipertrigliceridemia, dove è preferibile utilizzare il valore della colesterolemia non-HDL per definire il *target* terapeutico, questo è aumentato di 30 mg/dL rispetto a quello stabilito per LDL-C, ad esempio se il *target* di LDL-C è 55 mg/dL, il non-HDL sarà 85 mg/dL. Il *target* di 55 mg/dL nasce da numerosi studi randomizzati controllati (RCT) e da metanalisi di studi RCT: nella metanalisi CTT (statine ad alta vs bassa intensità), il raggiungimento di LDL-C medio di 50 mg/dL vs 65 mg/dL ha determinato una riduzione del rischio relativo del 29% (OR: 0,71. IC 95% 0,56-0,91); nello studio Fourier (Evolocumab + statine ad alto dosaggio +/- Ezetimibe vs statine alto dosaggio +/- Ezetimibe), nel gruppo con LDL-C di 30 mg/dL vs 92 mg/dL si è verificata una riduzione del rischio relativo del 15% (OR 0,79-0,92); (13, 14).

In prevenzione secondaria, nei soggetti ad alto e ad altissimo rischio diventa obbligatorio il raggiungimento del *target* terapeutico (*Figura 2*), che può essere raggiunto con i farmaci e le combinazioni farmaceutiche attualmente a disposizione. Le linee guida suggeriscono di scegliere il programma terapeutico sulla base della percentuale di riduzione di LDL-C che si

Tabella 3 - Intensità del trattamento ipocolesterolemizzante.

Terapia	% riduzione di LDL
Statine a moderata Intensità	30%
Statine ad elevata intensità	50%
Statine ad elevata intensità + Ezetimibe	65%
Inibitori PCSK9	60%
Inibitori PCSK9 + Statine ad elevata intensità	75%
Inibitori PCSK9 + Statine ad elevata intensità + Ezetimibe	85%

vuole ottenere (*Tabella 3*). L'algoritmo propone di iniziare con la dose massima di statina ad alta potenza, al massimo dosaggio tollerato. Questo approccio appare potenzialmente foriero di possibili effetti collaterali, sia reali che legati all'effetto placebo. Potrebbe, dunque, esser più utile procedere più cautamente (analogamente a quanto accade per la terapia antipertensiva), iniziando con un basso dosaggio di statina ad alta potenza associata da subito all'ezetimibe. Questo permette di ridurre gli effetti collaterali dovuti all'alto dosaggio, di testare il trattamento nel singolo soggetto ed aumentare, se necessario, la dose di statina con minore probabilità di effetti collaterali. La disponibilità di associazioni precostituite facilita l'aderenza alla terapia da parte del paziente.

L'approccio decisamente intensivo suggerito dalle linee guida trova riscontro nei risultati dei *trial* clinici, ma anche nella riduzione degli eventi osservabile nella pratica clinica da parte di coloro che giornalmente sono chiamati ad affrontare il trattamento della dislipidemia nei pazienti in prevenzione secondaria. Di fronte al rifiuto della terapia per ipotetici effetti collaterali, occorre un'opera paziente di convincimento basata sui vantaggi ottenibili in termini di qualità e di prospettiva di vita. Analogamente a quanto accade per la terapia antipertensiva, il cui scopo non è solo la riduzione della pressione arteriosa, ma la riduzione degli eventi cardiovascolari, la terapia ipocolesterolemizzante non ha solo un effetto cosmetico su un valore di laboratorio, ma un'azione terapeutica sulle cause del danno aterosclerotico.

Bibliografia

1. Keys A (ed), Aravanis C, Blackburn H, et al. Seven Countries Study. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge Mass and London England, Harvard University Press. 1980.
2. Keys A, Keys M. How to eat well and stay well. The Mediterranean way. Garden City, New York, Doubleday & Co. 1975.
3. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol.* 1976; 37: 269-82.
4. Ferrario MM, Fornari C, Bolognesi L, et al. Recent time trends of myocardial infarction rates in northern Italy. Results from the Monica and Camuni registries in Brianza: 1993-1994 versus 1997-1998. *Ital Heart J.* 2003; (Suppl. 4): 651-7.
5. Descovich GC. The Brisighella heart study: an interim report. *Eur Heart J.* (Suppl. H): 1990; 32-7.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al on behalf of the INTERHEART Study Investigators. The Lancet. 2004; 364: 937-52.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart.* 2016; 37: 2315-81.
8. Messenger B, Li D, Nasir K, et al. Coronary calcium scans and radiation exposure in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016; 32: 525-9.
9. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *The Lancet.* 2020; 396: 1644-52.
10. Gencer B, Marston NA, Im KA. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet.* 2020; 396: 1637-43.
11. Rossouw JE, et al. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1990; 323: 1112-9.
12. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz 455.
13. CCT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL Cholesterol. *Lancet.* 2010; 376: 1670-81.
14. Sabatine MS. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N. Engl J Med.* 2017; 376: 1713-22.

PREVENZIONE

IL RUOLO DELL'ALIMENTAZIONE: RECENTI SVILUPPI

ANDREA POLI

Introduzione

L'importanza del pattern alimentare nel condizionare la comparsa e la progressione dell'aterosclerosi e delle malattie cardiovascolari è ben nota: si stima che circa il 20% dei decessi osservati a livello mondiale sia rappresentato da eventi cardiovascolari fatali associati o direttamente attribuibili alla dieta (1).

La relazione tra alimentazione e rischio cardiovascolare ha iniziato a definirsi con la pubblicazione dei risultati del Seven Countries Study e degli altri grandi studi epidemiologici condotti in tutto il mondo, che già nel secolo scorso avevano rilevato una correlazione positiva tra alcuni aspetti della dieta (soprattutto il tenore in acidi

grassi saturi e in colesterolo), il valore della colesterolemia e l'incidenza di eventi coronarici fatali e non fatali. Ne è derivato un quadro interpretativo di questa relazione incentrato soprattutto sull'impatto che la dieta svolgerebbe su alcuni fattori di rischio di queste patologie, come l'ipercolesterolemia o l'ipertensione.

La maggior parte delle linee guida finalizzate alla prevenzione cardiovascolare si è quindi focalizzata, fino a tempi recenti, sulla raccomandazione a limitare gli alimenti ricchi in acidi grassi in grado di aumentare la colesterolemia LDL (soprattutto i ricordati saturi e gli insaturi a conformazione *trans*), gli alimenti con un alto indice glicemico o un elevato tenore in zuccheri semplici, per il loro effetto sulla glice-

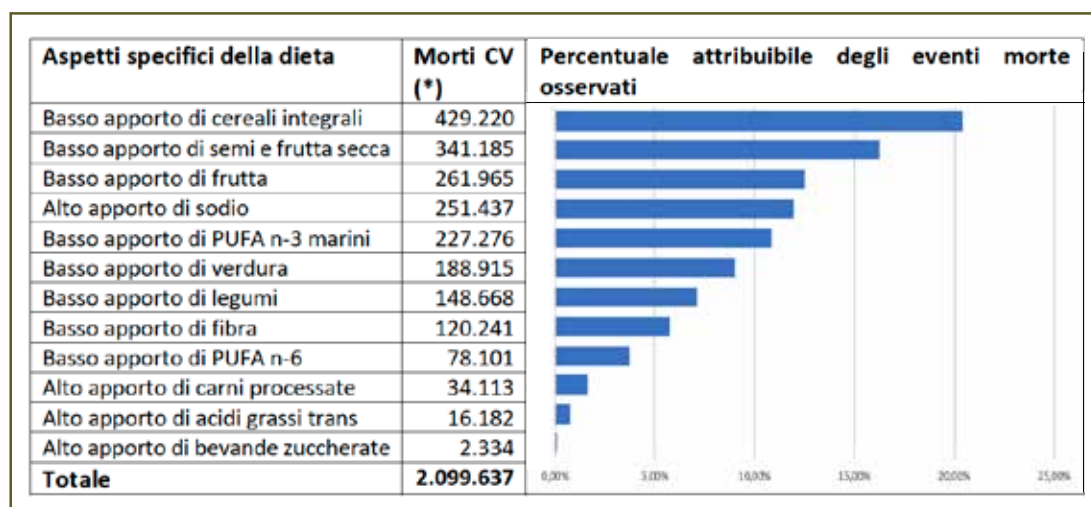


Figura 1 - Mortalità cardiovascolare attribuibile a fattori dietetici: un'analisi sistematica del Global Burden of Disease Study (dalla ref. 12, modificata). Dati raccolti in 51 Paesi Europei, riferiti al periodo 1990-2016.

mia postprandiale e sulla trigliceridemia, ed il sale da cucina, la cui correlazione con i valori della pressione sistolica e diastolica, e quindi con il rischio di ictus cerebrale, era stata osservata in molti studi di carattere osservazionale o di intervento. A supporto di questo approccio è successivamente emerso (come riconfermato anche da recenti lavori) (2) che alcuni degli alimenti ricordati sono anche in grado di aumentare lo stress ossidativo e soprattutto di attivare le risposte infiammatorie dell'organismo, il cui ruolo nel processo dell'aterogenesi è ormai accertato.

I dati raccolti negli ultimi anni hanno tuttavia ridimensionato il ruolo di alcuni di questi fattori dietetici nell'aumentare il rischio cardiovascolare, suggerendo l'esigenza di spostare l'attenzione verso altri componenti della dieta quotidiana. Si è così sviluppato il concetto che sia più l'insufficiente consumo di alimenti ad effetto potenzialmente protettivo (per esempio per la loro azione antinfiammatoria o antiossidante), piuttosto dell'eccessivo consumo di quelli con effetti potenzialmente negativo, ad essere responsabile dell'elevata incidenza delle malattie e della morte su base cardiovascolare nei paesi industrializzati (*Figura 1*). Al tempo stesso si è iniziato a prestare grande attenzione al possibile ruolo del microbiota intestinale, come elemento "intermedio" in grado di modificare gli effetti di specifici componenti dell'alimentazione sull'organismo, sia in senso favorevole e sia in senso sfavorevole, metabolizzando e trasformando alcuni composti tipici degli alimenti di origine animale e vegetale in altri in grado di influenzare il rischio cardiovascolare. In tempi recenti la letteratura ha poi dedicato notevole attenzione al ruolo delle trasformazioni industriali ("processazioni") nel modificare la relazione tra alimenti e malattie degenerative come l'aterosclerosi, e specificamente

agli effetti di salute degli alimenti definiti ultra-processati.

Nei paragrafi successivi di questo articolo verranno brevemente presentate e discusse alcune delle evidenze più recenti su questi temi, con particolare attenzione alle aree di dibattito tuttora aperto o di revisione rispetto alle indicazioni prevalenti fino a qualche anno addietro.

Grassi totali, acidi grassi specifici, colesterolo alimentare

Sono ormai numerose le osservazioni epidemiologiche che suggeriscono come l'apporto totale di grassi con la dieta non rappresenti un determinante rilevante della salute, ed in particolare del rischio cardiovascolare. Nel Women Health Initiative (WHI), per esempio, uno studio randomizzato di intervento condotto su circa 50.000 donne in post-menopausa, la riduzione dei grassi totali della dieta dal 35-37% al 26-28% dell'apporto calorico non ha indotto, nei 6 anni del follow-up, un miglioramento significativo del profilo lipidico, del peso corporeo, della pressione arteriosa, o dell'incidenza degli eventi cardio- e cerebrovascolari e dei tumori (3). Analoghi risultati sono stati osservati in grandi studi osservazionali come EPIC Olanda, lo studio PURE, lo studio di Kuopio, lo studio PREDIMED. La maggior parte degli autori ritiene ormai che il controllo delle calorie totali da grassi abbia un modesto o trascurabile significato in prevenzione cardiovascolare.

Gli effetti dei vari acidi grassi alimentari si sono invece andati chiarendo negli ultimi anni, anche se è emerso con forza il concetto che l'effetto finale del loro consumo sul rischio cardiovascolare è in larga parte influenzato dalla matrice alimentare in cui gli acidi grassi stessi sono contenuti.

Il consumo di acidi grassi insaturi a formazione *trans* (identificati in etichetta

dalla dizione “grassi vegetali parzialmente idrogenati”) rappresenta un accertato fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, probabilmente per la capacità di questi acidi grassi di peggiorare il profilo lipidico, svolgendo al tempo stesso un’azione di tipo proinfiammatorio e di induzione di disfunzione endoteliale. In alcuni Paesi del mondo la riduzione del consumo di acidi grassi *trans*, conseguente all’attivazione di interventi normativi mirati, sembrerebbe essersi effettivamente tradotta in una diminuzione degli eventi cardiovascolari. In Italia l’apporto alimentare di questi acidi grassi è molto contenuto, ed i possibili vantaggi associati alla loro ulteriore riduzione sono quindi probabilmente di ampiezza limitata.

La correlazione tra l’apporto alimentare degli acidi grassi saturi ed il rischio coronarico è invece stata molto indebolita dagli studi più recenti (4). Almeno tre metanalisi non hanno riscontrato effetti significativi associabili al consumo di questi acidi grassi sulla mortalità o la morbidità cardiovascolare, la mortalità per tutte le cause, il rischio di diabete. L’assenza di effetti sfavorevoli significativi associati in particolare al consumo dei grassi saturi della filiera del latte, emersa da molti studi, è confermata dal fatto che i livelli plasmatici degli acidi grassi a catena dispari, tipici di questi alimenti (il nostro organismo, come è noto, non è in grado di sintetizzare o metabolizzare questi acidi grassi) correlano con una *riduzione* significativa del rischio cardiovascolare in numerosi studi di epidemiologia osservazionale. È anche possibile che i diversi acidi grassi saturi svolgano effetti diversi, e forse opposti, sul rischio cardiovascolare (gli acidi grassi a corta catena possiederebbero per esempio proprietà favorevoli); i differenti effetti dei singoli acidi grassi sulla colesterolemia LDL non sembrerebbero invece, al proposito, determinanti (5).

I monoinsaturi, come l’acido oleico, sembrerebbero svolgere effetti protettivi di modesta ed incerta ampiezza, forse in realtà dovuti soprattutto ai polifenoli contenuti nell’olio di oliva extravergine, la fonte alimentare principale dei monoinsaturi nel nostro paese e, più in generale, nel mondo mediterraneo. I dati relativi ai possibili effetti diretti di salute di questi grassi alimentari sono infatti indeboliti dall’osservazione che gli effetti stessi sono nettamente diversi se i monoinsaturi originano da alimenti di origine vegetale (nel qual caso sarebbero protettivi) o animale (nel quale sarebbero invece neutri o sfavorevoli (6). Essendo piuttosto improbabile che queste differenze siano reali (le molecole in gioco sono le stesse) questi dati suggeriscono piuttosto che buona parte degli effetti tradizionalmente attribuiti agli acidi grassi monoinsaturi siano in realtà dovuti ad altri componenti degli alimenti che ne sono ricchi (come i citati polifenoli dell’olio di oliva extravergine).

La letteratura relativa agli effetti cardiovascolari dei polinsaturi delle serie omega-3 ed omega-6 è invece ormai sufficientemente consolidata, e suggerisce che ambedue queste categorie di acidi grassi, la prima mediante effetti probabilmente di prevalente natura antinfiammatoria e la seconda mediante un effetto favorevole sulla colesterolemia LDL, possano contribuire al controllo del rischio cardiovascolare (7, 8). Gli studi di intervento randomizzati condotti con questi acidi grassi hanno in realtà fornito risultati incerti, ma è probabile che ciò sia attribuibile ai dosaggi (non sempre ottimali) impiegati nella maggior parte di questi studi o a criticità metodologiche, come la mancata caratterizzazione dei soggetti arruolati in termini di livelli plasmatici degli acidi grassi oggetto dell’intervento.

Per quanto concerne il colesterolo preformato e presente negli alimenti, gli studi

che ne identificano modesti ma significativi effetti sfavorevoli sul rischio cardiovascolare, e quelli che non rilevano invece alcun effetto di rilievo, appaiono in letteratura in continua alternanza (9). Il colesterolo alimentare, in ogni caso, è un determinante di scarsa rilevanza della colesterolemia, ed è plausibile che almeno alcuni degli effetti osservati in associazione ad elevati apporti di questo composto siano in realtà dovuti ad altre sostanze presenti negli alimenti animali ricchi in colesterolo, metabolizzate dal microbiota intestinale e convertite in composti ad effetto aterogeno.

Carboidrati e zuccheri

La larga maggioranza delle evidenze disponibili suggerisce che il consumo preferenziale di alimenti a basso indice glicemico rappresenti la scelta più efficace, per quanto concerne gli alimenti ricchi in carboidrati e zuccheri, per contribuire al controllo del rischio cardiovascolare (10). Recentemente, alcuni sistemi a punteggio hanno combinato l'indice glicemico degli alimenti con il loro contenuto in fibra, in ingredienti integrali (specie cereali) e con la loro struttura fisica (solida o liquida), osservando così un significativo miglioramento della capacità di predire il loro effetto sul rischio cardiovascolare (11).

Il possibile ruolo dello zucchero da cucina (saccarosio) sul rischio cardiovascolare sembra manifestarsi solamente in associazione a livelli di consumo decisamente elevati, inusuali nel nostro Paese (oltre il 14% delle calorie totali, secondo uno studio USA), e specialmente se lo zucchero stesso è consumato in soluzione acquosa (sotto forma cioè di *soft drink*). Uno studio del GBD focalizzato sui paesi europei suggerisce infatti che il contributo del consumo di *soft drink* alla genesi delle malattie cardiovascolari sia modesto (12).

Sale da cucina

La restrizione aggressiva del sodio alimentare generalmente promossa dalle linee guida internazionali non è completamente supportata dai risultati dagli studi più recenti; crescenti evidenze suggeriscono infatti che tale restrizione, se molto spinta, possa in realtà associarsi ad un aumento degli eventi cardiovascolari e della mortalità per tutte le cause. L'identificazione di possibili meccanismi di questo effetto paradosso (attivazione adrenergica e del sistema renina-angiotensina-aldosterone) conferisce plausibilità biologica a questa ipotesi. La restrizione sodica, inoltre, sembrerebbe migliorare i valori pressori solamente tra i soggetti ipertesi, senza effetti chiari nei soggetti invece normotesi.

Un recentissimo documento, sottoscritto da un autorevole gruppo di esperti, sulla base di queste evidenze, suggerisce di adottare strategie di popolazione finalizzate alla restrizione dell'apporto di sodio solamente quando tale apporto sia in media superiore ai 5 g al giorno (pari a circa 12,5 g di sale) (13). Tale strategia, in tutta evidenza, non prevederebbe alcun intervento sull'apporto di sale con la dieta nel nostro Paese, attualmente attorno a 8,5 g/die negli uomini ed a 7 g/die nelle donne.

Microbiota intestinale

Il microbiota intestinale, che rappresenta com'è noto il complesso della flora batterica ospitata nel nostro intestino, interagisce in vario modo con gli alimenti che consumiamo. Oggi sappiamo per esempio che il microbiota stesso può metabolizzare sostanze contenute nella carne, o nelle uova (la carnitina e la colina) producendo un composto, denominato TMA, che viene successivamente ossidato a livello epatico con produzione di TMAO (14). L'aumento

dei livelli della TMAO, dotata di attività pro-infiammatoria ed aterogena, spiega probabilmente la correlazione, rilevata in molti studi, tra il consumo di carni e di prodotti di origine animale ed il rischio cardiovascolare. È noto che anche alcuni aminoacidi (triptofano, fenilalanina, istidina) possono seguire vie metaboliche simili, ed essere convertiti in composti con effetto sfavorevole sul rischio cardiovascolare, specie se consumati in quantità elevate, che eccedano le capacità di assorbimento del tratto gastrointestinale superiore.

La fibra alimentare, per contro, viene metabolizzata da specifici ceppi batterici con produzione, tra l'altro, di acidi grassi a corta catena (short chain fatty acids, o SCFA), dotati di numerosi effetti metabolici favorevoli (14). Questi acidi grassi, interagendo con specifici recettori cellulari, svolgono una chiara attività antinfiammatoria; sarebbero anche coinvolti nel controllo dei valori pressori e dell'appetito. È ragionevole ipotizzare che almeno parte dell'effetto protettivo delle diete ricche in alimenti vegetali (come frutta e verdura) possa essere dovuto al loro contenuto in fibra alimentare e quindi alla conseguente sintesi di SCFA.

Il ruolo del microbiota nel modificare il rischio cardiovascolare, interagendo con componenti della dieta, può contribuire a spiegare perché gli stessi alimenti possano svolgere, in soggetti diversi, ruoli diversi e talora opposti. La specifica composizione del microbiota, infatti, può per esempio condizionare, a parità di apporto alimentare, una maggiore o minore sintesi sia di derivati ad effetto aterogeno e sia di SCFA.

Alimenti ultra-processati

Negli ultimi anni è emersa in letteratura una crescente attenzione ai possibili effetti di salute dei trattamenti chimico-fisici cui

molti alimenti (specie quelli di origine industriale) vengono sottoposti prima del loro consumo, ed alla loro utilizzazione in formulazioni complesse, arricchite in additivi, aromi, coloranti. Con tale obiettivo è stata in particolare sviluppata una classificazione (denominata NOVA) che differenzia gli alimenti in base al loro livello di processazione, e che colloca nel gruppo definito "ultra-processato" la quasi totalità gli alimenti di origine industriale. Alcuni lavori di epidemiologia osservazionale hanno riscontrato che un consumo crescente di alimenti ultra-processati si associa ad un aumento del rischio di sviluppare diverse patologie, tra cui le malattie cardiovascolari ed alcuni tumori (15).

Il tema è tuttavia tuttora dibattuto. Da un lato la classificazione NOVA non tiene in alcun conto la composizione degli alimenti (e quindi la presenza o l'assenza di nutrienti con riconosciuti effetti di salute). La demonizzazione *tout court* di tutti gli additivi alimentari, inoltre, non ha supporto scientifico. In quasi tutti gli studi pubblicati, poi, le caratteristiche dei soggetti con elevato consumo di alimenti ultra-processati sono sensibilmente differenti (a cominciare dall'età, in genere sensibilmente inferiore) da quelle dei soggetti con bassi consumi di questi alimenti. È pertanto possibile che, almeno in parte, le differenze riscontrate nel rischio di specifiche patologie siano dovute alle caratteristiche dei soggetti (per la presenza di "residual confounders" non noti) più che a quelle degli alimenti da questi soggetti consumati.

Conclusioni

La letteratura scientifica più recente, nel suo complesso, suggerisce quindi soprattutto di aumentare il consumo di alimenti di origine vegetale (frutta, verdura, fonti di fibra alimentare e di acidi grassi

polinsaturi omega-6) e marina (fonti di polinsaturi omega-3). Il consumo di alimenti di origine animale potrà essere calibrato di conseguenza, con l'obiettivo di non eccedere con l'apporto calorico totale e quindi di non sviluppare un eccesso ponderale significativo. Un modello nutrizionale, questo, che può essere ricondotto alla cosiddetta dieta mediterranea, rivista e riconsiderata nei suoi componenti sulla base dei risultati degli studi più recenti.

Se queste indicazioni verranno confermate dai risultati degli studi scientifici dei prossimi anni sarà necessario sottoporre ad una revisione importante, "evidence based", le raccomandazioni, finalizzate alla prevenzione cardiovascolare, da trasmettere alla classe medica ed al pubblico.

Bibliografia

1. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019; 393: 1958-72.
2. Li J, Lee DH, Hu J, Tabung FK, et al. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76: 2181-93.
3. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006; 295: 655-66.
4. Astrup A, Bertram HC, Bonjour JP, et al. WHO draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: time for a new approach? *BMJ*. 2019; 366: 14137.
5. Praagman J, Beulens JW, Alsema M, et al. The association between dietary saturated fatty acids and ischemic heart disease depends on the type and source of fatty acid in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103: 356-65.
6. Guasch-Ferré M, Zong G, Willett WC, et al. Associations of Monounsaturated Fatty Acids From Plant and Animal Sources With Total and Cause-Specific Mortality in Two US Prospective Cohort Studies. *Circ Res*. 2019; 124: 1266-75.
7. Marangoni F, Agostoni C, Borghi C, et al. Dietary linoleic acid and human health: Focus on cardiovascular and cardiometabolic effects. *Atherosclerosis*. 2020; 292: 90-8.
8. Visioli F, Poli A. Fatty Acids and Cardiovascular Risk. Evidence, Lack of Evidence, and Diligence. *Nutrients*. 2020; 12: 3782.
9. Chen GC, Chen LH, Mossavar-Rahmani Y et al. Dietary cholesterol and egg intake in relation to incident cardiovascular disease and all-cause and cause-specific mortality in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2020; 17: nqaa353.
10. Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25: 795-815.
11. Fernandez-Lazaro CI, Zazpe I, Santiago S, et al. Association of carbohydrate quality and all-cause mortality in the SUN Project: A prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2020; S0261-5614(20)30572-0.
12. Meier T, Gräfe K, Senn F, et al. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 51 countries in the WHO European Region from 1990 to 2016: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. *Eur J Epidemiol*. 2019; 34: 37-55.
13. O'Donnell M, Mente A, Alderman MH, et al. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *Eur Heart J*. 2020; 41: 3363-73.
14. Scarmozzino F, Poli A, Visioli F. Microbiota and cardiovascular disease risk: A scoping review. *Pharmacol Res*. 2020; 159: 104952.
15. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, et al. Ultra-processed food consumption is associated with increased risk of all-cause and cardiovascular mortality in the Moli-sani Study. *Am J Clin Nutr*. 2020; 18: nqaa299.

PREVENZIONE**IL RUOLO DELL'ATTIVITÀ FISICA****GIULIA QUINTO, ANDREA ERMOLAO****Introduzione**

Gli effetti benefici dell'attività fisica nel prevenire lo sviluppo dell'aterosclerosi e delle patologie ad essa correlate sono già da tempo noti. Tuttavia, negli ultimi anni, le ricerche scientifiche che supportano queste evidenze sono notevolmente aumentate, mettendo in correlazione la prevenzione primaria e secondaria dell'aterosclerosi sia con lo svolgimento di attività fisica da parte del paziente, sia con la capacità funzionale che l'individuo possiede e può incrementare grazie alla pratica di esercizio fisico. Attualmente, tutte le principali linee guida internazionali raccomandano, in classe di evidenza IA, il cambiamento dello stile di vita e, nello specifico, l'implementazione dell'esercizio fisico per la prevenzione delle patologie aterosclerotiche (1, 2). Le definizioni principali dei ter-

mini associati all'esercizio fisico sono riportate in *Tabella 1* (3).

Meccanismi anti-aterogeni dell'esercizio fisico

I meccanismi fisiologici e biomolecolari alla base degli importanti benefici prodotti dall'esercizio sono tutt'ora oggetto di studio, dato l'effetto pleiotropico dell'attività fisica su molteplici aspetti correlati alla genesi, alla progressione ed alle complicanze della placca aterosclerotica. Questi meccanismi sono riassunti nella *Figura 1* e successivamente descritti nel testo.

Il controllo del *profilo lipidico*, uno dei principali fattori determinanti la formazione delle placche aterosclerotiche, è certamente uno dei potenziali target dell'attività fisica, anche se, negli anni, i diversi studi svolti hanno dimostrato risultati non del tutto uniformi. In particolare, l'attività fisica aerobica svolta ad intensità almeno moderata, agisce sulla concentrazione di HDL, portando mediamente ad un incremento di questa lipoproteina, in modalità che alcuni studi hanno dimostrato essere dose-dipendente. L'associazione tra attività fisica aerobica e riduzione di LDL, trigliceridi e colesterolo totale appare invece meno forte, anche se, mediamente, si osserva una riduzione significativa di tali valori, seppur modesta. Questo effetto è dimostrato anche per protocolli che prevedano un training della forza, in seguito al quale, tuttavia, non

Tabella 1 - Glossario della terminologia relativa all'esercizio fisico.

Termine	Definizione
Sedentarietà	Qualsiasi comportamento durante le ore di veglia caratterizzato da un basso livello di dispendio energetico in posizione seduta, reclinata o sdraiata.
Attività fisica	Qualsiasi movimento prodotto dalla muscolatura scheletrica che richiede una spesa energetica.
Esercizio fisico	Tipo di attività fisica che comprende movimenti del corpo pianificati, strutturati e ripetitivi atti a migliorare o mantenere l'efficienza fisica.
Capacità funzionale	Intensità massima di sforzo fisico che un soggetto è in grado di sostenere.

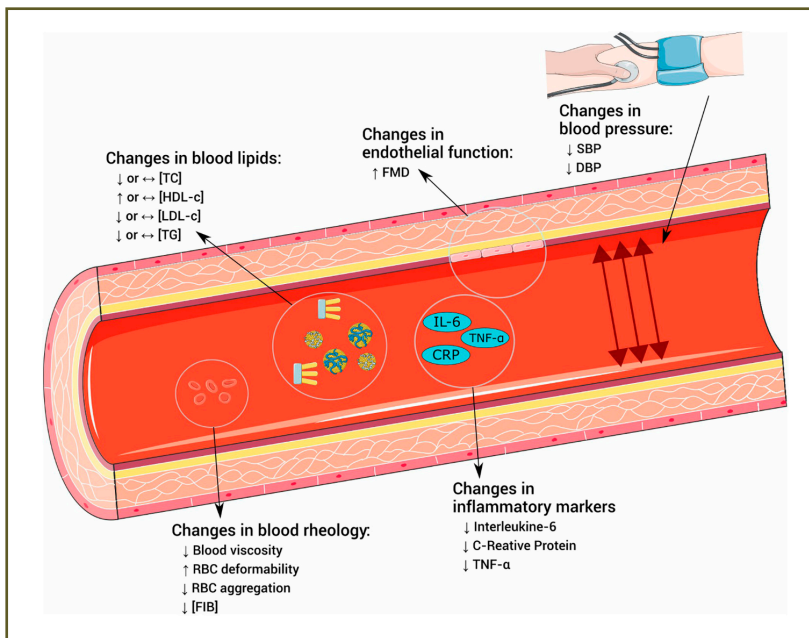


Figura 1 - Principali meccanismi di efficacia dell'esercizio fisico nella prevenzione primaria dell'aterosclerosi. Tratto da: Santos LP, Umpierre D. *Exercise, Cardiovascular Health, and Risk Factors for Atherosclerosis: A Narrative Review on These Complex Relationships and Caveats of Literature*. *Front Physiol.* 2020; 11: 1-13.

TC, total cholesterol; HDL, high density lipoprotein-cholesterol; LDL, low density lipoprotein-cholesterol; TG, triglycerides; FMD, flow-mediated dilatation; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; RBC, red blood cell; FIB, fibrinogen; IL-6, interleukine-6; CRP, C-reactive protein; TNF-α, tumoral necrosis factor α.

si osserva un significativo cambiamento nella porzione di HDL circolanti (4).

L'esercizio fisico regola inoltre direttamente la *funzione endoteliale*, agendo sui vasi sanguigni, tramite meccanismi ben riconosciuti. In particolare, ogni tipologia di attività fisica (aerobica, di forza o una loro combinazione) è stata dimostrata in grado di migliorare la funzione vascolare endotelio-mediata, valutata soprattutto tramite tecniche quali gli ultrasuoni o la pletismografia. Al contrario, la sedentarietà può portare alla compromissione della funzionalità endoteliale anche in soggetti altrimenti sani. Alcuni trial clinici hanno dimostrato come la funzione endoteliale risulti alterata già dopo solo tre ore di mantenimento della posizione seduta e come anche solo 5 minuti di interruzione di questa condizione attraverso la pratica di attività fisica leggera (ad esempio, passeggiata) siano in grado di prevenire tali effetti (4, 5). Dal punto di vista molecolare, l'esercizio fisico strutturato riduce inoltre l'espressione e la circolazione delle *cell adhesion mo-*

lecules (CAMs), che giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo iniziale della patologia aterosclerotica, e dell'endotelina-1. Da questo punto di vista è possibile quindi considerare l'esercizio fisico come una terapia non farmacologica in grado di ridurre l'*endothelial adhesiveness*. Inoltre, agisce regolando l'omeostasi dell'ossido nitrico, modulando così lo stress ossidativo al quale le pareti dei vasi sono sottoposte (5, 6). Altro fattore fondamentale per lo sviluppo dell'aterosclerosi è l'*infiammazione cronica*. L'attività fisica possiede importanti proprietà antiinfiammatorie, agendo su diverse citochine implicate nello sviluppo e nel mantenimento della placca aterosclerotica. In particolare, si è osservato come l'esercizio fisico agisca direttamente su TNF-α, un attore cruciale nello sviluppo della patologia e nel controllo della funzionalità vascolare, diminuendone la concentrazione. Inoltre, se effettuato regolarmente, l'esercizio riduce i livelli di IL-6, che sono dimostrati correlarsi positivamente al rischio di mortalità cardiovascolare. In ultima analisi

si, l'esercizio fisico è in grado di ridurre anche le concentrazioni di altre due citochine pro-infiammatorie quali IL-1 β ed IL-18, quest'ultima di recente riscontrata aumentata in pazienti con obesità, sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2, come parte del processo di infiammazione cronica di basso grado che caratterizza queste condizioni. Un'ulteriore azione che comporta una diminuzione delle citochine pro-infiammatorie circolanti, è quella che l'esercizio fisico esplica a livello del tessuto adiposo viscerale. Infatti, una sua riduzione, conseguente all'aumento del dispendio energetico, si ripercuote in una diminuzione della secrezione di adipochine, responsabili del mantenimento di un livello elevato di infiammazione sistemica. Al contrario, l'esercizio fisico favorisce la secrezione da parte anche del muscolo scheletrico di citochine in grado di limitare la flogosi, tra cui una delle più importanti e recentemente oggetto di particolare studio è l'adiponectina. Si è infatti osservato che la concentrazione di quest'ultima aumenta in seguito all'esecuzione di attività fisica, sia acutamente che cronicamente, soprattutto in seguito allo svolgimento di esercizio fisico aerobico ad elevata intensità. Questo fenomeno si realizza in tutti i pazienti, sia normopeso che affetti da obesità (7).

Negli ultimi anni, parlando di effetto anti-infiammatorio dell'esercizio fisico, è stato coniato il termine *anti-inflammatory exerkinnes*, che comprende molecole secrete non solo dal muscolo scheletrico ma anche da molti altri organi, e raggruppa citochine e fattori umorali che contribuiscono all'effetto globale che l'esercizio fisico comporta. Queste sostanze sono ancora oggi oggetto di studio, dato il loro importante potenziale terapeutico (7).

Nell'ambito di questo gruppo, oltre a molecole già nominate come IL-6, e l'adiponec-

tina, merita un breve approfondimento il ruolo dell'irisina. Questa miochina, proteina espressa dal tessuto muscolare, possiede numerose proprietà, tra cui quelle anti-infiammatorie (regolando l'omeostasi dei ROS ed agendo nella via di segnalazione di NF-kB), e regolatrici della funzionalità endoteliale. La sua secrezione è stata associata all'esecuzione di diverse tipologie di esercizio fisico, malgrado i risultati degli studi appaiano in alcuni casi discordanti. In particolare, l'attività fisica aerobica ed il training della forza svolti ad intensità moderate aumentano transitoriamente la concentrazione di irisina plasmatica, mentre sembrerebbe che l'allenamento cronico porti ad una sua paradossale riduzione. La definizione del ruolo realmente giocato dall'esercizio fisico e degli effetti dell'irisina saranno certamente una delle sfide della ricerca futura.

È importante, in ultima analisi, ricordare come l'attività fisica svolga un ruolo regolatore anche a livello dei *macrofagi* e su parametri reologici, come la *viscosità plasmatica*, entrambi importanti nella genesi e nella progressione della malattia aterosclerotica. In particolare, l'attività fisica è in grado di prevenire la formazione di *foam cells* a partire dai macrofagi, favorendo così il trasporto dei lipidi al fegato e di ridurre la concentrazione di fibrinogeno, diminuendo la viscosità e la probabilità di fenomeni di aggregazione piastrinica (4). Una sintesi schematica dei meccanismi descritti è riportata nella *Tabella 2*.

L'esercizio fisico, per le ragioni appena descritte, gioca quindi un ruolo rilevante nella prevenzione della genesi e progressione della placca aterosclerotica. A ciò, va aggiunto che esso agisce anche nella prevenzione delle complicanze delle placche aterosclerotiche già formate, che spesso sono la causa di sindromi cliniche acute, come l'infarto del miocardio o l'ictus cerebri.

Tabella 2 - Principali meccanismi di efficacia dell'esercizio fisico nella prevenzione primaria dell'aterosclerosi. LDL, low-density lipoprotein; TG, trigliceridi; CT, colesterolo totale; HDL, high-density lipoprotein; MMPs, metalloproteinasi di matrice.

Target	Effetti principali
Profilo lipidico	↓ [LDL], [TG] e [CT] ↑ [HDL]
Funzione endoteliale	↑ Ossido Nitrico (NO) ↓ stress ossidativo
Infiammazione cronica	↑ <i>anti-inflammatory exerkins</i>
Parametri reologici	↓ viscosità plasmatica
Stabilizzazione della placca aterosclerotica	↑ collagene ed elastina ↓ MMPs

Infatti, l'esercizio fisico regolare migliora la *stabilità di placca* aumentando la concentrazione di collagene ed elastina (che portano alla formazione di un tessuto fibroso più spesso), diminuendo il grado di infiammazione avventizia e la concentrazione di macrofagi all'interno della placca. Inoltre, modula la concentrazione e l'azione delle metalloproteinasi di matrice (come MMP-2 e MMP-9), che agiscono sulle dimensioni della placca e la sua probabilità di rottura (6).

Esercizio fisico, effetto sui fattori di rischio cardiovascolare e prevenzione secondaria

L'attività fisica, oltre ad agire a livello molecolare su tutti i fattori determinanti la nascita e lo sviluppo della placca aterosclerotica, agisce anche modulando in misura diversa altri *fattori di rischio* per patologie cardiovascolari strettamente correlate all'aterosclerosi, come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito di tipo 2 e l'obesità. L'azione che svolge è interconnessa a molti meccanismi molecolari descritti precedentemente, e si esplica a livello clinico in modo molto evidente, rendendo l'esercizio fisico non solo efficace nella prevenzione primaria ma al tempo stesso una terapia

“pleiotropica” per la maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolari (9).

In particolare, diverse meta-analisi hanno recentemente descritto come l'attività fisica aerobica di intensità moderata/elevata, in soggetti normotesi ed ipertesi, comporti una significativa diminuzione della pressione arteriosa, con riduzioni di 5-8 mmHg per la pressione arteriosa sistolica e di 2-4 mmHg per la diastolica. Effetti simili, seppure supportati da minori evidenze, sono riportati anche in seguito allo svolgimento di esercizi di forza (2).

Noto già da diversi anni è inoltre il ruolo che l'attività fisica svolge nel controllo glicemico e dell'insulina sensibilità/resistenza. Lo svolgimento regolare di esercizio fisico ha un effetto di prevenzione primaria sul DMT2 e, se effettuato da soggetti già affetti da tale patologia, contribuisce al controllo glicemico riducendo il fabbisogno terapeutico (10). L'esercizio fisico svolge quindi un ruolo fondamentale nella prevenzione primaria della patologia aterosclerotica, associando a questo anche un importante effetto su altri fattori di rischio, che amplifica il beneficio complessivo. Inoltre, anche in pazienti in cui l'aterosclerosi è già sfociata in eventi clinicamente rilevanti, l'attività fisica si dimostra efficace nel ridurre il rischio di ulteriori episodi.

Primo fra tutti, fondamentale è il ruolo che la *riabilitazione cardiovascolare* gioca in pazienti affetti da coronaropatia cronica, dopo un evento acuto. Il primo e più importante effetto che consegue ad una corretta riabilitazione cardiovascolare in pazienti post-rivascolarizzazione (indipendentemente dal tipo di intervento utilizzato) è la riduzione della mortalità cardiovascolare e di quella da tutte le cause. Tale riduzione, dimostrata in moltissimi trial randomizzati controllati, può variare dal 10% al 25%, in funzione del tipo di pazienti presi in considerazione e del tipo di terapia farmacologica associata all'esercizio fisico. Questo, infatti, si è visto essere più efficiente se associato ad una terapia farmacologica ottimale per il paziente (11).

Evidenze importanti, seppur meno numerose, dimostrano anche l'effetto della riabilitazione cardiovascolare sulla riduzione delle ospedalizzazioni dopo il primo evento e sulla riduzione di eventi cerebrovascolari. Infine, ulteriore effetto associato, è l'incremento della capacità funzionale che si ottiene in seguito alla riabilitazione cardiovascolare, che porta ad un miglioramento

importante della qualità di vita e ad una diminuzione dello stress psicosociale che normalmente consegue ad un evento cardiovascolare maggiore non fatale. I meccanismi alla base della prevenzione secondaria in pazienti con coronaropatia comprendono l'effetto anti-aterogeno dell'esercizio fisico, che si è dimostrato efficace anche dopo lo sviluppo della patologia, ed anche gli effetti anti-trombotico, anti-aritmico ed emodinamico. Le modalità di somministrazione dell'esercizio fisico durante la riabilitazione cardiovascolare dimostratesi efficaci possono variare, ma generalmente il programma inizia in ambiente protetto e poi, gradualmente, diventa educazione ad un piano di attività fisica personalizzato da svolgere in autonomia (11).

La relazione tra attività fisica e prevenzione secondaria di *eventi cerebrovascolari* è più controversa. Come detto in precedenza, l'esercizio fisico gioca un ruolo fondamentale nel controllo dei valori pressori, ma i trial clinici sono carenti nel descrivere una associazione tra la sua pratica ed una diminuzione del numero di eventi cerebrovascolari successivi al primo (12).



Figura 2 - Principali effetti benefici della pratica di attività fisica regolare sulle patologie croniche.

Una più ampia letteratura dimostra invece l'effetto benefico dell'esercizio fisico strutturato in pazienti con *claudicatio intermitens*; infatti, se introdotti ed educati alla pratica regolare di un programma di esercizio personalizzato, i pazienti affetti da tale patologia, oltre a vedere una riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari, possono migliorare la loro capacità funzionale ed in particolare aumentare la distanza percorsa in assenza di sintomatologia e la massima distanza percorribile, migliorando quindi la soglia ischemica agli arti inferiori (13).

Malgrado le molteplici evidenze descritte, esiste ancora una grande necessità di ampliare ed approfondire le conoscenze attraverso ricerche, sia in ambito molecolare che clinico. Le attuali evidenze dimostrano come l'esercizio fisico sia una terapia efficace verso molteplici target. È tuttavia importante ricordare che anche questa terapia, seppur in misura sostanzialmente minore rispetto alle cure farmacologiche tradizionali, presenta delle controindicazioni e dei possibili effetti collaterali, se somministrata ai pazienti in modo scorretto. Per questo, un futuro passo importante da compiere, sarà quello di garantire un'adeguata formazione ai medici di medicina generale ed agli specialisti, per metterli in condizione di realizzare una prescrizione ottimale di esercizio, priva di rischi o controindicazioni. Il futuro dell'*esercizio fisico come terapia farmacologica* risiede infatti in una prescrizione precisa ed accurata, "sartoriale", basata sulla storia clinica e sui fattori di rischio presenti. Tutto ciò, senza dimenticare l'importanza del counseling, necessario a garantire l'aderenza alle indicazioni fornite ed a modificare lo stile di vita complessivo dell'individuo, riducendo quindi anche un ulteriore importante fattore di rischio quale la sedentarietà (9).

Il miglioramento dello stile di vita associato alla riduzione della sedentarietà, la pratica di attività fisica regolare ed una prescrizione adeguata di esercizio fisico portano nei pazienti ad un aumento della *capacità funzionale* e quindi della fitness cardiorespiratoria, che negli anni si è dimostrata essere un fondamentale indicatore di prognosi, in quanto correlata positivamente con una diminuzione del rischio di mortalità non solo cardiovascolare, ma anche di mortalità da tutte le cause, oltre che di sviluppo di numerose patologie croniche (*Figura 2*) (14).

Bibliografia

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016; 37: 2315-81.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019; 140.
3. Caspersen C, Powell K, Christenson G. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep. 1985; 100.
4. Santos LP, Umpierre D. Exercise, Cardiovascular Health, and Risk Factors for Atherosclerosis: A Narrative Review on These Complex Relationships and Caveats of Literature. Front Physiol. 2020; 11: 1-13.
5. Green DJ, Smith KJ. Effects of Exercise on Vascular Function, Structure, and Health in Humans. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018; 8.
6. Yang J, Cao RY, Gao R, et al. Physical exercise is a potential "medicine" for atherosclerosis. Adv Exp Med Biol. 2017; 999: 269-86.
7. Yu M, Tsai SF, Kuo YM. The therapeutic potential of anti-inflammatory exerkines in the treatment of atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2017; 18.
8. Byun K, Lee S. The potential role of irisin in vascular function and atherosclerosis: A review. Int J Mol Sci. 2020; 21: 1-14.
9. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, et al. Exercise Prescription in Patients with Different Combinations of Cardiovascular Disease Risk

- Factors: A Consensus Statement from the EXPERT Working Group. *Sport Med.* 2018; 48: 1781-97.
10. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3230-6.
 11. Kachur S, Chongthammakun V, Lavie CJ, et al. Impact of cardiac rehabilitation and exercise training programs in coronary heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017; 60: 103-14.
 12. Wang C, Redgrave J, Shafizadeh M, et al. Aerobic exercise interventions reduce blood pressure in patients after stroke or transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2019; 53: 1515-25.
 13. Cornelis N, Nassen J, Buys R, et al. The Impact of Supervised Exercise Training on Traditional Cardiovascular Risk Factors in Patients With Intermittent Claudication: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019; 58: 75-87.
 14. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement from the American Heart Association. 2016; 134.

GENETICA

PREDISPOSIZIONE GENETICA ALLA ATEROSCLEROSI. IL MODELLO DELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE (FH)

STEFANO BERTOLINI, SEBASTIANO CALANDRA**Introduzione**

La relazione fra colesterolo plasmatico e malattia aterosclerotica (con particolare riferimento all'aterosclerosi coronarica) è stata oggetto di una straordinaria serie di ricerche avviate fin dal 1910 quando fu dimostrata, per la prima volta, la presenza di elevate quantità di colesterolo nelle placche ateromasiche nell'uomo (1). Fondamentale in questo contesto è stata la descrizione di individui ipercolesterolemici che da un lato presentavano una patologia coronarica prematura e dall'altro appartenevano a famiglie nelle quali il carattere "ipercolesterolemia" mostrava una trasmissione Mendeliana di tipo autosomico dominante. Sulla base della puntuale descrizione di queste famiglie, nel 1936 Muller propose il termine di Ipercolesterolemia Familiare (FH) per indicare un disordine genetico ad alta penetranza caratterizzato sul piano clinico, nei soggetti adulti di entrambi i sessi, da ipercolesterolemia, xantomi tendinei, xantelasmi ed una marcata predisposizione alla malattia coronarica aterosclerotica prematura. Studi successivi di-

mostrarono che nella FH l'ipercolesterolemia era dovuta ad accumulo nel plasma di lipoproteine a bassa densità (LDL) e che esistevano rari casi di individui (bambini ed adolescenti), appartenenti a famiglie FH, che presentavano livelli estremamente elevati di LDL ed una diffusa xantomatosi tendinea e cutanea e che sviluppavano una devastante ed aggressiva patologia coronarica nelle prime due decadi di vita. Si profilavano quindi nell'ambito dell'entità nosografica FH:

- 1) individui (di più frequente riscontro) nei quali il carattere "elevate LDL" era compreso fra 190 e 400 mg/dl e
- 2) individui, nati da genitori ipercolesterolemici, che presentavano livelli di LDL estremamente elevati (>400 mg/dl), suggerendo rispettivamente una condizione genetica di eterozigosi e di omozigosi (effetto di dosaggio genico).

Le fondamentali scoperte di Joseph Goldstein e Michael Brown, con la identificazione del recettore LDL (LDLR) e del rispettivo gene codificante (2) hanno definito le basi fisiopatologiche e genetico-molecolari dell'accumulo di LDL nella FH (3),

aprendo la strada ad ulteriori studi sui rapporti fra LDL e sviluppo dell'aterosclerosi (4) e sul coinvolgimento della genetica nella patogenesi di questa condizione. In questo capitolo intendiamo fornire una breve panoramica sul ruolo dei test genetici nella gestione dei pazienti con FH.

Tipologie di FH

Gli studi molecolari eseguiti sui pazienti con il sospetto clinico di FH (formulato sulla base di vari algoritmi diagnostici) consentono di distinguere diverse condizioni di Ipercolesterolemia Primitiva (3) (*Tabella 1*) e precisamente:

- 1) *FH propriamente detta o FH classica*: si tratta di un disordine monogenico a trasmissione autosomica co-dominante (Autosomal Dominant Hypercholesterolemia, ADH), dovuta a rare mutazioni (propriamente dette varianti patogenetiche) di tre geni principali (*LDLR/ADH-1*, *APOB/ADH-2* e *PCSK9/ADH-3*) e più raramente di un altro gene (*APOE*); questa forma può presentarsi allo stato eterozigote o più raramente allo stato omozigote.
- 2) *FH a trasmissione poligenica (o Ipercolesterolemia poligenica)*: si tratta di un disordine genetico complesso, che si aggrega in famiglie senza mostrare una trasmissione mendeliana monogenica di tipo dominante. Tale forma è dovuta alla presenza di varianti di diversi geni, frequenti nella popolazione, che singolarmente considerate hanno un blando effetto incrementale sui livelli plasmatici di LDL, ma che per effetto combinato possono indurre incrementi dei livelli di LDL comparabili a quelli osservabili nella classica FH eterozigote.
- 3) *FH a trasmissione monogenica recessiva, definita anche Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva (ARH)*: si tratta

di un disordine molto raro, tranne che in alcune aree geografiche come la Sardegna, dovuto a mutazioni del gene *LDLRAP1*.

- 4) *Pseudo FH*: con questo termine si indicano alcune rare forme di ipercolesterolemia primitiva a trasmissione recessiva che rappresentano fenocopie della classica FH, nella sua forma etero o più raramente omozigote, dovute a mutazioni di geni che esercitano il loro effetto primariamente sul metabolismo del colesterolo e solo indirettamente sul metabolismo delle LDL; è questo il caso del difetto di Lipasi Acida Lisosomiale (dovuta a mutazioni del gene *LIPA*), caratterizzato da accumulo di esteri del colesterolo nel fegato o della Sitosterolemia (dovuta a mutazioni dei geni *ABCG5* o *ABCG8*), caratterizzata da aumentato assorbimento intestinale di colesterolo e di steroli vegetali e da un difetto di loro escrezione nel canale biliare.

Genotipo della FH classica

A seconda dei criteri clinici più o meno stringenti adottati per la diagnosi clinica di FH, le mutazioni dei geni candidati (*Tabella 1*) si riscontrano, allo stato eterozigote, nel 40-80% dei pazienti (3). I portatori di queste mutazioni sono definiti con “fenotipo FH mutazione positivo” (FH Mut+). Viceversa, i pazienti con sospetto clinico di FH, nei quali non si riscontrano mutazioni di questi geni, sono definiti con “fenotipo FH mutazione negativo” (FH Mut-). La forma FH poligenica sembra essere responsabile del 15-20% dei casi dei soggetti (FH Mut-). Nel caso di ipercolesterolemie primitive particolarmente gravi (LDL >400 mg/dl), associate a xantomi diffusi presenti sin dall'infanzia e tali da suggerire una FH omozigote, si documenta in genere la

presenza di due alleli mutati dei geni candidati maggiori (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*) (con diverse combinazioni di due alleli mutanti che possono risultare in omozigoti veri (HO), eterozigoti composti (CHE) o doppi eterozigoti (DHE)). Non sono stati descritti ad oggi individui FH con fenotipo omozigote nei quali sia stata riscontrata una base esclusivamente poligenica. Individui con sospetto clinico di FH omozigote e mutazione negativi (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*) pos-

sono essere portatori di mutazioni bialleliche del gene *LDLRAP1* (Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva) o dei geni *ABCG5/G8* (Sitosterolemia).

Genetica molecolare della FH classica

In circa il 85-95% dei casi la FH classica (FH Mut+) è dovuta a mutazioni del gene *LDLR* (ADH-1) (Tabella 1 e Figura 1). Più

Tabella 1 - Cause monogeniche maggiori e minori di espressione fenotipica di Ipercolesterolemia Familiare.

Gene	Localizzazione cromosomica (No. Esoni)	Modalità ereditaria	Proteina e peptide segnale (aa)	UniProtKB	MIM numero (i)	No. di varianti patogenetiche	Fenotipo (%)	Effetto
<i>Determinanti maggiori</i>								
LDLR	19p13.2 (18)	Co-dominante	860-21	P01130	143890-606945	>2000	85-90%	Difetto di LDLRs (a)
APOB	2p24.1 (29)	Co-dominante	4563-27	P04114	144010-107730	16*	5-10%	Difetto di legame delle LDL al LDLRs (a)
PCSK9	1p32.3 (12)	Co-dominante	692-30	Q8NBP7	603776-607786	32 GOF	1-2%	Aumento degradazione LDLRs (a)
LDLRAP1	1p36.11 (9)	Recessiva	308	Q5SW96	603813-605747	24	<1	Difetto di internalizzazione LDLRs nel fegato (b)
<i>Determinanti minori</i>								
APOE	19q13.2 (4)	Dominante	317-18	P02649	107741	1 (L167del)	<<1	Riduzione della trascrizione di <i>LDLR</i> (c)
ABCG5	2p21 (13)	Recessiva	651	Q9H222	605459	45	<<1	Aumentato assorbimento di steroli vegetali e colesterolo da intestino e canalicolo biliare (d)
ABCG8	2p21 (13)	Recessiva	673	Q9H221	605460	60	<1	
LIPA	10q23.3 (10)	Recessiva	399-23	P38571	613497	~ 100	<1	Aumento attività HMGCoAR e sintesi ApoB (e)

UniProtKB (SWISS-Prot e TrEMBL) release 07/10/2020 = database di sequenze proteiche e informazioni funzionali. MIM = Mendelian Inheritance in Man. *Varianti del gene *APOB* che codificano per apoB con difetto di legame a LDLRs causando accumulo di LDLs nel plasma; (a) FH-Classica, (b) ARH, (c) rara forma di Ipercolesterolemia a trasmissione dominante quasi esclusiva della penisola Iberica, (d) Sitosterolemia, (e) difetto di Lipasi Acida Lisosomiale (LAL).

di 2000 varianti di questo gene sono state riportate nelle banche dati. La loro frequenza varia a seconda delle popolazioni di riferimento. Le mutazioni sono distinte in cinque classi a seconda del documentato o altamente probabile effetto patogenetico:

- 1) *pathogenic*;
- 2) *likely pathogenic*;
- 3) *uncertain significance o VUS*;
- 4) *likely benign*;
- 5) *benign*.

Nell'ambito delle varianti classificate come patogeniche o probabilmente patogeniche (indicate in genere con il termine "mutazioni") una distinzione importante riguarda il loro possibile effetto biologico sull'attività del recettore LDL. Alcune di queste varianti (es. delezioni/inserzioni maggiori con scorrimento della trama di lettura, mutazioni dei siti di splicing, mutazioni nonsense) che si assume possano abolire l'attività del recettore sono definite "mutazioni recettore negative" (R-NEG mut). Altri tipi di mutazioni (es. mutazioni missenso, minute delezioni/inserzioni senza scorrimento della trama di lettura), che possono consentire il mantenimento di una funzione recettoriale residua di variabile entità, si definiscono "mutazioni recettore difettive" (R-DEF mut). Pazienti porta-

tori eterozigoti di R-NEG mut presentano un quadro clinico più grave ed una risposta meno efficace ai farmaci ipolipemizzanti rispetto ai soggetti con R-DEF mut. Ciò vale, in modo più eclatante, nel caso di individui omozigoti. Per esempio, lo studio retrospettivo dei pazienti FH omozigoti identificati in Italia ha chiaramente dimostrato non solo che i pazienti R-NEG mut avevano un fenotipo più grave rispetto ai pazienti omozigoti R-DEF mut, ma anche che, nel tempo, l'età mediana di sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari era 25 anni nei pazienti R-NEG mut rispetto ai 50 anni nei pazienti R-DEF mut (3, 5, 6).

Lo studio molecolare sistematico di pazienti con FH monogenica, viventi in un territorio geograficamente definito, ha consentito di identificare gruppi (*cluster*) di individui, apparentemente non relati, che sono risultati portatori della stessa mutazione del gene *LDLR*. Per esempio, in Italia sono stati identificati 12 *cluster* (Tabella 2) in specifiche aree geografiche del Paese, presumibilmente indicative della presenza, in aree circoscritte, di un possibile effetto fondatore (5). Lo studio clinico italiano dei pazienti appartenenti a questi *cluster* ha permesso non solo di verificare il diverso impatto biologico delle specifi-

Figura 1 - Meccanismi patogenetici delle forme monogeniche dominanti (ADH-1, ADH-2 e ADH-3) o recessive (ARH) di Ipercolesterolemie primitive che coinvolgono direttamente o indirettamente il recettore LDL. La figura include anche la rara forma di ipercolesterolemia dovuta ad una mutazione della apoE presente nelle VLDL (Tabella 1).

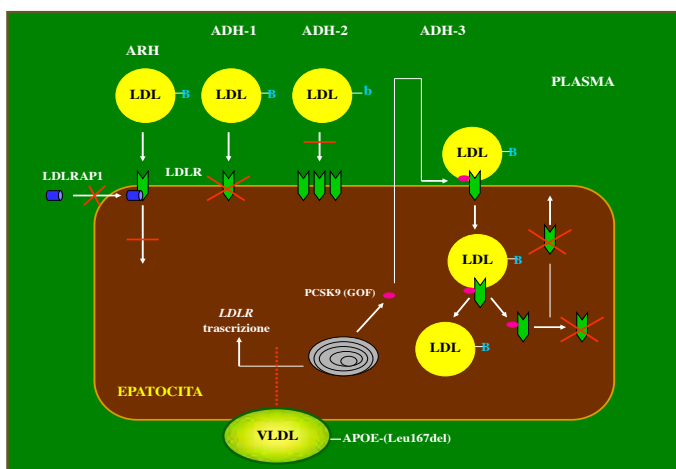


Tabella 2 - Principali Clusters di famiglie Italiane non relate che condividono la stessa variante patogenetica del gene LDLR.

Variazione patogenetica	No. famiglie	No. HE	No. HO	No. CHE	No. DHE	LDL-C (mmol/L)	Punteggio variante	ASCVD	Localizzazione geografica
c.1567G>A, p.(Val523Met)	61	122	5	8	1	6,22±1,09	0,266	22%	Sud
c.1775G>A, p.(Gly592Glu)	45	105	4	12		6,28±1,10	0,292	16%	Sud
c.662A>G, p.(Asp221Gly)	102	202	5	1	4	6,47±1,41	0,297	28%	Nord-Est
c.2054C>T, p.(Pro685Leu)	32	58	6	6		6,67±1,34	0,333	24%	Centro-Ovest
c.68-?-1845+?del, p.(Val23Glyfs*29)	12	61	2			7,06±1,35	0,540	37%	Nord-Ovest
c.313+1G>A, p.[Ser65_Pro105del, Pro105Argfs*13]	17	35				7,43±1,42	0,543	22%	Sardegna
c.1586+1G>A, p.[Gly529_Phe530ins22, Thr454_Gly529del]	11	27				7,57±1,51	0,608	43%	Sicilia
c.1415_1418dupACAT, p.(Gln474Hisfs*63)	52	192				7,49±1,35	0,655	35%	Nord-Ovest
c.1646G>A, p.(Gly549Asp)	75	160	3	5		7,55±1,44	0,664	45%	Sud, Sicilia
c.1257C>G, p.(Tyr419*)	10	38			4	7,65±1,58	0,675	40%	Sicilia
c.1735G>T, p.(Asp579Tyr)	16	56				7,95±1,36	0,704	48%	Nord-Ovest
c.682G>A, p.(Glu228Lys)	17	33			1	8,10±1,60	0,740	42%	Nord
c.1778delG, p.(Gly593Alafs*72)	13	48				8,16±1,66	0,794	48%	Sardegna
c.1846-?-2140+?del, p.(Glu615fs*16)	11	30		2		8,73±1,27	0,869	54%	Centro-Est

Leggenda: HE = pazienti eterozigoti; HO = pazienti omozigoti; CHE = pazienti con due differenti varianti alleliche di *LDLR*; DHE = pazienti con una variante del gene *LDLR* ed una variante del gene *APOB* o *PCSK9*; LDL-C = valori plasmatici dei pazienti HE aggiustati per età e sesso; Punteggio variante = indice di gravità clinica della variante calcolato come rapporto tra numero di soggetti con valori aggiustati di LDL-C sopra la mediana del campione totale e numero totale di soggetti portatori della stessa variante patogenetica; ASCVD = percentuale di soggetti di età superiore a 30 anni con eventi coronarici; Localizzazione geografica = prevalente distribuzione delle singole varianti patogenetiche nelle varie aree geografiche della penisola.

che mutazioni presenti nei *cluster*, ma anche di valutare la variabilità fenotipica individuale riscontrata fra i soggetti portatori della stessa mutazione (5).

Le mutazioni del gene *APOB* (ADH-2) (Tabella 1 e Figura 1) che determinano difetto di legame dell'apolipoproteina B delle LDL al recettore, sono presenti in percentuale variabile (2-10%) dei pazienti FH, a seconda delle aree geografiche considerate (3, 5). Nel 90% dei casi si tratta di una singola mutazione, p.(Arg3527Gln), che si riscontra più frequentemente nei paesi del Centro-Nord Europa rispetto ai paesi

dell'area mediterranea. Il fenotipo clinico associato alla mutazione è meno severo rispetto a quello riscontrato nei portatori di mutazioni del gene *LDLR*, sia nel caso di pazienti eterozigoti che nel caso di pazienti omozigoti (3, 5, 6).

Le mutazioni del gene *PCSK9* (ADH-3) (Tabella 1 e Figura 1) riscontrate in soggetti con FH monogenica conferiscono "guadagno di funzione" alla proteina PCSK9 che determina una riduzione del numero di recettori LDL sulla superficie cellulare. Si tratta di mutazioni rare, ad impatto biologico variabile, che complessiva-

mente sono presenti in circa 1% dei pazienti con FH eterozigote. Infrequente è il riscontro di pazienti portatori omozigoti per questo tipo di mutazioni (3, 5, 6).

Fenotipo clinico della FH

Individui adulti

Il livello di LDL può essere molto variabile (da moderato a severo). In generale livelli di LDL ≥ 190 mg/dl (4,9 mmol/L) (3, 5, 7) con una storia familiare positiva per ipercolesterolemia e/o malattia coronarica prematura, possono essere elementi fortemente suggestivi di FH classica. La presenza di xantomi tendinei nel caso indice o in un familiare (peraltro presenti solo nel 15-20% dei casi; in circa 45% dei soggetti di età >30 anni nella nostra casistica) è un ulteriore criterio diagnostico importante. Diverse combinazioni di criteri diagnostici sono state proposte e variamente applicate a seconda dei paesi. In Europa le combinazioni di criteri maggiormente adottati sono il "Simon Broome" ed il "DLCN" (proposto dalla rete delle Lipid Clinics olandesi) (3). In termini clinici i livelli di LDL nel caso indice e nei familiari, così come la presenza di xantomi ed una storia familiare positiva per ipercolesterolemia o cardiopatia coronarica prematura, concorrono a corroborare il sospetto di FH che in termini pratici si traduce nel prospettare la diagnosi di FH "possibile/probabile/definita" (3).

In Italia i centri clinici che afferiscono al consorzio LIPIGEN hanno adottato, per gli individui adulti, i criteri DLCN, che sulla base di un punteggio risultante dalla presenza e gravità dei dati clinici rilevati nel caso indice e nei familiari, forniscono indicazioni sulla probabilità di avere una FH (3). Ovviamente non sempre è possibile disporre di elementi importanti per l'applicazione di questi criteri, soprattutto per quanto riguarda la storia familiare.

Bambini ed adolescenti

Nonostante sia un disordine genetico, la diagnosi di FH eterozigote non è generalmente effettuata nell'infanzia, tranne nei casi con una storia familiare positiva. In molti casi il sospetto diagnostico deriva da un reperto laboratoristico accidentale di LDL elevate (p.e. LDL ≥ 160 mg/dl) in completa assenza di segni clinici di rilievo. In effetti, nei bambini livelli di LDL ≥ 160 mg/dl e la storia clinica di un genitore con ipercolesterolemia o con cardiopatia ischemica prematura sono gli unici criteri diagnostici di rilievo a supporto di un sospetto di FH (8). Tuttavia, nei rari casi in cui si riscontrano livelli di LDL estremamente elevati (≥ 400 mg/dl), in associazione a xantomi tendinei e cutanei comparsi precocemente (nei primi anni di vita), che sono elementi di forte sospetto per una condizione di FH omozigote dominante o recessiva (3, 6), il pediatra è in genere indotto ad uno studio più approfondito, avviando il paziente a Centri specialistici.

Il sospetto clinico di FH probabile o definita deve indurre il medico a proseguire l'iter diagnostico con il ricorso al test genetico specifico come suggerito dalle Lipid Clinics italiane aderenti al progetto LIPIGEN che raccomandano l'effettuazione del test genetico in presenza di un punteggio DLCN ≥ 6 .

FH e ASCVD

La prematura malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD), in particolarmente l'infarto del miocardio (IHD), è una caratteristica cruciale della FH non trattata, qualunque sia la sua base genetica. Questo elemento è drammaticamente evidente nei pazienti con FH omozigote che possono sviluppare, quando non opportunamente trattati, ASCVD nelle prime decadi di vita, con interessamento di vari distretti vascolari (coronarie, valvola aorti-

ca, arco aortico, carotidi e arterie periferiche) (3, 6). Il fattore predisponente di gran lunga più importante per il rischio cardiovascolare è il livello plasmatico delle LDL e la durata dell'esposizione a livelli elevati di LDL. La presenza di una mutazione causativa in uno dei geni candidati maggiori (FH classica), e la conseguente esposizione ad alti livelli di LDL fin dalla nascita, è associata ad un più elevato rischio cardiovascolare rispetto a quello derivante da paragonabili livelli di LDL non associati a mutazioni di geni candidati (p.e. FH a trasmissione poligenica anche se con un indice poligenico elevato derivante dalla combinazione di LDL "raising variants", ognuna delle quali a basso impatto biologico) (9).

Un ampio studio prospettico ha dimostrato che, rispetto agli individui con livelli di LDL ≤ 130 mg/dl (popolazione di riferimento), negli individui con LDL-C ≥ 190 mg/dl "l'odd ratio" per la presenza di CAD era 22,3% (95% CI 10,7-54,3) fra coloro che erano portatori eterozigoti di una mutazione di un gene candidato maggiore (FH classica) e di 6,2% (95% CI 5,2-6,9) fra coloro che non erano portatori di una mutazione nei geni candidati ma portatori di una combinazione di varianti ad effetto additivo sui livelli di LDL (FH-poligenica) (10, 11).

Inoltre, è da sottolineare che nell'ambito dei pazienti con FH classica portatori di mutazione del gene *LDLR* (sia eterozigoti che omozigoti) il rischio cardiovascolare è influenzato dal tipo di mutazione: le mutazioni recettore negativo (R-NEG mut) si associano ad un rischio più elevato rispetto a quello dei portatori di mutazioni recettore difettivo (R-DEF mut) (3, 5, 6). A dispetto di un rischio elevato di ASCVD associato a FH, il profilo individuale di rischio è molto variabile. Il calcolo del rischio di ASCVD adottato per la popolazione generale, come il "Framingham risk score", non è applicabile ai pazienti con FH classica dato che in

questi pazienti i livelli basali di rischio non sono adeguatamente stimati dagli algoritmi derivati dalla popolazione generale. Proposte di un algoritmo alternativo sono state formulate; tra queste quella della "Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study (SAFEHEART)" finalizzata a identificare i pazienti FH a rischio più elevato nei confronti dei quali è necessario un trattamento più aggressivo.

Epidemiologia

La originaria prevalenza stimata per la FH monogenica dominante eterozigote suggerita da Joseph Goldstein e Michael Brown era di 1:500, nell'assunto che la forma omozigote fosse circa 1:1.000.000 (2). In realtà, studi di popolazione eseguiti adottando una diagnosi di FH basata su criteri clinici (DLCN) o basati sulla genetica molecolare ha indicato una frequenza decisamente superiore (tra 1:219 e 1:300 individui). Una prevalenza ancora maggiore è stata riscontrata in popolazioni ristrette (Franco-Canadesi, Afrikaners, Cristiano-Libanesi per la presenza di un effetto fondatore). Sulla base di queste osservazioni la prevalenza della FH omozigote nella popolazione generale è stata stimata tra 1:250.000 e 1:300.000.

Esistono numerosi studi riguardanti la prevalenza di FH classica tra gli individui con ASCVD (particolarmente IHD), con risultati variabili anche in funzione dell'età dei pazienti considerati ed i criteri diagnostici adottati. La prevalenza varia dal 2% al 20%, a seconda degli studi. Lo studio EUROASPIRE ha indicato una prevalenza di FH dell'8% tra i pazienti con infarto del miocardio e del 20% tra quelli con cardiopatia ischemica prematura. Una recente estesa meta-analisi ha documentato che la frequenza di FH (eterozigote) nella popolazione generale era pari a 1:313, ma che tale

prevalenza era 10 volte maggiore tra i pazienti con IHD, 20 volte maggiore in pazienti con IHD prematura e 23 volte maggiore nei pazienti con ipercolesterolemia severa (10, 11).

Ruolo del test genetico

Una larga parte dei pazienti con sospetto clinico di FH sono di fatto non diagnosticati in modo completo in quanto non sottoposti a test genetico molecolare. In effetti è solo il riscontro di una mutazione in uno dei geni candidati (forma monogenica) o di una combinazione di varianti comuni ad effetto incrementale sui livelli di LDL (forma poligenica) che porta ad una diagnosi certa e definitiva. Attualmente il test genetico consiste, nella maggior parte dei casi, nell'analisi parallela di un pannello di geni noti influenzare i livelli di LDL (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *APOE*, *ABCG5/G8*) (Tabella 1), eventualmente estesa ad altri geni che esercitano effetti biologici sui lipidi plasmatici o tissutali. Il risultato di questa analisi può rivelare la presenza di una mutazione confermando la diagnosi clinica (fenotipo positivo/mutazione positivo) o l'assenza di mutazioni causative (fenotipo positivo/mutazione negativo). In questo secondo caso l'analisi genetica può rilevare la presenza di varianti ad affetto incrementale sulle LDL configurando una forma di FH di tipo poligenico. In altri casi questa combinazione di varianti non è presente, pur manifestando il paziente un fenotipo suggestivo di FH. Infine, può verificarsi il caso (particolarmente a seguito di screening a cascata dei familiari del caso indice) di individui che hanno fenotipo negativo (non chiaro quadro clinico e livelli di LDL entro i limiti di normalità), ma che risultano essere portatori di una mutazione causativa (fenotipo negativo/mutazione positivo).

Utilità del test genetico

Il test genetico è fortemente raccomandato (12) nel contesto di una consulenza genetica per le seguenti ragioni:

- 1) Consente di stabilire una diagnosi definitiva, soprattutto a fronte di manifestazioni fenotipiche incerte (p.e. livelli di LDL moderati conseguenti a terapie, assenza di una storia familiare positiva per ipercolesterolemia e predisposizione a IHD precoce). Ciò è particolarmente importante se il caso indice è in età pediatrica ed è completamente asintomatico.
- 2) Fornisce una base biologica per formulare una prognosi ed una stratificazione del rischio. La presenza di una mutazione causativa in un gene principale rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare rispetto alla sua assenza a parità dei livelli plasmatici delle LDL. Tra i pazienti ad alto rischio (con ipercolesterolemia severa e storia familiare positiva per IHD precoce e quindi con sospetto clinico di FH), quelli che hanno una diagnosi genetica positiva presentano un "calcium coronary score" più elevato ed un peggior risultato al "cardiac stress test" rispetto a quelli mutazione-negativi (9). Inoltre, il risultato del test genetico ha ripercussioni positive sull'inizio della terapia ipo-lipidemizzante e l'aderenza a questo trattamento nel tempo.
- 3) Giustifica lo screening familiare (screening a cascata) finalizzato all'identificazione di familiari FH che possono pertanto essere sottoposti a valutazioni cliniche cardiovascolari ed un tempestivo efficace trattamento (3, 5). Lo screening familiare è particolarmente importante quando il caso indice è un bambino (asintomatico), dato che in questo caso lo screening a cascata a "ritroso" può consentire di identificare la presenza di

FH in uno dei genitori non consapevole del rischio cardiovascolare correlato.

- 4) Fornisce una informazione cruciale per la consulenza genetica rivolta al caso indice e ai suoi familiari. Ciò è particolarmente rilevante se vi è il rischio di concepimento di un individuo FH omozigote.

Quindi il test genetico è giustificato dai seguenti argomenti:

- a) la presenza di un rischio cardiovascolare aumentato in coloro che sono portatori di mutazioni causali di FH;
- b) l'applicazione di trattamenti efficaci per ridurre i livelli di LDL e conseguentemente il rischio vascolare correlato;
- c) la possibilità di identificare altri pazienti portatori della mutazione attraverso screening a cascata dei familiari;
- d) una maggiore aderenza alla terapia adottata dalla consapevolezza di avere una malattia genetica definita.

Bibliografia

1. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015; 161: 161-72.
2. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 431-8.
3. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17093.
4. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020; 41: 2313-30.
5. Bertolini S, Pisciotto L, Rabacchi C, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis*. 2013; 227: 342-8.
6. Bertolini S, Calandra S, Arca M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: Clinical and molecular features. *Atherosclerosis*. 2020; 312: 72-8.
7. Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: a complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur J Med Genet*. 2020; 63: 103831.
8. Ramaswamia U, Futema M, Bogsrudc, MP, et al. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis*. 2020; 292: 178-87.
9. Sharifi M, Futema M, Nair D, Humphries SE. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep*. 2019; 21: 43.
10. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020; 141: 1742-59.
11. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects- *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 2553-66.
12. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 662-80.

GENETICA

SUSCETTIBILITÀ GENETICA ALLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

LAURA D'ERASMO, MARCELLO ARCA**Introduzione**

L'ereditarietà della malattia cardiovascolare aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD*) è stata a lungo postulata sulla base dell'osservazione della presenza di malattia coronarica (MC) in più membri dello stesso nucleo familiare, soprattutto quando la malattia si presentava precocemente (1). Nel Framingham Heart Study Offspring Cohort, la presenza nella famiglia di un genitore con storia di MC prematura si associava ad un rischio circa due volte superiore di sviluppare malattia cardiovascolare nei figli indipendentemente dagli altri fattori di rischio tradizionali, suggerendo così la presenza di un *background* genetico responsabile dell'insorgenza della malattia cardiovascolare (1). L'arricchimento di varianti genetiche deleterie e la condivisione di fattori di rischio ambientali (quali comportamenti legati allo stile di vita, reddito dei genitori, scolarità, e tipo di quartiere) sarebbero pertanto responsabili dell'aggregazione di ASCVD all'interno dei gruppi familiari. Studi condotti su famiglie ad alto rischio o nelle popolazioni di gemelli hanno approssimato che l'ereditarietà della MC, definita specificatamente come la percentuale totale della variazione fenotipica spiegata da fattori genetici, è di circa il 40-60% (2) e, a livello individuale, il contributo ereditario

dei fattori di rischio è maggiore tra gli individui nei quali la MC insorge prematuramente (1). Tuttavia, studi genetici in pazienti con ASCVD o con ipercolesterolemia severa hanno ripetutamente dimostrato che solo una frazione di individui affetti sono portatori di varianti rare monogeniche (3). Al contrario, una grande percentuale del rischio genetico sembra derivare dall'essere portatori di un accumulo di varianti genetiche comuni. Individualmente queste varianti avrebbero uno scarso effetto sul tratto d'interesse, ma aggregandosi sarebbero in grado di esercitare degli effetti clinicamente rilevanti (3).

Grazie allo sviluppo delle tecniche di sequenziamento di nuova generazione (*next generation sequencing o NGS*), si è resa possibile la quantificazione dell'effetto di questi determinanti genetici comuni nella eziopatogenesi della malattia cardiovascolare e dei fenotipi lipidici permettendo la creazione di *score* di rischio genetico (*genetic risk score, GRS*). Con il termine GRS si intende dunque un sistema a punteggio basato sull'accumulo di varianti a singolo nucleotide (SNPs) identificate dagli studi di *genome-wide association (GWAS)* come associate al tratto di interesse (4). Nonostante la valutazione simultanea di diversi SNPs venga spesso chiamata con il termine generico di '*genetic risk score*', recentemente è diventato sempre più frequente

l'utilizzo di *'polygenic risk score (PRS)'* a sottolineare il contributo simultaneo di multiple regioni genomiche. Gli studi *GWAS* hanno recentemente permesso di includere in questi *score* milioni di *SNPs* così da creare dei *PRS* di dimensioni sempre maggiori. Con il termine *'omnigenic risk score (ORS)'* si identificano pertanto quegli *score* di rischio che includono numeri particolarmente elevati di varianti direttamente o indirettamente associate con il tratto fenotipico di interesse (4).

È importante notare come negli ultimi anni i *GRS* vengono sempre più utilizzati per la previsione clinica del rischio, la diagnosi e la stratificazione dell'efficacia delle singole terapie andando a rivestire un ruolo sempre più rilevante nella comprensione dell'architettura genetica che è alla base di diverse patologie, tra cui anche la malattia cardiovascolare.

Determinanti monogenici della MC

Come detto in precedenza, le indagini sui determinanti genetici della malattia cardiovascolare hanno evidenziato la presenza di una architettura genetica complessa. Tuttavia, per alcuni individui o famiglie, il rischio genetico segue i classici pattern di trasmissione mendeliana in virtù dei quali una malattia si manifesta precocemente nella vita e il contributo degli altri fattori di rischio ambientali è piuttosto limitato (4). In questi casi, il rischio è mediato da mutazioni monogeniche rare ad alto impatto sul fenotipo, cioè con una frequenza dell'allele minore (*MAF*) nella popolazione generale minore dell'1% (4). Un esempio di queste mutazioni sono quelle responsabili dell'ipercolesterolemia familiare (FH), una sindrome clinica caratterizzata da una marcata elevazione delle concentrazioni sieriche del colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) ed una

serie di segni clinici distintivi quali l'arco corneale precoce, la xantomatosi tendinea e soprattutto, la presenza di malattia coronarica (MC) precoce. L'FH segue un pattern di trasmissione autosomico-dominante in cui il numero degli alleli anomali ereditati (0, 1 o 2) determina la gravità del fenotipo clinico (5). Studi di *linkage* condotti in pazienti affetti da FH hanno permesso di identificare i geni responsabili del fenotipo FH ovvero quelli che codificano per il recettore dell'LDL (LDLR), apolipoproteina B (APOB), e la *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9). Mutazioni patologiche rare a carico di questi geni interferiscono tutte, direttamente o indirettamente, con l'*uptake* epatico delle particelle LDL circolanti determinandone un considerevole aumento dei livelli (5). L'FH deve essere sospettata in tutte quelle condizioni di ipercolesterolemia severa cui si associno i segni clinici caratteristici della malattia, facendosi eventualmente guidare nella diagnosi da uno degli *score* predittivi attualmente disponibili in letteratura quali il sistema di punteggio del Dutch Lipid Clinic Network Score (*DLCNS*) (5). La presenza di MC prematura è un fenomeno ormai accertato nei pazienti FH nei quali l'età media di insorgenza dei sintomi coronarici si è dimostrata essere molto più precoce che nella popolazione generale (età media di esordio a 45 anni nell'uomo e 55 anni nella donna) (5). Il rischio e l'età di insorgenza dell'aterosclerosi nelle persone affette da FH monogenica tendono ad essere proporzionali all'entità e alla durata dell'aumento dell'LDL-C, cioè quello che viene attualmente definito come il carico di esposizione cumulativa alla colesterolemia detto anche *cholesterol burden* (5). Ciò viene facilmente spiegato dal fatto che i pazienti FH presentano livelli di colesterolo elevati sin dalla nascita con aumento del *cholesterol burden* e conseguentemente,

del rischio cardiovascolare. Inoltre, sia studi genetici che studi di intervento farmacologici randomizzati-controllati hanno dimostrato in modo consistente che la riduzione della concentrazione di particelle di LDL-C nel plasma riduce il rischio di MC proporzionalmente sia alla loro riduzione assoluta che alla durata di esposizione a bassi livelli, indipendentemente dal meccanismo mediante il quale viene ottenuta (6). Dunque, l'identificazione precoce dei soggetti FH è particolarmente rilevante in quanto l'intervento farmacologico precoce con statine è in grado di ridurre il rischio di incidenza di MC in questa categoria di soggetti cambiando drasticamente la storia naturale della malattia (5). Tuttavia, nonostante si tratti di una patologia relativamente comune (≈ 1 in 300-500 individui), una causa monogenica di FH viene rilevata solo nel 30-80% dei pazienti con FH diagnosticata clinicamente, mentre nella restante parte non vengono riscontrate mutazioni patogenetiche (5). In questi casi il fenotipo FH potrebbe essere causato da:

- 1) mutazioni a carico di un gene responsabile di FH non ancora identificato;
- 2) una fenocopia di FH legata a meccanismi non genetici quali comportamenti deleteri per la salute (es. disturbi del comportamento alimentare);
- 3) meccanismi alternativi di ereditarietà (ipercolesterolemia poligenica, PHC).

La PHC è una causa frequente di ipercolesterolemia severa in assenza di mutazioni patogenetiche (5) (circa 80%) e molto spesso è difficilmente distinguibile fenotipicamente dall'FH. I fattori che complicano la possibilità di distinguere clinicamente l'ipercolesterolemia monogenica e poligenica sono determinati dalla presenza di più geni che hanno un piccolo effetto positivo sulla concentrazione di LDL-C, aumentando nei soggetti PHC i livelli in modo simile a quelli FH, o, al contrario, negli FH la pre-

senza di geni compensatori che riducono il colesterolo LDL al di sotto delle soglie per la diagnosi di una forma monogenica. Alcune evidenze, tuttavia, suggeriscono che gli individui con fenotipo clinico di FH e una causa monogenica sono a maggior rischio di CVD rispetto a quelli in cui non viene trovata alcuna mutazione causale.

In un nostro recente studio su 370 soggetti con sospetto clinico di FH, abbiamo riscontrato la presenza di una forma monogenica in 209 (56,5%) pazienti mentre in 89 (24,1%) abbiamo riscontrato la presenza di una forma poligenica di ipercolesterolemia (definita dalla presenza di un *LDL-rising genetic risk score* $>0,69$) e in 72 (19,5%) la causa dell'ipercolesterolemia è rimasta indefinita. In questo studio abbiamo inoltre evidenziato come una causa monogenica di FH si associava ad una minore risposta alle terapie convenzionali ipolipemizzanti, nonché ad un aumento del *burden* aterosclerotico valutato mediante TAC delle coronarie e del rischio di eventi cardiovascolari maggiori incidenti nel corso dei 31 mesi di osservazione (7). Dunque, distinguere le due forme di ipercolesterolemia è rilevante al fine di ottenere una adeguata stima del rischio di malattia cardiovascolare e valutare così la migliore gestione terapeutica.

Polygenic Risk Score (PRS): piccoli score di rischio basati su SNPs significativi

Dal 2007 al 2013, i grandi studi di GWAS hanno mostrato l'associazione tra diversi SNPs e i livelli della colesterolemia totale, LDL, HDL, e della trigliceridemia totale confermando quindi come le alterazioni del metabolismo lipidico abbiano un'architettura multifattoriale (8). Altri GWAS hanno invece studiato l'associazione tra SNPs e la presenza della malattia cardiovascolare (3). È importante considerare che molti

ro il fenotipo non necessariamente in modo diretto bensì anche attraverso meccanismi (*pathway*) indiretti.

Sebbene molto più difficili da determinare e calcolare, gli *ORS* possono valutare molti più determinanti genetici contemporaneamente rispetto ai *PRS* permettendo così di perfezionare la capacità di discriminare i vari individui sulla base del rischio di uno specifico fenotipo di interesse.

Genetic risk score (GRS) e rischio di ASCVD

Numerosi studi hanno valutato il ruolo predittivo degli score *omnigenetici* (Tabella 1). Un esempio è lo studio di Abraham, et al. (10) che ha utilizzato 49310 *SNPs* identificati grazie ad una metanalisi condotta sul database CARDIoGRAMplusC4D al fine di costruire il primo ORS per la valutazione del rischio di malattia coronarica (*CHD*). Lo score omnigenico così costruito (metaGRS) è stato successivamente testato sulle coorti del FINRISK (N=12.676) e del Framingham Heart Study (N=3406), ove è stato anche possibile effettuare una

correzione per i fattori di rischio tradizionali. I risultati hanno dimostrato che gli individui che avevano uno score nel quintile superiore presentavano un *hazard ratio* (*HR*) di *CHD* incidente rispettivamente del 4,51 (95% CI (3,47-5,85)) per la popolazione del FINRISK e dell'1,84 (95% CI (1,43-2,37)) per quella del Framingham Heart Study. Successivamente, Abraham, et al. (10) hanno provato ad applicare questo ORS nella coorte di pazienti FH inclusi nello studio ARGOS (N=464) scoprendo così che anche in questa popolazione un elevato punteggio di *ORS* associava con la *CHD*. In conclusione, nel complesso questo *ORS* si è dimostrato essere in grado di predire il rischio di *CHD* meglio rispetto ai *PRS* sviluppati precedentemente ed in modo indipendente dai fattori di rischio classici per la malattia cardiovascolare.

Lo score di Abraham, che comprendeva 49000 *SNPs*, è stato presto oscurato dall'avvento di due ulteriori *SNPs* comprendenti più di 1 milione di *SNPs*. Il più piccolo dei due comprende l'utilizzo di 1745180 *SNPs* (metaGRS) ed è stato applicato in 22242 casi di soggetti con malattia coronarica

Tabella 1 - Sommario dei valori di rischio relativo (Hazard Ratio) di ASCVD associato agli score omnigenici.

Coorte	Numerosità	Hazard Ratio (95% CI)	Referenza
FINRISK 1992 FINRISK 1997 FINRISK 2002 Health 2000	24.124	1,27 (1,20-1,35)	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33: 2261-2266
Malmö Diet and Cancer (MDC)	23.595	1,23 (1,18-1,28)	Eur Heart J. 2016; 37: 561-567
WOSCOPS CARDIA Biobank	4.910 1.154 4.392	1,32 (1,04-1,68)	Circulation. 2017; 135: 2091-210
FINRISK Framingham Heart Study	12.676 3.406	1,66 (1,55-1,78)	Eur Heart J. 2016; 37: 3267-3278
UK Biobank	22.242 casi di CAD 460.387 controlli	1,71 (1,68-1,73)	J Am Coll Cardiol. 2018; 72: 1883-1893

(MC) e 460387 controlli inclusi nella UK Biobank (11). Con un *HR* di 1,71 (95% CI 1,68-1,73) per ogni aumento nella deviazione standard dello score, questo *ORS* ha chiaramente dimostrato superiorità rispetto a *PRS* di minori dimensioni nel predire il rischio di MC (18-21) dimostrando che i soggetti che si trovavano nel quintile superiore del *GRS* avevano un rischio di 4,17 volte (95% CI 3,97-4,38) maggiore rispetto agli individui con punteggi nel quintile più basso. Nel 2018, Khera et al. (12), utilizzando un *dataset* di validazione basato sui 120280 partecipanti alla fase uno della genotipizzazione della UK Biobank, hanno identificato 6630150 *SNPs* associati a MC incorporandoli nel loro score. Nonostante la maggior parte degli *SNPs* inclusi in questo *ORS* non presentasse una significatività a livello dei *GWAS*, mostravano comunque una associazione molto debole con la MC e circa 6.000 tra questi *SNPs* erano direttamente correlati a *pathway* coinvolti direttamente nella sua patogenesi (4). Dopo aver validato le prestazioni di questo *score* in un campione indipendente di soggetti composto dai 288.978 partecipanti alla fase due della UK Biobank, lo studio dello *score* è stato ulteriormente esteso ad una coorte di 409258 individui rilevando così che coloro che presentavano un punteggio maggiore del 5° e del 1° percentile avevano rispettivamente un rischio di sviluppare MC di 3,34 volte (95% CI (3,12-3,58)) e 4,83 volte (95% CI (4,25-5,46)) maggiore rispetto ai soggetti con score più bassi. Per sottolineare ulteriormente l'utilità di questo score di rischio omnigenico, Khera et al. hanno effettuato anche un confronto testa a testa tra il *GRS* 50-*SNP* (13), quello a 49000-*SNP* (10) e il loro *GRS* con 6,6 milioni di *SNPs* per valutare la capacità di predizione del rischio di MC. I risultati di questa comparazione hanno dimostrato chiaramente come lo score basato su un

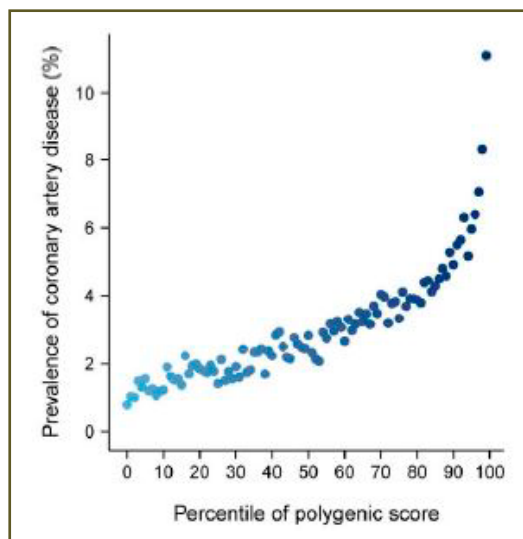


Figura 2 - Prevalenza della CAD secondo i percentili di *PRS* [12].

più ampio numero di *SNPs* sviluppato da Khera et al, fornendo molte informazioni aggiuntive, sia superiore rispetto agli altri due *ORS* nel predire il rischio di MC (*Figura 2*) (12).

Utilità clinica dei *GRS*

I risultati di questi recenti studi hanno chiaramente evidenziato le possibili implicazioni cliniche e l'utilità dei *GRS*, in particolare gli score di rischio omnigenici, nel predire il rischio di MC indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali (4, 11). Una questione pratica emergente riguarda il tipo di tecnologia e i costi per determinare questi score di rischio omnigenici. Un altro punto sostanziale consiste nel fatto che idealmente i risultati dovrebbero essere comunicati da un genetista (ad es. un consulente genetico o clinico esperto nella segnalazione del rischio poligenico). Un altro dato su cui è necessario riflettere è quello etico nonché farmaco-economico in quanto poiché i determinanti genetici sono stabiliti sin dalla nascita, questi *GRS* po-

trebbero essere utilizzati in epoche molto precoci nella vita di un individuo per identificare coloro che sono a più alto rischio di sviluppare un determinato tratto in fase pre-sintomatica. Questo è particolarmente rilevante per un fenotipo come la MC in cui un intervento precoce, in particolare sul controllo dei fattori di rischio modificabili quali il fumo o l'obesità ma anche non modificabili come l'ipercolesterolemia, potrebbe contribuire a ridurre il rischio di andare incontro ad un evento. Infatti, una diagnosi genetica potrebbe motivare gli individui ad adottare modifiche dello stile di vita, così come uno stile di vita sano potrebbe ridurre il rischio di MC in soggetti con *GRS* elevato (4).

Nonostante ciò, è importante notare che sebbene *GRS* poligenici o omnigenici possano fornire indubbiamente alcuni benefici clinici, vi sono alcuni problemi che rimangono attualmente irrisolti (e.g. quale punteggio considerare come predittivo, la

replica degli score in studi prospettici). Inoltre, vi sono dei problemi tecnici tra cui, molto importante, la valutazione degli *SNPs* sulla base della etnia.

Conclusioni

La costruzione di uno score di rischio poligenico ha il potenziale di aiutare a capire in maniera più approfondita l'architettura genetica delle patologie complesse, tra cui le alterazioni del metabolismo lipidico e la malattia cardiovascolare. Il più notevole progresso in tal senso è stata l'evoluzione nel calcolo degli *score* di rischio da poligenici a omnigenici. Infatti, questi *score* più grandi sembrano fornire una migliore predizione del rischio cardiovascolare rispetto ai precedenti *PRS* di più piccole dimensioni (*Figura 3*) (11).

In conclusione, l'uso delle informazioni genetiche di un individuo mediante l'uso dei *GRS* si potrebbe integrare con gli approcci tradizionali comunemente utilizzati per la stratificazione del rischio cardiovascolare (es carte del rischio *SCORE*, anamnesi familiare e personale, esami strumentali come ecodoppler TSA o angio-TAC delle coronarie) migliorando potenzialmente l'accuratezza della diagnosi e permettendo così la messa in atto di un diverso percorso di cura individualizzato e personalizzato sulle necessità del paziente (Medicina di Precisione).

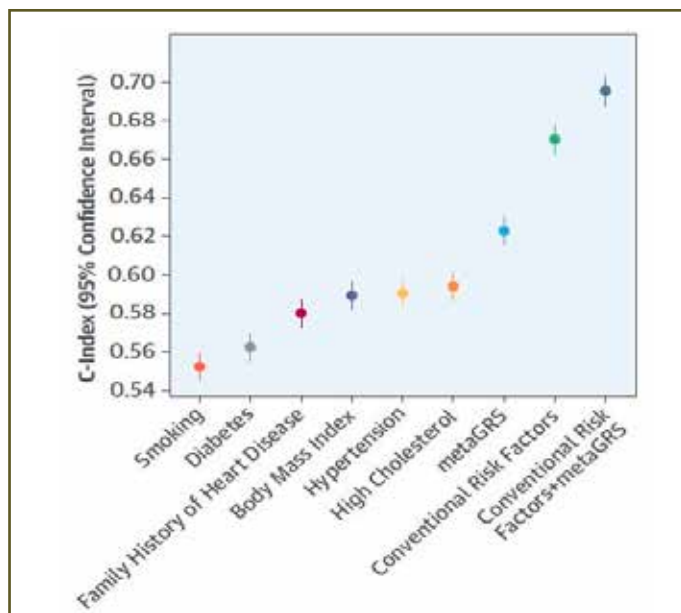


Figura 3 - PGli score genomici si integrano ai fattori di rischio tradizionali per migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare [11].

Bibliografia

1. Chen G, Levy D. Contributions of the Framingham Heart Study to the Epidemiology of Coronary Heart Disease. *JAMA Cardiol.* 2016; 1: 825-830.
2. Martin N, Boomsma D, Machin G. A twin pronged attack on complex traits. *Nature genetics.* 1997; 17: 387-392.
3. Khera AV, Chaffin M, Zekavat SM, et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial

- al Infarction. *Circulation*. 2019; 139:1593-1602.
4. Dron JS, Hegele RA. The evolution of genetic-based risk scores for lipids and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2019; 30: 71-81.
 5. Khera AV, Hegele RA. What Is Familial Hypercholesterolemia, and Why Does It Matter? *Circulation*. 2020; 141: 1760-1763.
 6. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2459-2472.
 7. D'Erasmus L, Minicocci I, Di Costanzo A, et al. Clinical Implications of Monogenic Versus Polygenic Hypercholesterolemia: Long-Term Response to Treatment, Coronary Atherosclerosis Burden, and Cardiovascular Events. *JAHA in press*.
 8. Dron JS, Wang J, Low-Kam C, et al. Polygenic determinants in extremes of high-density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res*. 2017; 58: 2162-2170.
 9. Nikpay M, Goel A, Won HH, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015; 47: 1121-1130.
 10. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, et al. Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2016; 37: 3267-3278.
 11. Inouye M, Abraham G, Nelson CP et al. UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1883-1893.
 12. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018; 50: 1219-1224.
 13. Tada H, Melander O, Louie JZ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J*. 2016; 37: 561-567.

FISIOPATOLOGIA

RUOLO DEI LIPIDI

MAURIZIO AVERNA

Introduzione

I lipidi sono biomolecole che appartengono a diverse famiglie biochimiche e hanno nel nostro organismo importanti ruoli sia strutturali, componenti essenziali di tutte le membrane cellulari e subcellulari, che di *signalling*. L'introduzione delle metodologie basate sulla spettrometria di massa ha determinato lo sviluppo della Lipidomica che ha permesso di identificare migliaia di specie lipidiche che vengono raggruppate in 8 categorie (*Tabella 1*). Il loro metabolismo è strettamente controllato da enzimi e catene enzimatiche (*per es.*, la catena enzimatica di sintesi del colesterolo) e da circuiti di regolazione molecolare. Le alterazioni dei meccanismi di controllo o i deficit enzimatici sono responsabili di patologie umane (*per es.*, le malattie da accumulo lisosomiale). Colesterolo, trigliceridi e fosfolipidi

sono lipidi e come tali, molecole idrofobe e poco solubili in un mezzo acquoso come il plasma; per tale motivo vengono trasportati in circolo in associazione a proteine: tali complessi macromolecolari sono le lipoproteine plasmatiche (*Tabella 1*). Le alterazioni quantitative e/o qualitative di colesterolo, trigliceridi e fosfolipidi e delle lipoproteine che li trasportano sono responsabili di patologie, le dislipidemie, strettamente associate allo sviluppo di aterosclerosi e malattie cardio e cerebrovascolari. La randomizzazione mendeliana ha dimostrato come il colesterolo e le lipoproteine che contengono apolipoproteina B (apoB-Lp) [LDL, VLDL e loro remnants, Lp(a)] hanno un ruolo causale nei confronti delle malattie cardiovascolari di natura aterosclerotica. In questo capitolo verranno presi in esame i meccanismi fisiopatologici che legano i lipidi plasmatici e le apoB-Lp all'aterosclerosi.

Tabella 1

Categorie lipidiche	Specie	Trasportatore plasmatico	Classe lipoproteica
1. Acidi Grassi		Albumina	
2. Glicerolipidi	trigliceridi	Lipoproteina	Chilomicroni, VLDL, remnants
3. Glicerol Fosfolipidi	fosfolipidi	Lipoproteina	HDL, Lp (a)
4. Sphingolipidi			
5. Sterol Lipidi	colesterolo	Lipoproteina	LDL, VLDL, remnants, Lp(a), HDL
6. Prenol Lipidi			
7. Saccarolipidi			
8. Poliketidi			

Colesterolo, Lipoproteine ricche in apolipoproteina B (apoB-LP) ed Aterosclerosi

La dimostrazione del ruolo patogenetico del colesterolo e dei suoi cristalli nello sviluppo della lesione anatomopatologica iniziale della aterosclerosi risale agli studi seminali di Anitschkow e Chalutow risalenti al 1913. Dopo un secolo di ricerca sperimentale, i meccanismi che dalla alimentazione ricca di grassi saturi determinano lo sviluppo di aterosclerosi sono stati definiti a livello cellulare e molecolare (1). Oggi sappiamo che il colesterolo associato alle lipoproteine ricche in apolipoproteina B (apoB-Lp) e cioè lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteine a densità molto bassa [VLDL di piccole dimensioni e remnants delle VLDL] e Lipoproteina (a) [Lp(a)], attraversa lo strato endoteliale e dà inizio ad una serie di eventi che portano alla formazione dell'ateroma. Il flusso trans-endoteliale di apoB-Lp avviene anche in assenza di alterazioni focali dell'endotelio, dovute allo shear stress o all'attivazione endoteliale da parte degli altri fattori di rischio di aterosclerosi. I determinanti della permeabilità endoteliale sono in parte ancora da definire ma un ruolo importante lo hanno i livelli plasmatici di apoB-Lp che quando aumentati, come avviene nei pazienti con dislipidemie aterogene mono/poligeniche, una maggiore quantità di apoB-Lp attraversa l'endotelio. Viceversa, studi sperimentali nel topo hanno dimostrato come la riduzione di apoB-Lp, attraverso ad esempio interventi farmacologici è in grado di ridurre la permeabilità endoteliale. Le apoB-LP vengono quindi intrappolate nello spazio sotto-endoteliale in virtù del legame che si stabilisce tra i proteoglicani e la apolipoproteina B (trapping delle apoB-Lp), che contiene il dominio aminoacidico necessario (2) (*Figura 1*). È possibile documentare in queste fasi ini-

ziali della aterogenesi la formazione di cristalli di colesterolo la cui deposizione aumenta progressivamente determinando l'aumentato reclutamento di monociti-macrofagi e cellule dell'immunità. I cristalli di colesterolo libero non esterificato (CL) che si formano all'interno dei macrofagi si assemblano e determinano la rottura delle membrane lisosomiali ed il rilascio di catepsine che sono in grado di attivare non solo la infiammazione attraverso l'inflammasoma (NLRP3) ma anche l'apoptosi dei macrofagi, evento che aumenterà la quantità di cristalli nell'interstizio e la propagazione degli eventi infiammatori (*vedi capitolo sull'immuno-flogosi*).

L'accumulo di colesterolo all'interno dei macrofagi della placca nascente rappresenta l'evento chiave del processo che porta alla formazione della placca ateromatosa, alla sua progressione ed evoluzione in placca fibro-calcifica o in placca con core necrotico e ricco in lipidi. L'infiammazione alla cui attivazione concorrono i cristalli di colesterolo, condiziona le complicanze dell'ateroma, erosione-rottura-crescita stenotante, che sono i correlati anatomo-patologici della angina pectoris, della sindrome coronarica acuta e della morte improvvisa coronarica (3-5). La comprensione della fisiopatologia dell'accumulo di colesterolo nei macrofagi della placca deriva dagli studi di Brown and Goldstein. Gli esperimenti che portarono alla scoperta del recettore delle LDL (LDL-R) indicarono anche che i macrofagi dei soggetti con ipercolesterolemia familiare omozigote, privi del recettore, accumulavano colesterolo all'interno e che queste cellule non erano in grado, in quanto prive del LDL-R, di internalizzare le LDL native ma riuscivano ad internalizzare LDL modificate. Vennero così scoperti i recettori *scavenger* che non sono *down-regolati* e quindi accumulano colesterolo fino alla morte della cellula (1).

Gli studi delle ultime decadi hanno confermato il ruolo fondamentale dello stress ossidativo nell'aterogenesi. Lo stress ossidativo è il risultato dell'equilibrio redox costituito dal rapporto tra l'accumulo di molecole riducenti ed ossidanti che vengono prodotte dai processi metabolici. Le apoB-Lp intrappolate nello spazio sub-intimale subiscono modificazioni ossidative (oxLDL, oxLP) che consentono loro di essere captate ad libitum dai recettori scavengers del macrofago (SR-A, LOX-1, CD-36). LOX-1 - una glicoproteina di membrana - è uno dei recettori scavenger dei ma-

crofagi ed ha tra i suoi ligandi le oxLDL ma anche ad esempio gli AGE- i prodotti avanzati della glicazione (6). Il gene che codifica LOX-1 è sovra-espresso da NF- κ B, fattore centrale nella flogosi ed è anche un suo attivatore, e da angiotensina II, a suggerire che esiste a livello fisiopatologico molecolare una interazione tra i vari fattori di rischio, quali diabete ed ipertensione. Inoltre, nei macrofagi, in condizioni di flogosi della placca, fino al 40% di oxLDL è captato da LOX-1 (*Box 1*). Un polimorfismo del gene LOX1 che ne riduce gli effetti pro-aterogeni è meno frequente tra i soggetti

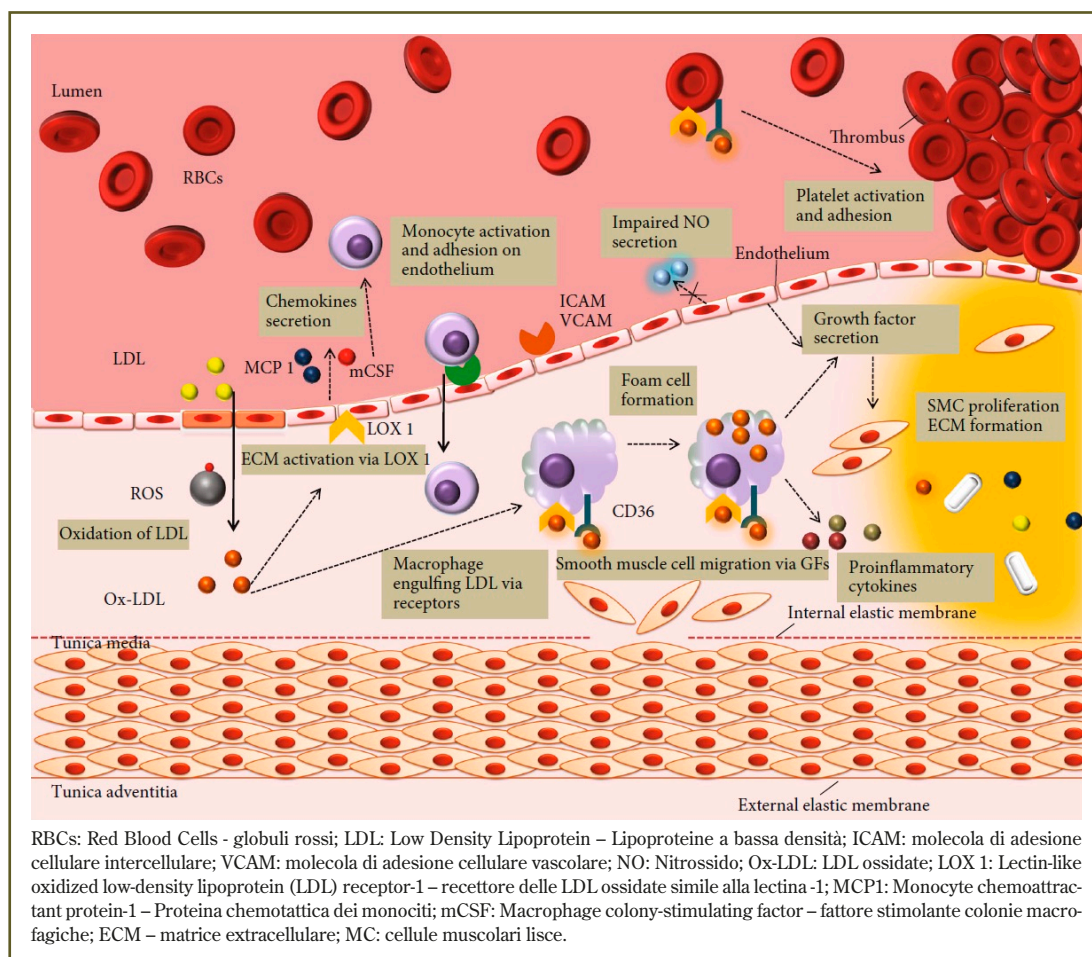


Figura 1 - Aterogenesi. Modificata e adattata da: Khatana C et al., *Oxid Med Cell Longev.* 2020; Sep 15; 2020: 5245308.

con eventi cardiovascolari ad indicare che esiste anche, come del resto in tutte le condizioni di salute e di malattia, un contributo rilevante del patrimonio genetico individuale.

I processi di ossidazione delle LDL mediati dai ROS e da attività enzimatiche come lipossigenasi e fosfolipasi A2 rendono le oxLDL e le oxLP riconoscibili dai macrofagi. Le oxLDL stimolano la produzione di autoanticorpi che sono dosabili nel plasma e che sono utilizzati come biomarcatori di predizione. La ossidazione delle oxLDL e delle apoB-Lp riguarda non solo le specie lipidiche trasportate ma anche la componente proteica (apoB). Le specie lipidiche più prone alla ossidazione sono gli acidi grassi poliinsaturi, i fosfolipidi e gli esteriferi del colesterolo che li contengono; i grassi monoin saturati sono meno suscettibili incluso l'acido oleico componente primario dell'olio d'oliva e della dieta mediterranea. Alcuni prodotti di ossidazione lipidica sono stati utilizzati come biomarcatori - ad es. la malonaldeide -. La apo B componente proteica delle LDL dà origine, per effetto della ossidazione a frammenti che possono agire da epitopi antigenici e stimolare quindi la risposta immunitaria (*vedi capitolo sull'immuno-flogosi*). Le oxLDL sono in grado di favorire l'attivazione in senso infiammatorio delle cellule endoteliali, la proliferazione delle cellule muscolari lisce ed il reclutamento dei monociti. Inoltre le oxLDL amplificano la risposta infiammatoria, stimolando la produzione sia di ROS che di citochine pro-infiammatorie. Recenti studi hanno dimostrato come le apoB-Lp oltre a trasportare molecole lipofili che come colesterolo, trigliceridi e fosfolipidi, trasportano anche prodotti di ossidazione lipidica (LOP) provenienti dalla alimentazione soprattutto se ricca in grassi. I LOP trasportati dalle LDL assieme al colesterolo vengono veicolati ai tessuti in-

cluso lo spazio sub-intimale vascolare e contribuiscono alla formazione delle cellule schiumose macrofagiche della placca aterosclerotica ed alla attivazione dei processi flogistici.

I cristalli di colesterolo e le LDL ossidate costituiscono il legame fisiopatologico tra livelli non ottimali di colesterolo, aterogenesi e malattie cardiovascolari. Infatti la placca ateromatosa durante la sua progressione può trovarsi in una situazione di relativa stabilità se il core è povero di lipidi e l'attivazione delle cellule muscolari lisce è in grado di favorire la formazione di un cappuccio fibro-calcifico; questo tipo di placca tuttavia può crescere nello spazio endo lumenale e determinare stenosi critiche responsabili di angina stabile ed infarto del miocardio. Quando il cuore necrotico-lipidico prevale con una conseguente

Box I - Le tappe significative della comprensione dei meccanismi ossidativi delle lipoproteine contenenti ApoB

- **I macrofagi degli HoFH accumulano colesterolo in assenza di LDL-R.** Brown MS, Goldstein JL. Annu Rev Biochem. 1979/1983.
- **I macrofagi non accumulano colesterolo in presenza di LDL native ma di LDL chimicamente modificate (LDL acetilate non presenti in vivo).** Brown MS, Goldstein JL. Annu Rev Biochem. 1979/1983
- **Le LDL sono citotossiche quando ossidate.** Chisolm GM, et al. Arteriosclerosis. 1983.
- **Le cellule endoteliali modificano le LDL attraverso meccanismi di ossidazione.** Steinberg D, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984.
- **Isolamento nel plasma umano di Ox-LDL.** Avogaro P, et al. Basic Life Sci. 1988.
- **Scoperta dei recettori scavenger SRA e SRB (CD36) per Ox-LDL.** Kodama T. PNAS. 1988; Krieger M. Science. 1996.
- **Scoperta del recettore LOX-1 per Ox-LDL.** Sawamura T. Nature. 1997.
- **Localizzazione di LOX-1 nelle cellule endoteliali coronariche umane.** Mehta JL. BBRC. 1998.

maggiore attivazione della immuno-flogosi, l'endotelio sovrastante viene interessato e diventa prone all'erosione o alla rottura. Tali ultimi eventi sono in grado di attivare l'aggregazione piastrinica e la trombosi, responsabili in modo diretto delle sindromi coronariche acute anche in assenza di una stenosi critica.

Trigliceridi, VLDL, VLDL-remnants (RLP) ed aterosclerosi

I trigliceridi sono veicolati nel plasma a digiuno ed in fase inter-prandiale dalle VLDL e dai loro remnants (RLP) ed in fase post-prandiale dai Chilomicroni (*Tabella 1*). I chilomicroni ed i loro remnants, lipoproteine di dimensioni più piccole prodotte dalla attività enzimatica lipolitica della lipo-

protein-lipasi (LPL), contengono come apolipoproteina la apoB-48 ed il loro metabolismo è molto rapido con un tempo di residenza plasmatico di pochi minuti. Le VLDL ed i loro remnants contengono invece apoB-100 e percentualmente, oltre i trigliceridi, una quantità di colesterolo che è maggiore. Nella *Figura 2* sono schematizzate le tappe principali del metabolismo dei trigliceridi esogeni, trasportati dai chilomicroni e da quelli endogeni, trasportati dalle VLDL - prodotte nel fegato - e dai loro remnants originati in circolo ad opera della LPL. I dati sperimentali ed epidemiologici indicano che apoB-100 ed il colesterolo dei remnants contribuiscono alla aterogenesi e quindi alle malattie cardiovascolari (7). La lipolisi delle grandi VLDL (*Figura 2*) produce una serie di macromolecole di dimensioni progressivamente decrescenti, i remnants delle VLDL ed alla fine del processo le LDL. VLDL-remnants come le LDL sono in grado di attraversare l'endotelio vascolare e rimanere intrappolate nello spazio sub-intimale, legate ai proteoglicani connettivali. Gli eventi successivi innescati da queste particelle molto simili per dimensioni alle LDL, comprendono l'*uptake* da parte dei macrofagi attraverso i recettori *scavenger*, la formazione delle cellule schiumose (*foam cell*) e la crescita e progressione della placca. A differenza delle LDL, i remnants delle VLDL non necessitano di essere ossidati per penetrare i macrofagi, contengono una quantità di colesterolo superiore alle LDL e per tali motivi risultano essere più aterogeni. Tuttavia anche i trigliceridi contenuti nelle VLDL e nei loro *remnant* concorrono all'aterogenesi: durante la lipolisi ad opera della LPL vengono liberati acidi grassi liberi ossidati che sono in grado di attivare l'endotelio in senso pro-infiammatorio e pro-coagulante, amplificando così l'aterogenesi. Infatti l'endotelio attivato esprime molecole di adesione che in-

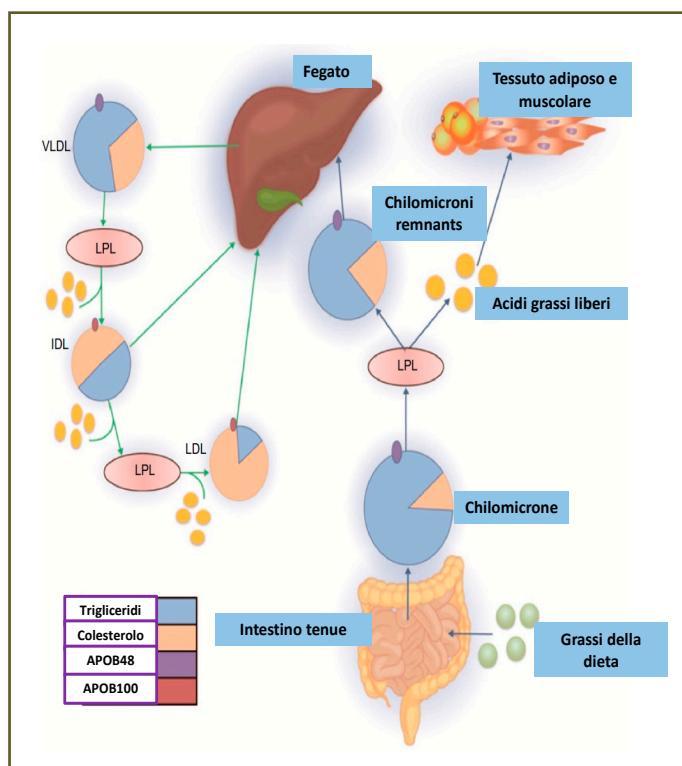


Figura 2 - Metabolismo delle Lipoproteine. *Adattata e modificata da: Peter P Toth, Vascular Health and Risk Management. 2016: 12; 171-183.*

crementano il reclutamento di monociti, la loro penetrazione all'interno della placca e la formazione quindi di più cellule schiumose (8). Un effetto peculiare dei *remnant* è quello sulle piastrine e sullo stato coagulativo ed è probabilmente dovuto ai trigliceridi ed agli acidi grassi. Vengono così potenziati sia l'aggregazione piastrinica che la formazione di coaguli attraverso l'aumentata espressione di fattore tissutale, potente attivatore della trombosi e di PAI-1 (inibitore dell'attivatore del plasminogeno). Il ruolo aterogeno e causale di malattia cardiovascolare di natura aterosclerotica delle lipoproteine ricche in trigliceridi e dei loro *remnants* è stato stabilito, oltre che dalle evidenze sperimentali già descritte, anche dallo studio di una malattia genetica del trasporto lipidico, la Disbetalipoproteinemia o malattia da accumulo di *remnant* e dagli studi di randomizzazione mendeliana. La Disbetalipoproteinemia è causata dalla presenza di un particolare genotipo- $\epsilon 2/\epsilon 2$ - che determina la presenza sui *remnant* di una variante della apolipoproteina E (E2), che perde l'affinità per il recettore delle LDL. Per tale motivo nei soggetti affetti, i *remnant* non possono essere rimossi dal circolo e si accumulano. Questa malattia è gravata da aterosclerosi severa, arteriopatia periferica ed eventi cardiovascolari precoci. Il Copenhagen City Heart Study, condotto su di una coorte di circa 10.000 individui, ha dimostrato come i soggetti portatori di varianti genetiche che dalla nascita causavano una riduzione dei trigliceridi dosati non a digiuno, avessero una ridotta mortalità cardiovascolare. Tali studi hanno anche messo in evidenza il rapporto tra sistema lipolitico (LPL con i suoi inibitori ed attivatori) ed il rischio cardiovascolare. I soggetti portatori di varianti geniche dei due principali inibitori di LPL, apoCIII ed ANGPTL3, e/o di un attivatore, apoA-V, che si associano a bassi livelli di trigliceridi,

hanno una consistente riduzione del loro rischio di eventi coronarici.

Correlati clinici del ruolo causale di aterosclerosi delle lipoproteine ricche in apoB che trasportano colesterolo e trigliceridi

Gli eventi cellulari e molecolari che caratterizzano l'aterogenesi sono causati da una esposizione prolungata a livelli non ottimali delle lipoproteine che trasportano il colesterolo (LDL) ed i trigliceridi (VLDL, RLP). Le evidenze che derivano dagli studi prospettici di coorti o popolazioni sul rischio cardiovascolare, dagli studi di intervento farmacologico sugli *outcome* clinici e dagli studi delle malattie genetiche che determinano aumenti estremi del colesterolo plasmatico (ipercolesterolemia familiare - FH -) e dei trigliceridi (sindrome chilomicronemia familiare -FCS- e sindrome chilomicronemia multifattoriale - MCS -) hanno permesso di quantificare il rischio cardiovascolare (Figura 3). Per il colesterolo esso cresce passando dalla ipercolesterolemia comune poligenica con livelli di LDL-C sub-ottimali (fino a 160-180 mg/dl)

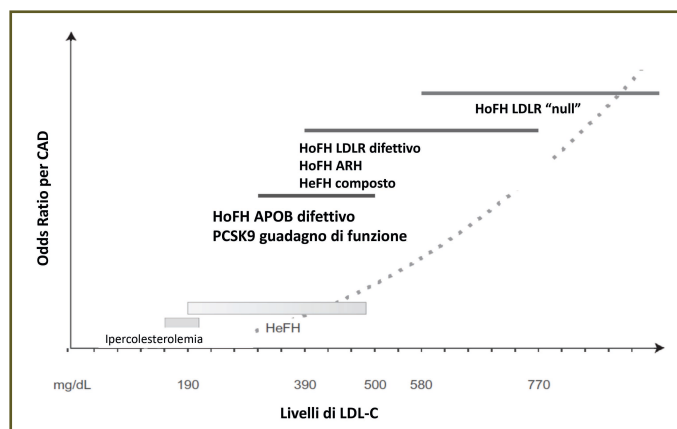


Figura 3 - Rischio cardiovascolare nella ipercolesterolemia. Adattata e modificata da: Alexandre M. Belanger et al., *Curr Opin Lipidol.* 2020, 31: 176-181.

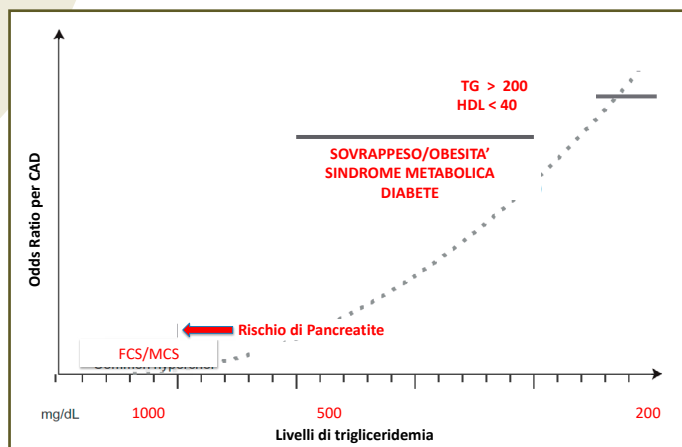


Figura 4 - Rischio cardiovascolare nella ipertrigliceridemia.

a quello altissimo e precocissimo della forma più grave di FH omozigote (LDL-C >700 mg/dl) mentre per i trigliceridi il comportamento della curva di rischio è opposto con un aumento del rischio cardiovascolare per livelli di trigliceridi tra 150 e 400, associati a bassi livelli di HDL, *range* in cui sono presenti condizioni che causano elevati livelli di *remnant* aterogeni (insulino-resistenza e diabete). Nelle patologie in cui i livelli di trigliceridi invece sono molto alti >1000 mg/dl (FCS ed MCS) e sono veicolati da lipoproteine molto grandi, VLDL e chilomicroni - non aterogene - aumenta il rischio di pancreatite (*Figure 3* e *4*). Il correlato clinico più importante è rappresentato dalla possibilità di influenzare positivamente la storia naturale dell'ateroma, rallentandone la progressione o addirittura favorendone la regressione e aumentandone la resistenza alla erosione ed alla rottura. Per raggiungere questi obiettivi è necessario ridurre in modo significativo ed a lungo i livelli di colesterolo veicolato dalle apoB-Lp.

Fosfolipidi e Lp (a)

La Lipoproteina (a) - Lp (a) - è un fattore di rischio indipendente di malattia car-

diovascolare e recentemente le evidenze raccolte attraverso studi sperimentali, epidemiologici, genetici e di randomizzazione mendeliana hanno dimostrato come essa assieme a LDL e RLP, rappresenti un fattore causale di aterosclerosi. Lp (a) è una lipoproteina costituita da una LDL, la cui apoB è legata ad un'altra proteina, la apolipoproteina a [apo (a)]. Apo (a) è molto simile al plasminogeno e si ritiene per questo che possa interferire con la fibrinolisi svolgendo un ruolo pro-trombotico.

Lp (a) quindi ha le caratteristiche strutturali per essere aterogena come una LDL e favorire anche i processi coagulativi. I livelli plasmatici di Lp (a) sono in gran parte geneticamente determinati e la maggior parte degli individui ha concentrazioni di Lp (a) inferiori a 50 mg/dl e circa il 20-30 % della popolazione ha livelli superiori. Studi prospettici su decine di migliaia di individui hanno dimostrato il ruolo di fattore di rischio indipendente di Lp (a): valori superiori al 95° percentile o a 50 mg/dl aumentano di circa 2-3 volte il rischio di infarto del miocardio e di 5 volte negli individui con ipercolesterolemia familiare. Lp (a) appartiene alla categoria di lipoproteine ricche in apoB e come già descritto condivide gli stessi meccanismi aterogeni di penetrazione nello spazio sub-intimale, di *trapping* mediato dai proteoglicani, reclutamento dei monociti e formazione di cellule schiumose (9). Lp (a) inoltre è il maggiore serbatoio circolante di OxPL, uno dei prodotti dell'ossidazione dei lipidi delle LDL, veicolando circa l'80% degli OxPL legati alle lipoproteine (10). L'ossidazione dei fosfolipidi legati alla apolipoproteina B crea degli epitopi antigenici indistinguibili da quelli prodotti dalle cellule apoptotiche e batteriche. La risposta immunitaria evocata assieme a quella infiammatoria rende conto

del potere aterogeno degli OxPL legati a Lp (a) (11). Una modalità di rimozione degli OxPL presenti nella placca risiede nell'attività di un enzima, la fosfolipasi A2 (Lp-PLA2) associata a LDL e Lp (a). La efficienza di tale enzima è però ridotta nei pazienti con malattia cardiovascolare, probabilmente per l'effetto inibitorio di Lp (a). Grazie alla capacità antigenica degli OxPL, è possibile dosarli. I risultati degli studi che hanno utilizzato il dosaggio di questo biomarker hanno dimostrato che i livelli di OxPL plasmatici correlano con i livelli di Lp (a) ed inoltre che i livelli più elevati di OxPL aumentano il rischio cardiovascolare di circa 2 volte (9).

Prospettive future

La comprensione della fisiopatologia dell'aterosclerosi e dei meccanismi biochimico-molecolari mediati dai lipidi nella aterogenesi permetterà di studiare terapie anti aterosclerotiche innovative mirate alla modulazione di nuovi *target* molecolari. I risultati di *trial* recenti disegnati per intervenire sui processi coagulativi ed infiammatori dimostrano come in futuro l'intervento farmacologico sarà sempre più personalizzato e guidato dalla genetica, dalle informazioni derivate dai *biomarker* e dall'*imaging* molecolare.

Bibliografia

1. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015; 161: 161-72.
2. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15: 551-61.
3. Ross R. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-26.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-43.
5. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*. 1991; 88: 1785-92.
6. Mehta JL, Chen J, Hermonat PL, et al. Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): A critical player in the development of atherosclerosis and related disorders. *Cardiovasc Res*. 2006; 69: 36-45.
7. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management*. 2016; 12: 171-83.
8. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2017; 16: 233.
9. Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, et al. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol*. 2020; 126: 94-102.
10. Tsimikas S, Witztum JL. The role of oxidized phospholipids in mediating lipoprotein(a) atherogenicity. *Current Opinion in Lipidology* 2008; 19: 369-77.
11. Leibundgut G, Witztum JL, Tsimikas S. Oxidation-specific epitopes and immunological responses: Translational biotheranostic implications for atherosclerosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13: 168-79.

FISIOPATOLOGIA

IL SISTEMA HDL NELLA COMPLESSA FISIOPATOLOGIA DELL'ATEROSCLEROSI

MARTA TURRI, BIANCA PAPOTTI, LAURA CALABRESI, FRANCO BERNINI

Numerosi studi epidemiologici hanno chiaramente evidenziato l'esistenza di una correlazione inversa tra livelli plasmatici di HDL-colesterolo (HDL-c) e incidenza di malattie cardiovascolari (1). Il ruolo delle HDL nella protezione cardiovascolare è stato però messo in discussione da studi di randomizzazione mendeliana (2), così come da trial clinici condotti con farmaci che pur in grado di aumentare i livelli plasmatici di HDL-c non hanno mostrato benefici sugli eventi cardiovascolari. Questa discrepanza trova diverse spiegazioni:

- 1) come dimostrato dai dati del Copenhagen Heart Study la relazione tra HDL-c ed eventi cardiovascolari non è lineare ma ha una forma a U;
- 2) la relazione è negativa per bassi livelli di HDL-c, mentre per valori medi la curva è piatta per divenire positiva per valori di HDL-c elevati (3);
- 3) il livello plasmatico di HDL-c non riflette la reale efficienza del sistema HDL, che è certamente complesso e coinvolge particelle diverse con funzionalità variabile;
- 4) il colesterolo non rappresenta la componente protettiva delle HDL.

Questa rassegna si propone di discutere le proprietà strutturali e funzionali delle

HDL nel tentativo di chiarire la relazione tra le diverse sottoclassi HDL e l'ateroprotezione mediata da queste lipoproteine.

Struttura delle HDL

Le HDL costituiscono una famiglia di lipoproteine composta da diverse particelle che variano per densità, forma e dimensione; con densità compresa tra 1.063 e 1,21 g/mL e diametro da 7,0 a 13,0 nm le HDL sono le più piccole e più dense tra le lipoproteine plasmatiche (4, 5). Le HDL sono costituite per il 50% da lipidi, soprattutto colesterolo e fosfolipidi, e per il 50% da proteine che conferiscono la densità elevata. La maggior parte delle HDL plasmatiche ha forma sferica, con un core centrale di lipidi idrofobici (trigliceridi ed esteri del colesterolo) circondato da un unico strato di lipidi polari (fosfolipidi e colesterolo non esterificato) e apolipoproteine. Una piccola frazione di HDL ha struttura discoidale; si tratta di HDL nascenti, composte da un doppio strato di lipidi polari circondato da apolipoproteine.

La componente proteica delle HDL è composta per la maggior parte da apolipoproteina A-I (apoA-I) e apoA-II. Sulla base della maggior componente proteica sono

state identificate due maggiori sottoclassi di HDL: particelle contenenti sola apoA-I, dette LpA-I, e particelle contenenti apoA-I e apoA-II, dette LpA-I:A-II. Altre proteine circolano nel plasma legate alle HDL, tra cui apoA-IV, C peptidi, apoE, la lecitina: colesterolo aciltransferasi (LCAT), la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP), la proteina di trasferimento dei fosfolipidi (PLTP), la paraoxonasi (PON) e l'acetilidrolasi del fattore attivante le piastrine (PAF-AH). Recenti analisi di proteomica hanno rivelato che le HDL trasportano numerose proteine (si stima più di 80), non tutte coinvolte nel metabolismo lipoproteico.

Le sottoclassi HDL possono essere separate utilizzando diverse tecniche; l'ultracentrifugazione consente di separare due sottoclassi chiamate HDL2, più grandi e meno dense (1,063-1,12 g/mL) e HDL3, più piccole e dense (1,12-1,21 g/mL). Le due maggiori classi di HDL possono essere ulteriormente frazionate mediante elettroforesi su gel di poliacrilammide in gradiente non denaturante (GGE) che separa le sottoclassi HDL in base alla dimensione delle particelle. La tecnica consente di identificare cinque sottoclassi: HDL3c, 7,2-7,8 nm; HDL3b, 7,8-8,2 nm; HDL3a, 8,2-8,8 nm; HDL2a, 8,8-9,7 nm; HDL2b, 9,7-12,0 nm. L'elettroforesi su gel di agarosio separa le HDL in base alla loro carica superficiale; la maggioranza delle HDL migra in posizione α , da qui il nome di alfa-lipoproteine, mentre una piccola quota di HDL ha migrazione pre β a causa della forma discoidale. La combinazione di elettroforesi su gel di agarosio e GGE (elettroforesi bidimensionale o 2D-elettroforesi) rappresenta il metodo più risolutivo e consente di identificare fino a 12 distinte sottoclassi di HDL. È stato anche sviluppato un metodo di risonanza magnetica nucleare (NMR) per la separazione delle HDL, basato sul

concetto che ogni lipoproteina con una data dimensione ha il suo caratteristico segnale. NMR e GGE consentono anche di misurare il contenuto plasmatico di HDL grandi (8,8-13,0 nm), medie (8,2-8,8 nm) e piccole (7,3-8,2 nm). La separazione delle HDL nelle diverse sottoclassi viene generalmente effettuata nei laboratori accademici a scopo di ricerca; negli ultimi anni si è però vista comparire l'offerta di valutazioni delle sottoclassi HDL da parte di laboratori commerciali. L'interpretazione dei dati di sottoclassi HDL resta tuttavia complessa. La nomenclatura delle sottoclassi non è infatti uniforme per le diverse tecniche di frazionamento e i risultati sono espressi in vari modi (es. come percentuale delle HDL totali o del colesterolo plasmatico o del numero totale di particelle). Inoltre, un forte limite nella valutazione delle sottoclassi HDL è la mancanza di standard ampiamente accettati e di controlli di qualità. Tutti questi problemi rendono difficile il confronto dei risultati di studi epidemiologici e di intervento quando questi vengono prodotti utilizzando diversi metodi di frazionamento.

Metabolismo delle HDL

Le apolipoproteine A-I e A-II sono sintetizzate principalmente dal fegato e, in misura minore, dall'intestino tenue. Le proteine sono secrete come componenti di lipoproteine ricche in trigliceridi, i chilomicroni derivanti dall'intestino e le lipoproteine a bassissima densità (VLDL) derivanti dal fegato. Alcuni componenti di superficie (fosfolipidi, colesterolo e apolipoproteine) si dissociano dalle lipoproteine ricche in trigliceridi durante la lipolisi, generando pre β -HDL, o venendo incorporati in HDL preesistenti, attraverso l'azione della PLTP. Gli epatociti secernono anche apoA-I povera di lipidi che acquisisce poi fosfolipidi e

colesterolo attraverso l'interazione con il trasportatore ATP binding cassette A1 (ABCA1) per formare pre β -HDL. Una volta in circolo, le pre β -HDL vengono modificate dall'azione di LCAT, che converte la lecitina e il colesterolo in lisolecitina ed esteri del colesterolo in una reazione che richiede apoA-I come cofattore. Gli esteri del colesterolo non polari separano il doppio strato lipidico e danno origine alle HDL mature e sferiche (HDL3, *Figura 1*). Queste α -HDL ricche di esteri seguono un duplice destino. Una piccola quota di HDL interagisce con il recettore scavenger di tipo BI (SR-BI) epatico con conseguente captazione selettiva del colesterolo contenuto in HDL e formazione di HDL piccole che possono riprendere il processo di conversione plasmatica. La gran parte delle HDL interagisce nel plasma con la CETP, che scambia esteri del colesterolo e trigliceridi tra HDL e lipoproteine contenenti apoB, generando HDL ricche di trigliceridi e quindi di maggiori dimensioni (HDL2). I trigliceridi e i fosfolipidi delle HDL vengono idrolizzati ad opera delle lipasi epatiche ed endoteliali con conversione delle sferiche α -HDL in pre β -HDL discoidali che possono riprendere il ciclo. Durante questo processo, parte dell'apoA-I si dissocia dalle HDL e viene eliminata dalla circolazione, principalmente attraverso il rene. L'apoA-I ha una dimensione inferiore al valore limite della barriera glomerulare e può essere prontamente rimossa dalla circolazione mediante filtrazione glomerulare. L'apoA-I filtrata è interamente riassorbita nel tubulo prossimale contorto e non è rilevabile nelle urine in condizioni fisiologiche. La cubilina, un recettore multi-ligando espresso nella membrana apicale di vari epiteli di assorbimento, incluso quello del rene, lega l'apoA-I con alta affinità e media l'endocitosi della stessa. L'apoA-I interiorizzata potrebbe sfuggire alla degradazione e ritor-

nare in circolo; tuttavia, il fatto che tutti i ligandi della cubilina conosciuti sembrano destinati al trasporto verso i lisosomi è contrario a tale ipotesi della transitosi dell'apoA-I. Il rene è anche in grado, in minor misura, di filtrare e riassorbire le HDL. Forma molecolare e carica delle particelle influenzano la capacità delle HDL di attraversare la barriera glomerulare; le piccole HDL discoidali e cariche positivamente vengono filtrate più facilmente delle HDL mature.

Funzioni delle HDL

1. HDL e trasporto inverso del colesterolo

Le HDL possiedono numerose funzioni ateroprotettive, tra le quali la più studiata è la capacità di promuovere il trasporto inverso del colesterolo (RCT, *Figura 1*). Si tratta di un processo attraverso cui il colesterolo in eccesso viene rimosso ad opera delle HDL dai macrofagi (foam cells) presenti nella placca aterosclerotica e da queste trasportato al fegato per l'escrezione biliare. Il primo e limitante passaggio di questo processo è rappresentato dall'efflusso di colesterolo dai macrofagi alle HDL. Tale processo avviene attraverso diversi meccanismi i più importanti dei quali implicano il trasporto attivo del colesterolo ad opera di specifici trasportatori di membrana quali ATP binding cassette A1 (ABCA1) e G1 (ABCG1).

La dimensione delle HDL influisce sulla capacità di promuovere l'efflusso di colesterolo: ad esempio, l'efflusso tramite il trasportatore ABCA1 avviene in modo specifico a particelle HDL nascenti povere o prive di lipidi, le pre β -HDL. D'altra parte, HDL di dimensione maggiore, sferiche e mature (HDL2 e HDL3) interagiscono in modo preferenziale con il trasportatore ABCG1.

La funzione delle HDL di promuovere l'efflusso del colesterolo è definita capaci-

zienti, le concentrazioni plasmatiche di PCR sono risultate essere inversamente correlate con la concentrazione plasmatica di HDL-c e apoA-I.

3. HDL e processi ossidativi

Evento primario dell'aterogenesi è rappresentato dalla presenza e ritenzione di particelle LDL nella tonaca intima delle arterie. I lipidi e le proteine associate alle LDL sono estremamente suscettibili a modificazioni come l'ossidazione e tale processo rappresenta uno degli eventi critici nella progressione dell'aterosclerosi. L'attività antiossidante delle HDL si esplica attraverso svariati meccanismi, partendo dalla rimozione da parte delle HDL dei lipidi ossidati delle LDL. Una volta incorporati nelle HDL, i lipidi ossidati possono essere neutralizzati dagli enzimi associati a queste lipoproteine, come la PON1 e LCAT. Tra le diverse sottoclassi delle HDL, le piccole HDL3 sembrano essere più efficaci delle HDL2 nell'accumulare e inattivare specie lipidiche ossidate e reattive, a causa della deplezione della sfingomieline, dell'arricchimento di apoA-I e di una conformazione distinta di apoA-I rispetto alle HDL2 (8).

4. HDL e trombosi

Oltre agli effetti protettivi precedentemente descritti, le HDL svolgono anche una attività antitrombotica (9) mediante la modulazione di meccanismi molecolari riconducibili a tre processi noti come la triade di Virchow: la disfunzione vascolare, l'alterazione del flusso vascolare e l'attivazione piastrinica. Le HDL, infatti, inibiscono l'espressione dei fattori tissutali come la E-selectina e la P-selectina e preservano le caveole, porzioni specializzate della membrana dove è localizzato l'enzima ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS), oltre che agire come agonisti dello stesso enzima, contribuendo quindi alla produzione di

ossido nitrico (NO), un potente vasodilatatore. Le HDL contribuiscono inoltre alla sintesi di prostaciclina, che agisce sinergicamente a NO inducendo il rilassamento del tono vascolare e l'inattivazione piastrinica. Infine, le HDL riducono la produzione di trombina, responsabile dell'attivazione delle piastrine.

5. HDL e immunità

Negli ultimi anni è emerso un ruolo rilevante delle HDL nell'immunità innata e adattativa (10); livelli ridotti di HDL-c, per esempio, comportano una risposta infiammatoria eccessiva e sono inversamente correlati con la severità della sepsi. È stato dimostrato che apolipoproteine, quali apoA-I, e specifiche molecole associate alle HDL, come la sfingosina 1-fosfato (S1P), sono in grado di modulare vie di segnalazione coinvolte nell'immunità innata e adattativa, regolando, in particolar modo, il contenuto lipidico dei lipid rafts, in cui sono localizzati i principali recettori delle cellule immunitarie, quali il complesso maggiore di istocompatibilità-II (MHC-II), i recettori Toll-like (TLRs), i recettori delle cellule T (TCR) e B (BCR). Ne consegue una possibile modulazione dell'equilibrio tra il fenotipo macrofagico M1 proinfiammatorio a favore di macrofagi M2, ad attività prevalentemente antinfiammatoria. Inoltre, la S1P associata alle HDL, attraverso la modulazione di recettori localizzati nei lipid rafts, contribuisce a regolare la quota di linfociti circolanti e quella localizzata nei linfonodi, oltre che il processo di differenziamento delle sottoclassi di linfociti. Attraverso la modulazione del contenuto lipidico dei rafts in cui è localizzato MHC-II, le HDL interferiscono anche con la presentazione dell'antigene in monociti e linfociti. Inoltre, le HDL sono in grado di modulare l'immunità umorale innata, attraverso la regolazione dell'attivazione del sistema del

complemento e della Pentraxina 3 (PTX3), una proteina di fase acuta in grado di riconoscere diversi ligandi, come componenti microbiche, il complemento stesso e la P-selectina. Infine, le HDL ed i suoi componenti sono coinvolti nella protezione contro infezioni da batteri Gram-negativi, Gram-positivi e parassiti, mentre il ruolo delle HDL nelle infezioni virali è ancora dibattuto.

Conclusioni

Le HDL ricoprono un ruolo di primaria importanza nella modulazione del processo aterosclerotico alla base della malattia cardiovascolare, attraverso la modulazione di numerosi processi. In particolare, la funzione delle HDL, che non sempre correla con i livelli plasmatici, quanto piuttosto con la dimensione e la composizione di queste lipoproteine, si basa non solo sulla promozione del trasporto inverso del colesterolo, ma anche sul coinvolgimento in diversi processi correlati all'aterogenesi, come l'infiammazione, i processi ossidativi, la trombosi e l'immunità. I dati elencati in questa rassegna suggeriscono l'importanza di valutare composizione e funzione delle HDL come potenziali target terapeutici per lo sviluppo di strategie farmacologiche innovative per le malattie cardiovascolari e altre patologie.

Bibliografia

1. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.* 1977; 62: 707-14.
2. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet.* 2012; 380: 572-80.
3. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 2478-86.
4. Kontush A, Lindahl M, Lhomme M, et al. Structure of HDL: particle subclasses and molecular components. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2015; 224: 3-51.
5. Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. High-density lipoprotein quantity or quality for cardiovascular prevention? *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16: 1494-503.
6. Zanotti I, Favari E, Bernini F. Cellular cholesterol efflux pathways: impact on intracellular lipid trafficking and methodological considerations. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012; 13: 292-302.
7. Soria-Flórido MT, Schröder H, Grau M, Fitó M, Lassale C. High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2020; 302: 36-42.
8. Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic function of HDL particle subpopulations: Focus on antioxidative activities. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21: 312-8.
9. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ. Res.* 2006; 98: 1352-64.
10. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. HDL in infectious diseases and sepsis. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2015; 224: 483-508.

FISIOPATOLOGIA

RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE NELL'ATEROSCLEROSI

GIUSEPPE DANILO NORATA, ALBERICO LUIGI CATAPANO

Introduzione

L'aterosclerosi è una condizione patologica caratterizzata da infiammazione cronica e non risolutiva nell'intima della parete arteriosa, innescata da elevati livelli di colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità (LDL). Molte sono le evidenze che hanno confermato la natura infiammatoria dell'aterosclerosi:

- 1) presenza nelle placche aterosclerotiche di cellule infiammatorie, il cui numero correla con la severità della malattia;
- 2) aumento dei livelli circolanti di citochine infiammatorie e chemochine con la progressione dell'aterosclerosi;
- 3) associazione tra eventi cardiovascolari e livelli plasmatici di marker infiammatori, come la proteina C-reattiva e l'interleuchina 6 (IL-6).

Queste osservazioni indicano come l'infiammazione caratterizzi tutti gli stadi del processo aterosclerotico, dalla formazione delle strie lipidiche fino alla rottura della placca.

In seguito all'accumulo di LDL nella parete arteriosa, si assiste a un cambiamento della funzionalità dell'endotelio, che perde la sua attività di barriera impermeabile e assume una condizione "attivata", che favorisce un considerevole richiamo dal circolo di monociti (cellule dell'immunità in-

nata) e linfociti T (cellule dell'immunità adattativa) (1). I monociti infiltrati differenziano in macrofagi (che rappresentano le cellule immunitarie più abbondanti presenti nella placca aterosclerotica), con conseguente aumento dell'espressione di recettori *scavenger* sulla loro superficie, accumulo di LDL modificate e formazione di *foam cells* cariche di lipidi; l'aumento dello stress ossidativo induce la produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF- α). Oltre ai monociti-macrofagi, le cellule dell'immunità adattativa giocano un ruolo fondamentale nell'aterosclerosi (*Figura 1*), in cui svolgono sia attività pro-infiammatoria (linfociti T-helper-1 e linfociti B2) che anti-infiammatoria (linfociti T-regolatori e linfociti B1) (2). I linfociti Th1 sono presenti in elevato numero nella placca aterosclerotica e, grazie alla secrezione di citochine pro-infiammatorie, possono attivare macrofagi, linfociti T e altre cellule presenti nella placca, accentuando la risposta infiammatoria. Inoltre, IL-17 secreto dai linfociti Th17 promuove la secrezione di citochine infiammatorie, chemochine e fattori di crescita da diversi tipi cellulari (3). All'interno delle popolazioni di linfociti attivati, è possibile identificare cellule memoria ad attività effettrice (T *effector memory*) associate con il peggioramento del quadro infiammatorio e

popolazioni T regolatorie (Treg) che invece controllano l'eccessiva attivazione delle popolazioni linfocitarie (4-7). È importante ricordare come l'attività delle cellule T regolatorie risulti diminuita nei pazienti con ipercolesterolemia familiare. Infine, le cellule muscolari lisce presenti nella media del vaso arterioso migrano nell'intima in risposta a uno stimolo pro-infiammatorio; qui proliferano, acquisiscono un fenotipo sintetico e contribuiscono alla produzione di matrice extra-cellulare e alla cronicizzazione della risposta infiammatoria nella placca aterosclerotica.

Monociti/macrofagi e infiammazione vascolare

Le cellule immunitarie innate, tra cui i monociti, i macrofagi ed i neutrofili, rappresentano la prima linea di difesa immunitaria.

In condizioni di ipercolesterolemia, i monociti circolanti vanno incontro ad un *priming* del metabolismo cellulare che ne influenza la funzionalità, e agisce come segnale di polarizzazione verso un fenotipo infiammatorio ben prima che avvenga il processo di differenziamento a macrofagi nella parete arteriosa. Monociti isolati da pazienti con aterosclerosi, quando trattati in vitro con un secondo stimolo producono livelli più elevati di IL-6 e IL-1 β rispetto a monociti isolati da individui controllo, suggerendo la presenza di un'attivazione in senso pro-infiammatorio già prima di raggiungere la placca aterosclerotica.

In presenza di un elevato contenuto di colesterolo intracellulare si formano cristalli di colesterolo in grado di attivare l'infiammasoma NLRP3 con conseguente produzione di IL-1 β . Inoltre, un elevato contenuto di colesterolo nelle membrane cellulari nei *lipid rafts* dei macrofagi della placca può amplificare le vie di trasduzione del

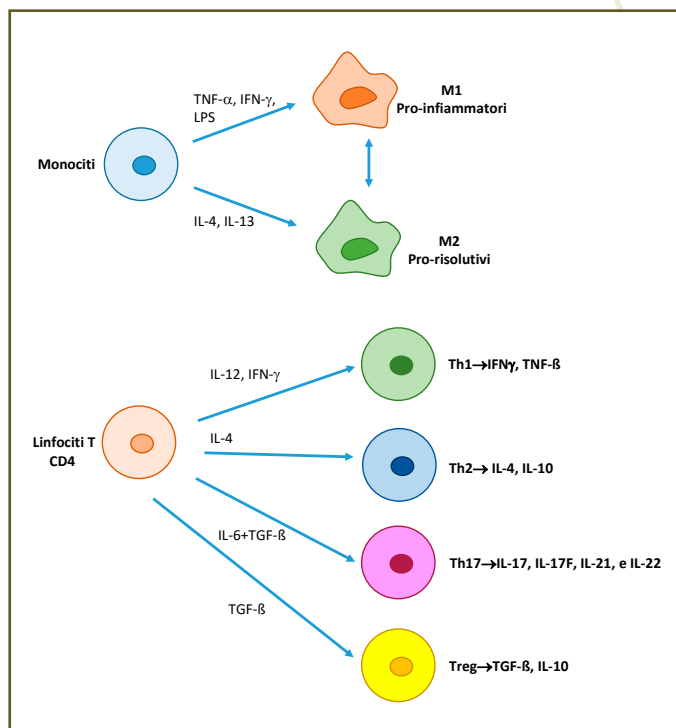


Figura 1 - Differenziamento delle cellule immunitarie. In seguito a differenziamento, i monociti danno origine ai macrofagi, che sono classicamente suddivisi in due sottotipi: M1, con attività pro-infiammatoria, e M2, con attività anti-infiammatoria. Dai linfociti T CD4 originano diversi sottotipi di linfociti T: Th1 (pro-infiammatori), caratterizzati dalla produzione di interferone- γ e TNF- β ; Th17, che producono IL-17, IL-17F, IL-21 e IL-22; Th2 (anti-infiammatori), che producono IL-4 e IL-10; Treg, coinvolte nella regolazione dell'attività delle popolazioni linfocitarie.

segnale coinvolte nell'infiammazione, in particolare tramite l'attivazione di TLR4 e del fattore di trascrizione pro-infiammatorio NF- κ B.

I macrofagi derivano dai monociti e svolgono un ruolo fondamentale nella risposta infiammatoria associata all'aterosclerosi. Una volta differenziati, i macrofagi esprimono sulla loro superficie numerosi recettori *scavenger* (SR) e *toll like receptors* (TLR) che sono fondamentali per la loro attività. Nella lesione aterosclerotica, i macrofagi riconoscono ed internalizzano LDL modificate (LDL ossidate o OxLDL);

quando la loro capacità di degradare è inferiore all'abilità nel fagocitarle, si trasformano in *foam cells*, un evento che contribuisce all'instaurazione di una risposta infiammatoria cronica. I macrofagi, inoltre, secernono citochine pro-infiammatorie e contribuiscono al rimodellamento vascolare.⁸ Lo stato fenotipico dei macrofagi è altamente dinamico e può variare in risposta all'ambiente tissutale in cui si trovano e ai segnali esterni. Nella lesione aterosclerotica si possono identificare due sottogruppi principali di macrofagi che hanno caratteristiche funzionali distinte in base al profilo di citochine prodotte (*Figura 1*): i macrofagi M1 (pro-infiammatori) e quelli M2 (anti-infiammatori). La formazione dei macrofagi M1 è indotta da citochine pro-infiammatorie (TNF- α e IFN- γ) e da patogeni; dopo differenziamento, producono a loro volta citochine (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23 e TNF- α), chemochine ed elevati livelli di ossido nitrico e specie reattive dell'ossigeno. I macrofagi M1 rappresentano il fenotipo dominante durante la progressione della placca e sono generati per combattere gli agenti patogeni ed eliminare sostanze "not self". I macrofagi M2 si formano principalmente in risposta alle citochine IL-4 e IL-13 e producono IL-10 con attività anti-infiammatoria e sono principalmente coinvolti nella risposta pro-risolutiva che è chiave nel ripristinare l'omeostasi tissutale dopo che la risposta infiammatoria ha svolto il suo ruolo. Questi due sottogruppi di macrofagi hanno anche un diverso metabolismo cellulare; una volta attivati, i macrofagi M1 producono ATP principalmente attraverso glicolisi anaerobica, mentre i macrofagi M2 prediligono la fosforilazione ossidativa. Comprendere meglio il metabolismo cellulare durante i diversi stati di attivazione potrebbe portare ad identificare nuovi target in ambito di terapia dell'aterosclerosi.

Lipid rafts e infiammazione

Il colesterolo è un componente essenziale delle membrane cellulari; i *lipid rafts* sono microdomini della membrana plasmatica arricchiti in colesterolo e sfingolipidi, altamente dinamici, finemente regolati, essenziali per la funzionalità cellulare; costituiscono il 30-40% della membrana cellulare dei mammiferi e servono come piattaforma in cui proteine coinvolte nella trasduzione del segnale vengono transitoriamente assemblate o organizzate spazialmente per promuovere interazioni cineticamente favorevoli e innescare una adeguata risposta a uno stimolo. Infatti, molti enzimi e proteine coinvolti nel sistema di trasduzione del segnale sono attivi quando sono concentrati in questi microdomini di membrana. L'abbondanza e le proprietà funzionali dei *lipid rafts* si modificano molto rapidamente in risposta a uno stimolo, e per preservare la normale funzionalità cellulare, l'omeostasi del colesterolo è fondamentale per assicurare un'ottimale composizione dei *lipid rafts*.

Alterazioni della composizione e dell'abbondanza dei *lipid rafts* sono associate a condizioni patologiche, inclusa l'attivazione della risposta immunitaria e l'infiammazione. I *lipid rafts* infatti svolgono un ruolo fondamentale nel modulare la risposta immunitaria, sia innata che acquisita. Non solo i *toll like receptors* (TLRs), che fanno parte del sistema dell'immunità innata e agiscono come sensori di patogeni, richiedono l'integrità strutturale dei *lipid rafts* per la loro attività, ma anche i recettori fondamentali per l'attività dei linfociti T e B si associano ai *lipid rafts* e iniziano il processo di trasduzione del segnale che porta alla loro attivazione se opportunamente localizzati in queste zone di membrana arricchite in colesterolo (*Figura 2*). L'alterazione dell'integrità dei *lipid*

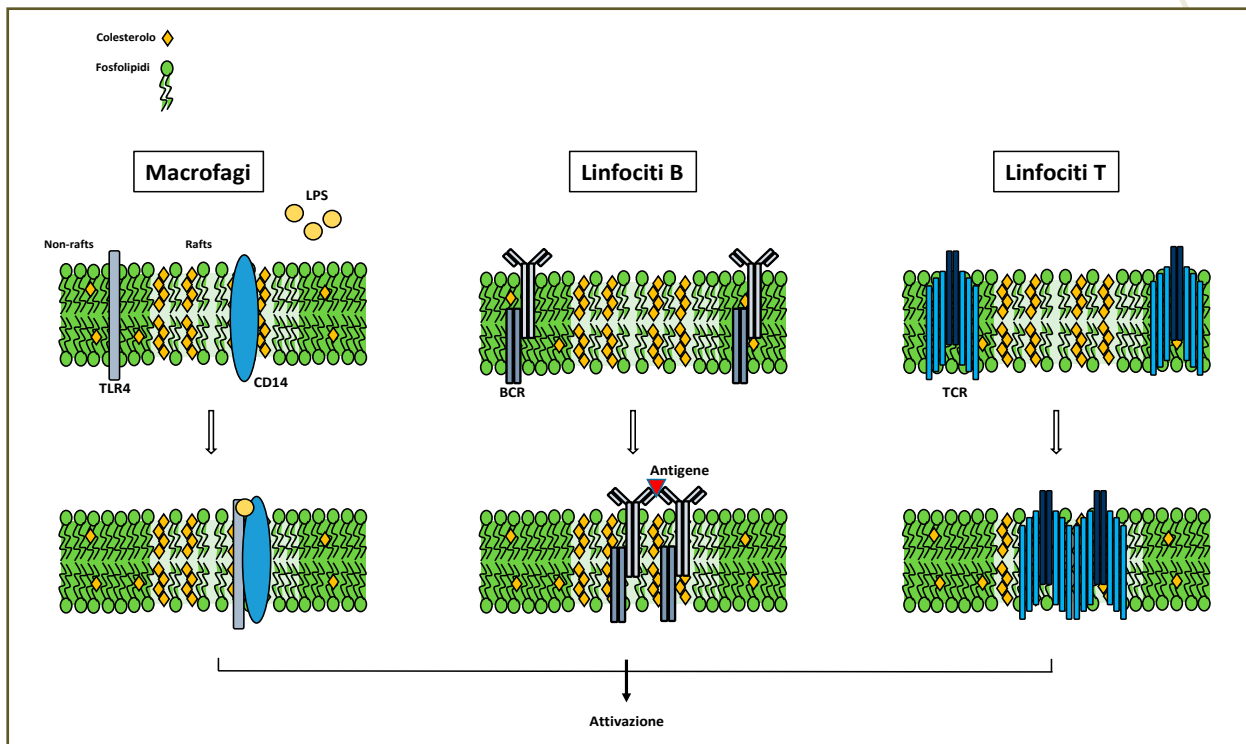


Figura 2 - Lipid rafts e recettori coinvolti nell'attivazione delle cellule immunitarie. I lipid rafts sono microdomini di membrana arricchiti in colesterolo e fondamentali nella risposta infiammatoria. Nei macrofagi, i toll like receptors (TLR), e in particolare TLR4, in assenza di stimolo risiedono in porzioni della membrana non-raft; in seguito a stimolazione (ad esempio con LPS) migrano nei lipid rafts dove vengono attivati e innescano un processo di trasduzione del segnale che determina produzione di citochine pro-infiammatorie e attivazione della cellula. Nei linfociti non attivati, i recettori BCR e TCR sono localizzati in domini non raft della membrana plasmatica in forma monomerica. In seguito a stimolazione, i recettori migrano nei lipid rafts e innescano l'attivazione delle vie di segnalazione a valle e la conseguente attivazione e proliferazione delle cellule.

rafts modifica la risposta di diverse cellule immunitarie (9).-

Variazioni dei livelli di colesterolo libero modulano il contenuto di *lipid rafts* in membrana ed il clustering dei recettori in queste regioni; questo si traduce in una differente risposta di *rolling* e adesione dei leucociti all'endotelio vasale: un elevato contenuto di colesterolo aumenta l'interazione monociti-endotelio e la tras migrazione dei monociti attraverso l'endotelio in risposta a uno stimolo chemotattico, aumentando così la risposta infiammatoria (10). Inoltre, i *lipid rafts* regolano la funzionalità dei linfociti T. Nel processo infiammatorio

sono coinvolti diversi tipi di linfociti T helper: i linfociti pro-infiammatori Th1, caratterizzati dalla produzione di interferone- γ e TNF- β , e Th17, che producono IL-17, IL-17F, IL-21 e IL-22, e i linfociti Th2 anti-infiammatori che producono IL-4 e IL-10 (*Figura 1*) (11). Un maggiore contenuto di colesterolo nella membrana cellulare dirige l'attivazione dei linfociti verso un fenotipo infiammatorio.

Inflammasoma e aterosclerosi

L'inflammasoma è un complesso multiproteico citoplasmatico che rappresenta

una componente fondamentale dell'immunità innata; nello specifico, l'inflammasoma NLRP3 (*NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*) è quello meglio caratterizzato e ha un ruolo fondamentale nell'infiammazione vascolare causata dai lipidi e, come conseguenza, nell'iniziazione e progressione dell'aterosclerosi (12). I componenti dell'inflammasoma NLRP3 sono espressi prevalentemente in macrofagi e nelle *foam cells* presenti nella placca aterosclerotica.

L'inflammasoma NLRP3 consiste di un sensore (NLRP3), un adattatore (ASC o PYCARD) e un effettore (caspasi-1). In presenza di un segnale di attivazione, NLRP3 oligomerizza e recluta ASC e caspasi-1; in seguito a questa associazione, la caspasi-1 si attiva e promuove la generazione di IL-1 β e IL-18 dai loro precursori, che promuovono la risposta infiammatoria sistemica (*Figura 3*) (13). Inoltre, l'attivazione di caspasi-1 è in grado di indurre una forma di morte cellulare infiammatoria denominata piroptosi. L'attivazione dell'inflammasoma è un processo che avviene in due fasi. La prima fase, detta *priming*, ha lo scopo di aumentare l'espressione dei vari componenti dell'inflammasoma (NLRP3, caspasi-1, pro-IL-1 β e pro-IL-18) a livello trascrizionale e viene indotta dall'interazione tra strutture altamente conservate espresse dai patogeni, i PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*), o da cellule danneggiate, i DAMPs (*Danger Associated Molecular Patterns*), e recettori specifici espressi dal sistema immunitario innato come i PRRs (*Pathogen recognition receptors*), tra cui i TLRs. Un successivo stimolo inizia la fase di attivazione vera e propria, con l'assemblaggio dell'inflammasoma e produzione delle citochine pro-infiammatorie (*Figura 3*) (13).

Gli attivatori dell'inflammasoma NLRP3 sono numerosi (13); nel contesto dell'atero-

sclerosi un fattore chiave sono i cristalli di colesterolo (12).

Una perturbazione dell'omeostasi del colesterolo (ad esempio durante la fase di progressione dell'aterosclerosi) determina un accumulo di colesterolo libero nei macrofagi che, se non esterificato a sufficienza, si deposita in forma di cristalli nel citoplasma delle cellule. L'accumulo citoplasmatico di cristalli di colesterolo attiva il complesso NLRP3 e promuove la risposta infiammatoria. Questa attivazione avviene attraverso diversi meccanismi, che comprendono danno lisosomiale, efflusso di potassio, attivazione di Nrf2 (un fattore di trascrizione coinvolto nella risposta allo stress ossidativo), aumento dell'espressione del recettore CD36, attivazione del complemento (12).

IL-1 β e IL-18, generate via NLRP3, sono altamente espresse nella placca aterosclerotica, con livelli che correlano positivamente con la gravità della condizione. Il ruolo di queste citochine nel processo aterosclerotico è stato verificato in modelli animali di aterosclerosi, in cui la mancanza del gene che codifica per IL-1 β o IL-18 riduce lo sviluppo della patologia (12). Oltre a indurre la produzione di citochine pro-infiammatorie, l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 aumenta la capacità migratoria dei macrofagi e aumenta la deposizione intracellulare di lipidi, facilitando l'ingresso o la ritenzione di macrofagi nella parete arteriosa (14).

IL-1 β è una citochina primordiale che sta a monte della cascata infiammatoria; è in grado di aumentare la sua stessa espressione in molti tipi cellulari coinvolti nel processo aterosclerotico, un fenomeno noto come autoinduzione. IL-1 β agisce su molti tipi di cellule: infatti, stimola l'espressione di molecole di adesione e di chemochine coinvolte nel reclutamento di cellule infiammatorie dal circolo sanguigno, aumen-

ta il richiamo di neutrofili, coinvolti sia nel processo di formazione che di rottura della placca (12), ma favorisce anche l'attivazione delle cellule endoteliali. IL-1 β aumenta la proliferazione delle cellule muscolari lisce e la produzione di metalloproteasi coinvolte sia nella migrazione cellulare che nel rimodellamento della placca. La produzione di IL-1 β induce la generazione di mediatori secondari dell'infiammazione tramite IL-6: quest'ultima agisce come citochina

primaria e induce una risposta di fase acuta mediante produzione epatica di proteina C reattiva (CRP), che rappresenta un marker di infiammazione.

È importante ricordare che l'accumulo di cristalli di colesterolo nei macrofagi può portare anche a morte cellulare e, di conseguenza, il colesterolo che precipita nel core necrotico contribuisce alla perforazione del cappuccio fibroso che avvolge la placca stessa (12).

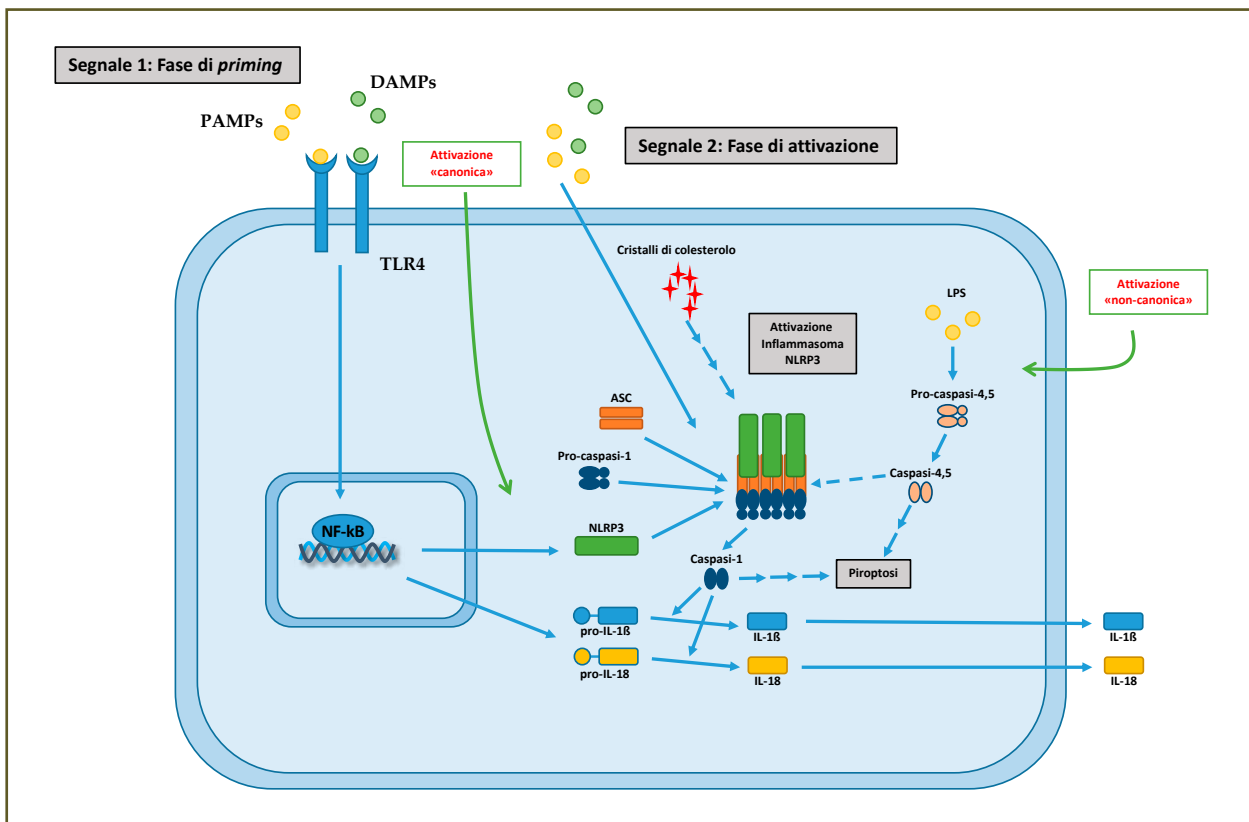


Figura 3 - Attivazione dell'inflammasoma NLRP3. L'inflammasoma NLRP3 è costituito da un sensore (NLRP3), un adattatore (ASC o PYCARD) e un effettore (caspasi-1). In presenza di uno stimolo, NLRP3 oligomerizza e recluta ASC e caspasi-1, con conseguente attivazione di quest'ultima e generazione di IL-1 β e IL-18 dai loro precursori, che promuovono la risposta infiammatoria sistemica. L'attivazione di caspasi-1 induce una forma di morte cellulare infiammatoria (piroptosi). L'attivazione dell'inflammasoma avviene in due fasi. Durante la prima fase di priming, innescata dall'interazione tra PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) o DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) e recettori specifici espressi dal sistema immunitario innato, tra cui i toll like receptors (TLRs). Un secondo stimolo inizia la fase di attivazione vera e propria, con l'assemblaggio dell'inflammasoma e produzione delle citochine pro-infiammatorie. Questa via di attivazione è definita "canonica", in contrapposizione a quella "non-canonica" innescata sempre da LPS ma indipendentemente da TLR4: LPS intracellulare lega e attiva pro-caspasi 4 e 5 determinando sia un processo di piroptosi sia una attivazione indiretta dell'inflammasoma.

Microbiota intestinale, infiammazione e aterosclerosi

Negli ultimi anni, molto interesse ha suscitato l'analisi della connessione tra microbiota intestinale, cioè l'insieme di microorganismi che colonizzano il tratto gastrointestinale e in grado di produrre diversi metaboliti, e malattia aterosclerotica. Il profilo del microbiota e dei metaboliti da esso prodotti sembrano infatti avere un ruolo chiave sia in stati fisiologici che in stati patologici. L'omeostasi del microbiota intestinale è fondamentale per la salute, mentre perturbazioni del microbiota (disbiosi), dovute a stress ambientale o alimentare, possono indurre uno stato infiammatorio e alterare il metabolismo dell'organismo ospite. È sempre più evidente il ruolo del microbiota intestinale in diverse patologie, incluse le malattie cardiovascolari, anche se molti dei meccanismi rimangono ancora sconosciuti (15). Appare tuttavia evidente che composti derivanti dal microbiota possono indurre effetti anche in organi diversi dall'intestino.

L'alterazione del microbiota intestinale può indurre uno stato infiammatorio pro-aterogeno, che può essere ulteriormente sostenuto dalla successiva alterazione della risposta immunitaria locale e sistemica. I macrofagi, sia che risiedano nella lamina propria intestinale o nell'intima dell'arteria possono essere attivati da diverse componenti presenti o generate dal microbiota intestinale (traslocazione di batteri vivi, componenti strutturali di batteri morti, come ad esempio il lipopolisaccaride o LPS, o metaboliti funzionali di derivazione batterica, quali trimetilammina N-ossido o TMAO). Le cellule immunitarie reagiscono a questi segnali batterici sia a livello locale sia a livello sistemico producendo diverse citochine (IL-1, IL-17, IL-18, IL-22) e

proteine (peptidi antimicrobici e immunoglobuline A) allo scopo di generare una risposta di difesa o di immunotolleranza verso il microbiota intestinale.

In condizioni normali, la barriera intestinale previene il passaggio di LPS (uno tra i PAMPs più importanti) nella circolazione sistemica; LPS può però raggiungere il circolo in presenza di una barriera intestinale con permeabilità alterata causata da disbiosi (16). LPS è riconosciuto principalmente da un recettore appartenente alla classe dei PRR, CD14, che a sua volta facilita l'attivazione di TLR4 (anch'esso appartenente ai PRR, ed espresso in monociti, macrofagi, cellule dendritiche, ma anche cellule endoteliali); questa interazione induce l'internalizzazione di TLR4 e la generazione di un segnale intracellulare con conseguente risposta infiammatoria mediata da citochine quali IL-6, IL-1, IL-27 e TNF- α sia a livello locale che a livello sistemico (17).

Da un lato, l'attivazione di TLR4 funziona come segnale di *priming* per NLRP3 che può venire attivato da LPS presente nel citoplasma (indipendentemente da TLR4) (Figura 3): LPS lega e attiva caspasi-4 e caspasi-5, che a loro volta attivano l'infiammasoma NLRP3 (*non-canonical inflammasome*), inducendo direttamente piroptosi e un'attivazione secondaria di NLRP3 (*canonical inflammasome*) con conseguente rilascio di IL-1 β e IL-18.

La disbiosi intestinale induce la formazione, a partire da carnitina, di elevati livelli di TMAO, un composto con attività pro-infiammatoria e causalmente associato all'aterosclerosi. Infatti, è stato dimostrato che elevati livelli di TMAO inducono l'attivazione di NLRP3, l'espressione di citochine pro-infiammatorie quali TNF- α e IL-1 β e riducono l'espressione di citochine anti-infiammatorie (quali IL-10) (18). Inoltre TMAO, mediante l'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB, aumenta l'e-

spressione di proteine infiammatorie con attività pro-aterogena, incluse la ciclossigenasi-2, IL-6, E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1, determinando attivazione dell'endotelio e aumento dell'adesione dei leucociti (18, 19). La disfunzione endoteliale e infiammazione vascolare sono anche associati allo stress ossidativo indotto da elevati livelli di TMAO (19). Numerosi studi in modelli sperimentali hanno dimostrato una correlazione tra elevati livelli di TMAO e aumentata espressione di citochine pro-infiammatorie; questa associazione positiva è stata dimostrata anche nell'uomo (18). In pazienti con ictus ischemico, i livelli di TMAO sono risultati significativamente correlati con la percentuale di monociti pro-infiammatori, e positivamente correlati con marcatori di attivazione monocitaria in pazienti con HIV e aterosclerosi carotidea (18).

Conclusioni

Tutte le osservazioni accumulate in numerosi decenni di ricerca hanno posto l'attenzione sul processo immuno-infiammatorio come uno dei *driver* della progressione della malattia aterosclerotica. Tuttavia, i diversi tentativi di modulare la risposta infiammatoria in ambito di patologia aterosclerotica sono risultati molto promettenti negli studi pre-clinici ma poi non hanno mantenuto questa efficacia a livello clinico. Ad oggi, solo metotrexato, colchicina e canakinumab (anti-IL-1 β) sono stati valutati in ampi studi di fase III in pazienti con malattia aterosclerotica. Colchicina e canakinumab hanno mostrato un'importante efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari a discapito però di una riduzione dell'efficacia della risposta immunitaria in corso di infezioni. Oggi è ancora aperta la ricerca per identificare il modo migliore di controllare la risposta

infiammatoria nella placca aterosclerotica senza compromettere l'efficienza della risposta immunitaria.

Bibliografia

1. Bonacina F, Da Dalt L, Catapano AL, Norata GD. Metabolic adaptations of cells at the vascular-immune interface during atherosclerosis. *Molecular aspects of medicine*. 2020; 100918.
2. Montarello NJ, Nguyen MT, Wong DTL, et al. Inflammation in Coronary Atherosclerosis and Its Therapeutic Implications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020.
3. Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nature reviews Cardiology*. 2020; 17: 387-401.
4. Ammirati E, Cianflone D, Vecchio V, et al. Effector memory T cells are associated with atherosclerosis in humans and animal models. *J Am Heart Assoc*. 2012; 1: 27-41.
5. Bonacina F, Martini E, Svecla M, et al. Adoptive transfer of CX3CR1 transduced-T regulatory cells improves homing to the atherosclerotic plaques and dampens atherosclerosis progression. *Cardiovasc Res*. 2020. doi: 10.1093/cvr/cvaa264
6. Ammirati E, Cianflone D, Banfi M, et al. Circulating CD4+CD25hiCD127lo regulatory T-Cell levels do not reflect the extent or severity of carotid and coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 1832-41.
7. Garetto S, Trovato AE, Lleo A, et al. Peak inflammation in atherosclerosis, primary biliary cirrhosis and autoimmune arthritis is counter-intuitively associated with regulatory T cell enrichment. *Immunobiology*. 2015; 220: 1025-9.
8. Chistiakov DA, Kashirskikh DA, Khotina VA, et al. Immune-Inflammatory Responses in Atherosclerosis: The Role of Myeloid Cells. *J Clin Med*. 2019; 8.
9. Varshney P, Yadav V, Saini N. Lipid rafts in immune signalling: current progress and future perspective. *Immunology*. 2016; 149: 13-24.
10. Ouweeneel AB, Thomas MJ, Sorci-Thomas MG. The ins and outs of lipid rafts: functions in intracellular cholesterol homeostasis, microparticles, and cell membranes. *J Lipid Res*. 2020; 61: 676-86.
11. Sorci-Thomas MG, Thomas MJ. Microdomains, Inflammation, and Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118: 679-91.
10. 1161/CIRCRESAHA.115.306246
12. Jin Y, Fu J. Novel Insights Into the NLRP 3 In-

- flammasome in Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e012219.
13. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nature reviews Immunology.* 2019; 19: 477-89.
 14. Li X, Zhang Y, Xia M, et al. Activation of Nlrp3 inflammasomes enhances macrophage lipid-deposition and migration: implication of a novel role of inflammasome in atherogenesis. *PLoS One.* 2014; 9: e87552.
 15. Eshghjoo S, Jayaraman A, Sun Y, Alaniz RC. Microbiota-mediated immune regulation in atherosclerosis. *Molecules.* 2021; 26.
 16. Yeh CF, Chen YH, Liu SF, et al. Mutual interplay of host immune system and gut microbiota in the immunopathology of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21.
 17. Duttaroy AK. Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis, Hypertension and Human Blood Platelet Function: A Review. *Nutrients.* 2021; 13.
 18. Yang S, Li X, Yang F, et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Front Pharmacol.* 2019;10: 1360.
 19. Liu Y, Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation: New Insights into Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 4634172.

FISIOPATOLOGIA

RUOLO DELLE PIASTRINE E DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

SIMONA BARTIMOCCIA, FRANCESCO VIOLI

Introduzione

Le piastrine sono piccoli elementi cellulari anucleati che si originano per frammentazione citoplasmatica dei megacariociti. Sono presenti nell'organismo in numero variabile da 150.000 a 450.000 μ l, il tempo medio di sopravvivenza in circolo è di 7-10 giorni e la loro rimozione avviene ad opera del sistema reticolo endoteliale della milza, del fegato e del midollo osseo.

In condizioni fisiologiche, le piastrine non aderiscono né si attivano sull'endotelio intatto, tuttavia, eventi infiammatori come quelli che si osservano nelle prime fasi del processo aterosclerotico, portano all'attivazione endoteliale che, a sua volta, può stimolare l'adesione e l'attivazione piastrinica (1). Le piastrine, infatti, svolgono un ruolo chiave nella patologia aterosclerotica in quanto sono coinvolte nel processo di occlusione dell'arteria nel sito di rottura della placca, dove, aderendo al sub-endotelio, contribuiscono alla crescita del trombo (2).

L'interazione e l'attivazione delle piastrine all'endotelio danneggiato è attribuita ai seguenti processi:

- a) riduzione dei meccanismi implicati nel mantenimento delle proprietà antitrombotiche dell'endotelio;
- b) specie reattive dell'ossigeno (ROS) generate dai fattori di rischio aterosclero-

tici (ipertensione, ipercolesterolemia, fumo e il diabete, sono tutti fattori di rischio che correlano con un'aumentata attivazione piastrinica);

- c) un aumento dei mediatori pro-trombotici e pro-infiammatori.

La rottura della placca aterosclerotica determina, inoltre, l'attivazione della cascata della coagulazione, inducendo, insieme all'attivazione piastrinica, il cosiddetto processo aterotrombotico (1).

Ruolo delle piastrine nell'aterosclerosi

L'attività delle piastrine nei siti di rottura della placca aterosclerotica consiste in tre diverse fasi: adesione, attivazione e reclutamento di ulteriori piastrine sulla superficie vascolare esposta (*Figura 1*).

La fase iniziale consiste quindi nell'adesione piastrinica alla matrice extracellulare, durante questa fase le piastrine rotolano, aderiscono e si diffondono sulla matrice di collagene per formare un monostrato piastrinico attivato.

L'adesione primaria e l'attivazione delle piastrine nei siti di lesione della parete vascolare avvengono mediante un processo a più fasi che coinvolge l'interazione dei recettori piastrinici con componenti della matrice extracellulare sub endoteliale ricca di

L'importanza di vWF nell'aterogenesi è stata affermata attraverso un modello di topi *knock-out* per vWF, nei quali si è osser-

Durante la fase successiva dell'attivazione piastrinica, si forma un tappo piastrinico attraverso il reclutamento di ulteriori piastrine dalla circolazione e la loro aggregazione mediata dall'integrina GPIIb/IIIa. Questo recettore, esposto ed attivato sulla membrana plasmatica delle piastrine durante l'attivazione è in grado di legare il fi-

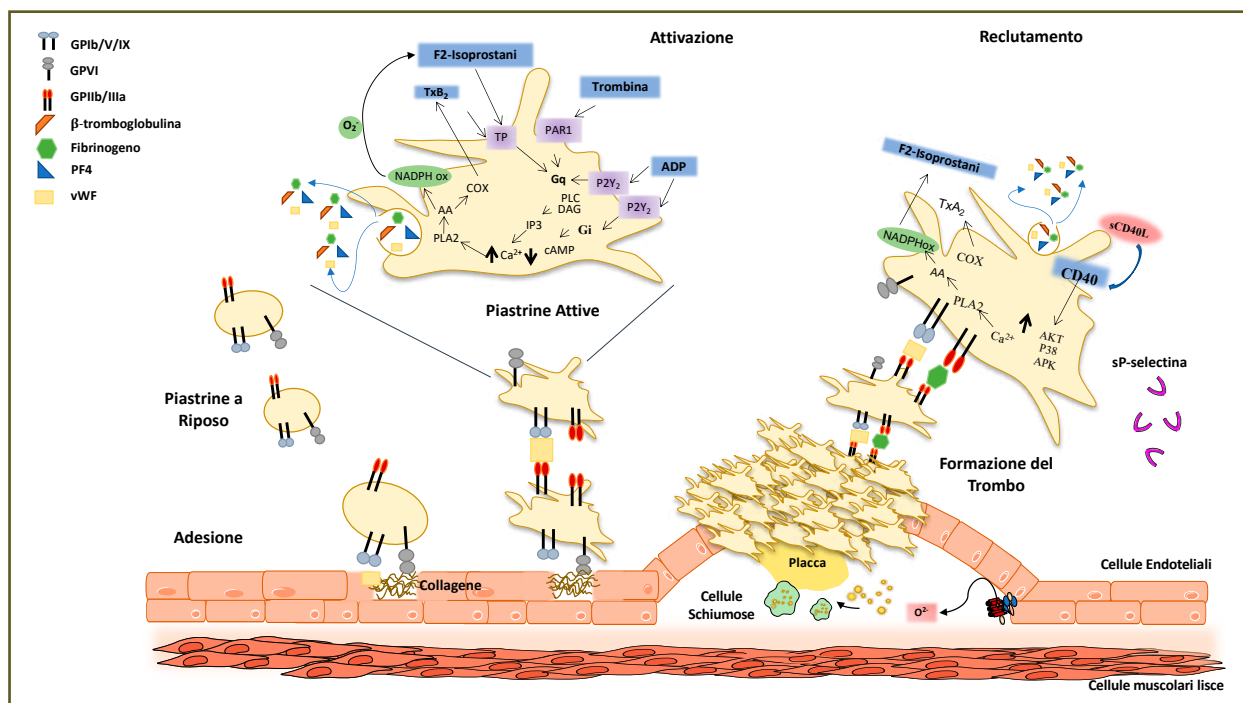


Figura 1 - Il reclutamento delle piastrine nel sito del danno vascolare è caratterizzato da diversi meccanismi comprendenti l'adesione, l'attivazione e il reclutamento di ulteriori piastrine. L'adesione piastrinica nel sito del danno è mediata da recettori piastrinici che legano componenti della matrice extracellulare quali vWF e collagene. Una volta adese le piastrine rilasciano e diffondono il contenuto dei loro granuli che contengono molecole pro-infiammatorie e pro-aggreganti. L'interazione di tali molecole con recettori specifici espressi sulle piastrine induce la propagazione e il reclutamento di ulteriori piastrine.

brinogeno e di permettere la formazione di ponti di fibrinogeno tra piastrine adiacenti. A seguito di questi legami, che permettono alle piastrine di aggregarsi, le piastrine rilasciano e diffondono il contenuto dei loro granuli che contengono molecole pro-aggreganti e pro-infiammatorie. Questo porta all'interazione di alcuni agonisti con i loro specifici recettori espressi sulla superficie delle piastrine che inducono la propagazione dell'attivazione piastrinica.

Durante questa fase, l'attivazione piastrinica sembra essere mediata soprattutto grazie dall'azione di tre agonisti: gli ecosanoidi quali il Trombassano A_2 (TxA_2) e l'adenosina difosfato (ADP), secreti o rilasciati dalle piastrine attive, e la trombina prodotta sulla superficie delle piastrine.

Gli ecosanoidi sono mediatori importanti dell'aggregazione piastrinica, infatti, una volta prodotto dalle piastrine adese, il TxA_2 amplifica le risposte di adesione piastrinica attraverso il legame con i suoi recettori $TP\alpha$ and $TP\beta$ ampiamente distribuiti nelle piastrine, nelle cellule infiammatorie circolanti e nella parete vascolare favorendo quindi l'attivazione piastrinica, la vaso-costrizione e promuovendo la progressione della placca aterosclerotica.

Il TxA_2 è sintetizzato dall'Acido Arachidonico (AA) grazie alla fosfolipasi A_2 (PLA₂), che idrolizzando i fosfolipidi di membrana libera AA. L'AA attraverso l'azione dell'enzima Ciclossigenasi-1 (COX-1) da origine al TxA_2 il quale a sua volta può attivare la fosfolipasi C (PLC). Questo enzima induce la formazione del secondo messaggero inositolo trifosfato (IP₃) e diacilglicerolo (DAG), aumento dei livelli citoplasmatici di calcio e attivazione delle protein chinasi C intracellulari (PKC).

L'analisi dell'escrezione urinaria dell'11-dehydro- TxB_2 (il metabolita stabile del TxA_2) è tra i test più affidabili per valutare l'attivazione piastrinica in vivo. Infatti, il do-

saggio dell'11-dehydro- TxB_2 è stato utilizzato per scopi clinici in pazienti che presentavano fattori di rischio aterosclerotici quali il diabete mellito, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia e in pazienti con patologie cardiovascolari acute e croniche. In tutte queste circostanze cliniche l'11-dehydro- TxB_2 urinario risultava essere elevato, suggerendo un'aumentata attivazione piastrinica nei pazienti a rischio o con aterosclerosi conclamata (4).

L'ADP è presente ad elevate concentrazioni nei granuli densi delle piastrine e viene rilasciata in seguito all'attivazione piastrinica. Una volta rilasciata, l'ADP è in grado di legarsi ai recettori $P2Y_1$ e $P2Y_{12}$ presenti sulla superficie delle piastrine i quali a loro volta attivando la PKC modulano e sostengono l'attivazione piastrinica.

La trombina è la principale proteasi effettrice del sistema della coagulazione ed è tra i più efficaci attivatori delle piastrine. La formazione di trombina inizia dall'esposizione del fattore tissutale (Tissue Factor-TF) ai fattori della coagulazione del sangue in seguito al danno vascolare ed avviene sulle superfici cellulari, compresa quella delle piastrine attivate. La produzione di trombina sulla superficie piastrinica rappresenta un meccanismo importante con cui le piastrine attivate stimolano i processi coagulativi. La trombina inoltre può facilitare l'attivazione delle piastrine legandosi a recettori dei *Protease-Activated Receptor* (PARs) costitutivamente espressi sulla membrana plasmatica delle piastrine. Le piastrine umane esprimono i recettori PAR1 e PAR4 e vari studi hanno dimostrato che PAR1 induce l'attivazione piastrinica a basse concentrazioni di trombina, mentre PAR4 contribuisce all'attivazione piastrinica solo ad elevate concentrazione di trombina (5).

L'attivazione piastrinica può essere inoltre sostenuta dai ROS, capaci di ossidare i

fosfolipidi di membrana e generare metaboliti derivati dall'AA. Infatti, la perossidazione dei fosfolipidi di membrana da parte dei ROS porta alla formazione di un'altra famiglia di ecosanoidi, denominata F2-isoprostani che interagendo con i recettori del TxA_2 modulano l'attivazione piastrinica (2). Gli F2-isoprostani sono prodotti dall'AA con un meccanismo mediato dai radicali liberi probabilmente prodotti dall'attivazione della NADPH Ossidasi 2 (Nox2). Infatti, è stato dimostrato che i pazienti con deficit ereditario di gp91phox (core catalitico della Nox2) presentano una ridotta formazione di F2-isoprostani piastrinici (6).

Tutti questi eventi portano al reclutamento di ulteriori piastrine, che a loro volta si attiveranno nel sito di crescita del trombo. Una volta attivate le piastrine sono in grado di influenzare la progressione della placca aterosclerotica supportando la risposta infiammatoria in diversi modi quali l'aumento dell'espressione delle molecole come la P-selectina e il CD40L.

La P-Selectina immagazzinata nelle vescicole migra verso la membrana esterna delle piastrine durante la fase di adesione, lega il recettore P-Selectina GP1 espresso sui leucociti e consente a questi ultimi di rotolare, aderire e infine transmigrare nella parete vascolare. La P-selectina agevola inoltre l'adesione dei monociti all'endotelio e l'accumulo di macrofagi nella parete del vaso.

Il CD40L viene clivato in CD40L solubile (sCD40L) appena raggiunge la superficie piastrinica ed è in grado di promuovere diverse risposte infiammatorie da parte delle cellule endoteliali quali la produzione di specie reattive dell'ossigeno, chemochine e citochine (IL-6 e TF) e l'espressione di molecole di adesione cellulare (VCAM-1, ICAM-1 e E-Selectina). Inoltre, il CD40L è direttamente responsabile del reclutamento dei neutrofili ed è in grado di modulare

il *pool* di linfociti T nella placca aterosclerotica (7).

Elevati livelli di CD40L e P-Selectina possono avere un valore prognostico nelle malattie cardiovascolari, infatti è stato dimostrato che elevati livelli di P-Selectina possono predire il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari sia in soggetti sani che in soggetti con ischemia miocardica, mentre elevati livelli di CD40L si sono osservati in pazienti con angina instabile (8, 9) (*Figura 1*).

Attivazione della cascata della coagulazione

La coagulazione consiste in una complessa e ordinata sequenza di reazioni enzimatiche che avvengono a livello della lesione vascolare e portano alla generazione di trombina, responsabile della trasformazione di una proteina plasmatica solubile, il fibrinogeno, in un polimero insolubile, la fibrina, che imbriglia e consolida il tappo emostatico (*Figura 2*).

Le proteine della cascata della coagulazione generalmente circolano nel plasma come zimogeni inattivi, che, vengono convertiti in fattori della coagulazione attivi sulla superficie di cellule attivate.

L'avvio della cascata della coagulazione avviene con l'esposizione del dominio extracellulare del fattore tissutale, (Tissue Factor-TF), al flusso sanguigno (10). Una volta esposto al flusso sanguigno il TF è il principale fattore trombogenico non fibrillare nel core lipidico della placca aterosclerotica ed è considerato come il principale fattore di regolazione della cascata coagulativa e della trombogenesi in vivo.

Il TF è una glicoproteina integrale di membrana di 47 KDa costituita da un dominio extracellulare di 219 aminoacidi, una regione trans membrana idrofobica di 23 aminoacidi e una regione intracellulare di

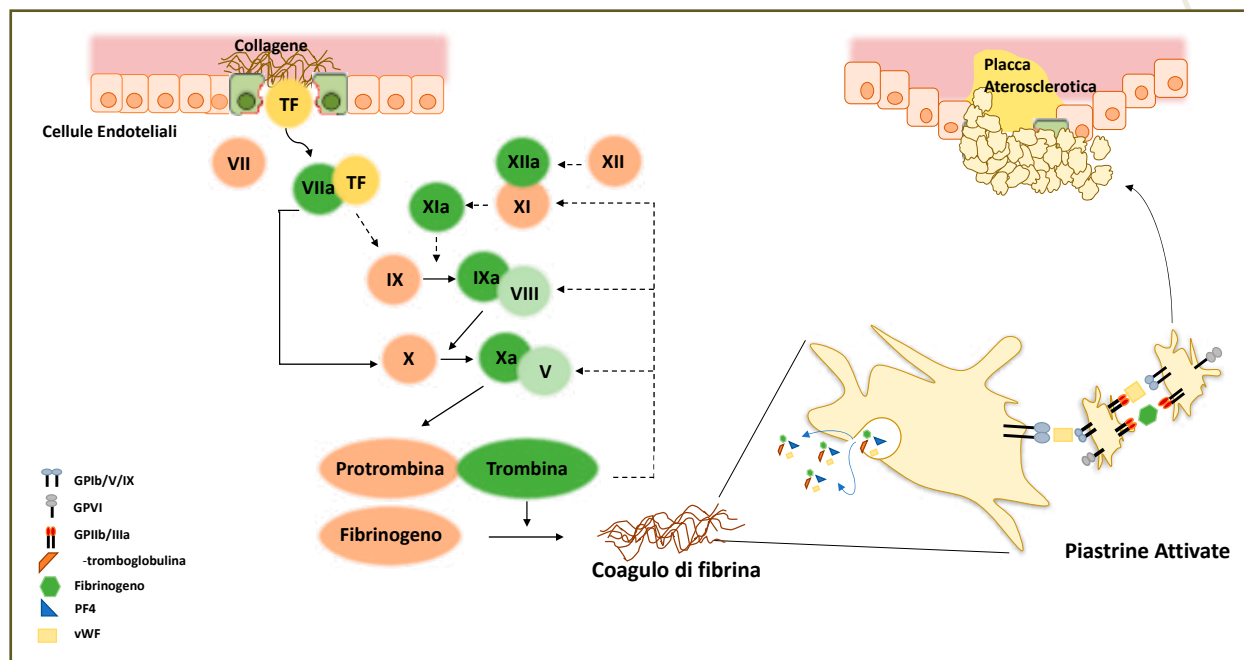


Figura 2 - L'attivazione della cascata della coagulazione ha un ruolo chiave nel processo aterosclerotico. Il sistema della coagulazione include diverse proteasi attivate, come una "cascata", che infine portano alla trasformazione del fibrinogeno in fibrina che imbriglia e consolida il trombo.

21 aminoacidi. La regione extracellulare svolge la funzione di recettore per il fattore plasmatico (F) VII/VIIa della coagulazione.

Il complesso TF-VIIa può essere attivato dal fattore VIIa circolante o dallo stesso complesso TF-VIIa, mediante un meccanismo di autoattivazione, o attraverso un'attivazione a *feedback* positivo da parte di altre proteasi (Xa, IXa, trombina). I substrati fisiologici di tale complesso sono i fattori IX e X, che si legano reversibilmente ai fosfolipidi anionici di membrana. Il fattore X può essere attivato sia attraverso il complesso VIIa-TF, sia attraverso il complesso IXa-VIIIa-fosfolipidi- Ca^{++} . Il fattore IXa si assembla sui fosfolipidi di membrana e in presenza del suo cofattore, il fattore VIIIa, catalizza l'attivazione del fattore Xa, che in ultimo induce attivazione piastrinica e formazione di un coagulo insolubile di fibrina.

Il FXa e il suo cofattore FVa scinde la protrombina (FII) inattiva e la trasforma

nella sua forma attivata, la trombina (FIIa). La trombina, quindi scinde il fibrinogeno in fibrina e attiva anche il fattore transglutaminasi XIII promuovendo così la reticolazione della fibrina e stabilizza ulteriormente il trombo ricco di piastrine (10, 11).

Piastrine e coagulazione

Tra le piastrine e la cascata della coagulazione c'è un importante "*crosstalk*", infatti uno dei primi eventi che avvengono dopo il danno vascolare e complementare all'attivazione piastrinica è l'attivazione della cascata della coagulazione.

Vari studi hanno dimostrato che il TF è presente costitutivamente negli Alpha-granuli delle piastrine ed in seguito all'attivazione piastrinica viene rilasciato ed esposto sulla superficie piastrinica. Questo fenomeno favorisce la crescita del trombo, poiché i fattori IXa e Xa iniziali, prodotti dalla via

estrinseca della coagulazione, potrebbero essere generati sulle vescicole contenenti TF a livello della superficie piastrinica. Quindi appare plausibile che la trombosi sia innescata dal TF esposto sul lume vasale, come dopo rottura della placca aterosclerotica, ma che la propagazione e la stabilizzazione del trombo dipendano anche dall'esposizione di TF sulle piastrine e sulle microparticelle circolanti.

L'espressione altamente selettiva del TF rappresenta un "espediente" emostatico, pronto ad attivare la cascata coagulativa solo quando l'integrità vascolare viene persa.

Molti mediatori infiammatori coinvolti nella formazione e nella progressione della placca aterosclerotica sono in grado di indurre l'espressione del TF nelle cellule della placca e la sua liberazione in microparticelle apoptotiche di membrana, determinando complicazioni trombotiche associate all'aterosclerosi (12).

Infine, vari studi hanno dimostrato che i ROS e la loro principale sorgente enzimatica, la Nox2, sono importanti promotori dell'attivazione della cascata della coagulazione. In particolare, uno studio sperimentale ha dimostrato che i ROS prodotti dalla Nox2 hanno un ruolo cruciale nell'up-regolazione del TF di origine endoteliale, effetto che veniva significativamente inibito dall'incubazione delle cellule con antiossidanti (13).

Conclusioni e prospettive future

L'aterosclerosi è un processo patologico diffuso che provoca cambiamenti strutturali nella parete dei vasi arteriosi dovuti principalmente all'accumulo di colesterolo e all'infiammazione indotta dalle cellule infiammatorie.

La rottura della placca aterosclerotica può portare all'attivazione e aggregazione

piastrinica nella sede del danno e insorgenza di episodi trombotici.

Lo studio dei meccanismi molecolari che coinvolgono le piastrine nello sviluppo e progressione della placca aterosclerotica e nell'attivazione della cascata coagulativa potrebbe migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare permettendo di iniziare tempestivamente le misure preventive nei soggetti ad alto rischio.

Inoltre, questi studi serviranno per lo sviluppo di strategie di intervento farmacologico più accurate, sicure e potenti per inibire selettivamente le vie più rilevanti nel processo della malattia aterosclerotica.

Bibliografia

1. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2012; 1: 60-74.
2. Violi F, Loffredo L, Carnevale R, Pignatelli P, Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxidants Redox Signal*. 2017; 27: 1083-1124.
3. Methia N, André P, Denis CV, et al. Localized reduction of atherosclerosis in von Willebrand factor-deficient mice. *Blood* 2001; 98: 1424-148.
4. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, et al. Incomplete Inhibition of Thromboxane Biosynthesis by Acetylsalicylic Acid: Determinants and Effect on Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2008; 118: 1705-1712.
5. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res*. 2006; 99: 1293-1304.
6. Pignatelli P, Carnevale R, Di Santo S, et al. Inherited Human gp91phox deficiency is associated with impaired isoprostane formation and platelet dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31: 423-34. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.217885>.
7. Davi G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2482-2494.
8. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2001; 103: 491-495.
9. Aukrust P, Müller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 li-

- gand in patients with unstable angina: Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation*. 1999; 100: 614-620.
10. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014; 276: 618-632.
 11. K. Freynhofer M, Bruno V, Wojta J, Huber K. The Role of Platelets in Athero-Thrombotic Events. *Curr Pharm Des*. 2012; 18: 5197-5214.
 12. Fuster V, Fallon JT, Badimon JJ, Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: Clinical significance and therapeutic intervention. *Thromb. Haemost.*, vol. 78, Schattauer GmbH. 1997; 247-255.
 13. Herkert O, Diebold I, Brandes RP, et al. NADPH oxidase mediates tissue factor-dependent surface procoagulant activity by thrombin in human vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2002; 105: 2030-2036.

FISIOPATOLOGIA**IL MICROBIOTA INTESTINALE****MARICA CARIELLO, MARIA ARCONZO, ANTONIO MOSCHETTA****Introduzione**

Nel mondo, le patologie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte. Diversi sono i fattori di rischio che contribuiscono all'insorgenza e progressione di queste patologie come età, sesso, pressione arteriosa, fumo di sigaretta, diabete, colesterolemia. Numerosi studi hanno dimostrato come cambiamenti associati alla struttura del microbiota intestinale possono svolgere un ruolo chiave nell'eziopatogenesi di patologie cardiovascolari. In particolare, le alterazioni della struttura del microbiota intestinale contribuiscono alla progressione dell'aterosclerosi, della sindrome coronarica acuta e dello scompenso cardiaco. I meccanismi attraverso cui questo è possibile sono legati da un lato alla riduzione di alcune specie batteriche potenzialmente vantaggiose, dall'altro a un'aumentata presenza di microrganismi potenzialmente nocivi. Inoltre, una dieta particolarmente ricca di colina, fosfatidilcolina e carnitina promuove la sintesi batterica di trimetilammina (TMA) che viene ossidata nel fegato producendo l'ossido di trimetilammina (TMAO). Quest'ultimo svolge un'azione pro-aterogena in quanto favorisce l'accumulo di colesterolo nei macrofagi, promuovendo in questo modo la formazione delle *foam cell* all'interno della parete dei vasi e lo sviluppo della placca aterosclerotica. Le molecole di TMAO me-

diano l'attivazione e l'aggregazione delle piastrine, favorendo un fenotipo pro-trombotico caratteristico di eventi cardiovascolari acuti. Inoltre, la concentrazione e composizione degli acidi biliari, la cui omeostasi è finemente regolata dal recettore nucleare Farnesoid X Receptor (FXR), svolge un ruolo chiave nel modulare la composizione del microbiota intestinale (1). Queste evidenze pongono l'attenzione sulle complesse e dinamiche interazioni esistenti tra alimentazione, microbiota intestinale e acidi biliari e sul loro contributo allo sviluppo di un fenotipo cardio-metabolico in grado di favorire l'insorgenza e la progressione di eventi cardiovascolari.

Il microbiota intestinale

Il corpo umano ospita un elevato numero di microrganismi come batteri, virus, protozoi e funghi che costituiscono la microflora di organismi commensali che risiedono nel tratto gastro-intestinale denominata microbiota intestinale. A livello tassonomico (phylum) il microbiota è simile tra gli esseri umani, nonostante il numero di specie batteriche cambi tra gli individui. Il microbiota intestinale è composto per il 90% da due specie batteriche i Bacteroides e i Firmicutes, il restante 10% è costituito da Actinobatteri, Cyanobatteri, Fusobatteri, Proteobatteri e Verrumicrobia (2). La composizione e la concentrazione

del microbiota variano a seconda della porzione intestinale presa in considerazione. In particolare, il colon rappresenta il tratto a più alta concentrazione di micro-organismi (Tabella 1).

Alla nascita, l'intestino umano può essere considerato quasi sterile ma è istantaneamente e continuamente esposto all'ambiente esterno e viene rapidamente colonizzato da trilioni di batteri non patogeni. Lo stomaco, grazie al suo basso pH, contiene pochi microrganismi. L'intestino tenue, invece, contiene batteri in grado di utilizzare l'ossigeno come *Streptococchi* e *Lactobacilli*. Il colon è il tratto più densamente popolato di batteri (10^{11} - 10^{12} organismi/ml). In un individuo adulto, il microbiota intestinale contribuisce a circa 0,2-2 kg di peso corporeo e rappresenta quasi il 50% del peso secco delle feci. Il microbiota mantiene un rapporto simbiotico con l'organismo umano, cruciale per la salute dell'organismo stesso. Infatti, il corpo umano fornisce i substrati necessari alla vita del microbiota e al tem-

po stesso beneficia di importanti funzioni svolte dai microrganismi come la sintesi della vitamina K e della biotina, l'assorbimento di alcuni nutrienti, il mantenimento del corretto funzionamento del sistema immunitario mucosale, la produzione di molecole segnale come gli acidi grassi a catena corta (SCFA) e gli acidi biliari secondari. Il microbiota intestinale, inoltre, svolge una funzione di barriera inibendo la crescita e lo sviluppo di batteri patogeni grazie alla produzione di mediatori chimici come le batteriocine (3).

L'intestino di un organismo sano è colonizzato da più di 500 diverse specie microbiche. Si stima che il numero di geni microbici sia superiore al numero dei geni umani di due ordini di grandezza. Molte delle caratteristiche strutturali del microbiota sono "ereditate" durante le prime fasi della vita come, ad esempio, durante il passaggio del feto attraverso la vagina al momento del parto. Pertanto, la composizione del microbiota intestinale varia notevolmente da individuo a individuo e le varia-

Tabella 1 - Composizione e concentrazione del microbiota intestinale.

Tratto intestinale	Concentrazione (numero micro-organismi)	Phylum	Classe	Ordine	Famiglia	Genere
Duodeno	$<10^{4-5}$	<i>Firmicutes</i>	<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillales</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>
Digiuno	$<10^{4-5}$	<i>Firmicutes</i>	<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillales</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>
			<i>Cocchi</i>	<i>Coccacea</i>	<i>Streptococcaceae</i>	<i>Streptococcus</i>
Ileo	10^3 - 10^7	<i>Proteobacteria</i>	<i>Gamma proteobacteria</i>	<i>Enterobacterales</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	
Colon	10^9 - 10^{12}	<i>Firmicutes</i>	<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillales</i>	<i>Enterococcaceae</i>	<i>Enterococcus Faecalis</i>
			<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillales</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>
			<i>Clostridia</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Peptococcaceae</i>	<i>Peptococcus</i>
					<i>Peptostreptococcaceae</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
		<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Bifidobacterium</i>
		<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidia</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides</i>

zioni genetiche dell'ospite possono predisporre gli individui ad alterazioni nella composizione del microbiota intestinale giocando un ruolo chiave nella risposta individuale allo stile di vita, assunzione di farmaci o xenobiotici. Il microbiota intestinale può influenzare la suscettibilità alle malattie e il metabolismo dei farmaci, mediante la produzione di metaboliti secondari farmacologicamente attivi che possono promuovere o ridurre effetti avversi di farmaci chemioterapici.

Microbiota intestinale e patologie cardiovascolari

Lo sviluppo della placca aterosclerotica può essere influenzato dalla presenza di un'infezione nell'organismo o a livello della parete dei vasi, come confermato dalla presenza di DNA batterico nelle placche (4). I batteri osservati nella placca aterosclerotica sono presenti anche in altre parti dell'organismo, prevalentemente nella cavità orale e nell'intestino che, quindi, potrebbero rappresentare una riserva di microrganismi potenzialmente patogeni. In uno studio clinico comprendente circa 12.000 partecipanti, è stato dimostrato che la scarsa igiene orale era correlata ad un aumentato rischio di morte, ad eventi cardiovascolari non fatali (infarto miocardico, intervento chirurgico di bypass coronarico, angioplastica, ictus e insufficienza cardiaca) e ad un basso grado di infiammazione (5). Alcuni batteri del cavo orale presenti anche nelle placche aterosclerotiche come il *Porphyromonas gingivalis* e l'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sono in grado di aumentare le lesioni in modelli animali infettati per via endovenosa (6). Sebbene siano necessari ulteriori studi, questi risultati indicano che i batteri del cavo orale sono associati a patologie cardiovascolari grazie alla loro capacità di traslocare a livello dei

vasi influenzando la crescita e la stabilità della placca aterosclerotica.

Numerosi studi correlano i batteri presenti nell'intestino allo sviluppo di patologie cardiovascolari. Sono stati sequenziati i campioni fecali di soggetti sani e soggetti con aterosclerosi sintomatica osservando un incremento del genere *Collinsella* e una riduzione di *Eubacterium* e *Roseburia* nei pazienti con aterosclerosi rispetto ai controlli. In questi pazienti, l'alterata composizione microbica è stata associata ad un'aumentata induzione di geni coinvolti in processi infiammatori. Inoltre, l'aumento nell'intestino di *Bacteroides*, *Clostridium* e *Lactobacillales* è stato associato ad un aumentato rischio di sviluppare malattie coronariche. In particolare, in questi pazienti, il numero di *Lactobacillales* e il rapporto tra *Firmicutes* e *Bacteroidetes* risulta incrementato rispetto ai controlli.

Mediante tecniche di sequenziamento e analisi del rRNA 16S, sono state osservate più di 50 specie batteriche nelle placche aterosclerotiche, prevalentemente appartenenti ai phyla dei *Firmicutes* e *Proteobacteria*. Tra i taxa di famiglie potenzialmente patogene è stato ritrovato DNA batterico di *Helicobacteraceae* e *Neisseriaceae*. Uno dei più comuni batteri patogeni osservati nella placca è *Chlamydia pneumoniae*, che causa infezioni del tratto respiratorio. Nella placca, questo batterio è in grado di attivare le cellule T-CD8+ ed è associato ad un aumento dei livelli sierici di proteina C reattiva.

Alcune ricerche hanno osservato alterazioni del microbiota intestinale e della permeabilità intestinale in pazienti con insufficienza cardiaca. Recenti studi hanno dimostrato la presenza di batteri patogeni come *Candida*, *Camphilobacter*, *Shigella* e *Yersinia* nelle feci di pazienti con insufficienza cardiaca, dato che correlava, inoltre, con la gravità della patologia. In pazienti con

scompenso cardiaco, è stato riscontrato un aumento dei geni microbici intestinali coinvolti nella sintesi di lipopolisaccaride (LPS) e TMAO. Inoltre, si è osservata una riduzione del *Faecalibacterium prausnitzii*, un produttore di butirrato avente proprietà anti-infiammatorie (7). Recentemente, Kummen *et al.* ha effettuato l'analisi del microbiota di pazienti con insufficienza cardiaca identificando alterazioni in 15 taxa e una riduzione del *Lachnospiraceae* (produttore di butirrato) inversamente proporzionale ai livelli di CD25 solubile, un marker dei macrofagi attivati, sottolineando lo stretto legame tra microbiota e modulazione dell'infiammazione (8) (Figura 1).

Attualmente, il microbiota intestinale è oggetto di numerosi studi come “*Metagenomics of the human intestinal tract*” (Meta-HIT) e “*International Human Microbiome Consortium project*” (HMC) finalizzati al suo sequenziamento e caratterizzazione. Inoltre, è stato dimostrato che il microbiota è associato a patologie come obesità, diabete di tipo II, aterosclerosi e malattie cardiovascolari. In particolare, alterazioni nella funzione della barriera intestinale e la produzione di alcuni metaboliti come trimetilammina (TMA) e TMAO, SCFA e acidi biliari possono modificare numerose *pathway* metaboliche promuovendo la suscettibilità e la progressione di patologie cardiovascolari.

La barriera intestinale

Un microbiota intestinale “sano” contribuisce al mantenimento della funzione di barriera, incluse le giunzioni serrate (*tight junction*) e l'immunità mucosale. Attualmente, la “*leaky gut hypothesis of heart failure*” afferma che l'edema della parete intestinale e la compromissione della funzione di barriera durante l'insufficienza cardiaca porti alla traslocazione di microbi nella cir-

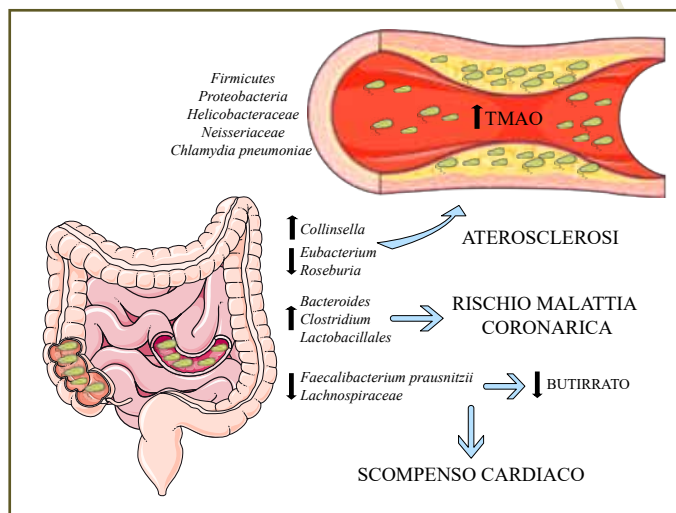


Figura 1 - Microbiota intestinale ed eventi cardiovascolari. Nei pazienti con aterosclerosi, a livello intestinale è stato osservato un aumento del genere *Collinsella* e una riduzione di *Eubacterium* e *Roseburia*. L'aumento nell'intestino di *Bacteroides*, *Clostridium* e *Lactobacillales* è stato associato ad un aumentato rischio di sviluppare malattie coronariche. Una riduzione del *Faecalibacterium prausnitzii* e del *Lachnospiraceae*, produttori di butirrato aventi proprietà anti-infiammatorie, e una conseguente riduzione dei livelli di butirrato è stata dimostrata in pazienti con scompenso cardiaco. Inoltre, nella placca aterosclerotica sono state osservate specie batteriche quali *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Helicobacteraceae*, *Neisseriaceae* e *Chlamydia pneumoniae* e un aumento di ossido di trimetilammina (TMAO) che, riducendo il trasporto inverso del colesterolo e favorendo la formazione delle foam cell, promuove lo sviluppo della placca aterosclerotica.

colazione dell'ospite, provocando uno stato infiammatorio sistemico (9). Le alterazioni nella barriera intestinale possono originare da numerosi fattori come un'ipoperfusione dell'intestino che consente la traslocazione dei componenti del microbiota nel flusso ematico. Durante lo scompenso cardiaco, la diminuzione della gittata cardiaca con conseguente vasocostrizione determina la congestione di vari organi, inclusa la parete intestinale. La ridotta perfusione colpisce la struttura dei villi intestinali provocando ischemia. Inoltre, nei pazienti con insufficienza cardiaca, si osserva un ispessimento della parete intestinale diretta-

mente correlato all'aumento dei livelli circolanti di proteina C-reattiva, leucociti e dei marker di permeabilità intestinale. Quindi, alterazioni strutturali e funzionali a livello intestinale contribuiscono direttamente al peggioramento della salute degli enterociti e, di conseguenza, all'integrità della barriera intestinale.

Alterazioni della barriera intestinale possono promuovere l'ingresso nel flusso sanguigno di LPS, un'endotossina presente sulla membrana esterna dei batteri Gram negativi. Questa molecola induce l'espressione di una vasta gamma di prodotti infiammatori mediante l'attivazione del *toll-like receptor* (TLR)-4. Recenti studi hanno dimostrato che i livelli di LPS sono più alti in campioni di sangue prelevati dalla vena epatica rispetto alla circolazione sistemica, fornendo una prova diretta che LPS può essere traslocato dall'intestino. Inoltre, durante l'insufficienza cardiaca, l'endotossina stimola l'aumento sistemico di citochine infiammatorie come TNF, IL-1 e IL-6, che contribuiscono ad aumentare la permeabilità intestinale promuovendo un circolo vizioso caratterizzato dall'aumento della traslocazione di endotossine e dall'accumulo di citochine infiammatorie.

I metaboliti prodotti dal microbiota intestinale

Attualmente, numerosi studi sottolineano l'importanza di alcune molecole prodotte dal microbiota intestinale come SCFA, acidi biliari e TMA/TMAO per la suscettibilità e la progressione di patologie cardiovascolari.

A livello del colon, il microbiota favorisce processi di fermentazione di macronutrienti come fibre alimentari, amidi, zuccheri o proteine che sfuggono alla digestione determinando la produzione di SCFA (acetato, propionato e butirrato),

importanti nel mantenimento dell'equilibrio acido-base del colon. In studi preclinici, è stato identificato un effetto protettivo dei batteri produttori di acetato nel trattamento dell'ipertensione, ipertrofia cardiaca e fibrosi (10). Inoltre, in modelli murini di ipertensione, la somministrazione di acetato riduceva i livelli di pressione sanguigna e la fibrosi cardiaca. In modelli murini ApoE-KO, gli alti livelli di butirrato dovuti all'inoculo del batterio *Roseburia intestinalis* riducevano la formazione della placca aterosclerotica e miglioravano l'integrità della barriera intestinale (11). Karlsson et al. ha osservato una ridotta abbondanza di *Roseburia intestinalis* in pazienti affetti da aterosclerosi carotidea sintomatica. Inoltre, nel metagenoma di questi stessi pazienti, è stata riscontrata una correlazione negativa tra geni codificanti per l'enzima responsabile della sintesi di butirrato e i livelli di proteina C reattiva (1).

Recenti studi hanno dimostrato un importante ruolo del TMAO nell'aterosclerosi. La TMA è prodotta dal microbiota intestinale in seguito all'assunzione di pasti contenenti colina, fosfatidilcolina e carnitina, quindi, di alimenti con alti livelli di grassi saturi o insaturi. Poiché gli esseri umani non possiedono la TMA liasi, tutta la TMA viene prodotta dal microbiota intestinale. Dopo l'assorbimento, la TMA viene trasportata al fegato dove si trova l'enzima epatico flavin-monoossigenasi-3 (FMO3) che ossida TMA a TMAO (12). Numerosi studi hanno dimostrato una correlazione tra elevati livelli sierici di TMAO e rischio di aterosclerosi ed eventi cardiovascolari a causa di un aumento di aggregazione piastrinica mediato dal TMAO. Inoltre, in modelli murini, il TMAO ha mostrato effetti sul metabolismo lipidico riducendo il trasporto inverso del colesterolo e promuovendo la for-

mazione delle *foam cell* e lo sviluppo della placca aterosclerotica. Cambiamenti nello stile di vita sono in grado di ridurre i livelli plasmatici di TMAO, mentre il trapianto di feci di donatori vegani non ha ottenuto gli stessi effetti.

Microbiota intestinale ed acidi biliari

Gli acidi biliari svolgono la funzione di emulsionare i grassi e le vitamine liposolubili permettendone l'assorbimento a livello intestinale. Gli acidi biliari primari, acido colico e chenodeossicolico, sono sintetizzati a partire da colesterolo nel fegato. Il 95% degli acidi biliari prodotti viene riassorbito. Nel colon, il microbiota metabolizza gli acidi biliari non riciclati per produrre acidi biliari secondari, come il deossicolato, il litocolato e l'ursodeossicolato che vengono escreti attraverso le feci. Esiste una stretta relazione tra metabolismo degli acidi biliari e microbiota intestinale. Numerosi studi hanno osservato che la concentrazione e la composizione degli acidi biliari svolge un ruolo fondamentale nel modulare la composizione del microbiota intestinale.

Numerose evidenze dimostrano alterazioni nella composizione e nella concentrazione degli acidi biliari in soggetti con insufficienza cardiaca (13). Ad esempio, in uno studio di coorte su pazienti con insufficienza cardiaca, è stato osservato un alterato rapporto tra acidi biliari primari e secondari a causa della riduzione degli acidi biliari primari. Inoltre, è stata riscontrata una variazione del tipo di acidi biliari secondari prodotti legata a cambiamenti nel microbiota di questi pazienti.

L'omeostasi degli acidi biliari è finemente regolata dal recettore nucleare Farnesoid X Receptor (FXR). I recettori nucleari costituiscono una super-famiglia di fat-

tori di trascrizione presenti nel genoma umano in grado di indurre l'espressione dei geni target una volta attivati dai loro "ligandi" endogeni. FXR è definito il sensore degli acidi biliari. La sintesi degli acidi biliari avviene nel fegato a partire dal colesterolo e la concentrazione degli stessi acidi biliari è in grado di regolare la loro sintesi attraverso un meccanismo di feedback negativo di cui FXR è l'attore principale. A livello epatico FXR riduce la conversione del colesterolo in acidi biliari diminuendo l'espressione dell'enzima chiave di questo processo: il citocromo P450 A1 (CYP7A1). A livello intestinale, FXR stimola il riassorbimento ed il riciclo degli acidi biliari. In particolar modo, gli acidi biliari legandosi ed attivando FXR inducono l'espressione del *fibroblast growth factor* 15/19 (rispettivamente nel topo e nell'uomo), un ormone che secreto nella vena porta è in grado di raggiungere il fegato, determinando una riduzione dell'espressione di CYP7A1 e riducendo il pool totale degli acidi biliari (*Figura 2*).

Alterazioni nel metabolismo degli acidi biliari sono state associate all'insorgenza di patologie dell'asse entero-epatico. Recenti studi hanno dimostrato un'associazione tra i livelli di FGF19, acidi biliari ed infiammazione intestinale. Pazienti affetti da malassorbimento di acidi biliari e diarrea mostrano spesso un aumento dei livelli di C4, marker della sintesi epatica di acidi biliari, e ridotti livelli di FGF19. Inoltre, in modelli murini di infiammazione intestinale, è stato dimostrato che l'attivazione farmacologica di FXR riduce l'infiammazione intestinale e preserva l'integrità di barriera modulando la risposta immunitaria. Un recente studio condotto su modelli murini di colite, ha dimostrato che la somministrazione di un analogo di FGF19, M52, modificando la composizione del pool di acidi biliari, era in grado di ridurre l'infiammazione intestina-

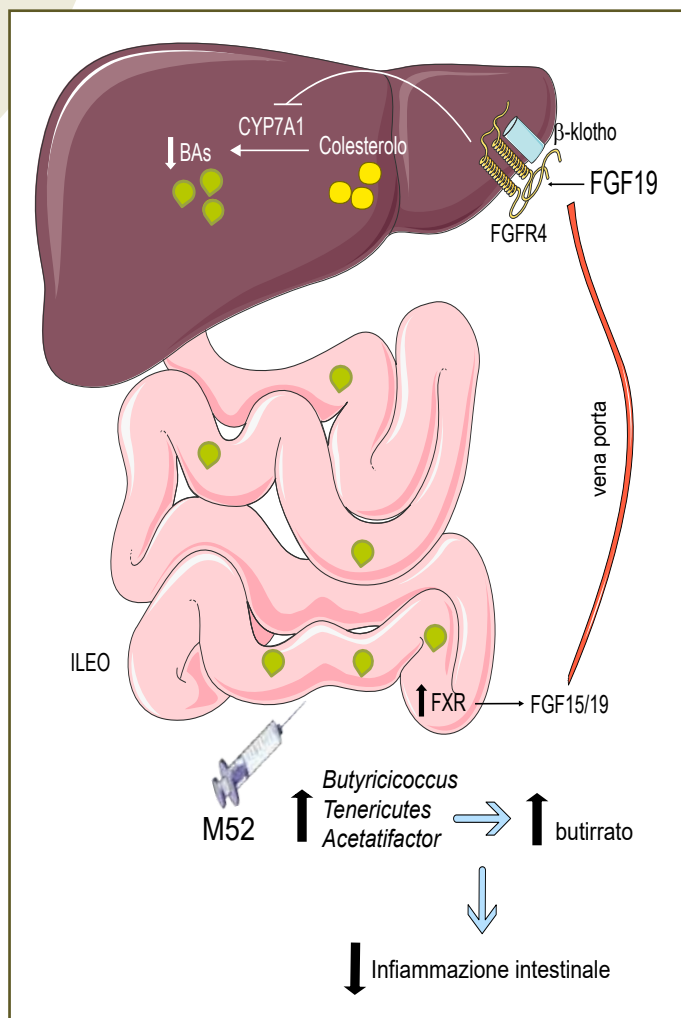


Figura 2 - Microbiota intestinale ed omeostasi degli acidi biliari. L'omeostasi degli acidi biliari (BAs) è regolata dal recettore nucleare Farnesoid X Receptor (FXR). La sintesi degli acidi biliari avviene nel fegato a partire dal colesterolo e l'enzima chiave di questo processo è il citocromo P450 A1 (CYP7A1). A livello intestinale, FXR stimola il riassorbimento ed il riciclo degli acidi biliari. In particolar modo, gli acidi biliari legandosi ed attivando FXR inducono l'espressione del fibroblast growth factor (FGF) 15/19 (rispettivamente nel topo e nell'uomo), un ormone che secreto nella vena porta è in grado di raggiungere il fegato, determinando una riduzione dell'espressione di CYP7A1 e riducendo il pool totale degli acidi biliari. Un recente studio condotto su modelli murini di colite, ha dimostrato che la somministrazione di un analogo di FGF19, M52, modificando la composizione del pool di acidi biliari, riduceva l'infiammazione intestinale alterando la composizione del microbiota intestinale. In particolar modo, è stato osservato un aumento di *butyricoccus*, *tenericutes* e *acetatifactor*, produttori di butirrato, in grado di proteggere dall'infiammazione intestinale.

le e di apportare delle modifiche nella composizione del microbiota intestinale. In particolar modo, è stato osservato un aumento di *butyricoccus*, *tenericutes* e *acetatifactor*, produttori di butirrato appartenenti al genere dei Firmicutes, in grado di proteggere dall'infiammazione intestinale (14) (Figura 2). Molto interessante è notare che gli effetti benefici di M52 sull'infiammazione intestinale e sulla composizione del microbiota si perdono nei modelli murini mancanti di FXR, sottolineando il ruolo chiave di questo recettore nucleare e confermando lo stretto legame tra omeostasi degli acidi biliari, infiammazione intestinale e composizione del microbiota.

Prospettive future

La consapevolezza che il microbiota intestinale possa contribuire alla salute dell'organismo apre la strada a nuovi studi basati sull'interazione tra microbiota/ospite e nuovi possibili approcci terapeutici. Esiste una complessa associazione tra il microbiota intestinale e il sistema cardiovascolare in grado di influenzare e persino promuovere malattie cardiovascolari. Ulteriori studi sono necessari per comprendere come il microbiota intestinale contribuisca allo scompenso cardiaco e alle patologie cardiovascolari definendo il ruolo dei mediatori chimici e le interazioni microbo-ospite all'interno del complesso ecosistema del microbiota. Inoltre, sebbene il sequenziamento del genoma microbico stia diventando sempre più una comune pratica nell'ambito della ricerca, l'applicabilità di questa metodologia nella pratica clinica non è ancora ben chiara. La misurazione di metaboliti derivati dal microbiota così come cambiamenti nello stile di vita, l'uso di pre e/o probiotici potrebbero rappresentare degli utili interventi mirati ad una terapia "ad personam".

Bibliografia

1. Trøseid M, Andersen GØ, Broch K, et al. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine*. 2020; 52: 102649.
2. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14: 79-87.
3. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16: 137-154.
4. Koren O, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 108: 4592-4598.
5. de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ*. 2010; 340: c2451.
6. Hayashi C, Viereck J, Hua N, et al. Porphyromonas gingivalis accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011; 215: 52-59.
7. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One*. 2017; 12: e0174099.
8. Kummen M, Mayerhofer CCK, Vestad B, et al. Gut Microbiota Signature in Heart Failure Defined From Profiling of 2 Independent Cohorts. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 1184-1186.
9. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1561-1569.
10. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*. 2017; 135: 964-977.
11. Kasahara K, Krautkramer KA, Org E, et al. Interactions between Roseburia intestinalis and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nat Microbiol*. 2018; 3: 1461-1471.
12. Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab*. 2013; 17: 49-60.
13. Gerdes V, Gueimonde M, Pajunen L, et al. How strong is the evidence that gut microbiota composition can be influenced by lifestyle interventions in a cardio-protective way? *Atherosclerosis*. 2020; 311: 124-142.
14. Gadaleta RM, Garcia-Irigoyen O, Cariello M, et al. Fibroblast Growth Factor 19 modulates intestinal microbiota and inflammation in presence of Farnesoid X Receptor. *EBioMedicine*. 2020; 54: 102719.

QUADRI CLINICI

CARDIOPATIA ISCHEMICA

FILIPPO CREA, GAETANO ANTONIO LANZA

La cardiopatia ischemica comprende quadri clinici caratterizzati dallo sviluppo di ischemia miocardica, che causa una sofferenza delle cellule miocardiche come conseguenza di un apporto di ossigeno insufficiente per lo svolgimento delle loro attività.

La cardiopatia ischemica è la malattia cardiaca più frequente in Italia, con una prevalenza intorno al 4%, ed è una delle principali cause di morte (circa il 15-20%).

Essa comprende sindromi caratterizzate da condizioni cliniche stabili (sindromi coronariche croniche, SCC) o che insorgono acutamente (sindromi coronariche acute, SCA).

Sindromi coronariche croniche

Malattia coronarica cronica ostruttiva

La forma più tipica di SCC è la malattia coronarica cronica ostruttiva (MCCO), la quale si caratterizza per la presenza di stenosi coronariche aterosclerotiche in uno o più vasi epicardici, in grado di ridurre la capacità di massimo incremento del flusso coronarico (*riserva coronarica*), che è normalmente 4-5 volte il valore basale. L'ischemia miocardica in questi pazienti si verifica, quindi, in condizioni di aumento del consumo miocardico di ossigeno (MVO_2).

Il quadro più tipico di MCCO è l'angina stabile, ma rientrano in questa categoria anche pazienti asintomatici con riscontro casuale di stenosi coronariche in seguito a stress test diagnostici positivi, eseguiti per semplice controllo, o pazienti diventati asintomatici dopo precedente SCA o interventi di rivascolarizzazione coronarica.

L'*angina stabile* è caratterizzata da episodi di angina da sforzo che presentano caratteristiche costanti da almeno due mesi. L'entità dello sforzo che causa l'angina (*soglia anginosa*) può essere costante, indicando la presenza di stenosi coronariche fisse, o più spesso variabile, cosa che può essere dovuta a variazioni dell'entità della stenosi per effetto di fenomeni vasomotori (*stenosi dinamiche*) o a variazioni

Tabella I - Classificazione dell'angina della Canadian Cardiovascular Society (CCS).

I.	Attività fisiche abituali, come camminare o salire le scale, non causano angina. L'angina compare solo per sforzi intensi, rapidi o prolungati
II.	Lieve limitazione di attività abituali: l'angina compare nel camminare o salire le scale rapidamente o dopo i pasti o in presenza di freddo o vento o in condizioni di stress emotivo o solo nelle prime ore dopo il risveglio. Ad un passo normale e in normali condizioni, il paziente può camminare in piano per più di due isolati o salire più di un piano di scale.
III.	Marcata limitazione delle attività fisiche ordinarie, come camminare piano per uno o due isolati e salire più di un piano di scale in condizioni normali.
IV.	Impossibilità ad effettuare qualsiasi attività fisica senza comparsa di angina. L'angina può anche verificarsi a riposo.

del tono dei vasi di resistenza e di eventuali rami collaterali.

La gravità dell'angina è di solito indicata seguendo la classificazione della Canadian Cardiovascular Society (*Tabella 1*).

Diagnosi

Il test più usato per la diagnosi di MCCO è l'*elettrocardiogramma (ECG) da sforzo* che induce un sottoslivellamento del tratto ST (>1 mm), tipico dell'ischemia subendocardica (*Figura 1*). L'accuratezza diagnostica dell'ECG da sforzo è comunque limitata e dipende dalla probabilità pre-test di malattia (i test falso-positivi sono più frequenti quando la probabilità pre-test di MCCO è bassa).

L'ischemia miocardica può essere meglio documentata con stress test di immagine, da sforzo o farmacologico. Gli stress test farmacologici utilizzano la somministrazione di sostanze in grado di indurre ischemia miocardica, come la dobutamina, una catecolamina, che aumenta l'MVO₂, o come i vasodilatatori arterioliari adenosina, dipiridamolo e regadenoson, che agiscono causando fenomeni di *furto coronarico*.

Questo fenomeno si verifica in quanto nei territori perfusi da arterie coronarie con stenosi critiche le arteriole presentano di base una significativa vasodilatazione, finalizzata a garantire un sufficiente flusso ematico a riposo; la somministrazione di vasodilatatori arterioliari determina una vasodilatazione massimale (riduzione delle resistenze) nei territori non ischemici, favorendo il flusso verso queste aree, che viene così sottratto ai territori di vasi stenotici, causando ischemia miocardica.

La *scintigrafia miocardica da stress* utilizza radioisotopi (in genere ^{99m}Tc sestamibi) per rilevare transitori difetti di perfusione miocardici riferibili a ischemia, mentre l'*ecocardiogramma da stress* si basa sull'induzione di alterazioni cinetiche transitorie nelle regioni del ventricolo sinistro (VSn) che sviluppano ischemia.

Rispetto all'ECG da sforzo gli stress test d'immagine sembrano avere una maggiore accuratezza diagnostica. Tuttavia, essi sono più indaginosi, costosi e meno facilmente disponibili; inoltre, i loro reali vantaggi non sono stati stabiliti in modo chiaro. La scintigrafia presenta an-

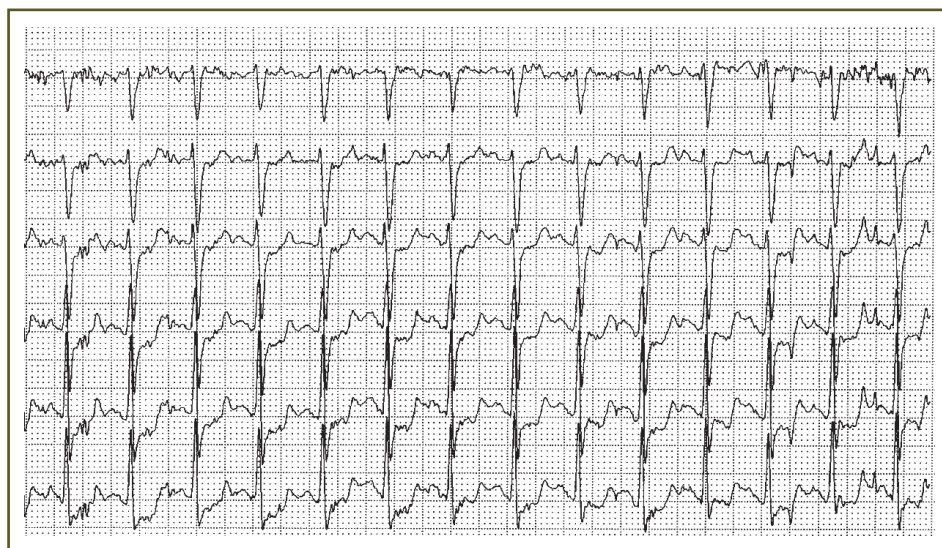


Figura 1 - Sottoslivellamento del tratto ST nelle derivazioni V4-V6 diagnostico di ischemia miocardica durante ECG da sforzo.

che il problema dell'uso di sostanze radioattive e l'ecocardiogramma quello di una finestra ecografica non sempre ottimale. Questi test trovano più concorde indicazione come test di primo livello in pazienti in cui l'ECG da sforzo non sarebbe interpretabile (anomalie ST a riposo, turbe di conduzione, pacemaker, ecc.), mentre, più frequentemente, hanno indicazione in pazienti in cui l'ECG da sforzo lascia dubbi sulla diagnosi.

Stress test farmacologici possono essere eseguiti anche con metodiche più sofisticate, come la *risonanza magnetica* (RM) e la *tomografia ad emissione di positroni* (PET), che consentono anche una quantificazione del flusso miocardico, ma esse sono limitate dall'elevato costo e dalla limitata disponibilità.

La *coronarografia con tomografia computerizzata* (CTC) consente di ottenere un'angiografia coronarica in modo non invasivo, iniettando il mezzo di contrasto in una vena periferica. La CTC ha un'elevata accuratezza diagnostica di MCCO; tuttavia, in diversi casi la presenza di stenosi intermedie porta a conclusioni ambigue. Alcune linee-guida hanno suggerito la CTC come test di primo livello per la diagnosi di MCCO, ma gli studi non hanno mostrato sostanziali vantaggi rispetto a stress test d'immagine ed ECG da sforzo. La CTC ha, inoltre, diversi limiti, come il costo elevato, la disponibilità limitata, l'uso di radiazioni e l'impossibilità di identificare cause funzionali dell'ischemia. L'indicazione principale alla CTC è senz'altro nei pazienti con bassa probabilità di MCCO; la sua negatività consente, infatti, di escludere, di fatto, la presenza della malattia.

L'*angiografia coronarica invasiva* rappresenta l'esame definitivo per la diagnosi di MCCO. Durante l'esame, nei casi dubbi, la significatività di una stenosi può essere

stabilita mediante misurazione della *fractional flow reserve* (FFR), calcolata come rapporto tra la pressione distale e quella prossimale alla stenosi durante massima vasodilatazione con adenosina. Una FFR <0,80 indica una stenosi significativa, meritevole di trattamento percutaneo.

Durante lo studio invasivo, infine, le caratteristiche anatomiche delle placche aterosclerotiche e loro eventuali complicanze possono essere dettagliatamente studiate mediante metodiche avanzate, quali l'*ecografia intracoronarica* e la *tomografia a coerenza ottica*.

Prognosi

La mortalità e il rischio di infarto miocardico acuto (IMA) in pazienti con MCCO è basso, attestandosi a meno del 2% per anno. Alcuni sottogruppi, tuttavia, hanno un rischio elevato (anche 5%). Essi comprendono pazienti con classe dell'angina III-IV, una bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVSn, <40%), una ridotta capacità fisica (<5 METs), un'ischemia grave all'ECG da sforzo o estesa (>10% del miocardio) agli stress test d'immagine e, infine, l'estensione della MCCO all'angiografia.

Terapia

Gli obiettivi del trattamento del paziente con MCCO sono due:

- 1) ridurre il rischio di eventi coronarici gravi (morte, IMA);
- 2) controllare i sintomi.

Il rischio di eventi può essere ridotto, anzitutto, con un comportamento virtuoso (astensione dal fumo, mantenimento del peso forma, attività fisica regolare, dieta povera di grassi e ricca di pesce e vegetali) e l'uso di farmaci che si sono dimostrati in grado di migliorare la prognosi e che comprendono:

- 1) *aspirina* (75-160 mg/die) o, in caso di allergia o intolleranza ad essa, clopido-

grel (75 mg/die), un antagonista del recettore piastrinico dell'adenosin-difosfato (ADP);

- 2) *statine*, il cui beneficio è dovuto non solo all'effetto anti-colesterolemico, ma anche alla loro azione anti-infiammatoria, anti-proliferativa e pro-endoteliale;
- 3) *beta-bloccanti*, i cui benefici sono però più chiari in pazienti con IMA pregresso e/o ridotta FEVS_n;
- 4) *ACE-inibitori* (o, in alternativa, *sartani*), che migliorano la prognosi soprattutto in pazienti con disfunzione VS_n;
- 5) infine, è da considerare l'aggiunta di una bassa dose di rivaroxaban (2,5 mg x 2/die), un inibitore del fattore Xa, che ha ridotto gli eventi maggiori (morte, IMA, ictus) in questi pazienti; il beneficio, tuttavia, sembra limitato e in parte controbalanciato da un aumento del rischio emorragico.

Per quanto concerne il controllo dei sintomi, i nitrati ad azione rapida rimangono il trattamento elettivo degli episodi anginosi, mentre la prevenzione dell'angina si avvale oggi di diversi farmaci, che comprendono principalmente:

- 1) *beta-bloccanti* (BB), che rimangono i farmaci di prima scelta, prediligendo quelli cardioselettivi (atenololo, metoprololo, bisoprololo);
- 2) *calcio-antagonisti* (CA), che hanno efficacia comparabile ai BB, ma vanno evitati nei pazienti con ridotta FEVS_n;
- 3) *nitrati* a lunga durata d'azione, la cui efficacia è limitata dal rapido sviluppo di tolleranza, per cui andrebbero somministrati in modo asimmetrico, lasciando una finestra libera dal loro effetto;
- 4) *ranolazina*, che agisce inibendo la corrente tardiva in entrata del sodio dei miocardiociti, con riduzione del calcio intracellulare e facilitazione del rilasciamento diastolico e del flusso coronarico;
- 5) *ivabradina*, un farmaco che riduce

l'MVO₂ riducendo la frequenza cardiaca mediante inibizione selettiva della corrente (I_f) di auto-depolarizzazione del nodo del seno.

Rivascolarizzazione coronarica.

La rivascolarizzazione di vasi stenotici può essere ottenuta mediante intervento chirurgico di by-pass aorto-coronarico (BPAC) o interventi coronarici percutanei (ICP), in genere con impianto di *stent* medicati (SM).

Rispetto a una terapia medica ottimale (TMO), gli studi clinici hanno dimostrato come la prognosi (sopravvivenza) può essere migliorata mediante BPAC solo in specifici gruppi di pazienti; questi comprendono i pazienti con stenosi del tronco comune della coronaria sinistra (TC) e quelli con malattia trivasale che mostrino anche una ridotta FEVS_n e/o scarsa capacità di esercizio. Viceversa, non esistono al momento studi che abbiano dimostrato un beneficio prognostico degli ICP rispetto alla TMO. In pazienti con malattia isolata del TC, tuttavia, l'ICP ha mostrato in alcuni studi risultati simili al BPAC, almeno nel breve-medio termine.

In tutti gli altri gruppi di pazienti con MCCO non è prospettabile un miglioramento della prognosi con interventi di rivascolarizzazione coronarica, per cui questa è indicata solo per trattare sintomi non controllati dalla TMO e la scelta dell'intervento (BPAC o ICP) dipende principalmente dalla loro fattibilità tecnica e dai potenziali rischi legati alle procedure.

I pazienti trattati con ICP con *stent* coronarico devono assumere una doppia terapia antiaggregante (ASA+clopidogrel) per almeno 6 mesi, per ridurre il rischio di trombosi acuta dello *stent* e restenosi. Nei pazienti con fibrillazione atriale (FA), che hanno indicazione a terapia anticoagulante orale (TAO) cronica, con un nuovo antico-

agulante orale (NOAC) o un inibitore della vitamina K, si può continuare, dopo una sola settimana di doppia anti-aggregazione piastrinica, con il solo clopidogrel, in associazione alla TAO, continuando con la sola TAO dopo 6 mesi.

Angina microvascolare

L'*angina microvascolare* (AMV) è così detta perché causata da anomalie strutturali e/o funzionali del microcircolo coronarico. Essa è abitualmente diagnosticata per esclusione quando un paziente con angina, prevalentemente da sforzo, e segni di ischemia miocardica all'ECG da sforzo e/o stress test d'immagine mostra arterie coronarie normali o senza stenosi significative (<50% ed FFR >0,80) all'angiografia.

Il dolore toracico è di solito indistinguibile da quello dell'angina stabile, ma può presentare caratteri di atipicità, come una lenta risoluzione dopo sforzo o somministrazione di nitrati sublinguali.

La presenza di una ridotta capacità vasodilatatrice del microcircolo coronarico può essere dimostrata con il test all'adenosina, invasivamente (con Doppler intracoronarico o metodo della termodiluizione) o non invasivamente (con PET, RM o eco-Doppler transtoracico). Una riserva coronarica <2,0 è anormale. Un test invasivo all'acetilcolina (Ach) permette, inoltre, di valutare sia la funzione vasodilatatrice endotelio-dipendente sia la tendenza a spasmo microvascolare (indicata dallo sviluppo di sintomi/alterazioni ECG in assenza di spasmo epicardico).

La prognosi dei pazienti con AMV è buona, ma il rischio di eventi cardiovascolari è aumentato nei pazienti con placche aterosclerotiche all'angiografia. Un discreto numero di pazienti ha persistenza dei sintomi che possono non essere controllati in modo efficace con la terapia medica, che

è basata sugli stessi farmaci visti per l'angina stabile.

Angina vasospastica

Nell'angina vasospastica l'ischemia miocardica è causata dallo spasmo occlusivo/subocclusivo di un'arteria epicardica. Lo spasmo si può verificare a livello di una placca aterosclerotica (significativa o meno) o in un vaso normale, e può essere focale o diffuso e coinvolgere uno o più vasi.

Nella forma tipica (angina variante di Prinzmetal) l'angina insorge a riposo ed è associata a sopraslivellamento del tratto ST all'ECG (ischemia transmurale). L'angina è più frequente di notte o nelle prime ore del mattino, e nel 20-30% dei pazienti può essere indotta anche dallo sforzo. Il rischio maggiore è lo sviluppo di tachiaritmie o bradiaritmie gravi durante gli attacchi ischemici, con rischio di sincope o arresto cardiaco (*Figura 2*). Lo spasmo prolungato può, inoltre, causare un IMA.

La diagnosi può essere ottenuta con il casuale rilievo di sopraslivellamento ST all'ECG durante angina o il rilievo di episodi analoghi, spesso silenti, all'ECG Holter di 24-48 ore. In alcuni casi, tuttavia, è necessario ricorrere a un test provocativo di spasmo coronarico, che può essere eseguito durante coronarografia (con Ach o ergonovina) o non invasivamente (con ergonovina).

Le cause dello spasmo coronarico sono poco note, ma un'associazione è stata riportata con fumo, consumo di alcool e uso di alcune sostanze (cocaina, sumatriptan, 5-fluorouracile). L'anomalia cellulare consiste in un'iperreattività delle cellule muscolari lisce vasali a stimoli vasocostrittori di varia natura (catecolamine, acetilcolina, serotonina, ecc.), suggerendo un'alterazione post-recettoriale, quale un'aumentata attività intracellulare della Rho chinasi, enzima che sensibilizza al calcio le miofibrille.



Figura 2 - Sopraslivellamento del tratto ST nella derivazione CM3 all'ECG-Holter, diagnostico di ischemia miocardica trasmurale da spasmo coronarico, complicato da tachicardia ventricolare polimorfa.

La terapia dell'attacco anginoso è costituita dai nitrati sub-linguali, mentre la prevenzione è basata soprattutto sull'uso di CA.

Miocardipatia dilatativa ischemica

In alcuni pazienti con MCCO il quadro è dominato dai sintomi e/o segni di insufficienza cardiaca e l'ecocardiogramma mostra dilatazione e disfunzione significativa del VSn (FEVSn <40%). Questa condizione può essere il risultato di infarti, ma in diversi casi non c'è evidenza di pregressi episodi infartuali.

La mortalità di questi pazienti è abbastanza elevata, ma può essere ridotta con l'uso di BB, ACE-inibitori (o sartani) o entresto® (sacubitril/valsartan), antialdosteronici e inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (empaglifozin, dapaglifozin, ecc...). Gli stessi farmaci riducono sintomi e recidive di scompenso, insieme ai diuretici. Un altro farmaco che si è rivelato utile a questo scopo, in pazienti con frequenza cardiaca >70 bpm, è l'ivabradina. In specifici gruppi, inoltre, la prognosi è migliorata

dall'impianto di un defibrillatore automatico e/o pacemaker biventricolare.

Come visto, il BPAC migliora la prognosi a lungo termine in pazienti trivasali e malattia del TC, e ciò sembra indipendente dalla documentazione di miocardio vitale nei territori acinetici.

Sindromi coronariche acute

Le SCA comprendono due principali quadri clinici: SCA senza (SCA-no-sopra ST) e SCA con (SCA-sopra ST); sopraslivellamento del tratto ST. Inoltre, di recente, si è posta più attenzione a pazienti con quadro di SCA che non mostrano malattia coronarica ostruttiva (MCO) all'angiografia.

SCA senza sopraslivellamento del tratto ST

Le SCA-no-sopra ST comprendono l'angina instabile e l'IMA senza sopraslivellamento ST. In entrambi i casi il paziente può presentare un unico episodio di dolore to-

racico a riposo o episodi ricorrenti di angina a riposo o da sforzi lievi. In caso di angina instabile il dolore dura pochi minuti, mentre una durata di oltre 20-30 min indica un'ischemia sufficientemente prolungata da causare necrosi, e quindi IMA.

L'ECG all'ingresso può mostrare sottoslivellamento del tratto ST (tipico dell'ischemia subendocardica) e/o anomalie dell'onda T o essere nella norma.

La conferma diagnostica di IMA (in questo caso subendocardico) è ottenuta dal rilievo di un aumento tipico (v. dopo) di troponine e CK-MB.

In questi pazienti l'ischemia miocardica acuta può essere favorita o innescata da fattori extra-cardiaci (per esempio, anemia, ipertiroidismo), che vanno, quindi, corretti.

Patogenesi e anatomia patologica

Il meccanismo responsabile delle SCA-no-sopra ST è rappresentato da una trombosi coronarica non occlusiva più o meno persistente, che si verifica a livello di una placca più o meno critica, andata incontro a complicanze (rottura, ulcerazione, erosione).

I meccanismi che rendono una placca instabile non sono ancora ben noti, ma includono molteplici fattori (disfunzione endoteliale, infiammazione, stress meccanico, ecc...).

Prognosi e stratificazione del rischio

I pazienti con SCA-no-sopra ST hanno un'incidenza di eventi clinici gravi (morte, [re]-IMA) a 30 giorni del 2-10%. I pazienti ad alto rischio (angina ricorrente, scompenso, aritmie ventricolari, significativo aumento di troponine) necessitano di un trattamento invasivo in breve tempo. Nei pazienti non trattati invasivamente in fase acuta è opportuna una stratificazione del rischio pre-dimissione, utilizzando i criteri visti per le SCC.

Terapia

La terapia medica è mirata anzitutto a combattere lo stato pro-trombotico e prevede sia l'uso di due *antiaggreganti piastrinici* (aspirina + un inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ [clopidogrel, ticagrelor o prasugrel]) sia, per alcuni giorni, di un *anticoagulante* (un'eparina a basso peso molecolare o, in casi specifici, l'inibitore del fattore Xa fondaparinux o l'inibitore della trombina bivalirudina).

I pazienti dovrebbero poi ricevere un *BB* e una *statina* ad alta dose, avendo come target un livello di colesterolo-LDL <70 mg/dL. I *nitrati* EV possono essere utili per controllare episodi anginosi ricorrenti o uno stato di scompenso.

Un approccio invasivo (coronarografia ed eventuale *rivascolarizzazione coronarica*) è vantaggioso nei pazienti a rischio elevato (v. sopra), mentre non ha dimostrato benefici in quelli a basso rischio (buona FEVSn e capacità di esercizio, assenza di significativa ischemia residua).

Nei pazienti con indicazione alla rivascolarizzazione la scelta del tipo di intervento (BPAC o IPC) va presa sulla base di quanto descritto per l'angina stabile.

Alla dimissione il paziente deve ricevere una doppia terapia anti-aggregante (ASA più una tienopiridina) per 12 mesi, a meno di un rischio emorragico significativo. Anche in questo caso, in pazienti con FA in terapia con TAO, dopo una settimana di doppia anti-aggregazione piastrinica con ASA + clopidogrel (un mese in pazienti a più alto rischio ischemico), si può continuare con il solo clopidogrel, lasciando poi la sola TAO dopo 12 mesi.

Sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST

Questa sindrome si identifica con l'IMA con sopraslivellamento ST, causato dalla

trombosi occlusiva persistente di un vaso coronarico. I meccanismi fisiopatologici sono analoghi a quelli visti per le SCA-no-sopra ST; in alcuni casi, tuttavia, la sindrome è causata da uno spasmo coronarico persistente.

Diagnosi

La diagnosi è basata sul rilievo all'ECG del sopraslivellamento ST persistente, la cui sede rispecchia il territorio miocardico interessato, in un paziente con tipico dolore toracico. L'ECG mostra, nelle ore e giorni successivi, tipiche variazioni legate al passaggio da una fase ischemica allo sviluppo dei segni di necrosi transmurale (onde Q/QS).

La diagnosi è confermata dal tipico incremento ed andamento temporale dei marker di necrosi miocardica, troponine (T o I) e CK-MB, che iniziano ad aumentare dopo 4 ore dall'esordio dei sintomi e raggiungono il picco a ~24 ore, per poi decrescere progressivamente. L'estensione della necrosi può essere valutata con metodiche di immagine, in primo luogo l'ecocardiogramma, che consente di identificare anche eventuali complicanze meccaniche dell'infarto (difetto interventricolare, rottura di un muscolo papillare, rottura della parete libera del ventricolo sinistro, ecc.).

Terapia

Il paziente con SCA-sopra-ST deve essere ricoverato prima possibile e ciò per 2 motivi:

- 1) l'elevato rischio nelle prime 24 ore di arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare, che può essere risolto efficacemente con defibrillazione cardiaca;
- 2) l'importanza di ripristinare prima possibile il flusso coronarico in modo da limitare l'estensione dell'infarto.

Il metodo ottimale di ricanalizzazione del vaso coronarico occluso è l'*angioplasti-*

ca primaria (con impianto di SM). La sua esecuzione richiede, tuttavia, la disponibilità di una sala di emodinamica attiva, per cui in alcuni casi essa può richiedere tempi lunghi di attuazione che ne possono inficiare o ridurre il beneficio. Ove si preveda un ritardo superiore a 1.5-2 ore dall'arrivo del paziente, si dovrebbe quindi tentare la riperfusione con terapia fibrinolitica, soprattutto se il paziente è giunto precocemente (<2 ore) in ospedale. L'efficacia della *terapia fibrinolitica* (streptokinasi, alteplase, ecc...) è infatti tempo-dipendente, essendo massima, e con un effetto di riduzione della mortalità del 50%, se attuata entro la prima ora dall'esordio dei sintomi. La più temuta complicanza della fibrinolisi è l'emorragia cerebrale, che si verifica nello 0,5-1% dei casi.

La ricanalizzazione coronarica, comunque ottenuta, non sempre è seguita da una riperfusione miocardica efficace a causa della presenza nel territorio ischemico di gravi alterazioni del microcircolo (*ostruzione microvascolare*, OMV). Segni di OMV sono una mancata risoluzione del dolore e/o del sopraslivellamento ST e una progressione lenta del mezzo di contrasto nel vaso riaperto (flusso TIMI 0-2). Sono state proposte diverse forme di trattamento dell'OMV (come l'aspirazione del trombo durante angioplastica), ma al momento nessuna si è rivelata efficace.

Per il resto, il trattamento dei pazienti con STEMI è analogo a quello visto per le SCA-no-sopra-ST, includendo una doppia *terapia anti-aggregante*, un *anticoagulante* (per alcuni giorni), un *beta-bloccante*, una *statina* ad alte dosi e, in pazienti con ridotta FEVSn, un *ACE-inibitore* (o *sartano*) e un *antagonista dell'aldosterone*.

SCA in assenza di MCO

Circa il 10-15% dei pazienti che si presentano con una sintomatologia indicativa

Tabella 2 - Principali patologie cardiovascolari che possono presentarsi con un quadro clinico di sindrome coronarica acuta/infarto miocardico in assenza malattia coronarica ostruttiva

Spasmo coronarico epicardico
Spasmo coronarico microvascolare
Microembolia coronarica
Trombosi coronarica transitoria
Dissezione coronarica
Sindrome di takotsubo
Miocardite
Embolia polmonare
Pericardite

di una SCA (soprattutto no-ST-sopra), spesso con tipiche variazioni di troponina non mostrano MCO alla coronarografia (*myocardial infarction with no obstructive-coronary arteries, o MINOCA*). Le cause di questo quadro sono eterogenee e sono riassunte nella *Tabella 2*. In molti casi la diagnosi specifica sfugge e il test invasivo con Ach è indicato per identificare i pazienti con spasmo epicardico o microvascolare (v. sopra). Alcuni studi hanno riportato

una significativa frequenza di eventi in questa popolazione, ma la prognosi dovrebbe essere verificata in relazione al meccanismo responsabile della sindrome. Analogamente, il trattamento dovrebbe essere guidato dal meccanismo alla base del quadro clinico.

Bibliografia

1. Knuuti J, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41: 407-477.
2. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: Clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010; 121: 2317-2325.
3. Lanza GA, et al. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011; 124: 1774-1782.
4. Collett JP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020; e-pub.
5. Ibanez B, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 119-177.
6. Lanza GA, et al. Clinical spectrum and outcome of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and no obstructive coronary atherosclerosis. *Circ J* 2016; 80: 1600-1606.

QUADRI CLINICI

ATEROSCLEROSI CAROTIDEA E CEREBRALE

FRANCESCO CIPOLLONE, DAMIANO D'ARDES**Introduzione**

Tra i quadri clinici con cui l'aterosclerosi si manifesta, quelli che si estrinsecano a partire dall'aterosclerosi carotidea e cerebrale rivestono un'indubbia importanza dal punto di vista clinico e possono avere importanti ricadute sociali. Di sicuro l'invecchiamento generale della popolazione e uno stile di vita sedentario hanno influito non poco sull'aumento dell'incidenza di patologie cardiocerebrovascolari nei Paesi occidentali, legate in particolare modo al dilagare epidemico dell'ipertensione arteriosa, della sindrome metabolica, del diabete mellito, dell'obesità e di scorrette abitudini quotidiane (fumo di sigaretta, abuso di alcol, etc). Inoltre una sempre più accurata diagnostica strumentale permette oggi di studiare in maniera molto approfondita il circolo vascolare intra ed extra-cranico e di individuare con maggiore frequenza rispetto al passato lesioni aterosclerotiche anche prima che si siano manifestate clinicamente.

Epidemiologia e fattori di rischio

La mortalità per malattie cardiocerebrovascolari, che riconoscono nell'aterosclerosi il loro *primum movens*, rappresenta in Italia, secondo i dati del Ministero della Salute, la principale causa di morte,

responsabile di circa il 35% di tutti i decessi (32,5% negli uomini e 38,8% nelle donne). Più nel dettaglio i dati Istat 2017 ci mostrano come le sole patologie cerebrovascolari siano responsabili del 9,2% dei decessi (rispettivamente il 7,6% per il sesso maschile e il 10,7% per il sesso femminile). Anche a livello globale, le patologie cerebrovascolari costituiscono la seconda causa di morte e la terza causa di disabilità, mentre nella popolazione anziana rappresentano addirittura la prima causa di disabilità. Infatti nel 35% dei pazienti che vanno incontro a tali patologie permane una disabilità di grado severo, con tutte le derivanti conseguenze dal punto di vista sanitario e sociale.

Tra i principali fattori di rischio di aterosclerosi carotidea e cerebrale distinguiamo quelli non modificabili come età,

Tabella I - Principali fattori di rischio modificabili per le lesioni aterosclerotiche carotidee e cerebrali.

Principali fattori di rischio modificabili per l'aterosclerosi carotidea e cerebrale
Iipertensione arteriosa
Diabete mellito
Fumo di sigaretta
Dislipidemia; ↑ Lp(a)
Obesità
Vita sedentaria

sessu, etnia e familiarità, e quelli modificabili con la prevenzione, le modifiche dello stile di vita e l'intervento farmacologico (elencati nella *tabella 1*), tra cui è importante annoverare in particolar modo la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa ed il diabete mellito.

Inquadramento clinico-diagnostico dell'aterosclerosi carotidea e cerebrale

Nell'elenco delle patologie cerebrovascolari troviamo l'ictus cerebrale (in inglese stroke) che è tradizionalmente definito come un insieme di sintomi e segni neurologici focali che hanno un esordio rapido, una durata superiore alle 24 ore e sono attribuibili a cause vascolari (1). Questa definizione include da un lato l'ictus ischemico o infarto cerebrale e dall'altro l'ictus emorragico, ovvero l'emorragia intracerebrale e l'emorragia subaracnoidea.

Lo stroke può manifestarsi mediante un deficit neurologico focale, come la debolezza di un arto (superiore e/o inferiore, solitamente controlaterali al focus della lesione ischemica cerebrale), il deficit di un nervo cranico, l'amaurosi (ovvero la perdita monoculare della vista), i disturbi dell'eloquio, la cefalea, le vertigini e può accompagnarsi a disturbi della coscienza fino al coma.

L'ictus ischemico è la forma principale di ictus rappresentando l'80% dei casi. Le forme emorragiche costituiscono invece solo circa un quarto dei casi ed in particolare le emorragie intraparenchimali rappresentano meno del 20% degli stroke e le emorragie subaracnoidee circa il 5% del totale. L'età media all'esordio dell'ictus è solitamente più elevata per gli ictus ischemici rispetto agli stroke emorragici (2). Le forme di emorragia intracerebrale sono spesso dovute a compromissione dei piccoli vasi cerebrali mentre l'emorragia subaracnoidea riconosce la sua origine, in circa l'80% dei casi, nella rottura di un aneurisma dei vasi cerebrali.

Si definisce invece TIA (transient ischemic attack o attacco ischemico transitorio) una serie di segni e sintomi neurologici focali attribuibili a cause vascolari, a rapido esordio, con risoluzione completa entro le 24 ore dall'evento. Il limite temporale di 24 ore è in realtà arbitrario e la maggior parte dei TIA si risolve in meno di un'ora; nei TIA di durata superiore a un'ora si può talvolta evidenziare anche una lesione tramite neuroimaging (2). Infatti non tutti gli eventi transitori sono indenni da evidenze strumentali di danno cerebrale, quindi alcuni autori preferiscono aggiungere alla definizione di TIA la condizione che questo non sia accompagnato da un danno tissutale di origine ischemica ri-

Tabella 2 - Score ABCD2 di stratificazione del rischio del paziente con TIA (4).

Criteri		Punti
Età ≥60 anni		+1
Pressione arteriosa ≥140/90 mmHg		+1
Caratteristiche cliniche del TIA	<i>Debolezza unilaterale</i>	+2
	<i>Disturbi del linguaggio senza debolezza</i>	+1
	<i>Altri sintomi</i>	0
Durata dei sintomi	<i><10 minuti</i>	0
	<i>10-59 minuti</i>	+1
	<i>≥60 minuti</i>	+2
Storia di diabete		+1

levabile tramite indagini strumentali (3). Al contrario la presenza di lesioni infartuali, anche se accompagnata da sintomatologia transitoria e inferiore alle 24 ore, è da ricondurre sempre all'entità nosologica dell'ictus ischemico.

Ci sono score che aiutano a stratificare il rischio del paziente con TIA e possono indirizzarci all'approfondimento diagnostico-terapeutico mediante ospedalizzazione del paziente con sintomi neurologici transitori. Uno di questi score è certamente l'ABCD2 (4), che nei pazienti con TIA classifica il rischio di ictus a 2 giorni come: basso se lo score è <4, medio se lo score corrisponde a 4-5 o alto quando il punteggio ottenuto è 6-7 (Tabella 2). Altri score aiutano invece nello stratificare la gravità dell'ictus ischemico, come ad esempio la scala NIHSS del National Institute of Health americano, costituita da 11 item con un punteggio che può variare da un minimo di 0 (ovvero un'obiettività neurologica nei limiti della normalità) fino ad un punteggio massimo di 42, indice di un deficit neuro-sensoriale-motorio di grado severo.

Focus sull'aterosclerosi carotidea

Le cause principali alla base dello stroke, oltre a quelle cardioemboliche, sono l'ateromasi carotidea e quella cerebrale. L'aterosclerosi carotidea è coinvolta fino al 20% del totale degli ictus ischemici, con un rischio maggiore nel sesso maschile. Alla base di tale aumento del rischio sono chiamati in causa meccanismi di embolismo arterioso, che permettono al materiale aterotrombotico di staccarsi dalla placca di viaggiare nel circolo arterioso e raggiungere i vasi intracerebrali (5).

Più rilevante e maggiormente stenotica è la placca, maggiore sembra essere l'incidenza di stroke. Inoltre la presenza di aterosclerosi carotidea, anche di grado non

severo, è stata messa in relazione anche allo sviluppo di lesioni cerebrali di carattere subclinico identificate mediante neuroimaging. La severità di riduzione del lume carotideo a livello della stenosi viene solitamente quantificata in termini percentuali rispetto al diametro vasale, mediante studio con EcoColorDoppler, che rappresenta la metodica di primo livello, mentre l'Angio-TAC e l'Angio-RM sono invece riservate ad approfondimenti diagnostici di secondo livello. Nella quantificazione della stenosi carotidea sono impiegati il metodo americano NASCET o il metodo europeo ECST che differiscono per la modalità con cui viene calcolata la stenosi (Figura 1). Nella valutazione della stenosi carotidea rivestono però un ruolo fondamentale anche i criteri velocimetrici, in particolare la velocità di picco sistolico (PSV) e la velocità di telediastole (EDV). La stenosi è definita lieve se <50%, moderata se compresa tra 50 e 70% e severa se >70%. È inoltre im-

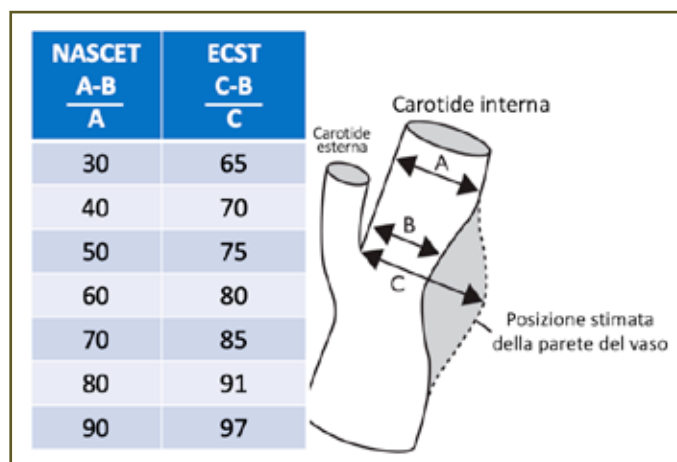


Figura 1 - Corrispondenza tra i gradi di stenosi calcolati con metodo del North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) o dell'European Carotid Surgery Trial (ECST). Il metodo NASCET prende in considerazione il diametro del vaso (A) a valle del lume residuo del punto di maggior stenosi (B). Il metodo ECST considera invece il diametro complessivo del vaso in corrispondenza della stenosi (C) e il lume residuo del vaso stesso a tale livello (B). Figura adattata da ESC 2017 (10).

portante ricordare come, anche in assenza di placche, un aumentato spessore del complesso intima-media carotideo (C-IMT) venga riconosciuto da molti autori come un marker di aterosclerosi subclinica. Nei pazienti con una stenosi carotidea moderata il tasso di ictus raggiunge circa l'1% annuo e nei pazienti con stenosi severa può addirittura arrivare al 5% (6).

Oltre al grado di rischio relativo alla percentuale stenotante della placca carotidea, riveste un ruolo fondamentale la qualità della placca stessa. Vi sono infatti caratteristiche di vulnerabilità della placca aterosclerotica che aumentano il rischio di andare incontro ad eventi cerebrovascolari.

È stato dimostrato infatti che le placche con un più sottile cappuccio fibrotico, con una maggiore rappresentazione del core necrotico-lipidico, con una maggiore infiltrazione infiammatoria e una più fitta presenza di neovasi siano più soggette a fenomeni emorragici intrapacca e siano pertanto più suscettibili di andare incontro a rottura (7). Non da ultimo diversi studi hanno anche dimostrato l'associazione tra l'aumentata espressione di marker biomolecolari e di microRNA all'interno delle placche carotidee e la tendenza allo sviluppo di eventi cerebrovascolari (8).

Nella *figura 2* viene mostrato il circolo arterioso intra ed extracerebrale con l'indicazione delle localizzazioni più frequenti delle lesioni aterosclerotiche.

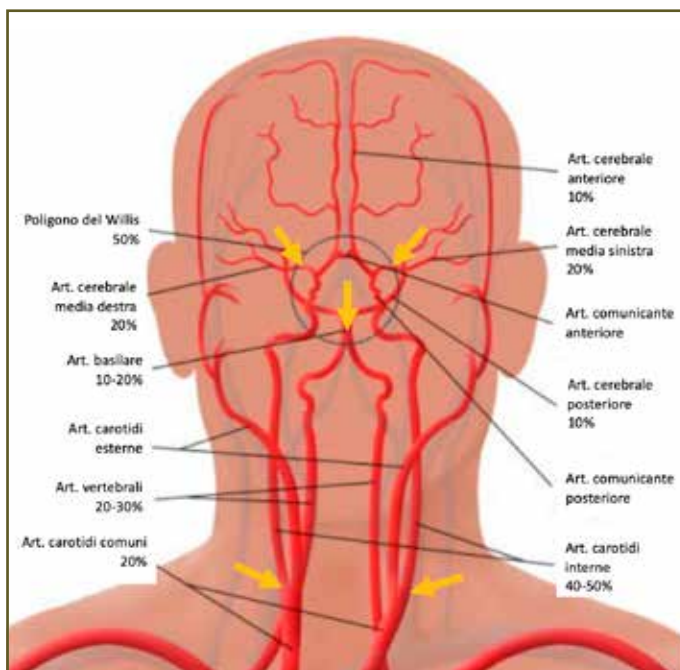


Figura 2 - Circolo arterioso intra ed extra-cerebrale. Le frecce gialle indicano le sedi anatomiche dei vasi più frequentemente colpiti da lesioni aterosclerotiche (biforcazioni carotidee, arterie carotidi interne, vasi del poligono del Willis ed in particolare arteria basilare ed arterie cerebrali medie). Viene inoltre riportata, a mero scopo didattico, una stima approssimativa delle percentuali medie di interessamento dei distretti più colpiti, molto variabili a seconda delle categorie di pazienti considerate ed in base all'età, al genere, all'etnia, etc.

Focus sull'aterosclerosi cerebrale

Accanto all'aterosclerosi carotidea, altro fattore causale di eventi cerebrovascolari è l'aterosclerosi cerebrale o intracranica che è associata non solo al rischio di stroke ma anche ad un elevato rischio di recidiva.

I pazienti con stenosi intracranica hanno in particolare maggiori probabilità di sviluppare uno o più infarti lacunari e subcorticali (9).

La prevalenza di stenosi dei vasi intracranici sembra mostrare una variabilità compresa tra il 3,5% e il 13% in base all'età e al gruppo etnico della popolazione considerata. Infatti tra i pazienti asiatici e quelli afro-americani la prevalenza di stenosi arteriosa intracranica è sicuramente più elevata rispetto alla popolazione caucasica. Altri fattori selettivamente associati alla presenza di stenosi intracranica documentata mediante Doppler transcranico, come ci si potrebbe aspettare, sono l'ipertensione, il diabete mellito di tipo II e l'età (10). A differenza dell'ateromasi carotidea, l'a-

terosclerosi dei vasi intracerebrali è meno semplice da studiare mediante metodiche di primo livello, come quelle ultrasonografiche, che a causa degli alti valori predittivi negativi, vengono ritenute dei buoni test di screening, ma potrebbero risultare non del tutto adeguate per misurare con esattezza l'entità della patologia aterosclerotica. Ad ogni modo il riscontro di aumentate velocità medie del flusso sanguigno, mediante Doppler transcranico, o di restringimento del lume e/o di assenza di flusso alla RM, alla TC e all'angiografia sono elementi diagnostici fondamentali per identificare e quantificare la gravità dell'aterosclerosi intracranica. Tra le varie metodiche, lo studio angiografico rappresenta lo strumento per ottenere la migliore quantificazione della stenosi e per la completa valutazione dei circoli collaterali. Infatti, sia l'entità della stenosi sia l'estensione dei circoli collaterali sono elementi indispensabili per la stima del rischio e per la scelta del trattamento.

L'aterosclerosi intracranica può presentarsi isolata o come parte di una patologia aterosclerotica presente in più distretti vascolari. Tale forma di aterosclerosi è più frequentemente riscontrabile a livello dell'arteria basilare, della porzione intracranica delle carotidi interne, ma coinvolge anche le arterie cerebrali medie, le arterie vertebrali intracraniche, le arterie cerebrali anteriori e posteriori. La stenosi dei vasi intracranici può dare luogo a uno o più ictus ischemici recidivanti o anche ad un TIA, attraverso diversi meccanismi eziopatogenetici, in particolar modo i fenomeni tromboembolici in situ, ma sono da segnalare anche la possibilità di un'embolia arteriosa e di alterazioni emodinamiche (10).

Difficile stimare la storia naturale delle lesioni ancora asintomatiche, riscontrate all'imaging, alla luce dei pochi dati di cer-

tezza presenti in letteratura: se da un lato alcuni ricercatori hanno evidenziato un rischio di eventi inferiore al 2% all'anno, altri autori hanno invece rilevato un dato maggiormente significativo, dimostrando che il rischio di nuovi eventi ischemici sembra stimarsi attorno al 3,5% all'anno (11).

Una considerazione importante riguarda il fatto che sebbene l'aterosclerosi intracranica rappresenti una significativa causa di ictus ischemico e TIA, è stata tuttavia sottovalutata in passato, rispetto ai numerosi studi presenti sull'ateromasi carotidea. Questa anomalia ha avuto di conseguenza non pochi effetti nella stratificazione del rischio e nel processo diagnostico-terapeutico dei pazienti. È ipotizzabile ed auspicabile che in futuro i dati sempre più precisi e dettagliati provenienti dalle metodiche di imaging ci permettano di valutare meglio l'aterosclerosi intracranica identificando con precocità, precisione ed accuratezza le lesioni a rischio di progressione verso forme clinicamente manifeste di eventi cerebrovascolari (12).

Bibliografia

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, et al. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980; 58: 113-130.
2. Linee guida ISO-SPREAD – Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento. VIII edizione, 2016. <https://www.iso-stroke.it/wp-content/uploads/2017/02/LI-BRO-SPREAD-VIII-ED-13-09-16.pdf>
3. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American

- Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009; 40: 2276-2293.
4. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007; 369: 283-292.
 5. Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke*. 2000; 31: 615-621.
 6. den Hartog AG, Achterberg S, Moll FL, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of ischemic stroke according to subtype in patients with clinical manifest arterial disease. *Stroke*. 2013; 44: 1002-1007.
 7. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2316-2325.
 8. Cipollone F, Felicioni L, Sarzani R, et al. A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans. *Stroke*. 2011; 42: 2556-2563. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21817153.
 9. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet*. 2014; 383: 984-998. Epub 2013 Sep 2. PMID: 24007975.
 10. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 763-816.
 11. Nahab F, Cotsonis G, Lynn M, et al. and the WASID Study Group. Prevalence and prognosis of coexistent asymptomatic intracranial stenosis. *Stroke*. 2008; 39: 1039-1041.
 12. Leng X, Wong KS, Liebeskind DS. Evaluating intracranial atherosclerosis rather than intracranial stenosis. *Stroke*. 2014; 45: 645-651. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24399377; PMCID: PMC3957430.

QUADRI CLINICI

ATEROSCLEROSI DELL'AORTA E DELLE ARTERIE PERIFERICHE

MATTEO PIRRO, VANESSA BIANCONI

Introduzione

Il termine “malattia arteriosa periferica” (“Peripheral Artery Disease”, PAD) si riferisce a tutte le malattie arteriose, per lo più su base aterosclerotica, al di fuori dei distretti coronarico ed aortico (1). È importante sottolineare che l'acronimo “PAD” è

stato spesso utilizzato in molti documenti intendendo il termine anglosassone “Peripheral Artery Disease”, ad indicare unicamente la malattia che coinvolge le arterie degli arti inferiori; quest'ultima, tuttavia, sarebbe più corretto includerla nella cosiddetta “malattia delle estremità inferiori” (“Lower Extremity Artery Disease”,

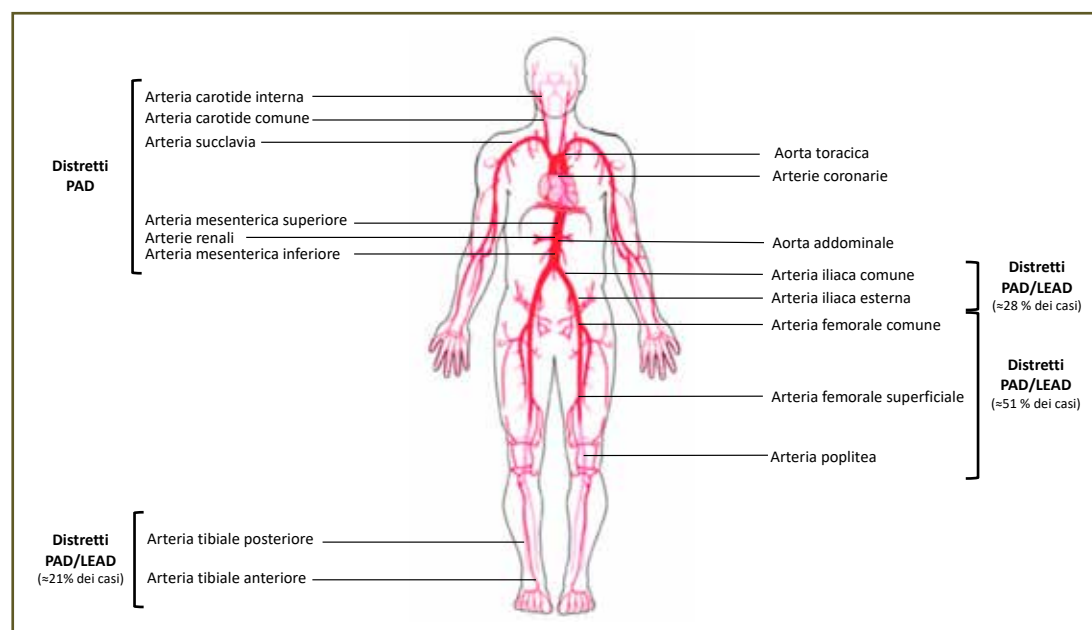


Figura 1 - Principali sedi di malattia aterosclerotica. Distretti PAD (Peripheral Artery Disease – arteriopatia periferica): comprendono i distretti arteriosi extra-aortici ed extra-coronarici. Distretti LEAD (Lower Extremity Artery Disease - arteriopatia degli arti inferiori): comprendono le arterie deputate all'irrorazione degli arti inferiori (arteria iliaca comune, iliaca esterna, femorale comune, femorale superficiale, poplitea, tibiale anteriore e tibiale posteriore).

LEAD) (*Figura 1*). È doveroso precisare che la malattia aterosclerotica, in quanto processo patologico sistemico, può essere associata a molteplici localizzazioni periferiche, tra le quali il distretto carotideo-vertebrale, le estremità superiori ed inferiori, l'aorta in tutta la sua estensione, le arterie mesenteriche, renali, ecc. Per tale motivo, è stata ribadita l'opportunità di includere nell'acronimo PAD tutte le citate localizzazioni, escluse quelle coronariche ed aortiche, della malattia aterosclerotica (2). Nel presente capitolo, dopo aver presentato elementi epidemiologici salienti delle diverse localizzazioni periferiche di aterosclerosi, saranno trattati i principali quadri clinici della PAD e relativi al coinvolgimento aterosclerotico dell'aorta, escludendo quelli associati alla localizzazione carotideo-vertebrale della malattia aterosclerotica (trattati nel precedente capitolo).

Cenni di epidemiologia

L'aterosclerosi colpisce raramente le arterie degli arti superiori, fatta eccezione per la sua localizzazione a carico delle arterie succlavie. La stima di prevalenza di quest'ultima condizione è spesso viziata dalla bassa sensibilità del criterio diagnostico maggiormente utilizzato, ovvero la differenza di pressione sistolica tra gli arti superiori >10-15 mmHg. Seppure tale definizione sia poco sensibile (~50%), questa risulta altamente specifica (~90%), se confrontata con l'angiografia (1). Sulla base di questa definizione, la prevalenza della stenosi della succlavia si attesta intorno al 2% nella popolazione generale ed al 9% in presenza di LEAD (1).

La prevalenza della malattia del distretto arterioso mesenterico, spesso asintomatica e non necessariamente su base aterosclerotica, è poco studiata. Anche se raramente diagnosticata, si stima che costi-

tuisca circa il 5% di tutti gli eventi ischemici intestinali. Nel Cardiovascular Health Study, il 15% dei partecipanti di età >65 anni presentava una stenosi grave del tronco celiaco rilevata mediante eco-Doppler, lo 0,9% presentava una stenosi grave dell'arteria mesenterica superiore, e l'1,3% presentava una stenosi in entrambi i distretti (2). Nei pazienti sottoposti a coronarografia, la prevalenza della malattia dell'arteria mesenterica era del 14%, mentre nei pazienti con LEAD oltre il 27% aveva una stenosi ≥50% in una delle arterie mesenteriche (3).

Nel già citato Cardiovascular Health Study, il 9,1% degli uomini ed il 5,5% delle donne presentava una stenosi dell'arteria renale ≥60% (4). In pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco per sospetta coronaropatia aterosclerotica, la prevalenza della malattia dell'arteria renale era maggiore in coloro che avevano aterosclerosi coronarica (~10%); la percentuale di pazienti con stenosi renale cresceva con il numero di vasi coronarici interessati (5).

Sul piano epidemiologico i dati più corposi si riferiscono senza dubbio alla LEAD, ovvero al coinvolgimento aterosclerotico delle arterie iliache, femorali, poplitee e distali degli arti inferiori. Si stima che oltre 200 milioni di persone risultano affette da LEAD a livello mondiale e oltre 40 milioni se ne contano in Europa (1). La LEAD generalmente si manifesta dopo i 50 anni, con un aumento esponenziale dopo i 65 anni. Nei Paesi occidentali, oltre il 20% degli adulti di età superiore a 75 anni ne risulta affetto. Secondo vari studi, le localizzazioni più comuni di LEAD sono quella iliaca e quella femoro-poplitea (6,7). In uno studio osservazionale condotto su 2659 pazienti con LEAD sottoposti a trattamento chirurgico endovascolare, il distretto iliaco è risultato quello prevalentemente interessato nel 28% dei casi, mentre l'inte-

ressamento prevalente dei distretti femoro-popliteo e tibiale è stato osservato rispettivamente nel 51% e nel 21% dei casi (*Figura 1*) (7).

Le malattie aortiche contribuiscono all'ampio spettro delle malattie arteriose e possono includere: aneurismi, sindromi aortiche acute inclusa la dissezione e la rottura aortica, ematoma intramurale, affezioni aterosclerotiche (spesso coesistenti nella patologia aneurismatica), ulcera aterosclerotica penetrante, lesione aortica traumatica, pseudoaneurisma, aortiti, malattie genetiche (es. sindrome di Marfan) ed anomalie congenite quale la coarctazione dell'aorta. Seppure l'eterogeneità eziologica delle malattie aortiche sia assai ampia, la degenerazione aterosclerotica è osservabile, oltre che nella atero-trombosi e nell'ulcera penetrante dell'aorta, anche in aneurismi, dissezioni ed affezioni infiammatorie del vaso. Nell'Offspring Framingham Heart Study, lesioni aterosclerotiche aortiche sono state identificate mediante risonanza magnetica nel 46% dei partecipanti normotesi, con una maggiore prevalenza nel sesso femminile e nei pazienti con malattia cardiovascolare (8). La prevalenza della malattia aterosclerotica grave dell'arco aortico tra i pazienti con ictus ischemico acuto è risultata essere pari al 20%, sovrapponibile a quella della fibrillazione atriale e dell'aterosclerosi carotidea (8).

Sebbene la prevalenza tanto della PAD che della malattia ateromastica dell'aorta sia già estremamente elevata, l'invecchiamento della popolazione mondiale ed il crescente dilagare delle malattie e dei fattori di rischio cardiovascolare (es. ipertensione, dislipidemie, diabete mellito, fumo, obesità) ne fanno prevedere un ulteriore incremento nelle prossime decadi (9). A tale proposito, è da notare che alcuni tra i fattori di rischio cardiovascolare tradizio-

nali (es. fumo, ipertensione, dislipidemie e diabete) sembrano influenzare in maniera variabile il rischio di malattia aterosclerotica nei diversi distretti arteriosi periferici. Il fumo, ad esempio, pur mostrando un'associazione positiva significativa con la malattia aterosclerotica a livello dei distretti carotideo-vertebrale, succlavio, e renale, è un fattore di rischio particolarmente forte per la LEAD, con un rischio attribuibile negli esposti pari al 44% (10). Analogamente, vi è una stretta associazione tra diabete e LEAD, con un odds ratio (OR) che risulta compreso tra 1,9 e 4 negli studi di popolazione (11). Inoltre, la presenza di diabete sembra condizionare in maniera negativa la prognosi a lungo termine dei pazienti con LEAD, esponendoli ad un maggiore rischio di amputazione (12). D'altra parte, ipertensione ed elevati livelli di colesterolo LDL predicono un aumentato rischio di PAD sia a livello carotideo-vertebrale che a livello di altri distretti arteriosi periferici (1).

Il rischio cardiovascolare dei pazienti con PAD o con aterosclerosi dell'aorta

I pazienti con PAD o con aterosclerosi aortica sono esposti ad un rischio molto alto di presentare eventi cardiovascolari fatali e non fatali nel medio e nel lungo termine. Il citato rischio è da attribuire in una certa misura alle sequele ischemiche dello specifico distretto arterioso interessato dalla malattia aterosclerotica (es. ischemia cronica grave di un arto con necessità di amputazione dello stesso in un paziente con LEAD, ovvero infarto renale in un paziente con trombosi o dissezione di arteria renale con stenosi aterosclerotica, ecc.). In misura spesso prevalente, il rischio dei pazienti con PAD o malattia aterosclerotica dell'aorta è da ricondurre ad un ecces-

so di eventi ischemici cardiaci e cerebrovascolari. I pazienti con PAD, in aggiunta, possono sviluppare eventi clinici correlati alla coesistente malattia ateromasica aortica e viceversa. A conferma dell'intricato intreccio di eventi ischemici in diversi territori vascolari, nello studio Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, i pazienti con placca aortica complessa avevano un rischio di ictus quattro volte maggiore rispetto ai pazienti senza placca (8). Nel French Study of Aortic Plaques in Stroke (8), la presenza di placche aortiche ≥ 4 mm era capace di predire in modo indipendente sia il rischio di ictus cerebrale ricorrente che quello di eventi vascolari totali. Nell'ambito della LEAD, un indice caviglia-braccio (ABI) $\leq 0,90$ è risultato associato a più del raddoppio del tasso di eventi coronarici a 10 anni, della mortalità cardiovascolare e della mortalità totale (13, 14). È stato dimostrato anche che circa il 20% dei pazienti con *claudicatio intermitens* presenta infarto del miocardio o ictus entro 5 anni, con un tasso di mortalità del 10-15% (15). Inoltre, in una percentuale rilevante di pazienti con LEAD è relativamente comune il riscontro di aneurismi dell'aorta addominale. A conferma dell'importante peso prognostico negativo della LEAD, quest'ultima rappresenta la terza causa di morbidità e mortalità aterosclerotica subito dopo la malattia coronarica e l'ictus (9).

Quanto premesso serve a sottolineare che nell'ambito della storia naturale della PAD e della malattia aterosclerotica aortica, è comune l'insorgenza di complicanze cliniche ischemiche derivanti dalla localizzazione aterosclerotica in altri distretti magari non esplorati (es. coronarico e cerebrale extra- od intra-cranico). Da qui l'esigenza di estendere ai diversi distretti arteriosi la ricerca strumentale non invasiva della malattia aterosclerotica. I quadri cli-

nici appena citati (es. infarto del miocardio, angina pectoris, ischemia cerebrale transitoria, ictus ischemico, ecc.) possono essere preceduti o seguiti dai quadri clinici derivanti dalla occlusione dello specifico distretto vascolare arterioso periferico e quindi dalla ischemia del territorio/tessuto/organo interessato (es. ischemia dell'arto, intestinale, renale, ecc.), o dalla lesione del vaso periferico malato (es. dissezione/rottura di aneurisma aterosclerotico dell'aorta). Questi ultimi quadri clinici saranno trattati nel paragrafo che segue.

Quadri clinici distretto-specifici acuti

Seppure la PAD e la malattia aterosclerotica dell'aorta siano spesso e per lungo tempo (fase cronica pre-clinica di malattia) asintomatiche, l'occlusione acuta di un particolare distretto arterioso periferico si accompagna a specifiche presentazioni cliniche. Ad esempio, la brusca occlusione di una arteria carotide/vertebrale, mesenterica, renale o degli arti, per lo più associata a fenomeni trombotici su placche vulnerabili, può provocare rispettivamente un evento acuto cerebrovascolare, ischemia mesenterica o renale, ischemia acuta degli arti. L'ischemia acuta di uno specifico territorio di un arto, frutto dell'apposizione trombotica su placca o di embolizzazione distale (es. sindrome del dito blu), si manifesta tipicamente con pallore cutaneo, assenza di polso, diminuzione della temperatura dell'arto e dolore. Nell'ischemia mesenterica acuta il dolore addominale è intenso; inoltre, l'addome rimane spesso trattabile nelle fasi iniziali per poi essere caratterizzato da segni di peritonismo, marcata dolorabilità, difesa, rigidità e assenza di rumori intestinali. Possono comparire tracce ematiche nelle feci ed il quadro può evolvere verso lo shock e la morte

del paziente. Seppure l'occlusione acuta dell'arteria renale sia per lo più conseguenza di eventi emboligeni (es. fibrillazione atriale, infarto del miocardio, endocardite, placca aortica) o meccanici (es. iatrogena, dissezione aortica, rottura di aneurisma, dell'arteria renale), anche la trombosi su placca aterosclerotica può partecipare alla sua genesi. Il dolore è generalmente intenso e fisso al fianco, possibilmente esteso a tutto l'addome, associato spesso a febbre, nausea e vomito. Può presentarsi macroematuria, oliguria o anuria; l'ipertensione è rara. Possono essere presenti altri fenomeni trombo-embolici in altri siti. Il declino della funzione renale può avere inizio già dopo 24 ore dall'insulto ischemico. La dissezione e la rottura di un aneurisma si manifesta tipicamente con dolore trafittivo addominale o lombare se interessa l'aorta addominale, e dorsale o retrosternale se coinvolge l'aorta toracica; coesistono ipotensione, tachicardia ed eventualmente sincope e/o segni di ipoperfusione d'organo con scomparsa parziale o completa dei polsi arteriosi. La morte sopraggiunge rapidamente in caso di rottura di un aneurisma dell'arco aortico. L'ostruzione delle diramazioni aortiche in corso di dissezione, l'embolizzazione distale con ischemia periferica acuta, e la coagulazione intravascolare disseminata rappresentano ulteriori complicanze a breve termine.

Nel complesso, le complicanze acute elencate rappresentano tutte emergenze cliniche con elevata morbilità e mortalità, che pertanto richiedono una diagnosi ed un trattamento tempestivi.

Quadri clinici distretto-specifici non acuti

Il peso prognostico negativo della PAD e della malattia aterosclerotica aortica è

legato non solo alle loro complicanze acute in molti casi fatali, ma anche alla constatazione che queste condizioni risultano spesso sotto-diagnosticate e sotto-trattate per lungo tempo (16). Ciò può essere messo in relazione al fatto che per una fase più o meno lunga dell'evoluzione delle malattie in questione, la stenosi aterosclerotica non è occludente ed il quadro clinico è del tutto silente; in questa fase sub-clinica cronica pre-occlusiva di malattia è fondamentale evidenziare la presenza di eventuali segni clinici obiettivabili (*Tabella 1*).

L'esistenza di una fase sub-clinica temporalmente variabile è una caratteristica anche della LEAD: basti pensare che nell'ambito della gran parte degli studi condotti in questa categoria di pazienti, la proporzione di LEAD sintomatica rispetto alla LEAD totale è risultata essere compresa tra 1:3 ed 1:5. In una popolazione di uomini

Tabella 1 - Esame fisico per la valutazione della malattia aterosclerotica aortica e dei distretti periferici.

- Attenta ispezione degli arti superiori e delle mani (es. colore ed integrità cutanea).
- Palpazione ed auscultazione dei vasi arteriosi a livello dei distretti cervicale e sovraclaveare.
- Valutazione dei polsi arteriosi degli arti superiori (es. polso ascellare, omerale, radiale e ulnare).
- Rilevazione della pressione arteriosa a livello di entrambi gli arti superiori, e valutazione di eventuali differenze di lato.
- Palpazione ed auscultazione dell'addome, in particolare a livello dei fianchi, della regione peri-ombelicale ed inguinale.
- Attenta ispezione degli arti inferiori e dei piedi (es. colore, presenza di eventuali lesioni cutanee, atrofia muscolare, diradamento degli annessi piliferi).
- Valutazione dei polsi arteriosi degli arti inferiori (es. polso femorale, popliteo, tibiale posteriore, pedidio).
- Valutazione al tatto di eventuali gradienti di temperatura cutanea a livello delle estremità.
- Ricerca di eventuali segni di neuropatia periferica alla valutazione della sensibilità (es. perdita della sensibilità pressoria al test del monofilamento, perdita della sensibilità dolorifica alla puntura di spillo, perdita della sensibilità tattile al contatto con un batuffolo di cotone, perdita della sensibilità vibratoria al test con diapason 128 Hz), all'esame dei riflessi tendinei profondi, alla valutazione della sudorazione.

danesi di età compresa tra 65 e 74 anni, la prevalenza di LEAD era del 10%, solo in un terzo dei casi sintomatica (1). Analogamente, in una popolazione svedese di età compresa tra 60 e 90 anni, la prevalenza di LEAD era del 18% e quella di *claudicatio intermittens* del 7% (1). È da notare che dopo l'esordio del sintomo *claudicatio intermittens*, in una minoranza di casi (<25%) la LEAD evolve verso forme clinicamente più gravi fino all'ischemia critica (17). Nella maggioranza dei casi invece, dopo l'esordio clinico della LEAD con *claudicatio intermittens*, i sintomi possono rimanere pressoché stabili o addirittura migliorare notevolmente fino a diventare irrilevanti, soprattutto in relazione allo sviluppo di circoli collaterali.

Arti superiori

L'arteria succlavia e il tronco brachiocefalico sono le sedi degli arti superiori più comunemente interessate dal processo aterosclerotico. La stenosi isolata della succlavia è spesso asintomatica e può essere sospettata in presenza di anisofigmia con una differenza di pressione sistolica tra gli arti superiori $\geq 10-15$ mmHg (1). Il progredire della malattia ostruttiva, le alterazioni dei flussi e/o l'interessamento delle arterie vertebrali aumenta la probabilità che si verifichino ischemia e sintomi di furto correlati alla inversione di flusso nelle arterie vertebrali indotta dall'attività delle braccia. La sindrome del furto della succlavia può essere sospettata in presenza di disturbi visivi, sincope, atassia, vertigini, disfasia, disartria e/o deficit sensoriali facciali che si verificano durante gli sforzi compiuti dalle braccia. L'entità dei sintomi elencati è proporzionalmente correlata alla differenza di pressione arteriosa tra gli arti superiori (1). La malattia occlusiva brachiocefalica può causare ischemie cerebrali transitorie ed ictus ischemi-

co. Soprattutto nei casi a maggiore estensione e con interessamento distale di malattia, possono presentarsi dolore a riposo ed ischemia/necrosi digitale.

Arti inferiori

Il sintomo più caratteristico della LEAD è la *claudicatio intermittens*, ovvero un dolore a carico dei muscoli degli arti inferiori causato dalla marcia ed alleviato dal riposo. Sebbene la *claudicatio intermittens* sia stata tradizionalmente descritta come dolore di tipo crampiforme, alcuni pazienti riferiscono affaticamento delle gambe, debolezza, pressione o dolore. L'Edinburgh Claudication Questionnaire rappresenta lo strumento standardizzato per lo screening e la diagnosi di *claudicatio intermittens* tipica. Durante la deambulazione la *claudicatio* interessa i gruppi muscolari distali all'arteria stenotica od ostruita dalla malattia aterosclerotica. I pazienti con malattia occlusiva aorto-iliaca manifestano quindi sintomi a carico di coscia e glutei, mentre i pazienti con PAD femoro-poplitea a carico dei muscoli del polpaccio. La distanza di marcia alla quale si manifestano i sintomi dipende da molteplici fattori tra cui l'entità della stenosi arteriosa, l'efficienza dei circoli arteriosi collaterali, il passo tenuto, le caratteristiche del terreno su cui si cammina e l'inclinazione.

Seppure rappresenti il sintomo classico della LEAD, la *claudicatio intermittens* è un indicatore poco sensibile della presenza della malattia (18). Oltre il 90% degli individui con LEAD non riferisce infatti sintomi. Si stima, inoltre, che tra i pazienti con LEAD, circa il 50% lamenta sintomi atipici a carico degli arti inferiori e solo il 10-20% presenterà *claudicatio intermittens*. Tuttavia, tra i pazienti asintomatici con LEAD, fino all'8% ha una malattia significativa rilevabile con test non invasivi (19). Pertanto, lo screening clinico dei

soggetti a rischio, integrato da test non invasivi (in primis l'indice caviglia-braccio, ABI: rapporto tra la pressione arteriosa sistolica più elevata rilevata a livello di arteria tibiale posteriore e arteria tibiale anteriore e la pressione arteriosa sistolica più elevata rilevata in uno dei due arti superiori) (Figura 2), rappresenta l'approccio consigliato per lo screening e la diagnosi precoce dei pazienti con LEAD. A tale riguardo, un ABI $\leq 0,90$ ha una sensibilità del 75% e una specificità dell'86% nel permettere la diagnosi di LEAD. La sua sensibilità è più bassa nei pazienti con diabete o insufficienza renale in stadio avanzato a causa del processo di calcificazione della tonaca media arteriosa. I pazienti con ABI borderline (0,90-1,00) necessitano di ulteriori test per la diagnosi. In presenza di fondato sospetto clinico, un ABI normale ($>0,90$) non esclude la diagnosi di LEAD; in questi casi, la misurazione dell'ABI post-esercizio e l'eco-Doppler sono di ausilio diagnostico. In caso di ABI

elevato ($>1,40$) correlato alla calcificazione mediale, test alternativi come il *toe-brachial index* (TBI) o l'analisi della forma d'onda Doppler delle arterie della caviglia sono di particolare utilità (1).

I pazienti con LEAD avanzata possono sviluppare dolore ischemico a riposo. Questi pazienti non sono in grado di camminare abbastanza fino alla *claudicatio*, ciò in relazione alla gravità dello stadio di malattia. In questi casi i pazienti possono lamentare bruciore alla pianta dei piedi che peggiora nelle ore notturne. Possono inoltre riferire insonnia a causa del dolore a riposo e risultare costretti a far penzolare la parte inferiore della gamba sul lato del letto nel tentativo di alleviare il loro disagio. Il leggero aumento del flusso sanguigno dovuto alla gravità è in grado di ridurre temporaneamente il dolore altrimenti intrattabile. Un'altra possibile manifestazione clinica della LEAD è rappresentata dalla disfunzione erettile, spesso un indicatore precoce di malattia.

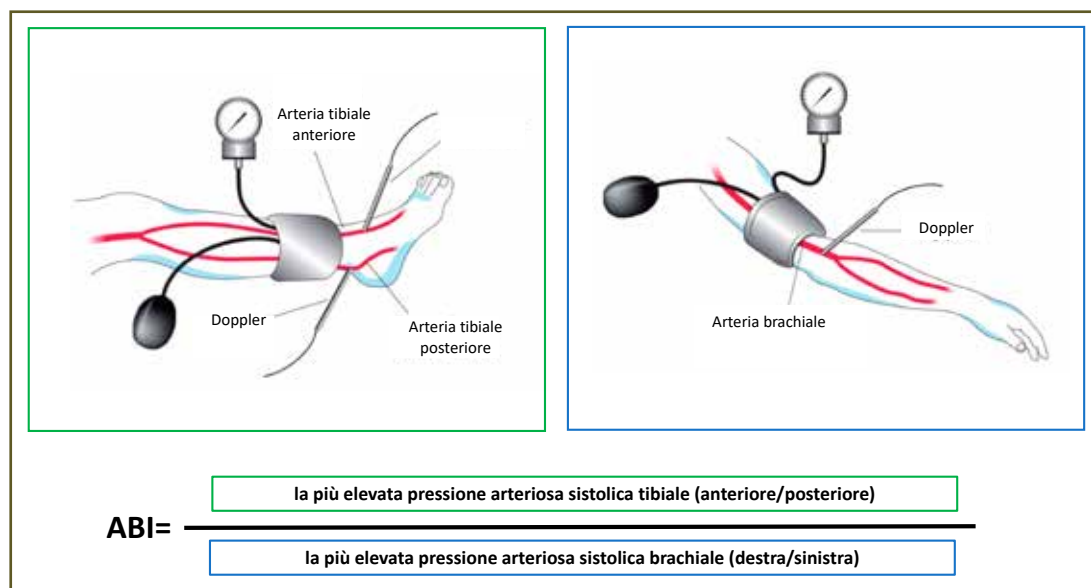


Figura 2 - Indice caviglia-braccio (ABI). Viene calcolato per ciascun arto inferiore, come rapporto tra la pressione arteriosa sistolica più elevata rilevata a livello di arteria tibiale posteriore ed arteria tibiale anteriore e la pressione arteriosa sistolica più elevata rilevata in uno dei due arti superiori.

Se è vero che la maggior parte dei pazienti con *claudicatio intermittens* presenta un'alta morbidità cardiovascolare cumulativa a 5 anni pari a circa il 13%, è anche vero che il 21% di questi pazienti progredisce fino all'ischemia cronica che minaccia l'arto ("Chronic Limb Threatening Ischemia", CLTI: definita dalla presenza di dolore ischemico a riposo, con o senza perdita di tessuto - ulcere, gangrena - o infezione) ed il 4-27% risulta costretto a subire un'amputazione. In *Tabella 2* sono rappresentati gli stadi clinici della LEAD secondo le classificazioni di Fontaine e Rutherford. La progressione del quadro clinico della LEAD attraverso gli stadi clinici riportati dipende principalmente da due fattori, ovvero l'entità della stenosi indotta dalle lesioni ateromasiche nelle arterie interessate e l'efficienza dei circoli arteriosi collaterali.

La naturale risposta adattativa alla riduzione di flusso all'interno dei vasi affetti da LEAD è l'angiogenesi e con essa la generazione di circoli arteriosi collaterali di compenso. L'entità dello sviluppo di tali circoli, in grado di vicariare funzionalmente i vasi con lesioni ateromasiche stenosanti, è il principale determinante dell'incidenza relativamente bassa (<25%) di ischemia critica nella storia naturale della LEAD (17). Tuttavia, è fondamentale sottolineare

che la capacità di collateralizzazione del circolo arterioso degli arti inferiori è estremamente variabile; pertanto, risulta pressoché imprevedibile la capacità compensatoria individuale. Tra i fattori in grado di influenzare lo sviluppo di circoli collaterali vi sono principalmente le caratteristiche della LEAD. È stato osservato che all'aumentare dell'entità della stenosi tendono ad aumentare le dimensioni ed il numero dei circoli collaterali (20). Al contrario, la breve durata dei sintomi LEAD sembra associarsi alla presenza di circoli collaterali meno rappresentati (21). Inoltre, in vari studi la coesistenza di diabete è risultata in grado di condizionare negativamente lo sviluppo di circoli collaterali (21). È importante osservare che, se da un lato la collateralizzazione del circolo arterioso rappresenta una risposta fisiologica all'ischemia dell'arto affetto da LEAD, dall'altro riveste anche un'importante opportunità terapeutica. Il trattamento della LEAD è infatti in prima linea conservativo e finalizzato ad alleviare i sintomi, oltre che a migliorare la capacità funzionale degli arti inferiori, attraverso l'impiego di strategie volte a favorire lo sviluppo di circoli collaterali. L'esercizio fisico rappresenta la principale tra queste; numerosi trials clinici randomizzati hanno infatti dimostrato che l'approccio terapeutico-riabilitativo dell'attività fisica,

Tabella 2 - Fasi cliniche dell'arteriopatia degli arti inferiori (LEAD).

Classificazione di Fontaine			Classificazione di Rutherford		
Stadio	Sintomi		Grado	Categoria	Sintomi
I	Assenza di sintomi		↔	0	Assenza di sintomi
II	Ila	<i>Claudicatio intermittens</i> non disabilitante	↔	I	<i>Claudicatio</i> lieve
	Ilb	<i>Claudicatio intermittens</i> disabilitante		I	<i>Claudicatio</i> moderata
III	Dolore ischemico a riposo		↔	I	<i>Claudicatio</i> severa
IV	Ulcere o gangrena		↔	II	Dolore ischemico a riposo
				III	Perdita di tessuto minore
				III	Perdita di tessuto maggiore

soprattutto se supervisionata, è in grado di aumentare in maniera significativa la massima distanza percorribile in assenza di sintomi nei pazienti con LEAD. Altre terapie conservative in grado di favorire l'angiogenesi e la rigenerazione vascolare sono supportate da minori evidenze e sono ancora in fase di studio (1,22,23). Infine, a sottolineare l'opportunità terapeutica offerta dallo sviluppo dei circoli collaterali, studi recenti sembrano suggerire che lo studio dell'entità (sede ed estensione) dei collaterali stessi può rivestire un'importante risorsa al fine di orientare la scelta di intervenire chirurgicamente nel paziente con LEAD (24).

Distretto aortico, mesenterico e renale

La presenza di lesioni ateromasiche aortiche è clinicamente silente fintanto che non si associa a complicanze, quali la stenosi del lume (vedi LEAD), l'ulcerazione penetrante della placca, la degenerazione aneurismatica di un tratto più o meno esteso di aorta (es. aorta toracica, addominale, ecc.) con le sequele clinico-morfologiche associate (es. dissezione, rottura). Ad esempio, l'ulcera aortica penetrante si presenta nella maggioranza dei pazienti con dolore acuto toracico o dorsale senza segni di rigurgito aortico o ipo-perfusione periferica; nel 25% dei casi può essere del tutto asintomatica o confusa con dolori di altra natura. La degenerazione aneurismatica aortica, spesso presente anche in assenza di malattia ateromasica, può dar segno della sua presenza con una serie di sintomi da ingombro meccanico soprattutto a livello toracico: raucedine (per compressione del nervo laringeo sinistro ricorrente), stridore, mancanza di respiro, disfagia, pletora cavale ed edema. I pazienti potrebbero anche lamentare dolore interscapolare, a carico della spalla sinistra (aneurisma aorta toracica discendente),

del collo e/o della mascella (aneurisma dell'arco aortico). Può coesistere rigurgito aortico. La presenza di voluminosi aneurismi aortici addominali può presentarsi cronicamente con senso di ingombro addominale e/o la presenza di una massa pulsante con soffio apprezzabile. Il dolore, se presente, è in genere fisso, profondo, ed avvertito soprattutto nella regione lombo-sacrale.

L'ischemia mesenterica cronica può non provocare sintomi in presenza di stenosi vascolare non occludente; ciò in relazione soprattutto all'esistenza di estesi circoli collaterali tra i rami splanchnici. Quando sia l'arteria mesenterica superiore che l'arteria celiaca presentano stenosi significative, è maggiore la probabilità che compaia angina intestinale in fase postprandiale; il dolore inizia tipicamente dopo circa 30-60 minuti dall'inizio del pasto, è costante, intenso, generalmente periumbelicale e può essere alleviato dalla somministrazione di nitroglicerina sublinguale. I pazienti perdono peso sia per la paura di mangiare che per il possibile sviluppo di malassorbimento. Soffi addominali, nausea, vomito, diarrea o stipsi e feci scure possono far parte del quadro clinico.

La stenosi cronica dell'arteria renale è nel 90% dei casi sostenuta da una malattia aterosclerotica generalmente bilaterale. Per lungo tempo è del tutto silente sul piano clinico, fatta eccezione per la possibile rilevazione di segni di malattia aterosclerotica, come soffi vascolari renali od in altri distretti arteriosi. La stenosi cronica delle arterie renali è una delle cause secondarie di ipertensione arteriosa; compare generalmente in età atipica (es. prima dei 30 anni o dopo i 50 anni) e risulta sovente refrattaria all'uso di più farmaci antiipertensivi. I sintomi e i segni della malattia cronica renale si sviluppano di solito lentamente.

Bibliografia

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 763-816.
2. Hansen KJ, Wilson DB, Craven TE, et al. Mesenteric artery disease in the elderly. *J Vasc Surg*. 2004; 40: 45-52.
3. Valentine RJ, Martin JD, Myers SI, et al. Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenoses. *J Vasc Surg*. 1991; 14: 195-199.
4. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a populationbased study. *J Vasc Surg*. 2002; 36: 443-451.
5. Bageacu S, Cerisier A, Isaaz K, et al. Incidental visceral and renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 41: 385-390.
6. Chen Q, Shi Y, Wang Y, Li X. Patterns of disease distribution of lower extremity peripheral arterial disease. *Angiology*. 2015; 66: 211-218.
7. Diehm N, Shang A, Silvestro A, et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006; 31: 59-63.
8. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35: 2873-2926.
9. Marbach JA, Almulleh AS, So D, Chong A-Y. Peripheral artery disease: current diagnosis and management *Br J Cardiol*. 2020; 27(Suppl 1): S9-S14.
10. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012; 308: 1660-1667.
11. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015; 116: 1509-1526.
12. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and non-diabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1433-1437.
13. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300: 197-208.
14. Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, et al. Prognostic value of low and high ankle-brachial index in hospitalized medical patients. *Eur J Intern Med*. 2012; 23: 240-244.
15. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996; 94: 3026-3049.
16. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation*. 2011; 124: 17-23.
17. Nehler MR, Duval S, Diao L, et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg*. 2014; 60: 686-95.e2.
18. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 1465-1508.
19. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001; 286: 1317-1324.
20. Keeling AN, Carroll TJ, McDermott MM, et al. Clinical correlates of size and number of collateral vessels in peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2012; 17: 223-230.
21. De Vivo S, Palmer-Kazen U, Kalin B, Wahlberg E. Risk factors for poor collateral development in claudication. *Vasc Endovascular Surg*. 2005; 39: 519-524.
22. Bianconi V, Sahebkar A, Kovanen P, et al. Endothelial and cardiac progenitor cells for cardiovascular repair: A controversial paradigm in cell therapy. *Pharmacol Ther*. 2018; 181: 156-168.
23. Bianconi V, Fallarino F, Mannarino MR, et al. Autologous Cell Therapy for Vascular Regeneration: The Role of Proangiogenic Cells. *Curr Med Chem*. 2018; 25: 4518-4534.
24. Orsini A, Saggio G, Sinimeri G, et al. Choosing the individual rehabilitation program for patients with intermittent claudication. *G Chir*. 2017; 38: 90-93.

QUADRI CLINICI

DIFFERENZE DI GENERE NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

ELISA LODI, MARIA GRAZIA MODENA

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano nel nostro Paese il più grande problema di sanità pubblica, essendo la prima causa di disabilità, mortalità e comportando ingenti costi sociali ed economici.

Tradizionalmente le MCV, ed in particolare la cardiopatia ischemica (CI), sono state considerate problematiche squisitamente maschili, sottovalutandone il rischio e l'impatto clinico nel sesso femminile. L'analisi epidemiologica dei dati evidenzia, tuttavia, una realtà diversa: la CI

rappresenta nelle donne la principale causa di morte e disabilità in tutti paesi occidentali (1).

Questo amaro primato risulta ancora oggi sconosciuto, o perlomeno sottovalutato, da diverse figure professionali, così come dalla gran parte della popolazione femminile, che continua a percepire la patologia tumorale come la principale minaccia alla propria salute.

La CI nella donna, però, non può essere considerata una semplice trasposizione

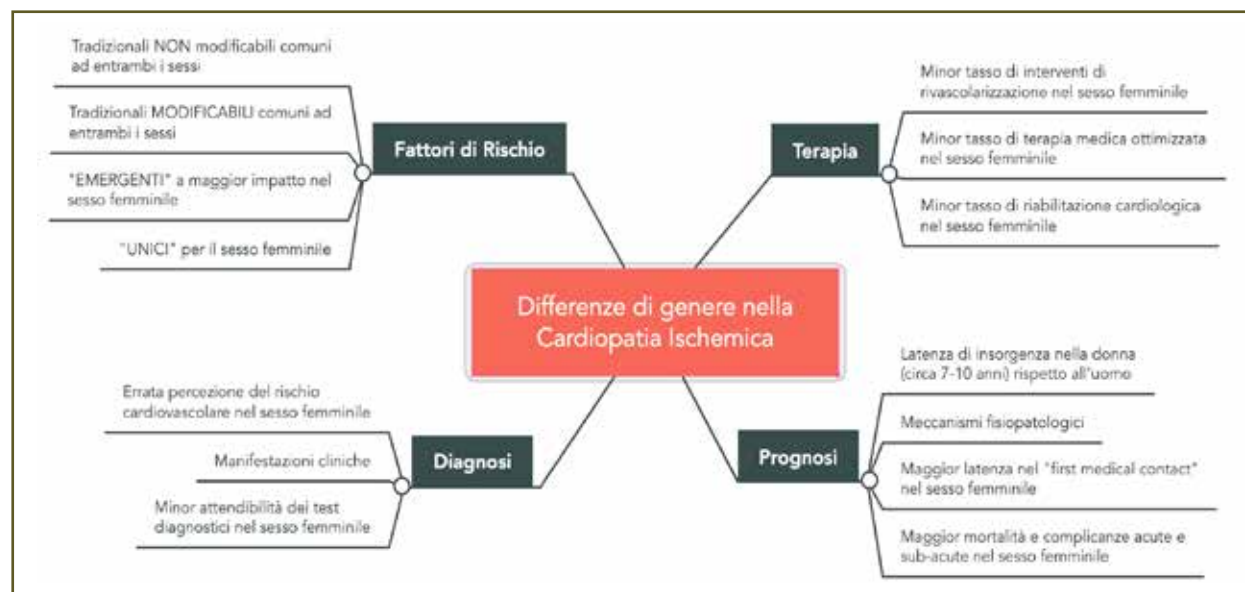


Figura 1 - Differenze di genere nella Cardiopatia Ischemica.

della medesima condizione maschile. Sempre più ampiamente, infatti, è stato descritto che seppur colpiti dalle stesse condizioni patologiche, gli uomini e le donne presentano molteplici differenze, sia per quanto riguarda i fattori predisponenti la CI, le manifestazioni cliniche, i meccanismi fisiopatologici, così come per la risposta alle cure e la prognosi (*Figura 1*).

Alla luce di questo, così come un bambino non può essere considerato, e di conseguenza trattato, come un piccolo adulto, così la donna non deve essere considerata, e trattata, con le medesime strategie applicate all'uomo, nonostante che ad oggi la maggior parte delle conoscenze riguardanti le MCV siano derivate da studi condotti principalmente su soggetti di sesso maschile e successivamente traslate alle donne senza evidenze.

Ignorare le differenze biologiche ed or-

monali tra i due sessi, significa sottostimare che esistano quadri clinici diversi e diverse risposte alle terapie, e, dunque, non garantire ai pazienti di entrambi i generi il migliore approccio clinico.

La CI, così come le MCV in generale, è una condizione ampiamente prevenibile. Dal punto di vista pratico, prevenirla significa essenzialmente andare ad individuare, e qualora possibile a correggere, i fattori di rischio.

La peculiarità della CI femminile rispetto alla controparte maschile inizia già dalla vulnerabilità alla stessa (2) (*Tabella 1*).

Se è infatti vero che esistono fattori di rischio tradizionali non modificabili comuni ad entrambi i sessi (età, sesso, familiarità, etnia), e che la maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolari modificabili tradizionali (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, fumo, obesità, sedentarietà) sono valevoli per entrambi i sessi, è altrettanto vero che alcuni di questi fattori possono differire nei due generi, sia in termini di rischio relativo che di prevalenza. Il fumo è considerato la principale causa di mortalità e morbidità prevenibile in entrambi i sessi. Sembra però che l'abitudine tabagica comporti rischi per la salute ancora maggiori nella donna rispetto all'uomo. In particolare, sembra che alla donna basti fumare un terzo delle sigarette dell'uomo per raggiungere lo stesso livello di rischio. Anche ipertensione arteriosa e diabete mellito si sono dimostrati essere "super" fattori di rischio nella donna, comportando maggior rischio alla salute nelle donne a parità di esposizione. Si stima che il numero totale di donne affette da diabete tipo 2 sia più alto del 10% rispetto agli uomini ed il profilo di rischio cardiovascolare appare peggiore nelle donne diabetiche rispetto ai pazienti diabetici di genere maschile. Il diabete sembra annullare la protezione genere specifica della

Tabella 1 - I fattori di rischio cardiovascolare nel sesso femminile.

I fattori di rischio cardiovascolare nel sesso femminile:	
Tradizionali non modificabili comuni ad entrambi i sessi (età, sesso, familiarità, etnia)	
Tradizionali modificabili, comuni ad entrambi i sessi , ma con differenze in termini di rischio relativo e prevalenza (fumo, ipertensione arteriosa, diabete)	
"Emergenti" a maggior impatto nel sesso femminile (malattia infiammatorie croniche ed autoimmuni, ansia/depressione, stress post traumatico)	
"Unici" per il sesso femminile: legati alla fase ormonale della vita (età menarca, età menopausa, Sindrome dell'Ovaio Policistico), alla gravidanza (diabete gestazionale, ipertensione gestazionale, parto pretermine, aborto spontaneo), alla malattia tumorale del seno (chemioterapia, radioterapia, terapia ormonale)	

premenopausa nei confronti della CI, tanto che le donne diabetiche hanno un rischio più elevato di mortalità per CI rispetto a quello delle donne non diabetiche con precedente infarto miocardico acuto. L'ipertensione arteriosa nella donna è un affidabile indicatore della disfunzione endoteliale alla base delle modifiche fisiopatologiche predisponenti la CI (3). Forme specifiche di ipertensione nella donna, come ipertensione gestazionale, pre-eclampsia ed eclampsia (interessanti il 10% delle gravidanze), sono associate ad un rischio di MCV futura nella donna tra 2 e 8 volte superiore, e richiedono pertanto attenta valutazione e monitoraggio.

Oltre ai fattori di rischio tradizionali, vi sono fattori di rischio "emergenti" che hanno dimostrato essere predominanti nel sesso femminile. Ad esempio, le malattie autoimmuni e le malattie infiammatorie croniche sono condizioni tipicamente femminili, a causa dell'effetto immunostimolante degli estrogeni, e hanno dimostrato essere associate ad un maggior rischio cardiovascolare, probabilmente a causa dello stato di infiammazione cronica sistemica ad esso associato, che sembrerebbe essere il responsabile di un processo aterosclerotico più precoce e accelerato. Anche l'ansia, la depressione e le condizioni di stress cronico sono condizioni più tipicamente femminili, e costituiscono un rischio cardiovascolare, sia a causa di meccanismi diretti che indiretti, associandosi ad una maggior tendenza a comportamenti poco salutari (sedentarietà, fumo, abuso di alcolici) e dunque a condizioni fisiche sfavorevoli (obesità, diabete).

Per di più, il contenuto e la distribuzione del grasso corporeo differiscono nei due generi ed anche nello stesso genere nelle diverse fasi della vita: la distribuzione del tessuto adiposo corporeo tende ad essere maggiormente viscerale (addomi-

nale) nei maschi, con forte correlazione ad un aumentato rischio cardiovascolare, mentre le donne hanno fisiologicamente un contenuto di grasso corporeo maggiore rispetto ai soggetti di sesso maschile che tende ad accumularsi in maggior quantità, prima della menopausa, a livello sottocutaneo.

Oltre a questi fattori, riguardanti entrambi i sessi, la donna è esposta ad un'ulteriore quota di fattori di rischio correlati al genere e quindi unici e specifici. Durante il suo ciclo vitale, la donna sperimenta diverse fasi, scandite da importanti cambiamenti ormonali, che hanno inevitabili conseguenze anche sul sistema cardiovascolare. In particolare, alcuni aspetti legati allo stato ormonale (età del menarca, età della menopausa, sindrome dell'ovaio policistico, ipo/estrogenismo da stress, ...) o ad un eventuale gravidanza (ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, parto prematuro, aborti, ...) possono fungere da spie dello stato di salute cardiovascolare attuale e futuro della donna.

Esiste, inoltre, una vasta associazione tra le MCV e il tumore al seno, che non riguarda solo la condivisione di multipli fattori di rischio, ma si estende anche allo screening e al trattamento. Il rilievo di calcificazioni arteriose mammarie (CAM) durante mammografia eseguita come screening del carcinoma mammario è considerato un reperto oncologicamente trascurabile, poiché non associato a un aumento del rischio neoplastico, a differenza delle calcificazioni del parenchima. Vi sono invece crescenti evidenze che correlano il riscontro e l'estensione di CAM con l'entità delle calcificazioni delle arterie coronarie alla TC coronarica (4). Poiché la maggior parte delle donne di età superiore ai 40 anni è sottoposta periodicamente a screening mammografico, la valutazione della presenza di CAM può rappresentare

uno strumento di stratificazione del rischio cardiovascolare non invasivo senza costi né esposizione a radiazioni aggiuntivi. Anche dal punto di vista terapeutico il tumore al seno è connesso con le MCV. La radioterapia, soprattutto qualora la problematica neoplastica riguardi il seno sinistro, spesso comporta l'esposizione accidentale del cuore alle radiazioni ionizzanti, aumentando il rischio di CI. Danni al sistema cardiovascolare possono essere legati anche a trattamenti chemioterapici, soprattutto con antracicline, e a terapia ormonale con Tamoxifene e/o Inibitori delle aromatasi.

Il profilo di rischio cardiovascolare della donna, dunque, risente della presenza di fattori di rischio tradizionali ma anche di condizioni genere-specifiche. Essere consapevoli di questi fattori e non trascurare il diverso impatto che possono avere nei due sessi, è un presupposto fondamentale per attuare strategie preventive efficaci nelle donne.

Dal punto di vista clinico, il dolore toracico oppressivo, spesso associato ad irradiazione all'arto superiore sinistro, rappresenta il sintomo più comune di CI in entrambi i sessi, tuttavia, le donne manifestano più frequentemente sintomi diversi, come dolore interscapolare o epigastrico, irradiazione alla mandibola, nausea e/o vomito, palpitazioni, che possono mascherare la diagnosi e ritardarne l'accesso alle cure. Per molto tempo si è parlato di "dolori atipici", termine da cassare proprio in un'ottica di genere. Questo ancor di più alla luce dell'errata percezione che le donne tendono ad avere del proprio rischio cardiovascolare, che unitamente alla maggior evenienza di sintomatologia diversa, le porta a trascurare una condizione di allarme. Questa maggior latenza, ha rappresentato per molto tempo uno dei maggiori determinanti della maggior mortalità cardiovascolare nel genere femminile, essen-

do, come noto, il tempismo l'elemento chiave nel trattamento della CI.

A rendere ancora più arduo e complicato il percorso diagnostico della CI nelle donne vi è poi l'attendibilità dei test strumentali. È risaputo che i test diagnostici non invasivi siano provvisti di un'accuratezza inferiore nel sesso femminile rispetto al sesso maschile. La registrazione del tracciato elettrocardiografico durante ischemia miocardica mostra importanti differenze di genere, con conseguenze diagnostiche ma anche, e soprattutto, terapeutiche da esso dipendenti, basti pensare alla coronarografia d'urgenza, indagine che si è documentato essere eseguita in percentuale assai minore nel sesso femminile. Anche il classico test ergometrico da sforzo presenta una ridotta accuratezza nel sesso femminile, soprattutto in caso di concomitante ipertensione arteriosa (5). Nonostante questo, il test da sforzo continua a rimanere un validissimo test da eseguire nelle pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, per il suo elevato potere predittivo negativo. Per potenziare la specificità diagnostica del test da sforzo nelle pazienti di sesso femminile vi sono alcuni elementi adiuvanti da considerare in caso di test clinicamente (dolore) e strumentalmente (modificazioni dell'ECG) suggestivo per ischemia miocardica inducibile, ad esempio, si considerano come criteri adiuvanti alcune caratteristiche come un tempo di esercizio <5 minuti; l'incapacità a raggiungere la frequenza target e, in caso di alterazioni del tracciato ECG, un tempo di normalizzazione del tracciato elettrocardiografico ≥ 6 min. La presenza di questi parametri rende molto più probabile la presenza di una malattia coronarica. Anche l'ausilio di una metodica di imaging ha dimostrato migliorare enormemente la sensibilità e la specificità del test da sforzo tradizionale nelle donne.

Altro aspetto non trascurabile, sia a fini diagnostici che terapeutici e prognostici, è che le donne manifestano generalmente la CI con un ritardo di circa 7-10 anni rispetto al genere maschile, risultando dunque usualmente più anziane e fragili, ed avendo maggior probabilità di essere contemporaneamente affette da altre patologie e condizioni che possono mascherarne la diagnosi ma anche condizionare le scelte terapeutiche. Questa latenza femminile nell'incidenza della CI è dovuta al fatto che durante l'età fertile la donna si trova ad essere protetta dall'ombrello estrogenico. Il deficit ormonale conseguente alla menopausa priva la donna di questo scudo protettivo e favorisce l'instaurarsi di un ambiente sfavorevole per la salute del sistema cardiovascolare, tanto più se ad insorgenza precoce. È noto che il calo estrogenico che segue alla menopausa causa un aumento del colesterolo totale con riduzione della frazione HDL ed aumento della frazione LDL; una ridotta sensibilità all'insulina con conseguente maggior rischio di insorgenza di diabete mellito; un aumento della pressione arteriosa; un incremento significativo del peso corporeo con ridistribuzione del grasso corporeo secondo un modello androide, notoriamente associato ad un maggior rischio cardiovascolare; un aumento dello stato pro-infiammatorio con tendenza all'ipercoagulabilità ematica.

Anche i meccanismi fisiopatologici alla base della CI sembrano essere peculiari nei due generi. La malattia aterosclerotica rappresenta la principale causa di CI in entrambi i sessi, tuttavia, mentre nell'uomo si riscontra nella quasi totalità dei casi una malattia dei vasi epicardici, nella donna si documentano più frequentemente quadri coronarografici meno ostruttivi e possono verificarsi più spesso MINOCA (infarto miocardico senza ostruzione coronarica

significativa), ovvero, quadri di danno miocardico acuto compatibile con la definizione universale di infarto miocardico (6) in assenza di lesioni coronariche significative all'esame angiografico. MINOCA sono ascrivibili a cause diverse, come la malattia del microcircolo, l'angina da vasospasmo, la dissezione coronarica spontanea, la sindrome di Tako-Tsubo (un tempo chiamata cardiomiopatia da stress), l'embolizzazione coronarica, con importanti implicazioni dal punto di vista terapeutico e prognostico.

La CI nelle donne è ancora oggi identificata meno frequentemente e ad uno stadio più avanzato di malattia ed è trattata in modo meno aggressivo rispetto agli uomini. La letteratura riporta ancora ritardo nell'accesso delle donne alla terapia interventistica, con importanti ed inevitabili implicazioni prognostiche: la mortalità per CI nella donna è maggiore che nell'uomo (7). Diversi fattori concorrono a questa situazione, a partire dalla età più anziana in cui vengono generalmente colpite, con maggior probabilità di comorbidità. Anche la diversità della sintomatologia comporta ritardi diagnostici-terapeutici ed è core-sponsabile di conseguenze prognostiche negative, con maggior rischio di complicanze gravi nella fase acuta e subacuta. Inoltre, qualora sottoposte a coronarografia urgente, le donne sono soggette a maggior rischio di complicanze, perché hanno notoriamente arterie coronarie anatomicamente più piccole rispetto all'uomo e circolo collaterale meno sviluppato rispetto a uomini di pari età. Ciò avviene perché le placche aterosclerotiche si formano più precocemente nei vasi dell'uomo, con possibile induzione di multipli eventi ischemici che fungono da stimolo per una vera e propria angiogenesi protettiva nel cuore maschile. Questo potrebbe essere uno dei co-fattori alla base del maggior tasso di

complicanze acute della CI nel sesso femminile. Ad esempio, la rottura di cuore, più frequente nel sesso femminile, è dovuta proprio all'assenza del suddetto circolo collaterale, che rappresenta invece nell'uomo un vero e proprio scudo protettivo, garantendo un certo grado di irrorazione miocardica residua, con evidenti conseguenze prognostiche.

In più, spesso, anche dopo un corretto inquadramento diagnostico ed eventuale intervento di rivascularizzazione coronarica, la quota di donne a cui viene prescritta una terapia farmacologica ottimale come indicato dalle linee guida è inferiore rispetto agli uomini, e qualora prescritta, le donne che riescono ad attenersi ad un regime farmacologico ottimale è nettamente inferiore rispetto alla percentuale dei pazienti maschi. Le ragioni di questa ridotta aderenza femminile alla terapia medica ottimizzata vedono da un lato la maggior probabilità di effetti avversi e/o di intolleranza. È noto che la maggior parte di questi farmaci è stata testata principalmente in trial clinici randomizzati a preponderante componente maschile, sottovalutando le differenze tra i due sessi. La donna ha un diverso rapporto massa magra/ massa grassa rispetto all'uomo, con conseguenze sulla farmacocinetica e farmacodinamica nel metabolismo dei farmaci. D'altra parte, l'esclusione di un numero congruo di donne da trial clinici, ormai irripetibili, è notoriamente ascrivibile al fatto che la donna, a causa delle varie fasi del suo ciclo vitale (menarca, fertilità, gravidanza, allattamento, menopausa) costituisce un braccio di confronto "scomodo e disomogeneo" per i trial clinici randomizzati. Si è così proceduto, in nome della *evidence based medicine*, a calare le evidenze testate in una popolazione, a maggior componente maschile e caucasica, anche alle cosiddette minoranze, fra cui le donne e le diverse

etnie. In attesa di una medicina personalizzata e di precisione non si può che seguire le Linee Guida correnti.

Un esempio di letteratura recente, sintetico a questo proposito, viene dalla SWEDEHEART, studio svedese su oltre 180.000 pazienti con CI, che ha documentato come nonostante le linee guida, le donne con CI (specie con elevazione del tratto ST) hanno probabilità inferiore rispetto agli uomini di essere sottoposte a procedure di rivascularizzazione miocardica (percutanea o chirurgica) nelle situazioni in cui questi interventi sarebbero indicati (36%), di ricevere l'indicazione ad assumere terapia con statine (24%) e di ricevere un trattamento di profilassi antitrombotica (16%); con effettivi svantaggi in termini di sopravvivenza sia in fase acuta, che subacuta che a lungo termine (8).

L'esistenza di differenze immunitarie e biologiche tra uomo e donna è ormai nota da tempo e le conoscenze in merito sono in continua evoluzione. La pandemia da SARS-CoV-2 ha fornito un'ulteriore prova tangibile dell'importanza della medicina di genere⁹, ancora troppo spesso (erroneamente) sottovalutata e misconosciuta dalla maggioranza dei professionisti del settore sanitario e non.

La CI è stata tradizionalmente considerata con un'impostazione "androcentrica", sottovalutandone l'impatto clinico nel sesso femminile e le innegabili differenze di genere in termini di profilo di rischio cardiovascolare, manifestazione clinica e risposta alle terapie. Tutto ciò non è più accettabile, in quanto vi sono ormai evidenze inconfutabili del fatto che le donne presentano rischio cardiovascolare genere correlato molto più complesso, hanno un decorso clinico differente rispetto all'uomo e necessitano di terapia personalizzata.

La necessità di considerare le differenze di genere è divenuta oggetto negli ulti-

mi anni di un crescente numero di iniziative da parte di svariate istituzioni, autorità e Società Scientifiche nazionali ed internazionali, seppure ancora non sufficientemente valorizzata. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è da tempo impegnata nella diffusione dell'importanza della medicina di genere. Anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ribadito la necessità di incentivare la ricerca di genere per il bene della salute pubblica e per i riflessi concreti che può comportare per il Servizio Sanitario Nazionale in tema di appropriatezza delle cure.

Nello specifico della CI, nel 2016 la American Heart Association (AHA) ha pubblicato un documento in cui veniva ribadita l'importanza della medicina di genere nella CI, sia in termini di prevenzione che in termini di diagnosi, terapia e prognosi¹⁰, sottolineando ancora l'inefficacia delle campagne in atto in tutto il mondo occidentale. Un primo passo, a nostro parere, nella prevenzione sarebbe quello di sensibilizzare le donne all'evidenza che gli stessi fattori di rischio, modificabili, che sono eziologicamente alla base del cancro del seno (e non solo) e delle sue recidive, sono i medesimi responsabili anche del rischio cardiovascolare, sia in termini di prevenzione primaria che secondaria. E stiamo parlando semplicemente dello stile di vita. La drastica riduzione del cancro del seno è l'esempio più eclatante di come la percezione del rischio da parte delle donne, sia stato il motore di una prevenzione vincente. Se solo il mondo femminile si rendesse conto che si muore di cuore tre volte di più che per tutti i tumori messi insieme, forse la percezione del rischio car-

diovascolare aumenterebbe, e con essa, la prevenzione.

Bibliografia

1. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: a position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27: 181-205.
2. Lodi E, Stefani O, Reggiani L, et al. Gender differences in cardiovascular risk factors. *Ital J Gender-Specific Med.* 2020; 6: 118-125.
3. Lodi E, Carollo A, Martinotti V, Modena MG. Hypertension and Pharmacological Therapy in Women. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 2018; 2: 147.
4. Pecchi A, Modena MG, Romagnoli R. Association of breast arterial calcifications detected by mammography and coronary artery calcifications quantified by multislice CT in a population of post-menopausal women. *Radiol Med.* 2003; 106: 305-312.
5. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease. *Circulation.* 2005; 11: 682-696.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal.* 2019; 40: 237-269.
7. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008; 25: 2803-2810.
8. Alabas, OA, Gale CP, Hall M, et al. Sex Differences in Treatments, Relative Survival, and Excess Mortality Following Acute Myocardial Infarction: National Cohort Study Using the SWEDEHEART Registry. *Am Heart Assoc.* 2017; 6: e007123.
9. Lodi E, Scavone A, Reggiani L, Modena MG. COVID-19: un'infezione gender-related? Possibili interpretazioni e limiti delle conoscenze. *G Ital Cardiol* 2020; 21: 570-574.
10. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute Myocardial Infarction in Women A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133: 916-947.

TECNICHE DIAGNOSTICHE**ULTRASONOGRAFIA B-MODE****DAMIANO BALDASSARRE, MAURO AMATO****Introduzione**

Tra i vari approcci utilizzati per la stima del rischio cardiovascolare (RC) globale individuale, l'ultrasonografia B-mode, volta alla valutazione del profilo aterosclerotico delle carotidi extracraniche, ha giocato un ruolo di indubbia importanza. I primi approcci in tal senso erano basati sulla valutazione della presenza/assenza delle placche aterosclerotiche o sulla misura dello spessore del complesso medio intimale (IMT) (1). Sebbene la valutazione quali-quantitativa della placca aterosclerotica (PAAt) abbia una miglior capacità predittiva, la misura dell'IMT resta attuale in quanto tuttora raccomandata dall'American Society of Echocardiography (ASE) (2). Questa scelta è razionale non solo perché l'IMT predice gli eventi vascolari indipendentemente dalla PAAt (3) ma anche perché permette di stratificare il rischio in situazioni di assenza di placche, come si verifica in soggetti di giovane età. È tuttavia vero che la valutazione della PAAt, persino quando considerata solo in termini di presenza/assenza, migliora la stratificazione del RC sia rispetto alla stima effettuata sulla base dei fattori di rischio, sia rispetto a quella basata sull'insieme fattori di rischio più IMT (4). Nei primi approcci di misura quantitativa della PAAt, si asse-

gnava ad ogni soggetto un punteggio visivo basato sul numero di placche presenti. Successivamente sono state implementate tecniche quantitative vere e proprie basate sulla misura o dello spessore, o dell'area o del volume di PAAt. Questo articolo descrive questi metodi discutendone performance, vantaggi, limiti e potenziali applicazioni cliniche.

Score di placca

Con "score di PAAt" si intende un punteggio semi-quantitativo costituito dalla semplice somma del numero di siti carotidei interessati da placche. L'approccio varia da studio a studio; alcuni ricercatori contano le placche considerando la carotide comune (CC) nella sua intera lunghezza, il bulbo carotideo (BIF) e l'intera carotide interna (ICA). Altri contano solo le lesioni presenti in segmenti facilmente identificabili come il primo centimetro distale della carotide comune, il bulbo e il primo centimetro prossimale dell'ICA (5, 6). Fra i vantaggi dello score di PAAt vi è la facilità di esecuzione dell'esame e il fatto che la sua misura non richiede costosi software di quantificazione. Inoltre, nonostante sia una misura approssimativa del profilo aterosclerotico del soggetto, ha comunque una maggiore capacità predit-

tiva rispetto alla semplice presenza/assenza di PAt. Gli svantaggi contemplano invece:

- 1) la natura semi-quantitativa dell'approccio, che rileva solo il numero ma non le dimensioni delle PAt presenti;
- 2) il fatto che il punteggio finale potrebbe essere sovrastimato quando due placche considerate distinte sono in realtà un'unica PAt che invade due regioni contigue.

Quantificazione della placca

Una PAt può essere definita “*protrudente*” quando costituita da un ispessimento focale che protrude nel lume (*Figura 1A*), “*diffusa*” quando costituita da un IMT diffuso ma con uno spessore $\geq 1,5$ mm (*Figura 1B*) (2). L'IMT $\geq 1,5$ mm è considerata PAt equivalente poiché studi istologici hanno documentato che, oltre tale soglia, la compromissione dell'intima con caratteristiche tipicamente aterosclerotiche può essere data per assodata. Per la stratificazione del RC e per la valutazione delle variazioni dell'aterosclerosi nel tempo (progressione/regressione), è importante tener conto di entrambi i tipi di PAt. Inoltre, nei pazien-

ti con età < 65 anni, un IMT $\geq 1,5$ mm dovrebbe essere considerato sempre come lesione clinicamente significativa (2).

Spessore di placca

Per spessore di PAt si intende il massimo spessore ottenuto considerando tutte le placche presenti nei due alberi carotidei (*Figura 2*). Uno spessore di PAt $\geq 1,5$ mm è stato associato ad un aumento di eventi cardiovascolari maggiori (7). Il principale vantaggio di questa variabile è che, sebbene quantitativa, resta comunque una misura facile da ottenere con una normale sonda 2D. Fra gli svantaggi, è possibile annoverare:

- 1) il fatto che l'altezza massima della PAt potrebbe essere sottostimata se la scansione non fosse eseguita facendo passare il fascio di ultrasuoni attraverso il centro preciso dell'arteria;
- 2) il fatto che lo spessore di PAt 2D potrebbe non riflettere il reale peso della malattia, perché tali misure trascurano il fatto che le lesioni si possono sviluppare anche in larghezza. Ad esempio, due placche di identico spessore massimo, una localizzata ed una estesa, sarebbero considerate di pari peso nono-

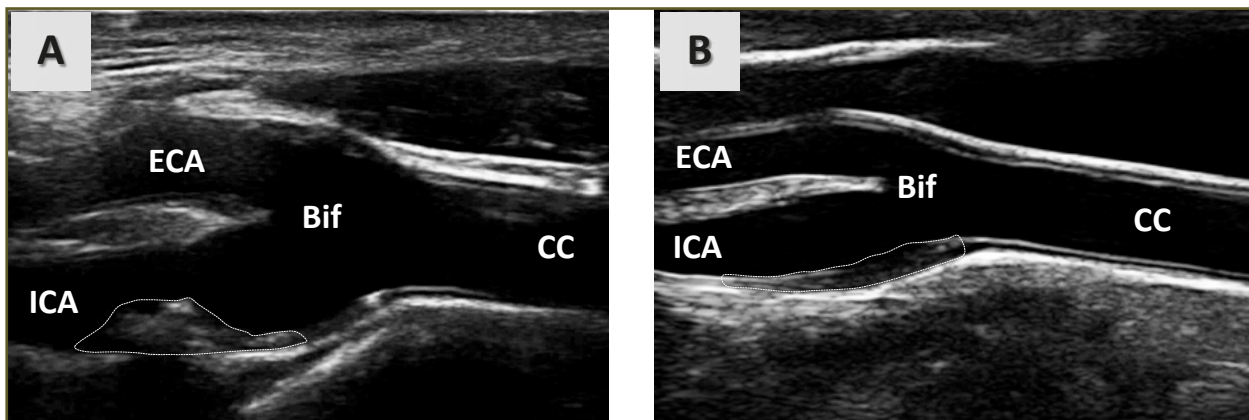


Figura 1 - A) placca protrudente nella carotide interna; B) placca diffusa nella carotide interna. ICA= arteria carotide interna, ECA= arteria carotide esterna, Bif= Biforcazione carotidea, CC= carotide comune.

stante la seconda rappresenti un carico aterosclerotico complessivo significativamente maggiore.

Area di placca

Per misurare l'area di PAT la lesione è visualizzata in modo da mostrare la sua area più ampia in vista longitudinale (asse lungo) dell'arteria (*Figura 2*). L'area della lesione è poi misurata o manualmente o mediante software con riconoscimento semi-automatico o automatico delle interfacce. In presenza di più placche, l'area delle stesse deve essere sommata per ottenere la cosiddetta "Area Totale di PAT" a prescindere dalla loro localizzazione sullo stesso vaso o nel vaso controlaterale. Anche per l'area totale di PAT, esistono studi che ne validano la natura di predittore di eventi incidenti (8). Il principale vantaggio è che fra tutte le tecniche 2D, questa è quella che fornisce maggiori informazioni sia sulla singola PAT che sul carico aterosclerotico. Fra gli svantaggi troviamo:

- 1) ancora una volta il fatto che le misure possono essere influenzate da un piano

di scansione non allineato al centro dell'arteria;

- 2) il fatto che l'individuazione dell'estensione della PAT, cioè dell'area che circonda lo spessore di placca massimo, può essere soggettiva e associata ad errori di misurazione.

La variabilità nella qualità delle immagini, il tempo necessario per effettuare l'esame e la dipendenza dall'esperienza dell'operatore sono fattori che ne limitano l'uso nella pratica clinica.

Volume di placca

La quantificazione della PAT mediante tecniche ultrasonografiche 3D ha permesso di superare molti dei limiti delle tecniche 2D. Ecografi tecnologicamente sempre più avanzati consentono oggi la caratterizzazione volumetrica delle placche con una risoluzione spaziale di tutto rispetto (7). Il volume di PAT carotidea predice gli eventi cardiovascolari con una performance eccellente (9). La caratterizzazione volumetrica 3D offre anche l'opportunità di monitorare la naturale evoluzione della malattia e la risposta al trattamento di una singola lesione, con tempi e costi significativamente inferiori a quelli necessari per valutare gli stessi aspetti utilizzando la tecnologia 2D. Infine, la visualizzazione volumetrica permette anche di rilevare meglio aspetti della morfologia della PAT finora trascurati come la presenza di ulcere e l'irregolarità della superficie, entrambi indici di instabilità di placca. Tra gli svantaggi possiamo annoverare la necessità di software per l'elaborazione delle immagini 3D complessi e costosi e le dimensioni/peso del trasduttore, maggiori rispetto alla consueta sonda 2D. Area e volume di PAT dovrebbero essere misurati solo in lesione protrudenti; in quanto la loro misura nelle placche diffuse è soggettiva e poco affidabile.

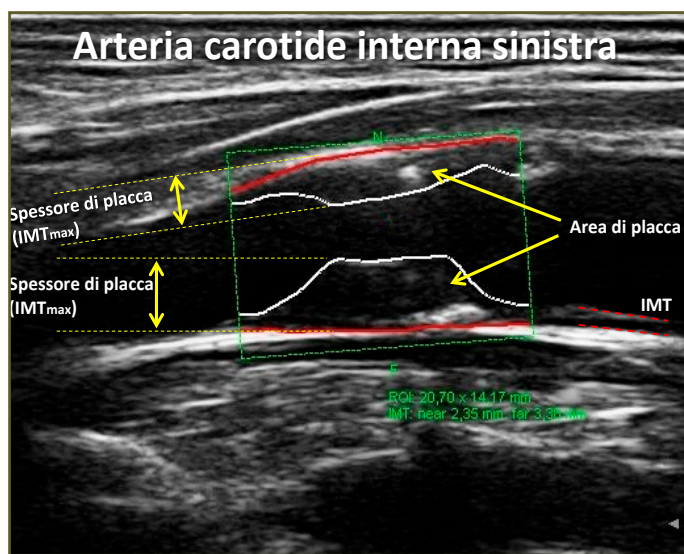


Figura 2 - Spessore di placca e area di placca misurabili con ultrasonografia 2D.

Il concetto di vulnerabilità di placca

Oltre che protrudenti o diffuse, le lesioni possono presentare diverse caratteristiche potenzialmente utilizzabili per ottimizzare la stima del rischio. Ad esempio, le lesioni possono essere più o meno stenotanti, presentare o meno calcificazioni, presentare una geometria concentrica o eccentrica, avere bordi lisci o frastagliati, contenere neovascolarizzazione ed un core lipidico più o meno grande. È ormai ampiamente accettato che gli eventi clinici acuti, più che da un progressivo restringimento del lume, siano innescati dalla rottura di una PAt instabile (8). Queste considerazioni hanno promosso l'interesse verso nuovi biomarcatori capaci di identificare le placche più predisposte alla rottura. Un'analisi prospettica di pazienti sottoposti a endoarteriectomia carotidea, ha mostrato come gli unici reperti istologici di vulnerabilità di placca significativamente associati all'incidenza di eventi cardiovascolari clinici acuti fossero la neovascolarizzazione e/o l'emorragia intra-placca (10). Nello stesso

studio, la presenza di infiltrazioni di macrofagi, di un grande core lipidico, di aree calcificate e di infiltrazione di cellule muscolari lisce all'interno delle placche non erano invece associate ad alcun esito cardiovascolare.

Ecolucenza

I diversi tipi di tessuto hanno diversi livelli di ecogenicità. In un'immagine ultrasonografica questi si traducono in una gamma di valori sulla scala dei grigi che possono essere utilizzati per ottenere informazioni sulla composizione del tessuto in esame. Nei primi studi la composizione di placca era valutata soltanto in base all'aspetto. Le placche erano classificate secondo ecogenicità ed eterogeneità. Successivamente è stato sviluppato un metodo quantitativo basato sull'identificazione della mediana della scala dei grigi o GSM (*Gray Scale median*; Figura 3 A e B). Le placche aterosclerotiche ecolucenti (più scure) si associano ad un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari ischemici

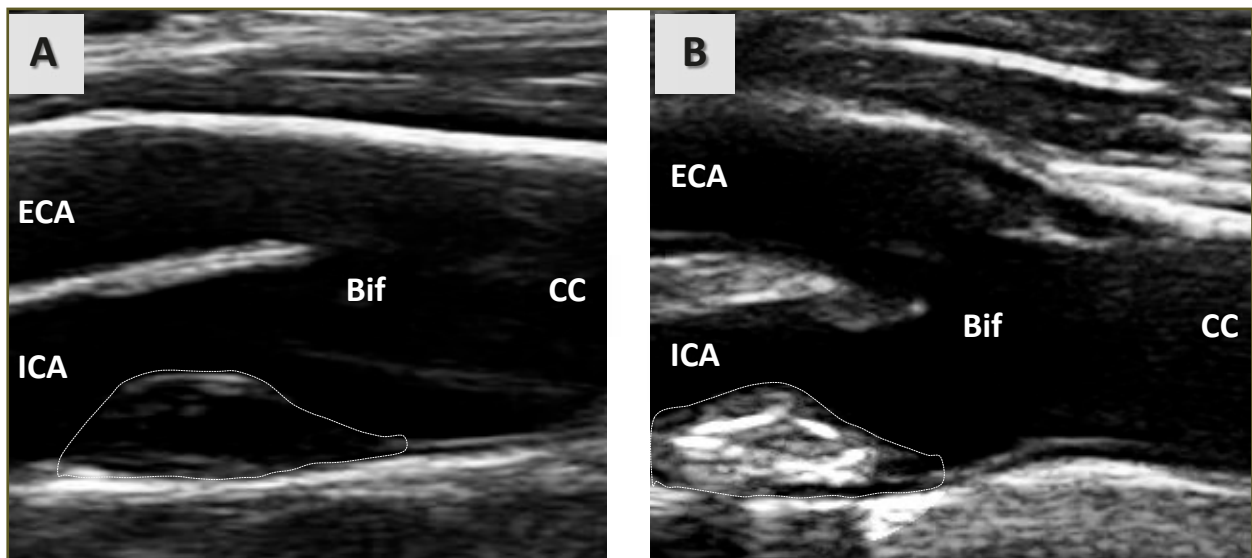


Figura 3 - A) placca ecolucente; B) placca ecogenica.

e possono, pertanto, essere considerate moltiplicatori di rischio (11).

Applicazione dell'ultrasonografia B-mode in soggetti asintomatici

Numerosi studi hanno combinato gli score di RC basati sui fattori di rischio con le informazioni derivate dall'ultrasonografia carotidea. Le linee guida della Società Europea dell'Ipertensione (2018), della Società Europea di Cardiologia (2020) e della Società Europea per lo studio del Diabete (2020) raccomandano l'uso della PAt, come modificatore nella stima del RC basato sui fattori di rischio (classe IIb, livello B; ossia lo stesso livello dato allo score del calcio coronarico). Tuttavia, le linee guida dell'American Heart Association/American College of Cardiology del 2019 e le linee guida canadesi per la gestione delle dislipidemie per la prevenzione della dislipidemia nell'adulto, hanno incluso come modificatore di rischio lo score del calcio coronarico, ma non la misura della PAt carotidea. Sono pertanto necessari ulteriori studi per ottenere maggiori prove per l'utilizzo della valutazione della PAt carotidea come modificatore di rischio e per definire quali categorie di pazienti possano effettivamente beneficiare di una valutazione combinata.

L'ultrasonografia B-mode in pazienti con sintomi di malattia coronarica, ma test non invasivi normali

Studi recenti suggeriscono che l'ultrasonografia della PAt carotidea nei pazienti con test da sforzo normale fornisce importanti informazioni prognostiche: i pazienti senza PAt hanno una prognosi eccellente, mentre i pazienti con test da sforzo normale, ma con placche aterosclerotiche nell'arteria carotidea, dovrebbero beneficiare di un trattamento medico più aggressivo (12).

Conclusioni

Dato il crescente carico di malattie cardiovascolari, sono in corso notevoli sforzi per innovare gli strumenti di screening per l'individuazione dei soggetti vulnerabili. I recenti progressi nel campo degli ultrasuoni offrono nuove opportunità per caratterizzare vari aspetti della vulnerabilità della PAt. Caratteristiche della PAt, non solo dimensionali (spessore, area e volume) ma anche di composizione come la presenza di un nucleo lipidico necrotico, di ulcerazione o emorragia intraplacca sono tutte variabili potenzialmente utili per identificare la placca vulnerabile e per ottimizzare la stima del RC. L'imaging bi- e tri-dimensionale delle lesioni fornisce informazioni sempre più dettagliate su geometria e composizione della PAt. Occorre sottolineare che la possibilità di documentare tali aspetti non solo aiuta il medico nelle decisioni cliniche ma contribuisce anche a motivare il paziente nell'adesione alla terapia per il controllo dei vari fattori di rischio, compresa la terapia ipocolesterolemizzante. La tecnologia di *imaging 3D* introdotta di recente offre un'eccellente opportunità per ridurre la dipendenza dell'osservatore nell'effettuare le misure specifiche. L'introduzione di queste tecniche nella pratica clinica è promettente, ma molto resta ancora da fare.

Bibliografia

1. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011, Cerebrovasc Dis. 2012; 34: 290-296.
2. Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Ar-

- terial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography, *J Am Soc Echocardiogr*. 2020.
3. Amato M, Veglia F, de Faire U, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification, *Atherosclerosis*. 2017; 263: 412-419.
 4. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study, *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1600-1607.
 5. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study, *Circulation*. 2004; 109: 1089-1094.
 6. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study, *Circulation*. 2002; 105: 2872-2877.
 7. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans, *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2018; 19: 1042-1050.
 8. Wannarong T, Parraga G, Buchanan D, et al. Progression of carotid plaque volume predicts cardiovascular events, *Stroke*. 2013; 44: 1859-1865.
 9. Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study, *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 681-689.
 10. Hellings WE, Peeters W, Moll FL, et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study, *Circulation*. 2010; 121: 1941-1950.
 11. Herr JE, Hetu MF, Li TY, et al. Presence of Calcium-Like Tissue Composition in Carotid Plaque is Indicative of Significant Coronary Artery Disease in High-Risk Patients, *J Am Soc Echocardiogr*. 2019; 32: 633-642.
 12. Vidal-Perez R, Franco-Gutierrez R, Perez-Perez AJ, et al. Subclinical carotid atherosclerosis predicts all-cause mortality and cardiovascular events in obese patients with negative exercise echocardiography, *World journal of cardiology*. 2019; 11: 24-37.

TECNICHE DIAGNOSTICHE

IMAGING CARDIACO E CORONARICO

MARCO MAGNONI, DANIELE ANDREINI**Introduzione**

L'introduzione dell'imaging anatomico non invasivo delle arterie coronarie nella pratica clinica ha rivoluzionato il paradigma della valutazione dei pazienti con malattia coronarica (CAD) che, per anni, si è basata su studi funzionali, condotti mediante stress fisico o farmacologico, oppure su metodiche invasive per la valutazione anatomica. La tomografia computerizzata (TC) attraverso le due applicazioni cardiache, il calcio coronarico (CAC) e lo studio angiografico coronarico (CCTA), è attualmente l'unica metodica diagnostica non invasiva, largamente validata da evidenze sperimentali e da studi clinici e inserita, con vari livelli di evidenza, nelle principali linee guida internazionali riguardanti diversi contesti clinici. Le applicazioni cardiache della TC sono state inizialmente introdotte nella pratica clinica per la valutazione dei pazienti con dolore toracico, a probabilità intermedia o con test funzionali non diagnostici, grazie all'elevato valore predittivo negativo ovvero alla capacità di esclusione di CAD.

Le principali linee guida internazionali riguardanti la gestione della malattia coronarica stabile al fine di ottenere un beneficio sintomatologico e prognostico, oltre alla gestione dei fattori di rischio, si

sono sempre concentrate sull'identificazione dell'ischemia miocardica. Tuttavia, nei pazienti con sospetta o nota cardiopatia ischemica, le strategie di stratificazione del rischio basate sulla ricerca ischemia inducibile si limitano all'identificazione della CAD ostruttiva, escludendo la possibilità di caratterizzare l'ampio aspetto di malattia aterosclerotica non ostruttiva (stenosi inferiori al 50%) e identificare soggetti con coronarie prive di aterosclerosi e pertanto con prognosi molto favorevole.

La progressiva crescita dell'evidenza che le complicanze acute del processo aterosclerotico si verificano frequentemente nel contesto di placche non ostruttive ha contestualmente rafforzato la necessità di introdurre tecniche diagnostiche non invasive in grado di fornire informazioni riguardanti la presenza di CAD anche in fase subclinica al fine di incrementare l'accuratezza della stratificazione del rischio di eventi.

In questo contesto, la TC rappresenta attualmente la principale tecnica di imaging anatomico non invasivo delle arterie coronarie e l'evoluzione del suo ruolo clinico è supportata da una vasta letteratura riguardante le capacità diagnostiche e il valore prognostico addizionale nell'identificare i pazienti a rischio di futuri eventi cardiovascolari.

L'imaging delle arterie coronarie me-

diante TC consente una rapida e affidabile valutazione della presenza, dell'estensione e della severità della CAD. A differenza della angiografia coronarica invasiva che si limita a una valutazione luminografica dell'albero coronarico, la TC consente visualizzare la parete vascolare e le caratteristiche morfologiche della placca aterosclerotica (1).

Calcium score

La valutazione del calcio coronarico (CAC) è cronologicamente il primo approccio con TC alla valutazione non invasiva dell'aterosclerosi coronarica.

Il calcio coronarico è un costituente delle placche aterosclerotiche, non frequente nelle lesioni iniziali, che compaiono nel secondo o terzo decennio di vita, è quindi più comune nelle lesioni avanzate e nei soggetti più anziani.

La valutazione del CAC fornisce informazioni riguardanti la presenza e l'estensione del processo ateromasico senza l'uso di mezzo di contrasto e, per questo motivo, non consente la valutazione del grado di riduzione del lume coronarico prodotto dalla placca aterosclerotica.

Il rilevamento e la quantificazione del CAC possono essere eseguiti utilizzando TC a fascio di elettroni o la TC multistrato. L'esame viene in genere eseguito con scansioni della volumetria del cuore con spessore da 2,5 a 3 mm e utilizzando una modalità di scansione prospettica sincronizzata al tracciato ECG. L'esposizione alle radiazioni per uno studio è in media inferiore a 1,5 mSv. Nello studio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) l'esposizione mediana alle radiazioni con CAC era di soli 0,95 mSv e l'adozione di algoritmi più recenti che utilizzano la ricostruzione interattiva consente di ridurre la dose media a 0,37 mSv.

Nell'immagine TC, il calcio coronarico è comunemente definito come una lesione con densità >13 Unità Hounsfield (HU) estesa a più di tre pixel. La quantificazione del CAC viene eseguita secondo il punteggio Agatston moltiplicando l'area CAC totale in mm^2 per un fattore di densità compreso tra 1 e 4 (1 lesione con densità 130-199HU; 2 densità di 200-299HU; 3 per lesioni con una densità di 300-399HU; 4 per densità ≥ 400 HU) (*Figura 1*).

Il punteggio Agatston a livello coronarico si è dimostrato correlare con l'estensione dell'aterosclerosi in studi autoptici e associato con alta sensibilità e specificità alla presenza, per-paziente, di una stenosi $>70\%$ all'angiografia coronarica. Tuttavia, la relazione tra CAC e grado di stenosi della placca nello stesso segmento coronarico non è lineare e il CAC non è in grado di identificare le caratteristiche istologiche associate alla vulnerabilità della placca. Inoltre, la presenza e l'estensione della placca coronarica fibrolipidica, a bassa attenuazione, potrebbero essere sottovalutate e nonostante un punteggio Agatston uguale a 0 abbia un valore predittivo nega-

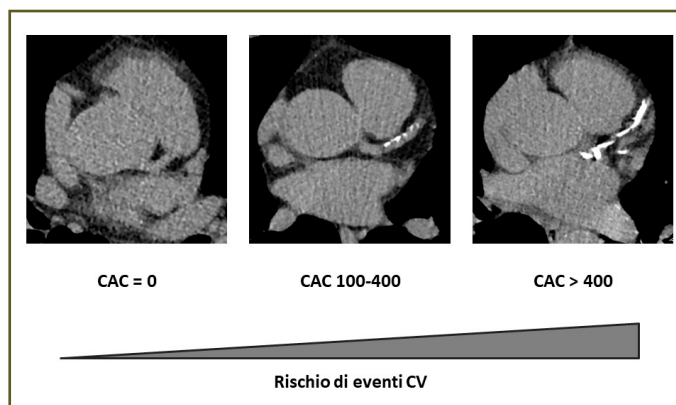


Figura 1 - Esempi di scansioni cardiache con diversa quantità di CAC, da assente a coinvolgimento severo (CAC=0, CAC 100-400 e CAC>400, rispettivamente), a cui si associa ad un diretto aumento di incidenza di eventi cardiaci (morte cardiaca o infarto miocardico non fatale).

tivo vicino al 100% nell'escludere la presenza di stenosi significative, esiste la possibilità che anche in pazienti con CAC=0 sia possibile osservare la presenza di placche coronariche non calcifiche significative.

I dati forniti da studi prospettici hanno dimostrato un significativo il valore predittivo del CAC per gli eventi ischemici indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali. Inoltre, il CAC è stato associato a un significativo valore prognostico aggiunto rispetto ai punteggi di rischio basati sull'integrazione dei fattori di rischio (es. Framingham Risk Score, SCORE), oltre che ai singoli fattori di rischio.

Nonostante le evidenze a sostegno del potenziale ruolo del CAC nelle strategie

di prevenzione primaria della malattia coronarica negli individui asintomatici a rischio intermedio, l'applicazione diffusa nella pratica clinica è ancora limitata (2).

Angiografia tomografica computerizzata coronarica

L'imaging diretto con CCTA consente di definire il decorso delle arterie coronarie, di rilevare la presenza del processo aterosclerotico a carico della parete vascolare (*Figura 2*), ottenere una stima della relativa riduzione del lume a livello del sito di placca e fornire informazioni sulla composizione della placca, rilevando le caratteristiche potenzialmente associate alla vulnerabilità della placca. Complessivamente, queste caratteristiche consentono alla CCTA di ottenere, oltre ad un'accurata definizione diagnostica, anche una potenziale stratificazione prognostica per futuri eventi coronarici nel singolo individuo.

Tuttavia, i vantaggi diagnostici e prognostici della CCTA devono essere bilanciati con l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, le complicanze legate alla somministrazione di mezzo di contrasto iodato e con il potenziale aumento dei costi anche dovuti ad ulteriori esami e procedure invasive inutili qualora la CCTA non sia inserita in un percorso diagnostico razionale e standardizzato.

Anche a fronte di queste limitazioni, allo stato attuale, a differenza del CAC, mancano robuste evidenze che consentano di formulare raccomandazioni condivise per l'uso della CCTA nei soggetti asintomatici come strumento di valutazione in prevenzione primaria.

Diversamente, le crescenti evidenze in letteratura a supporto del valore diagnostico e prognostico della CCTA nei pazienti con dolore toracico hanno portato a includere, già nelle linee guida della Società

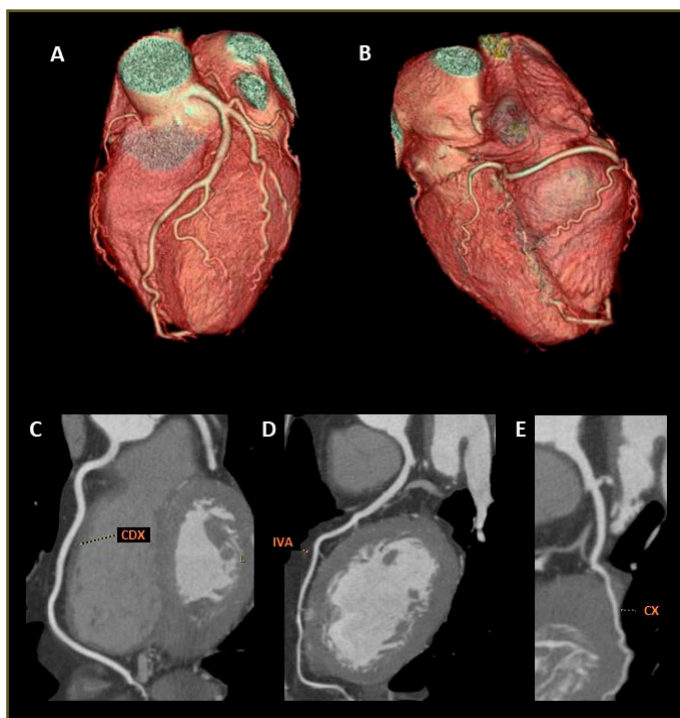


Figura 2 - Immagini CCTA in soggetto senza aterosclerosi coronarica. Ricostruzione tridimensionale del volume cardiaco con definizione dell'anatomia e del decorso delle principali arterie coronarie epicardiche lungo la superficie anteriore (A) e inferiore (B) del cuore. Ricostruzioni multiplanari (MPR) della coronaria destra (CDX; C) dell'arteria discendente anteriore (IVA; D) e dell'arteria circonflessa (CX; E).

Europea di Cardiologia (ESC) del 2013, la CCTA come possibile alternativa alle tecniche di imaging da stress nella valutazione dei pazienti con dolore toracico e CAD stabile fino all'attuale condivisione che lo scenario più appropriato per l'uso della CCTA sia la valutazione di prima linea dei pazienti con probabilità di CAD da bassa a intermedia in presenza tecnologie adeguate e di elevate competenze locali (3).

L'adozione della CCTA in questi contesti comporta diversi benefici clinici pratici. Lo studio PROMISE ha dimostrato che l'uso della CCTA è in grado di ridurre drasticamente il numero di angiografie coronariche invasive non necessarie (27,9% dei pazienti che avevano eseguito CCTA come test iniziale rispetto al 52,5% nel gruppo di pazienti con test funzionali), mentre lo studio SCOT-HEART ha osservato come l'aggiunta di CCTA alla gestione clinica standard consenta di definire la diagnosi di angina dovuta a CAD in modo più corretto e, di conseguenza, consentendo l'adozione precoce di appropriati regimi di trattamento portando un conseguente beneficio prognostico con una riduzione del 38% di infarto miocardico fatale e non fatale nei pazienti sottoposti a CCTA rispetto allo standard di cura (4).

Sulla base di queste evidenze, l'aggiornamento del 2016 delle linee guida NICE del Regno Unito sulla gestione dei pazienti con dolore toracico di nuova insorgenza, ha proposto la CCTA come strumento diagnostico di prima linea per i soggetti in cui la diagnosi di angina stabile non possa essere esclusa in seguito alla sola valutazione clinica (5). Sulla stessa linea, le ultime edizioni delle linee guida ESC sulla gestione dei pazienti con dolore toracico stabile e acuto (3, 6) pongono l'esecuzione della CCTA come raccomandazione di Classe I. In particolare, nei pazienti con dolore toracico stabile, la CCTA viene con-

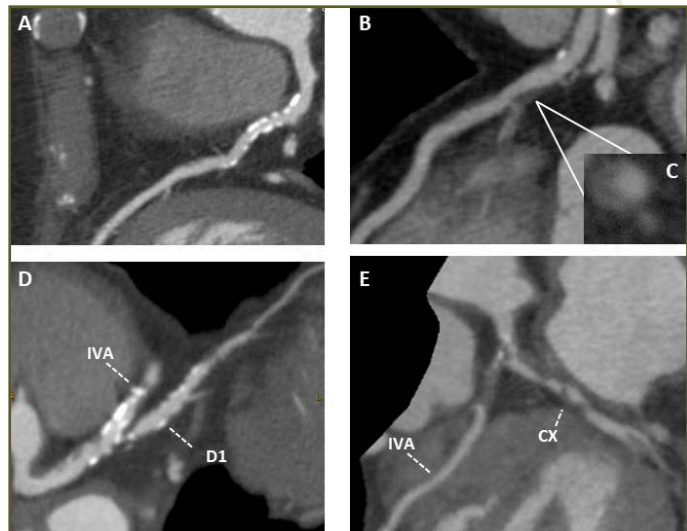


Figura 3 - Esempi di quadri angiografici rilevabili con CCTA. A: CAD non ostruttiva calcifica a livello dell'IVA prossimale e non calcifica eccentrica a livello del segmento medio. B: CAD non ostruttiva (<50%) dell'IVA prossimale con caratteristiche ad alto rischio (LAP e rimodellamento positivo). C: sezione trasversale della placca con evidenza rimodellamento positivo. D: CAD ostruttiva mista con stenosi >70% dell'IVA prossimale e dell'ostio del ramo diagonale. E: occlusione/subocclusione del tratto prossimale dell'IVA con CAD ostruttiva non calcifica del tronco comune e dell'arteria circonflessa (CX).

siderata come il metodo preferibile rispetto all'eco-stress, alla risonanza magnetica da stress o all'imaging nucleare quando "si desiderano informazioni sull'aterosclerosi", sottolineando l'utilità del CCTA per caratterizzare e quantificare il carico aterosclerotico indipendentemente dal grado di stenosi.

Punteggi di rischio

Analogamente al sistema di punteggio elaborato per lo studio CAC, lo sviluppo sistemi di punteggi basati sulla valutazione complessiva dell'aterosclerosi coronarica con CCTA è stato oggetto di numerose ricerche. Il Segment Involvement Score (SIS) e il Segment Stenosis Score (SSS), punteggi che tengono conto della presenza ed estensione della CAD e del grado

di stenosi, consentono un'accurata stratificazione prognostica (1). Un punteggio di recente sviluppo, il punteggio Leaman adattato alla TC (CT-LeSc), che include le informazioni sulla localizzazione, la composizione e il grado di stenosi della placca ha dimostrato di essere un marcatore indipendente di rischio di eventi cardiaci maggiori a lungo termine. In particolare, i pazienti con CAD non ostruttiva con CT-LeSc superiore a 5 hanno un rischio di eventi cardiovascolari simile ai pazienti con CAD ostruttivo ma con CT-LeSc inferiore a 5 (7).

L'analisi di un gruppo selezionato di pazienti con CAD non ostruttiva sottoposti a CCTA inclusi nella popolazione del registro CONFIRM (8), ha confermato l'associazione tra valori più elevati di CT-LeSc e maggiore rischio di eventi cardiovascolari, anche in assenza di stenosi coronarica significativa. Nello specifico, il tasso di sopravvivenza libera da sindromi coronariche acute era del 98% sia nei pazienti senza CAD che in quelli con CAD non ostruttivo e CT-LeSc ≤ 5 , rispetto al 95% osservato nei pazienti con CAD non ostruttivo e un CT-LeSc >5 durante 5 anni di follow-up.

Questi dati sottolineano il potenziale interesse clinico della caratterizzazione del carico aterosclerotico complessivo oltre che alla sola valutazione della stenosi per migliorare l'identificazione dei pazienti a maggior rischio di futuri eventi cardiovascolari.

Analisi avanzata della placca

Negli anni più recenti, il progressivo miglioramento della qualità delle immagini ha consentito che l'interesse per la TC cardiaca si sia trasferito dall'identificazione della stenosi della placca verso una valutazione complessiva delle caratteristiche morfologiche della placca aterosclerotica.

L'analisi morfologica avanzata della placca con la CCTA non necessita di ulteriori acquisizioni di immagini, dose di radiazioni e somministrazione media di contrasto. Le immagini utilizzate per l'analisi della placca sono le stesse utilizzate per la valutazione della stenosi, anche se il processo di post-elaborazione è diverso e necessita di una buona qualità dell'immagine. L'analisi delle caratteristiche della placca coronarica con CCTA può comprendere una valutazione qualitativa/semiquantitativa per singola lesione e una quantificazione, per paziente, del volume complessivo di aterosclerosi. Le caratteristiche qualitative/semiquantitative della placca che vengono considerate ad alto rischio possono essere rilevate isolate o in associazione e vengono definite come segue:

- indice di rimodellamento (RI): rapporto tra l'area della placca di lesione e l'area del lume di riferimento;
- placca a bassa attenuazione (LAP): placca con presenza di qualsiasi voxel <30 HU al suo interno;
- Carico della placca (PB) può essere derivato con la seguente formula: [area placca di lesione – zona di lesione lumen] / area placca di lesione);
- Napkin-ring sign (NRS): presenza di un sottile bordo iperintenso (HU non superiore a 130) lungo il contorno esterno del vaso e che circonda una placca fibrolipica;
- calcificazioni “spotty” (SC): calcificazioni ≤ 3 mm di lunghezza e che occupano un arco $\leq$ di 90 gradi quando vengono visualizzate in asse corto.

Queste variabili hanno dimostrato una buona correlazione con le immagini di ecografia intravascolare, il riscontro CCTA di immagini di rimodellamento positivo e il NRS è stato associato alla presenza di fibroateroma a cappuccio sottile, considerato la più comune morfologia della placca asso-

ciata alla rottura della placca con trombosi sovrapposta (9).

In seguito alle prime evidenze emerse da studi retrospettivi che avevano dimostrato una maggiore prevalenza delle caratteristiche di placca ad alto rischio nei pazienti con ACS, successivi studi prospettici hanno confermato che la presenza di placche con le caratteristiche riportate può identificare pazienti a maggior rischio di sviluppare ACS anche in assenza di stenosi significative, stimando un rischio del 3,8% all'anno nei pazienti con stenosi coronarica <70% ma con caratteristiche ad alto rischio (LAP e rimodellamento positivo) (10).

Recentemente, Andreini et al. hanno dimostrato il ruolo prognostico delle caratteristiche della placca ad alto rischio (LAP, rimodellamento positivo e NRS) nell'identificazione di un gruppo di pazienti caratterizzati da un maggiore rischio di futuri eventi cardiovascolari maggiori, anche considerando pazienti con CAD non ostruttiva (14).

In questo contesto, anche la quantificazione del volume della placca del paziente, sia in termini di volume totale che volume della componente non calcifica, è stato osservato essere in grado di fornire informazioni prognostiche incrementalmente rispetto alla valutazione tradizionale della CCTA (15).

Bibliografia

- Conte E, Mushtaq S, Andreini D. CCTA in patients symptomatic for stable chest pain. In: Andreini D. Cardiac CT: from the technical bases to the clinical practice Minerva Ed. 2018; 57-68.
- Moroni F, Magnoni M. Calcium scoring and CCTA as screening in asymptomatic patients. In: Andreini D. Cardiac CT: from the technical bases to the clinical practice Minerva Ed. 2018; 49-56.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41: 407-477.
- Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018; 379: 924-933.
- NICE. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis. London, UK: NICE. 2017.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020; ehaa575.
- Mushtaq S, De Araujo Gonnalves P, Garcia-Garcia HM, et al. Long-term prognostic effect of coronary atherosclerotic burden: validation of the computed tomography-Leaman score. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: e002332.
- Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, et al. Long-term prognostic impact of CT-Leaman score in patients with non-obstructive CAD: Results from the CORonary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) study. *Int J Cardiol*. 2017; 231: 18-25.
- Kreart ES, van Velzen JE, Boogers MJ, et al. Positive remodeling on coronary computed tomography as a marker for plaque vulnerability on virtual histology intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 1725-1729.
- Thomsen C, Abdulla J. Characteristics of high-risk coronary plaques identified by computed tomographic angiography and associated prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 15: 332-340.
- Conte E, Annoni A, Pontone G, et al. Evaluation of coronary plaque characteristics with coronary computed tomography angiography in patients with non-obstructive coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18: 1170-1178.
- Andreini D, Magnoni M, Conte E, et al. Coronary Plaque Features on CTA Can Identify Patients at Increased Risk of Cardiovascular Events. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13: 1704-1717.

TECNICHE DIAGNOSTICHE

ANGIOGRAFIA CORONARICA

PAOLO CALABRÒ, ELISABETTA MOSCARELLA

Introduzione

L'angiografia coronarica (o coronarografia) è una metodica radiologica che impiega raggi X e che consente, mediante l'iniezione selettiva di mezzo contrasto radiopaco nelle arterie coronarie epicardiche, l'opacizzazione dell'albero coronarico (*Figura 1*). Essa consente di stabilire la presenza, la sede e la severità di eventuali lesioni coronariche (come stenosi, aneurismi, dissezioni, etc.), rappresentando ad oggi il "gold standard" per la diagnosi

di coronaropatia (1). Essa consente inoltre la diagnosi di anomalie congenite del circolo coronarico (di origine e decorso), la visualizzazione di fistole artero-venose ed il controllo della pervietà dei by pass aorto-coronarici (BPAC) oltre che degli *stent* precedentemente impiantati. Le informazioni ottenute permettono non solo la diagnosi ma anche di effettuare un corretto giudizio prognostico. Tuttavia, i dati ottenuti mediante coronarografia sono dati anatomici che da soli possono non essere sufficienti a porre indicazione al trattamento di rivascularizzazione, sia essa chirurgica (mediante BPAC) o percutanea (con l'impianto di *stent*). Infatti, il dato anatomico deve essere sempre corroborato dalla clinica del paziente (es. sintomi, sindromi coronariche acute) e da dati funzionali che possono essere ottenuti sia con esami non invasivi (es. ECG da sforzo, scintigrafia miocardica, ecostress), che mediante tecniche invasive in corso di coronarografia, mediante l'utilizzo di speciali sonde di pressione inserite all'interno del vaso da analizzare (1).

Struttura del laboratorio di emodinamica e dettagli della procedura

L'esame coronarografico viene effettuato in sala di emodinamica, in regime di ricovero. La sala di emodinamica è com-

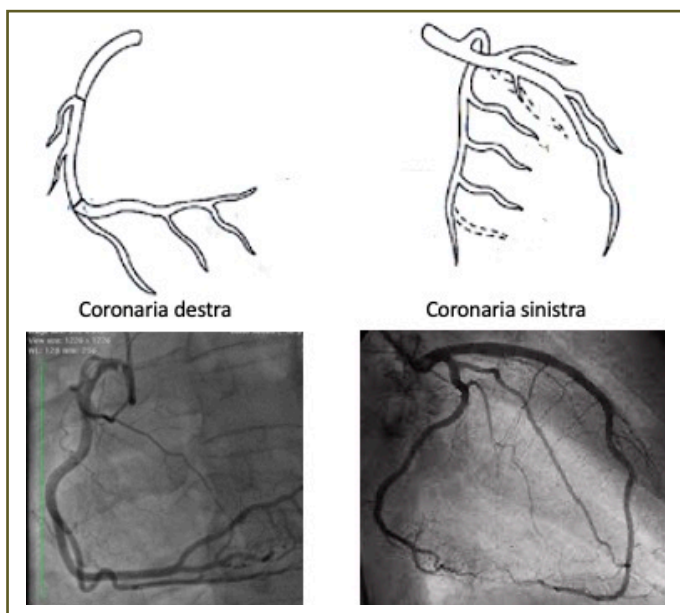


Figura 1 - Angiografia coronarica. Rappresentazione grafica e immagine angiografica delle arterie coronarie.

posta da un lettino radiotrasparente sul quale il paziente deve giacere, e al lato del quale sono posizionati i tasti di comando che consentono il movimento del tavolo in tutte le direzioni, ed un arco a C alle cui estremità sono presenti il tubo radiogeno da un lato, ed un detettore dall'altro (quelli di ultima generazione sono digitali, *flat pannel*). La sorgente di raggi X origina dal tubo radiogeno, attraversa il lettino e quindi il paziente e raggiunge il detettore. Le immagini rielaborate vengono visualizzate su un monitor che si trova in sala di fronte all'operatore oltre che esternamente alla sala. Con gli stessi comandi anche il tubo viene mosso dall'operatore, attorno al torace del paziente in modo che possano essere eseguite più acquisizioni al fine di ottenere rapidamente diverse immagini da più angolazioni. A tal riguardo è da tener presente che le immagini ottenute sono bidimensionali e per tale motivo più proiezioni sono necessarie per una corretta valutazione non solo dell'albero coronarico ma anche delle stenosi coronariche. Si pensi ad esempio che stenosi di tipo eccentrico, se osservate da un'unica angolazione possono essere facilmente sovra o sottostimate (*Figura 2*). La sala deve essere inoltre dotata di un sistema definito poligrafo che permetta il monitoraggio continuo e la registrazione dell'ECG (devono essere visualizzabili, sebbene anche non contemporaneamente, le 6 derivazioni derivate dagli elettrodi periferici ed almeno una derivazione precordiale), il monitoraggio e la registrazione contemporanea di almeno 2 pressioni intravascolari e/o intracardiache mediante cateteri e trasduttori di pressione, ed il monitoraggio continuo della pulsossimetria (2). Non devono inoltre mancare farmaci e strumenti per la rianimazione cardiorespiratoria (comprendenti defibrillatore e pacemaker temporaneo, laringoscopio e cannule tracheali per intu-

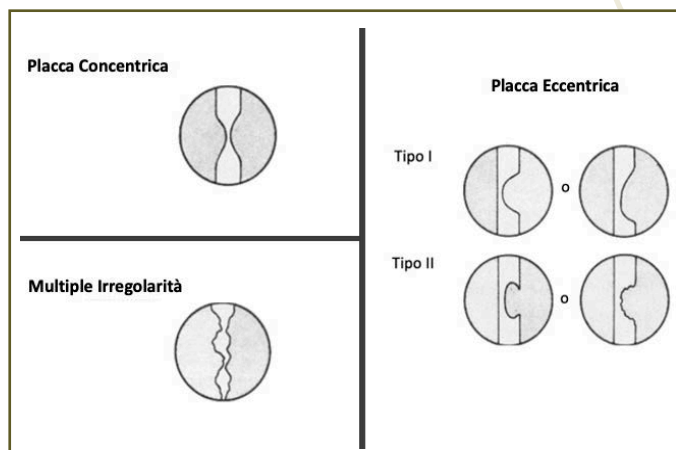


Figura 2 - Rappresentazione schematica di placca concentrica ed eccentrica. Le stenosi di tipo eccentrico, se osservate da un'unica angolazione possono essere facilmente sovra o sottostimate.

bazione, erogatore di ossigeno, etc.). Gli standard e linee guida per i laboratori di diagnostica e terapia cardiovascolare invasiva sono stati recentemente pubblicati (2).

Durante la procedura il paziente è generalmente sveglio, si effettua un'anestesia locale con lidocaina sottocutanea nella sede di accesso vascolare o in alcuni casi selezionati si effettua una minima sedazione. Gli accessi vascolari maggiormente utilizzati sono l'arteria radiale e l'arteria femorale e meno frequentemente l'arteria omerale. Recentemente diversi studi hanno dimostrato come l'utilizzo dell'accesso radiale sia in grado di ridurre in maniera significativa le complicanze vascolari del sito di puntura in particolare quelle di tipo emorragico, oltre a rappresentare un vantaggio per il paziente non richiedendo l'immobilizzazione a letto post procedura (3). L'accesso vascolare viene reperito mediante la tecnica di Seldinger. Tale tecnica prevede che il vaso da incannulare sia perforato tramite un ago, seguendo punti di repere anatomici o sotto guida ecografica. Una volta punto il vaso, si inserisce all'interno dell'ago un filo guida che viene fatto avanzare all'interno del lume

vasale, si rimuove l'ago e sul filo guida si fa avanzare un introduttore dotato di dilatatore. A questo punto si rimuovono il filo guida ed il dilatatore e si lascia l'introduttore valvolato in sede. Attraverso l'introduttore valvolato, si inserisce un filo guida angiografico con la punta curva a J che viene fatto avanzare fino al piano valvolare aortico. Sul filo guida si procede quindi all'avanzamento del catetere diagnostico di circa 2 mm di diametro (6 French) fino al piano valvolare aortico, nel seno coronarico desiderato, si rimuove il filo guida e si incannula l'ostio coronarico (esistono cateteri con curve preformate per l'incannulazione selettiva dell'ostio coronarico destro e sinistro). La pressione sanguigna interna (intra-arteriosa) viene monitorata attraverso il catetere per verificare che il catetere non blocchi il flusso sanguigno. Per indicazioni sulla posizione del catetere durante l'esame, il cardiologo interventista fa affidamento principalmente sulla conoscenza dettagliata dell'anatomia interna, del filo guida e del comportamento del catetere e, in modo intermittente, utilizza brevemente la fluoroscopia e una bassa dose di raggi X quando necessario. Una volta incannulato correttamente l'ostio coronarico si inietta il mezzo di contrasto radiopaco, tipicamente 3-8 cc, e si procede all'acquisizione di più proiezioni per la coronaria sinistra e più proiezioni per la coronaria destra, al fine di effettuare una corretta identificazione della presenza e della morfologia delle placche aterosclerotiche.

Indicazioni alla angiografia coronarica

L'angiografia coronarica prevede l'opacizzazione del lume nelle arterie coronarie e l'acquisizione di questo luminogramma sotto fluoroscopia. Di conseguenza l'in-

dicazione per l'angiografia coronarica è prevalentemente focalizzata alla diagnosi di qualsiasi condizione che possa portare a compromissione luminale. Esistono tuttavia limitazioni all'angiografia coronarica. A parte l'ovvia natura invasiva e i rischi associati, fornisce solo una proiezione del lume e quindi nessuna informazione sull'estensione dell'ateroma contenuto all'interno della parete del vaso o sul significato funzionale della stenosi. Tali limiti possono essere superati mediante l'uso di modalità intravascolari come l'ecografia intravascolare, la tomografia a coerenza ottica e la valutazione della riserva di flusso frazionario. Quando combinato con queste aggiunte, l'angiografia coronarica funge da strumento formidabile nel guidare le strategie di rivascolarizzazione, con un corpo di dati scientifici che è stato ben convalidato per fornire benefici prognostici a lungo termine.

Le indicazioni per l'angiografia coronarica sono suddivise nelle seguenti categorie cliniche (1, 4-6):

Pattern stabile

1. Sospetta malattia coronarica.
2. Malattia coronarica nota.

Pattern instabile

1. Sindrome coronarica acuta con emodinamica o ritmo instabili.
2. Angina instabile e infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST.
3. infarto miocardico con elevazione del tratto ST.
4. Arresto cardiaco fuori ospedale.

Considerazioni speciali

1. Insufficienza cardiaca congestizia.
2. Valutazione preoperatoria per chirurgia non cardiaca in pazienti ad alto rischio cardiovascolare o chirurgia cardiaca.

Complicanze legate all'esame coronarografico

Come con qualsiasi procedura invasiva, la angiografia coronarica può essere associata a complicanze che possono essere correlate al paziente o alla procedura. Le complicanze variano da problemi minori, fino a situazioni di pericolo di vita che possono causare danni irreversibili, se non viene fornita una assistenza urgente. Fortunatamente, negli ultimi anni i rischi associati alla procedura sono diminuiti in modo significativo. Specifici stati patologici (età avanzata, insufficienza renale, diabete mellito non controllato e obesità patologica) possono aumentare il rischio di complicanze. L'entità della malattia coronarica, l'insufficienza cardiaca congestizia con bassa frazione di eiezione, un recente ictus o un infarto miocardico, la propensione al sanguinamento, possono aumentare le complicanze cardiache e vascolari. Nonostante tali premesse, le complicanze maggiori sono rare e si verificano in meno del 2% della popolazione, con una mortalità inferiore allo 0,08%. Pertanto, la procedura può essere eseguita con successo anche nel paziente più grave, quando clinicamente indicato, con un rischio relativamente basso. Tuttavia, il rapporto rischio/beneficio del cateterismo cardiaco deve essere valutato su base individuale.

Di seguito sono riportate le complicanze più frequenti:

Reazioni avverse

Anestesia locale: Le reazioni allergiche locali e sistemiche all'anestesia locale sono estremamente rare. Le reazioni sono generalmente dermatologiche o vagali e raramente sono anafilattiche.

Mezzo di contrasto: I mezzi di contrasto stimolano una risposta anafilattoide attraverso il rilascio di istamina. Differisce da

una reazione anafilattica, in quanto non è immuno-mediata e non richiede una preventiva sensibilizzazione all'agente offensivo per avviare una reazione (7). Gli effetti chemiotossici sono principalmente correlati all'iperosmolarità, al contenuto ionico, alla viscosità e alle proprietà di legame del calcio di questi agenti(8). Sono riportati frequentemente sintomi lievi (calore, dolore, senso di costrizione toracica, nausea e vomito) e nella maggior parte dei casi sono auto-limitanti. Reazioni avverse che richiedono un intervento (ipotensione, bradiaritmie, congestione polmonare) sono state riportate in quasi il 30% dei pazienti. L'introduzione di agenti a bassa osmolarità, ionici (ioxaglate (Hexabrix)) e idrosolubili a bassa osmolarità, non ionici (iohexol (Omnipaque), ioxilan (Oxilan)) hanno ridotto significativamente l'incidenza di ipersensibilità e reazioni avverse. Più recentemente, è stato sviluppato un composto iso-osmolare non ionico (iodixanolo (Visipaque) che ha un'osmolalità simile a quella del sangue (290 mOsm / kg). Le reazioni di ipersensibilità si sono verificate solo nello 0,7% della popolazione studiata in un grande studio randomizzato che confronta lo iodixanolo con l'agente ionico a bassa osmolarità ioxaglate, senza una differenza significativa negli eventi cardiovascolari maggiori (9).

Nefropatia

La nefropatia indotta da contrasto (CIN) è una complicanza potenzialmente grave dell'angiografia coronarica con sequele significative a breve e lungo termine. La CIN, tuttavia, può essere minimizzata con un'adeguata stratificazione del rischio, la selezione del mezzo di contrasto e la stadiazione delle procedure, insieme a strategie di gestione preventiva. La CIN è definita come un aumento della creatinina sierica di $\geq 0,5$ mg/dl o del 25% al di sopra del valore basale. Molteplici studi hanno

dimostrato una correlazione tra CIN e scarsa sopravvivenza a lungo termine. La maggior parte dei pazienti, sperimenta un aumento lieve e transitorio della creatinina sierica che, raggiunge il picco entro due o quattro giorni e generalmente si risolve entro 7 giorni. La patogenesi della CIN è multifattoriale. Le variazioni multidirezionali dell'emodinamica renale insieme alla citotossicità diretta attraverso l'azione dei radicali liberi sono state implicate come potenziali cause. L'insufficienza renale pre-esistente, il diabete, l'età, l'osmolalità e il volume di contrasto utilizzato sono i fattori di rischio più significativi per lo sviluppo di CIN. La somministrazione di soluzione salina è la base della prevenzione della CIN. Gli agenti antiossidanti come N-acetilcisteina non si sono dimostrati utili nella prevenzione della CIN.

Danno vascolare locale

Le complicanze legate al sito di accesso vascolare sono le complicanze più frequenti legate all'angiografia coronarica e contribuiscono in modo significativo alla mortalità e alla morbidità della procedura. Negli ultimi decenni le evoluzioni nella terapia farmacologica insieme con l'aumento dell'esperienza degli operatori e l'utilizzo della arteria radiale hanno contribuito in maniera significativa a ridurre il rischio di complicanze del sito di accesso (dall'1,7% allo 0,2% per il cateterismo diagnostico e dal 3,1% all'1,0%, per l'interventistica coronarica).

Le complicanze più frequentemente associate all'utilizzo della arteria femorale sono l'ematoma e l'emorragia retroperitoneale. La maggior parte degli ematomi sono benigni e si risolvono con la compressione manuale. Ematomi più grandi o in rapida espansione possono portare a compromissione emodinamica e necessitare di trasfusioni di sangue multiple. L'e-

morragia retroperitoneale è una complicanza potenzialmente letale ed è in genere legata ad una puntura dell'arteria femorale al di sopra del legamento inguinale, deve essere sospettata quando il paziente lamenta dolore addominale ed ipotensione. I pseudo aneurismi si sviluppano quando un ematoma mantiene la continuità con il lume arterioso, determinando un flusso sanguigno in entrata e in uscita dalla cavità dell'ematoma durante la sistole e la diastole. Altre complicanze comprendono le fistole artero-venose, dissezioni, trombosi ed embolismo.

L'approccio trans-radiale ha ottenuto una progressiva accettazione dalla sua introduzione oltre 20 anni fa, grazie alla diminuzione delle complicanze vascolari e della soddisfazione del paziente per la procedura. L'approccio presenta diversi vantaggi, in quanto l'arteria radiale non è immediatamente associata ai nervi o alle vene vicine ed è facilmente comprimibile, consentendo una migliore emostasi.

Trombocitopenia indotta da eparina

La trombocitopenia indotta da eparina è una grave complicanza immunomediata della somministrazione di eparina da soluzione salina eparinizzata o durante interventi coronarici percutanei. I sintomi clinici che si sviluppano nei giorni successivi alla procedura possono avere complicanze tromboemboliche potenzialmente devastanti in pazienti con precedente esposizione all'eparina. Questa reazione è causata da anticorpi che si legano al complesso del fattore 4 piastrinico dell'eparina, che portano a una cascata di reazioni che causano l'attivazione piastrinica e il rilascio di fattori pro-coagulanti e infiammatori che consumano piastrine e provocano trombosi. La diagnosi si basa sul quadro clinico della diminuzione delle piastrine con o senza trombosi associata. I test anticorpali sono

disponibili per confermare la diagnosi, ma il trattamento non deve essere ritardato in caso di forte sospetto clinico a causa della gravità delle comorbidità.

Infezioni

Le infezioni sono rare dopo procedure cardiovascolari invasive. L'incidenza riportata di infezioni correlate al catetere è molto inferiore a <1% sulla base di studi retrospettivi.

Embolia sistemica

Gli emboli di colesterolo vengono rilasciati come cristalli di colesterolo da placche vascolari friabili. L'embolizzazione distale dei cristalli di colesterolo dopo angiografia, intervento chirurgico ai vasi principali o trombolisi causa una sindrome sistemica. La diagnosi è suggerita clinicamente dalla comparsa dallo scolorimento delle estremità in un pattern viola screziato di livedo reticularis, o in presenza di cianosi digitale o cancrena, o coinvolgimento neurologico o renale. La diagnosi è confermata tramite la biopsia del tessuto interessato che conferma la presenza dei depositi dei cristalli di colesterolo. Eosinofilia ed un aumento della proteina C reattiva sono dati di laboratorio frequentemente presenti.

Disturbi del ritmo cardiaco

Episodi di bradicardia sono frequenti e quando prolungati possono portare a una risposta vagale con ipotensione, nausea, sudorazione e sbadigli associati. Il trattamento dell'ansia e del dolore, insieme a un'adeguata idratazione, può aiutare a evitare reazioni vagali prolungate. La comparsa di tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare nell'era attuale è correlata all'irritazione del miocardio da parte del catetere. L'identificazione dell'ectopia ventricolare da parte di tecnici addestrati e operatori coinvolti può aiutare a ridurre

l'incidenza di queste aritmie. Quando si nota una corsa di tachicardia ventricolare, il catetere incriminato deve essere ritirato immediatamente per consentire il ripristino del normale ritmo sinusale.

Infarto miocardico o Morte

L'infarto può verificarsi in diversi contesti clinici: spontaneo, durante il cateterismo cardiaco diagnostico, durante l'intervento percutaneo e durante la chirurgia CABG. Negli ultimi decenni, l'incidenza di morte in seguito a coronarografia è progressivamente diminuita ed è stimata intorno allo 0.08% (10). I pazienti con funzione ventricolare sinistra cronica depressa e quelli con infarto miocardico acuto che sono in stato di shock sono a più alto rischio di mortalità (11).

Prospettive future

Come già detto un limite dell'angiografia coronarica è sicuramente quello di fornire un dato anatomico e non un dato sulla funzionalità emodinamica della stenosi. Un'ultima novità in tal senso è rappresentata da una tecnica recentemente sviluppata ed in corso di validazione che consente mediante un software dedicato l'analisi funzionale delle stenosi coronariche mediante la valutazione del flusso all'interno del vaso visualizzato alla sola angiografia coronarica, definita *quantitative coronary angiography* (QFR).

Bibliografia

1. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 407-477.
2. Berti S, Piccaluga E, Marchese A, et al. Documento di posizione SICI-GISE sugli standard e linee guida per i laboratori di diagnostica e interventistica cardiovascolare. *G. Ital. Cardiol.* 2015.
3. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al. Radi-

- al versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: A randomised multicentre trial. *Lancet* 2015; 385: 2465-2476.
4. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2018. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehy394/5079120>. Accessed October 6, 2018.
 5. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2020.
 6. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2017; 39:1 19-177. Available at: <http://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehx393/4095042/2017-ESC-Guidelines-for-the-management-of-acute>. Accessed January 31, 2018.
 7. Tavakol M, Ashraf S, Brenner SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob. J. Health Sci.* 2012; 4: 65-93. Available at: [/pmc/articles/PMC4777042/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4777042/?report=abstract). Accessed December 30, 2020.
 8. Goss JE, Chambers CE, Heupler, FA. Systemic anaphylactoid reactions to iodinated contrast media during cardiac catheterization procedures: Guidelines for prevention, diagnosis, and treatment. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1995.
 9. Bertrand ME, Esplugas E, Piessens J, Rasch W. Influence of a nonionic, iso-osmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: A multicenter, randomized, double-blind study. *Circulation* 2000; 101: 131-136. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10637198/>. Accessed December 30, 2020.
 10. Noto TJ, Johnson LW, Krone R, et al. Cardiac catheterization 1990: A report of the registry of the society for cardiac angiography and interventions (SCA&I). *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1991; 24: 75-83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1742788/>. Accessed December 30, 2020.
 11. Shaw RE, Anderson HV, Brindis RG, et al. Development of a risk adjustment mortality model using the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR) experience: 1998-2000. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1104-1112. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11923032/>. Accessed December 30, 2020.

TECNICHE DIAGNOSTICHE

BIOMARCATORI

DAVIDE NOTO

La ricerca di biomarcatori in medicina è un campo in continua espansione, proporzionalmente allo sviluppo di nuove tecnologie che rendono maggiormente fruibili esami sofisticati ad una piattaforma di utenti sempre più vasta. Tecnologie come la “*next generation sequencing*” e la “*high density SNP genotyping*” hanno rivoluzionato il campo della genetica, mentre l'abbattimento dei costi degli strumenti di spettrografia in tandem massa hanno dato la possibilità di ricercare metaboliti in ogni matrice biologica accessibile all'esame. L'utilizzo di biomarcatori trova il suo campo naturale nello studio delle malattie multifattoriali, come in oncologia o nella aterosclerosi, patologie dove ognuno degli elementi fisiopatologici può essere investigato attraverso l'identificazione degli opportuni marcatori. I biomarcatori possono essere divisi in base alla loro natura in: biochimici, genetici e cellulari, ma data la complessità dell'argomento, questa trattazione comprenderà solo i marcatori biochimici cercando di rispettare la categorizzazione per funzione biologica.

Marcatori Lipoproteici

Apolipoproteina A1 (apoA1) e apolipoproteina B (apoB): i dosaggi della apoA1 e apoB sono stati utilizzati come misure alternative ai classici parametri lipidici (1-3).

Poiché la apoB è la proteina costituente delle VLDL, IDL e LDL, tale parametro misura sia la componente LDL che quella delle lipoproteine ricche in Trigliceridi (TRL). In tal modo questo parametro incorpora in sé sia il rischio legato alle LDL che quello legato ai disturbi metabolici che aumentano anche le TRL, come la sindrome metabolica ed il diabete mellito, sia condizioni genetiche come la iperlipidemia familiare combinata caratterizzate da malattia cardiovascolare (CV) precoce in molti casi. Studi di popolazione hanno mostrato come la apoB possa rappresentare un predittore indipendente di rischio CV (1-3). In relazione ai loro effetti opposti sul rischio CV apoB e apoA1 combinati si sono dimostrati predittori di rischio nello studio INTERHEART, che ha anche mostrato come l'apoB sia un predittore migliore rispetto al non-HDL-Colesterolo (2).

Fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine (Lp-PLA2): la Lp-PLA2 è una fosfolipasi secreta da cellule infiammatorie, che si ritrova in elevata concentrazione all'interno di placche ateromasiche instabili, aggravando il danno ossidativo attraverso la lisi di lipoproteine ossidate. Il ruolo predittivo della Lp-PLA2 non è ben chiaro (1-4), ma una revisione meta-analitica sembra dimostrare una correlazione positiva con la malattia CV (5). Tuttavia, lo studio MESA ha mostrato che buona parte del

potere predittivo dipende dalla associazione della Lp-PLA2 con fattori di rischio classici (5).

Lipoproteine ossidate: le lipoproteine ossidate si ritrovano in elevata concentrazione nella placca ateromastica, dove si formano per meccanismi ossidativi “in loco”. Una volta ossidate le lipoproteine possono

essere internalizzate con maggiore facilità dai macrofagi di placca attraverso una serie di recettori “*scavenger*”, come SR-A, SR-B1, CD36 LOX-1, e FEEL-1/FEEL-2 (3, 4, 6). Tra i prodotti di ossidazione più utilizzati come biomarcatori ci sono i fosfolipidi (oxPL) che sono stati dosati associati sia all’apoB (oxPL-apoB) che alla apolipoproteina

Tabella I - Elenco dei principali Biomarcatori correlati alla malattia aterosclerotica.

Biomarcatori	Aspetti positivi	Limiti
Marcatori lipoproteici		
Apolipoproteine A1 e B	Facilità di dosaggio, e standardizzazione della procedura diagnostica. Associazione con la aterosclerosi. Potere prognostico accertato.	Le apo sono altamente correlate ad HDL- e non HDL-colesterolo, di più facile dosaggio
Lp-PLA2	Associazione con la aterosclerosi.	Correlata con hs-PCR che può spiegare parte del rischio.
Lipoproteine ossidate	Associazione con la aterosclerosi. Gli ox-PL legati all’apoB e all’apo(a) sono predittori indipendenti di malattia CV.	Dosaggio dei fosfolipidi ossidati di non semplice esecuzione. Ox-PL aumentati in condizioni di infiammazione, altamente correlati alla Lipoproteina(a) che può spiegare parte del rischio.
Marcatori di stress ossidativo non lipoproteici.		
Mieloperossidasi e metalloproteinasi	Associazione con l’aterosclerosi dimostrata in numerosi studi	Risultati non consistenti a causa della elevata correlazione con parametri infiammatori. Modificate dagli stati flogistici di diversa natura.
Marcatori di Infiammazione		
PCR ad alta sensibilità	Facilità di dosaggio, e standardizzazione della procedura diagnostica. Rappresenta il biomarcatore più studiato con associazione alla malattia ed agli eventi CV dimostrata sia trasversalmente che prospetticamente	Non predittiva nella aterosclerosi precoce asintomatica e nella progressione di placca in fase iniziale. Modificata dagli stati flogistici di diversa natura.
Citochine (IL-1, IL-6, IL-18, MCP-1)	Ruolo causale dimostrato per la genesi e la progressione delle lesioni aterosclerotiche Le IL sono correlate alla estensione ed alla progressione delle placche coronariche La antagonizzazione della IL-1 β con il canakinumab ha dimostrato una riduzione prospettica degli eventi CV indipendente dai fattori di rischio CV classici	Elevata inter-correlazione tra citochine diverse e con altri marcatori infiammatori ed ossidativi. Modificate dagli stati flogistici di diversa natura.
Pentraxina 3	Associata alla presenza di aterosclerosi coronarica	Gli studi indicano una associazione con la instabilità di placca e non sulla sua presenza o estensione. Più utile in casi di angina instabile che nella coronaropatia stabilizzata.

Biomarcatori	Aspetti positivi	Limiti
Marcatori coagulativi		
Fibrinogeno	Facilità di dosaggio, ma non completamente standardizzato. Diversi studi trasversali e prospettici dimostrano l'associazione del Fib con la malattia e gli eventi CV	La correzione per i fattori di rischio tradizionali indebolisce parecchio la forza della associazione del Fib con la malattia CV.
D-dimero, fattore di von Willenbrandt, Inibitore del PAI-1.	Associati alla malattia CV	Altamente influenzati da patologie infiammatorie, trombotiche acute, sepsi. Associati a fattori di rischio tradizionali.
Marcatori cardiologici		
Troponine T e I, NT-pro-BNP	Di comune utilizzo in diagnostica cardiologica, ma associati anche prospetticamente ed eventi CV futuri	Altamente influenza da eventi CV acuti o subacuti e dalla patologia cardiaca preesistente.
Altri Marcatori		
Trimetilammina ossidata	Marcatore associato allo sviluppo di malattia CV ma anche ad ipertensione arteriosa e diabete. Primo "link" che unisce la alimentazione e la malattia CV in modo diretto.	Dosaggio in spettrometria di massa o con tecniche di non facile esecuzione. Influenzato da diversi parametri ossidativi e dalle capacità cataboliche dell'organismo.
sideremia, ferritinemia, Selectine, ICAM-1, Calgranuline, Galectina 3, GDF-15, adipochine.	Marcatori associati in vario modo alla presenza ed agli eventi CV.	In molti casi gli studi non sono ancora conclusivi per quanto riguarda il loro ruolo predittivo indipendente e la loro associazione alla malattia CV.

teina (a), [oxPL-apo(a)], risultando altamente correlati alla malattia CV (7).

Marcatori di stress ossidativo non lipoproteici

Tra i marcatori di stress ossidativo possono essere annoverate le metalloproteinasi di matrice (MMP), che agiscono degradando la matrice extracellulare, e la mieloperoxidasi (MPO), un enzima prodotto dai leucociti che genera un potente agente ossidante, l'acido ipoclorico. Sia le MMP-9 e MMP-2 che la MPO sono state riscontrate in elevata concentrazione nelle placche instabili, dove contribuiscono alla degrada-

zione strutturale delle stesse, ma il loro potere predittivo sugli eventi CV si è dimostrato incostante nei vari studi, anche a causa della loro forte correlazione con i fattori di rischio infiammatori (1, 3, 6).

Marcatori di Infiammazione

Proteina C Reattiva (PCR): la PCR ad alta sensibilità (hs-PCR) rappresenta uno dei marker sierologici più studiati, e fra quelli maggiormente predittivi di MCV ed eventi CV. Nel trial JUPITER (8), i livelli di hs-PCR hanno permesso di identificare i soggetti ad alto rischio cardiovascolare che avrebbero subito più eventi CV negli

anni successivi, identificando un valore soglia di hs-PCR di 2 mg/L che ha mostrato un rischio CV molto più elevato per i soggetti al di sopra di tale soglia. Diversi studi hanno mostrato come livelli elevati di PCR sono collegati a un aumento di mortalità CV, per tumori e totale (1-4, 6).

Citochine: Le interleuchine (IL) sono citochine infiammatorie generate dalle cellule infiammatorie del sistema immunitario con funzioni regolatorie (2-4, 6). La IL-6 è una molecola pro-infiammatoria che determina una cascata attivatoria di vari elementi del sistema immunitario. La IL-6 sta correlata positivamente ed indipendentemente da fattori di rischio classici al rischio eventi futuri (2) e si è dimostrata correlata al rischio di stenosi critiche in soggetti che venivano sottoposti ad angiografia coronarica (2).

La IL1 e la IL18 appartengono alla famiglia della IL-1 (2), e sono attivate enzimaticamente dalla caspasi-1 e presentano struttura simile. La interleuchina 1 β viene definita la IL “primordiale” ed il suo legame con il recettore è divenuto target terapeutico dell’anticorpo monoclonale canakinumab nel trial CANTOS (9), che ha mostrato una riduzione del 15% di eventi CV gravi nei 3.7 anni di trattamento indipendentemente dal controllo degli altri fattori di rischio, dimostrando come l’antagonizzazione del “*pathway*” infiammatorio riduca gli eventi CV. Anche la “*monocyte chemoattractant protein 1*” (MCP-1) fa parte della famiglia delle citochine. La MCP-1 si è dimostrata elevata nel plasma di pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) e si è dimostrata predittore indipendente di eventi CV fatali e non fatali post-SCA (3).

Pentraxina 3 (PTX-3): La PTX-3 presenta elevata similarità con la PCR appartenendo alla famiglia delle PTX. La PTX-3 è una proteina di fase acuta, e si ritiene sia

secreta prevalentemente nei siti di infiammazione localizzata come le placche aterosclerotiche (4, 6). I livelli di PTX-3 sembrano maggiormente correlati alla presenza di pacche instabili, probabilmente in relazione al maggiore grado di infiammazione vascolare (4,6). L’osservazione che la PTX-3 non sembri aumentata nella angina stabile, ma in presenza di angina instabile, suggerisce la PTX-3 possa essere utilizzata come misura della instabilità di placca più che della presenza di aterosclerosi (6).

Marcatori Coagulativi e Trombotici

Fibrinogeno (Fib): il Fib è il diretto precursore della fibrina, e pertanto aumentati livelli suggerirebbero una maggiore possibilità di trombosi intra-vascolari. In realtà il Fib è modificato da vari fattori essendo una proteina di fase acuta, ma è stato comunque correlato ad un aumentato rischio CV (1, 2, 4), mentre lo studio Framingham Offspring Population (10) ha mostrato come il rischio CV conferito dal Fib sia legato alla sua associazione con altri fattori di rischio classici.

Omocisteina (Omo): La Omo è un aminoacido plasmatico che quando è presente a livelli elevati è associato ad una maggiore prevalenza di aterosclerosi ma anche di eventi CV come SCA ed infarto miocardico ricorrente, aterosclerosi carotidea e ictus ischemico (2, 3). Livelli elevati di Omo sono determinati in buona parte da varianti polimorfiche del gene *MTHFR*, che sembrerebbe il vero responsabile del rischio CV attribuibile alla Omo, considerato anche che la riduzione dei livelli di Omo con vitamina B6 e B12 non sembra avere un effetto chiaro sulla riduzione del rischio CV (2, 3).

Altri marcatori coagulativi e/o trombotici: altri biomarcatori sono stati presi in considerazione come predittori od associa-

ti al rischio CV, in particolare i livelli di D-dimero (1, 4), fattore di von Willenbrandt (4) e l'Inibitore del PAI-1 (4) che hanno mostrato risultati non sempre consistenti anche a causa della stretta interconnessione con altri fattori di rischio (4).

Marcatori Cardiologici

Troponine I e T (Tn-I e Tn-T) e frammento N-terminale del propeptide natriuretico atriale tipo B (NT-pro-BNP): questi biomarcatori sono comunemente utilizzati in percorsi diagnostici, le Tn nella diagnosi delle SCA, e il NT-pro-BNP nel monitoraggio e nella prognosi dello scompenso cardiaco, tuttavia alcuni studi si sono posti l'obiettivo di valutare il loro ruolo predittivo di MCV nella popolazione generale (1, 4). In particolare, sia la Tn-T che il NT-pro-BNP si sono dimostrati predittori indipendenti di MCV incidente nella popolazione generale (1,4). Anche la Tn-I superiore ad un livello plasmatico di ≥ 0.04 mcg/L ha predetto la mortalità e gli eventi CV in uno studio prospettico di circa 8 anni in una coorte di soggetti senza pregressa malattia CV (11).

Altri Marcatori

Trimetilammina ossidata (TMAO): la TMAO è un prodotto di degradazione della fosfocolina alimentare che viene metabolizzata dalla flora batterica intestinale e determina la produzione di TMA che viene poi assorbita e ossidata. La TMAO è stata identificata tramite uno studio di spettrometria di massa su pazienti con malattia cardiovascolare, e ha mostrato di essere un predittore di aterosclerosi coronarica più forte dei fattori di rischio classici in soggetti sottoposti ad angiografia (12), rappresentando il "link" più forte tra il microbiota intestinale e le patologie relate ad

obesità, insulino-resistenza e aterosclerosi (12). Oggi rappresenta uno dei biomarcatori ematici più promettenti in aterosclerosi. Numerosi altri marcatori sono stati o sono tuttora oggetto di studio per la loro capacità di predire il carico aterosclerotico vascolare e anche gli eventi CV precoci. Tra questi possiamo elencare rapidamente gli indicatori di metabolismo del ferro (sideremia, ferritinemia), gli indicatori di disfunzione endoteliale (Selectine, VCAM, ICAM-1), le Calgranuline (S100A12 e S100), la Galectina 3 (Gal-3), il "*growth differentiation factor 15*" (GDF-15) e le adipochine (resistina, adiponectina, FABP-4) che hanno mostrato risultati interessanti ma che, in molti casi, attendono ulteriori conferme (1-4, 6).

Bibliografia

1. Brown TM, Bittner V. Biomarkers of atherosclerosis: clinical applications. *Curr Cardiol Rep.* 2008; 10: 497-504.
2. Kampoli AM, Tousoulis D, Antoniadou C, et al. Biomarkers of premature atherosclerosis. *Trends Mol Med.* 2009; 15: 323-332.
3. Martinez E, Martorell J, Rimbaut V. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2020; 71: 329-341.
4. Tibaut M, Caprnda M, Kubatka P, et al. Markers of Atherosclerosis: Part 1 - Serological Markers. *Heart Lung Circ.* 2019; 28: 667-677.
5. Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, Orfei L, Watson S, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Ballantyne C, Cannon CP, Criqui M, Cushman M, Hofman A, Packard C, Thompson SG, Collins R, Danesh J. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375: 1536-1544.
6. Soeki T, Sata M. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. *Int Heart J.* 2016; 57: 134-139.
7. Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16: 305-318.
8. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated

- C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-207.
9. Libby P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2278-2289.
 10. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation.* 2000; 102: 1634-1638.
 11. Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation.* 2006; 113: 1071-1078.
 12. Tang WH, Hazen SL. Atherosclerosis in 2016: Advances in new therapeutic targets for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14: 71-72.

TECNICHE DIAGNOSTICHE

IL LABORATORIO DI BIOLOGIA MOLECOLARE

GIULIANA FORTUNATO, MARIA DONATA DI TARANTO

Lo sviluppo di aterosclerosi e delle derivanti patologie cardiovascolari ha un'in-dubbia base genetica, essendo spesso riscontrate nelle diverse generazioni delle famiglie colpite. Tantissimi studi hanno cercato di identificare i fattori genetici che potessero spiegare lo sviluppo di ateroscle-rosi, identificando prevalentemente poli-morfismi a singolo nucleotide (*Single Nu-cleotide Polymorphism - SNP*) ognuno dei quali poteva giustificare solo una piccolis-sima parte del rischio cardiovascolare, per cui solo la loro presenza contemporanea-mente poteva realmente conferire aumentato rischio. L'impatto delle varianti comuni (MAF >1%), spesso con scarso impatto sulla funzione proteica, è di solito interpre-tato utilizzando dei sistemi a punteggio cui ogni variante aggiunge una piccola quota pesata in base all'impatto della stessa sul rischio, ovvero i *polygenic risk score* (1).

Benché le nuove tecnologie siano per-fettamente in grado di identificare contem-poraneamente molteplici alterazioni gene-tiche, che si sono rivelate associate allo sviluppo di placche aterosclerotiche in stu-di sperimentali, l'utilità clinica dei test ge-netici è connessa essenzialmente alla dia-gnosi di ben determinate condizioni che comportano aumentato rischio di atero-sclerosi.

Diversi tentativi sono stati fatti per cer-care di identificare le varianti connesse allo sviluppo dei fattori di rischio dell'ateroscle-rosi, come il diabete o l'ipertensione. Già nel 2016, una *review* sull'importanza dei test genetici nell'aterosclerosi aveva ri-stretto le aree di applicazione a 2, ovvero la diagnosi di ipercolesterolemia familiare (FH) e la farmacogenetica (2). Quest'ulti-ma può aiutare nella gestione terapeutica del paziente, non nella fase diagnostica o predittiva dell'aterosclerosi, mentre la dia-gnosi genetica di FH aiuta ad identificare con certezza i pazienti affetti in modo da instaurare la terapia più opportuna.

Tipi di alterazioni genetiche alla base dell'aterosclerosi

Ipercolesterolemia Familiare

La FH è una patologia con ereditarietà co-dominante ed effetto a dose genica, cau-sata da varianti nei diversi geni legati alla funzione di endocitosi delle LDL, principal-mente *LDLR*, *APOB* e *PCSK9*. Conseguen-za di tali alterazioni sono livelli costante-mente elevati di colesterolo-LDL, fin dalla nascita, che costituiscono la base per lo sviluppo di placche aterosclerotiche (3). La FH è diagnosticabile clinicamente in base a diversi criteri, principalmente quelli pro-

posti dal Simon Broome e dal *Dutch Lipid Clinic Network*, che ritengono la presenza di una variante patogenica un fattore che consente quasi da solo di porre una diagnosi definitiva della patologia.

Le varianti patogeniche nei diversi geni causativi contribuiscono contemporaneamente al fenotipo (ereditarietà co-dominante) e il fenotipo finale è legato al numero di varianti patogeniche (dipendenza della dose genica). Infatti, la FH si può manifestare in due forme, la forma eterozigote (HeFH) e quella detta "omozigote" (HoFH), che può essere causata da varianti in omozigosi, in eterozigosi composta (due varianti diverse sui due alleli dello stesso gene) o in doppia eterozigosi (due varianti in eterozigosi su due geni differenti). La forma omozigote è molto più grave della forma eterozigote, mostrando livelli di colesterolo-LDL superiori a 500 mg/dL associati alla possibilità di manifestazione di eventi coronarici acuti già nell'infanzia, se la patologia non è opportunamente diagnosticata e trattata.

La FH è caratterizzata da un'elevata eterogeneità genetica legata alla presenza di diversi geni causativi, in ognuno dei quali sono state identificate diverse varianti patogeniche (più di 2000 varianti solo nel gene *LDLR*) (4). La diagnosi genetica di FH è complicata proprio dalla complessità delle sue basi genetiche perché i geni da analizzare sono molteplici e il fenotipo biochimico e clinico aiuta solo in parte ad indirizzare l'analisi genetica. A causa della variabilità fenotipica, alcuni pazienti eterozigoti possono presentarsi con altissimi livelli di colesterolo-LDL, similmente ai pazienti HoFH. In realtà, anche il tipo di variante e il gene in cui è presente la variante hanno impatto sulle manifestazioni fenotipiche della patologia. Le varianti genetiche che portano a totale perdita di funzione della proteina codificata hanno un effetto biochi-

mico e clinico più grave rispetto alle varianti che portano ad una proteina con una funzione solamente ridotta. Inoltre, nella FH, le varianti nel gene *LDLR* sono risultate generalmente più dannose di quelle negli altri geni (4). Questo aspetto evidenzia come l'analisi genetica permetta non solo la diagnosi, ma anche una valutazione prognostica, consentendo al clinico che deve gestire il paziente di sapere quali pazienti avranno le conseguenze cliniche peggiori. In ogni caso, a parità di livelli di colesterolo LDL, i pazienti con varianti causative di FH hanno un rischio aumentato di patologia coronarica, probabilmente a causa della presenza di livelli alti di colesterolo-LDL fin dalla nascita (5). Inoltre, la FH è stata riconosciuta come fattore che da solo assegna al paziente una classificazione di rischio molto elevato (3) che è legato ad una necessità di un target terapeutico di colesterolo LDL molto basso.

L'identificazione di una variante patogenica di FH, aiuta non solo la diagnosi nel paziente in cui è stata identificata, ma permette di estendere lo screening ai familiari, identificando ulteriori pazienti affetti da FH (screening a cascata). L'utilità clinica dell'analisi molecolare nella FH è riconducibile a:

- porre diagnosi definitiva di FH e quindi inquadrare correttamente il rischio cardiovascolare del paziente;
- determinare con certezza lo stato genetico (HeFH o HoFH) del paziente;
- discriminare il tipo di variante causativa di patologia, permettendo una valutazione prognostica;
- effettuare lo screening a cascata, identificando ulteriori pazienti affetti.

Gli score poligenici

Gli score calcolati sulla contemporanea presenza di molteplici SNP hanno mostrato associazione con la presenza di atero-

sclerosi e delle sue complicanze, ma si sono rivelate poco efficaci come strumento diagnostico. Infatti, l'utilità clinica di un test diagnostico dipende dalla possibilità di intraprendere scelte mediche e terapeutiche che possono modificare la prognosi dei pazienti. Se la diagnosi di patologie mendeliane strettamente connesse ad aumentato rischio di patologie coronariche, come la FH, ha dei risvolti terapeutici precisi, lo stesso non si può dire per l'identificazione dei pazienti con alto score poligenico. Tra l'altro è stato dimostrato che il solo intraprendere uno stile di vita sano comporta l'annullamento della predisposizione genetica dovuta all'accumulo di polimorfismi (1). Come deve essere interpretato uno score poligenico elevato? Questo deve comportare un cambiamento nella gestione del paziente? La risposta a queste domande non può ancora essere data poiché mancano gli studi prospettici che mirano a tali validazioni (6). L'evoluzione tecnologica nella biologia molecolare insieme all'implementazione di metodiche computazionali efficienti e all'abbassamento dei costi di analisi, ha lasciato pensare che la chimera della medicina di precisione fosse molto vicina. Purtroppo, questa resta ad oggi ancora lontana relativamente all'aterosclerosi, in cui sono troppo forti le influenze dei fattori di rischio esterni.

*Modulatori dell'espressione genica:
vescicole extracellulari e RNA
non codificanti*

Gli RNA non codificanti sono importanti regolatori dell'espressione genica, implicati nello sviluppo di numerose patologie umane. Tra gli RNA regolatori più studiati troviamo i microRNA (miRNA - circa 22 nucleotidi) e i *long noncoding RNA* (lncRNA - >200 nucleotidi). Queste molecole sono coinvolte nei diversi processi patologici che costituiscono fattori di rischio per l'atero-

sclerosi, ma anche nello sviluppo stesso di placche aterosclerotiche. Infatti, gli RNA non codificanti sono implicati nella permeabilità endoteliale, nell'accumulo di lipidi nella parete vasale, nella risposta infiammatoria, nell'attivazione delle cellule muscolari lisce e nella rottura della placca (7).

Sebbene, gli RNA non codificanti siano sicuramente coinvolti nella patogenesi dell'aterosclerosi, il loro ruolo come marker diagnostici necessita ancora di ulteriori validazioni (8). Questo è anche dovuto al fatto che alcuni RNA non codificanti risultano alterati nella lesione aterosclerotica, dove svolgono la loro funzione, ma non a livello del sangue periferico. Allo stesso modo, benché diversi geni abbiano mostrato differente espressione a livello della placca aterosclerotica o del sangue periferico, la valutazione dell'espressione genica non può essere utilizzata per fini diagnostici.

Le vescicole extracellulari, ovvero vescicole secrete da tutti i tipi di cellule, contengono lipidi, proteine e materiale genetico, prevalentemente RNA non codificanti, che trasportate dal sangue possono fungere da regolatori genetici in altri distretti. Esistono vescicole extracellulari di diverse dimensioni, gli esosomi, le microvescicole e i corpi apoptotici. L'analisi di tali vescicole e del loro contenuto richiede un passaggio di isolamento che può essere effettuato in molteplici modi e su cui manca attualmente una standardizzazione. Di conseguenza l'analisi del materiale genetico contenuto nelle vescicole extracellulari non può essere considerata a fini diagnostici, benché il numero di studi sempre crescente contribuirà a definirne l'utilità (9).

In sintesi, gli RNA non codificanti, liberi nel plasma o contenuti nelle vescicole extracellulari sono dei promettenti biomarker, ma allo stato attuale non utilizzabili per ottenere informazioni definite.

Approcci metodologici alla diagnosi molecolare

L'innovazione metodologica nel sequenziamento genico attraverso lo sviluppo delle procedure di *Next Generation Sequencing* (NGS) ha sicuramente migliorato la diagnosi della FH permettendo di analizzare molti geni contemporaneamente, cioè i 3 geni principali (*LDLR*, *APOB* e *PCSK9*), i geni raramente causativi (*APOE* e *LDLRAP1*), i geni il cui ruolo patogenico è attualmente dibattuto (*STAP1* e *CH25H*) e i geni causativi di altre dislipidemie che portano ad un fenotipo in parte sovrapponibile alla FH (*ABCG5*, *ABCG8*, *LIPA*) che possono essere utili nella diagnosi differenziale (10). Possono essere anche analizzate le regioni in cui sono presenti gli SNP che permettono di calcolare gli score poligenici per l'ipercolesterolemia o il rischio cardiovascolare. Data l'importanza del trat-

tamento terapeutico dei pazienti affetti, l'analisi molecolare può anche includere lo studio delle varianti associate alla risposta o agli eventi avversi legati alla terapia con statine.

La *tabella 1* riassume le metodologie utilizzabili e i relativi campi di applicazione. Il sequenziamento con NGS prevede due passaggi essenziali, la selezione delle regioni da analizzare (per cattura o per arricchimento) e il successivo sequenziamento massivo. La scelta delle regioni da analizzare può essere mirata a specifici geni o includere tutti gli esoni (esoma) o gli esoni appartenenti a geni conosciuti per essere causa di malattie ereditarie (mendelioma) o tutto il genoma (incluse le regioni non codificanti). Sicuramente l'analisi di un pannello di geni è il metodo più vantaggioso per fini diagnostici, evitando di dover analizzare un'enorme quantità di dati, mentre gli studi "omici" sono fonda-

Tabella 1 - Metodologie di biologia molecolare utili nella diagnosi di ipercolesterolemia familiare.

Approccio metodologico	Target analitici	Applicabilità diagnostiche e criticità
Sequenziamento tradizionale	Geni piccoli, singoli esoni e regioni specifiche	Metodo diagnostico in uso in passato; utile per cercare varianti note nella famiglia (screening a cascata).
Multiplex Ligation Probe Amplification	Analisi delle copy number variant (CNV)	Attualmente disponibile solo per il gene <i>LDLR</i>
Next Generation Sequencing	Pannelli genici	Metodo attualmente più utilizzato per fini diagnostici. Si può includere l'analisi di SNP per il calcolo degli score poligenici. L'analisi delle CNV dipende dal coverage.
	Esoma o Mendelioma	Metodo utile soprattutto ai fini di ricerca per identificare varianti causative in pazienti negativi. Ampia mole di dati da analizzare.
	Genoma	Metodo utile soprattutto ai fini di ricerca per identificare varianti causative in pazienti negativi, se si sospetta il coinvolgimento di geni non ancora identificati. Mole di dati molto ampia e difficoltà legate all'elevata variabilità delle regioni non codificanti.
Array comparative genomic hybridization	Regioni selezionate o intero genoma	Analisi di CNV. Per l'analisi di singoli esoni nei geni di interesse sono necessari kit ad elevata risoluzione.

mentali nella ricerca di cause genetiche alternative, ma richiedono un'analisi elaborata. Bisogna tenere presente che nella diagnosi molecolare di tutte le malattie genetiche, è fondamentale stabilire correttamente la patogenicità delle varianti identificate nel paziente. Diverse varianti rare identificate in pazienti clinicamente sospetti di FH, sono in seguito risultate non patogeniche, per cui adesso è raccomandato seguire delle linee guida internazionali per interpretare il significato clinico delle varianti rare identificate durante l'analisi genetica (4). Secondo tali linee guida, le varianti dovrebbero essere classificate in 5 classi: patogeniche, probabilmente patogeniche, varianti di incerto significato, probabilmente benigne e benigne. Diversi aspetti sono considerati in tale valutazione, come la segregazione della variante con il fenotipo all'interno delle famiglie affette o l'analisi funzionale delle varianti mediante studi in vitro, che ha un forte impatto sulla valutazione finale.

Per l'analisi delle grandi delezioni o duplicazioni, ovvero del numero di copie dei differenti esoni di cui è composto un gene (*Copy Number Variant* - CNV), il sequenziamento con NGS deve essere impostato in maniera da ottenere un elevato numero di sequenze (coverage) per le regioni di interesse, aumentando i costi dell'analisi. La maggior parte dei pannelli attualmente disponibili permette solo l'analisi delle CNV nel gene *LDLR*, tralasciando possibili altre cause di FH, come la duplicazione dell'intero gene *PCSK9* (11). In alternativa, l'analisi di tali alterazioni dovrebbe essere effettuata con *Multiplex Ligation Probe Amplification* (MLPA) o con *array comparative genomic hybridization* (aCGH), metodologie implementate strettamente per l'analisi

delle CNV. Uno dei vantaggi sostanziali dell'uso del NGS è la possibilità di analizzare contemporaneamente tutti i geni causativi, permettendo l'identificazione dei soggetti HoFH, soprattutto quelli con un fenotipo non particolarmente suggestivo.

Bibliografia

1. Aragam KG, Natarajan P. Polygenic Scores to Assess Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: Clinical Perspectives and Basic Implications. *Circ Res.* 2020; 126: 1159-1177.
2. Paynter NP, Ridker PM, Chasman DI. Are Genetic Tests for Atherosclerosis Ready for Routine Clinical Use? *Circ Res.* 2016; 118: 607-619.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41: 111-188.
4. Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur J Med Genet.* 2020; 63: 103831.
5. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 2578-2589.
6. Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, Braun LT, Duell PB, Underberg JA, Jacobson TA, Hegele RA. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2020; 14: 398-413.
7. Jaé N, Dimmeler S. Noncoding RNAs in Vascular Diseases. *Circ Res.* 2020; 126: 1127-1145.
8. Zhu L, Li N, Sun L, et al. Non-coding RNAs: The key detectors and regulators in cardiovascular disease. *Genomics.* 2020; S0888-7543(20)31983-2.
9. Charla E, Mercer J, Maffia P, Nicklin SA. Extracellular vesicle signalling in atherosclerosis. *Cell Signal.* 2020; 75: 109751.
10. Iacocca MA, Hegele RA. Recent advances in genetic testing for familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017; 17: 641-651.
11. Iacocca MA, Wang J, Sarkar S, et al. Whole-Genome Duplication of *PCSK9* as a Novel Genetic Mechanism for Severe Familial Hypercholesterolemia. *Can J Cardiol.* 2018; 34: 1316-1324.

TERAPIA FARMACOLOGICA**FARMACI IPOLIPEMIZZANTI****ANDREA BARAGETTI, ALBERICO LUIGI CATAPANO, ALBERTO CORSINI,
MASSIMILIANO RUSCICA****Introduzione**

Le patologie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morte e disabilità in tutto il mondo. Sono caratterizzate da un ampio spettro di eventi che hanno come origine un processo aterosclerotico a livello delle coronarie, cerebrale e delle arterie periferiche (1). Uno dei principali fattori eziologici associato alla patologia aterosclerotica è la dislipidemia. Sebbene studi epidemiologici, genetici e di intervento abbiano inequivocabilmente dimostrato che il colesterolo-LDL (LDL-C) è un fattore causale nel processo aterosclerotico, il contributo dei trigliceridi (TG) non sembra da meno così come dimostrato da studi prospettici e genetici. Infatti, nonostante le terapie attuali permettano di ridurre LDL-C di oltre il 50% rispetto ai livelli basali, spesso rimane una percentuale di rischio residuo. Questo è evidente soprattutto nei soggetti ad alto rischio come quelli con iperlipidemia familiare combinata, ipertrigliceridemia familiare, sindrome metabolica, diabete di tipo 2 e dislipidemia aterogena (caratterizzata da elevati livelli di TG e bassi livelli di colesterolo-HDL [HDL-C]). Infine, non va dimenticato il rischio attribuibile ad elevati livelli della lipoproteina (a) (Lp(a)), la cui associazione con il rischio cardiovascolare è emersa in modo sempre più chiaro nell'ultimo decennio

grazie a numerosi studi epidemiologici e genetici.

Lo scopo di questo capitolo sarà pertanto quello di riassumere l'efficacia di terapie farmacologiche ipolipemizzanti già in commercio da decenni (statine), di recente approvazione (anti-PCSK9) e in fase avanzata di sperimentazione clinica (oligonucleotidi antisense).

Statine (inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi) ed ezetimibe (inibitore intestinale dell'assorbimento di colesterolo) hanno contribuito, in termini assoluti, ad una riduzione del rischio cardiovascolare sia in prevenzione primaria che secondaria. Negli ultimi 5 anni, l'avvento degli anticorpi monoclonali diretti contro la proproteina convertasi subtilisina kexina di tipo 9 (PCSK9) ha permesso di raggiungere, nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, un ulteriore beneficio quando somministrati in aggiunta a statine e/o ezetimibe. Di recentissima approvazione è l'acido bempedoico (inibitore dell'ATP citrato liasi), la cui attivazione selettiva a livello epatico ne rende idonea la somministrazione in soggetti intolleranti alle statine. Infine, per il trattamento delle ipertrigliceridemie e della dislipidemia aterogena, accanto al classico utilizzo dei fibrati e degli acidi grassi omega-3 (pur con dati contrastanti), vi è oggi la prospettiva dell'utilizzo di agonisti selettivi dei perossisomi di tipo α (pema-fibrato) e di

anticorpi monoclonali o oligonucleotidi antisenso diretti contro l'angiopoietina-like 3 (ANGPTL3).

Strategie terapeutiche contro le ipercolesterolemie

Inibitori di HMGCoA reduttasi: Le statine

Le statine vengono distinte, in base alla loro lipofilia, in idrofile (rosuvastatina e pravastatina) e lipofile (simvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, e pitavastatina), una distinzione rilevante nel determinare emivita, efficacia e tossicità (2).

Le statine sono in genere efficaci entro quattro settimane dall'inizio della terapia e, in base al dosaggio, si osserva riduzione del 20-60% di LDL-C e 10-30% dei TG (3). L'effetto ipocolesterolemizzante delle statine è mediato dall'aumentata espressione del recettore delle LDL (LDLR), con conseguente riduzione dei livelli di LDL-C ma anche di altre lipoproteine aterogene (VLDL e loro *remnant* e IDL). Le statine sono efficaci anche in pazienti con ipercolesterolemia familiare portatori di mutazioni in eterozigosi, purché permanga una funzionalità residua di LDLR. I trials clinici hanno dimostrato che per ogni mmol/l (~40 mg/dL) di riduzione di LDL-C, il rischio di mortalità per tutte le cause si riduce del 10%, quello per eventi cardio-coronari del 21-23%, il rischio di ictus del 17% (4).

Le statine sono generalmente ben tollerate; i due principali effetti avversi sono rappresentati da miopatia e comparsa di diabete. L'effetto delle statine sull'incidenza delle miopatie è un problema tangibile ma difficile da quantizzare nella comune pratica clinica, poiché frequentemente i livelli soglia della creatina chinasi (marcatore umorale di danno muscolare) non sempre trovano riscontro nella sintomatologia clinica. Nella pratica clinica, il rischio di miopatia può aumentare nel paziente trat-

Classe di farmaci	Dose
<i>Statine</i>	Lovastatina (10-40 mg/die) Simvastatina (10-40 mg/die) Pravastatina (10-40 mg/die) Atorvastatina (10-80 mg/die) Rosuvastatina (5-40 mg/die) Pitavastatina (1-4 mg/die)
<i>Ezetimibe</i>	10-20 mg/die
<i>Anticorpi monoclonali anti-PCSK9</i>	Alirocumab (75-150 mg/2 settimane oppure 300 mg/ogni 4 settimane) Evolocumab (140 mg/2 settimane oppure 420 mg/ogni 4 settimane)
<i>Inclisiran</i>	284 mg (2 volte anno)
<i>Acido Bempedoico</i>	Monoterapia (180 mg/die) In combinazione con ezetimibe (180 mg+20 mg)
<i>Fibrati</i>	Gemfibrozil 600 mg bid or 900 mg/die Fenofibrato 67, 134, 145 mg/die Bezafibrato 200-400 mg/die
<i>Omega-3</i>	Esteri etilici 1 mg/die Icosapentaetil 4 mg/die (approvato negli Stati Uniti)

tato con statine in associazione ad altri farmaci ipolipemizzanti (fibrati o acido nicotico), oltre che ciclosporina, eritromicina e antimicotici azolici.

Diversi studi osservazionali hanno descritto un aumento nel rischio di insorgenza di diabete di tipo 2 in pazienti trattati con statine (5). Nonostante i meccanismi cellulari e molecolari alla base di queste interazioni non siano ancora del tutto chiari, sembra evidente che questo aumentato rischio sia presente in pazienti con storia familiare di diabete mellito o con segni di insulino-resistenza precedenti il trattamento con statine.

Inibizione del trasportatore Niemann-Pick C 1 like 1: Ezetimibe

L'assorbimento intestinale del colesterolo ha luogo prevalentemente a livello della parte prossimale dell'intestino tenue; l'inibizione di questo processo induce riduzione dei livelli di colesterolo epatico, ridu-

zione della sintesi delle LDL, aumento della clearance delle LDL e diminuzione dei livelli circolanti di LDL-C.

Ezetimibe è un inibitore selettivo della proteina NPC1L1 (*Niemann-Pick C 1 like 1*) appartenente alla classe dei 2-azetidioni in grado di ridurre l'assorbimento intestinale del colesterolo. Una volta assorbito, ezetimibe localizza a livello dei villi intestinali, in prossimità del sito di espressione di NPC1L1 (6). Il suo metabolismo è principalmente a carico dell'intestino tenue e del fegato, comportando una estensiva glucuronazione. La stessa localizzazione a livello dei villi intestinali è stata dimostrata per il metabolita glucuronato di ezetimibe, che viene escreto con la bile, riportando il farmaco nel sito d'azione intestinale.

Ezetimibe diminuisce i livelli plasmatici di LDL-C e TG e aumenta quelli di HDL-C. In monoterapia, dopo 4-6 settimane si osserva una riduzione dei livelli di LDL-C del 18%, di colesterolo totale del 12% e di TG dell'1,7%, mentre i livelli di HDL-C aumentano dell'1,8%. La somministrazione di ezetimibe in associazione alle statine determina un'ulteriore riduzione di LDL-C (18-20%), indipendentemente dalla dose e dal tipo di statina utilizzata. Queste osservazioni hanno posto le basi per lo studio IMPROVE-IT che ha dimostrato che, in pazienti con sindrome coronarica acuta, l'aggiunta di ezetimibe alla terapia con simvastatina è in grado di ridurre ulteriormente i livelli di LDL-C di 16 mg/dL rispetto alla monoterapia con simvastatina e di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari del 7% (7). Nei pazienti arruolati nello studio IMPROVE-IT, la combinazione ezetimibe e simvastatina ha determinato frequentemente un rialzo delle transaminasi (circa 3 volte il limite di normalità) rispetto alla monoterapia con simvastatina. Grazie al suo metabolismo (glucuronazione intestino-specifica), ezetimibe è meno suscettibile a

interazioni farmacocinetiche con farmaci metabolizzati dal sistema del citocromo P450. Non sono state riportate rilevanti interazioni con statine e dicumarolici, rendendo ezetimibe un'ottima alternativa in pazienti ad elevato rischio e con documentata intolleranza a statine.

Inibizione di PCSK9

Nel corso dell'ultimo decennio si è assistito al rapido sviluppo, produzione e immissione in commercio degli anticorpi monoclonali diretti contro la proteina PCSK9. Questa classe di farmaci biotecnologici ha contribuito in modo inequivocabile a migliorare il quadro di rischio cardiovascolare, soprattutto nei pazienti ad elevato rischio.

Il razionale farmacologico alla base del loro utilizzo origina dall'osservazione che mutazioni *gain-of-function* nel gene PCSK9 erano associate a un fenotipo ipercolesterolemico (8). PCSK9 è una proteina che regola la degradazione di LDLR LDL impedendo la sua espressione sulla superficie cellulare (in particolare negli epatociti) e riducendo la clearance delle LDL. Oltre agli anticorpi monoclonali, nel Dicembre 2020, è stato approvato dall'Agenzia Europea del Farmaco anche uno *small interfering RNA* (siRNA) che inibisce la sintesi di PCSK9 specificamente a livello epatico.

Anticorpi monoclonali anti-PCSK9

Gli anticorpi monoclonali (mAbs) contro PCSK9 (alirocumab ed evolocumab) sono glicoproteine anticorpali (parte della superfamiglia delle IgG), ingegnerizzate al fine di minimizzare il potenziale antigenico. Questi anticorpi legano PCSK9 extracellulare impedendo la sua interazione con LDLR e, in virtù di questo meccanismo, essi sono diventati uno strumento terapeutico non soltanto per il trattamento delle ipercolesterolemie familiari (FH) di tipo eterozigote, ma anche in alcune delle forme

più severe di omozigosi o di doppia eterozigosi purché preservino un'attività residua di LDLR.

Il trattamento con mAbs prevede la somministrazione sottocutanea a dosaggi compresi tra 75 mg e 420 mg ogni 2/4 settimane. Gli mAbs raggiungono la massima concentrazione plasmatica circa 3-4 giorni dopo iniezione, con una biodisponibilità intorno al 72%. Poiché non vanno incontro a metabolismo epatico, hanno una lunga emivita plasmatica (11-17 giorni), permettendo una frequenza di somministrazioni ridotta rispetto ai classici farmaci ipolipemizzanti. Due sono le vie di eliminazione: una legata al meccanismo di azione di PCSK9 (ovvero endocitosi ed eliminazione lisosomiale) e una "non-specifica" attraverso fagocitosi nelle cellule endoteliali del sistema reticolo-endoteliale (9). L'attività epatica e renale non influenzano invece metabolismo ed eliminazione dei mAbs; la loro attività non è quindi compromessa in pazienti con una riduzione della funzionalità epatica o renale.

Evolocumab è un anticorpo IgG1 mentre alirocumab è un anticorpo IgG2. Nonostante questa differenza strutturale entrambi i mAbs hanno raggiunto l'utilizzo in clinica grazie alla capacità di ridurre efficacemente i livelli di LDL-C e di ridurre significativamente il rischio cardiovascolare. Oltre all'effetto sui livelli di LDL-C, questi mAbs hanno mostrato effetti di riduzione sui livelli di apoB (30-54%), non-HDL-colesterolo (30-50%) e TG (16-20%).

Evolocumab. Numerosi studi di fase 2 hanno dimostrato che evolocumab in associazione ad una statina o a ezetimibe riduce significativamente i livelli di LDL-C rispetto a statina o ezetimibe in monoterapia. Lo studio FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk*) ha dimostrato una riduzione del 15% del

rischio di eventi cardiovascolari maggiori (infarto, ictus, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica, morte cardiovascolare) in soggetti a elevato rischio trattati con evolocumab. I livelli di LDL-C si sono ridotti del 59% rispetto ai valori basali, e il 42% dei pazienti trattati con evolocumab ha raggiunto livelli di LDL-C ≤ 25 mg/dL (10).

Alirocumab. L'efficacia clinica di alirocumab è stata valutata nello studio ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*) in pazienti con una recente sindrome coronarica acuta. Il trattamento con alirocumab ha ridotto del 15% gli eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiaca, infarto non fatale del miocardio, ospedalizzazione per angina instabile, ictus ischemico). In generale, i livelli di LDL-C sono stati ridotti del 55% rispetto al placebo, con pazienti che hanno raggiunto valori abbondantemente inferiori a 15 mg/dL (11).

Inclisiran

Inclisiran è uno *small interfering RNA* (siRNA) che inibisce selettivamente a livello epatico la sintesi PCSK9, grazie alla sua capacità di associarsi all'mRNA e di indurne la degradazione. Inclisiran è coniugato con residui di carboidrati (N-acetilgalattosamina trivalente, GalNAc) che vengono riconosciuti da un recettore altamente espresso a livello epatico (ASGPR o recettore per le asialoglicoproteine), garantendo specificità di azione (12). Sulla base dei risultati di efficacia e sicurezza riportati negli studi clinici di fase 3 (programma ORION), l'uso di inclisiran è stato autorizzato in Europa nel Dicembre 2020 per il trattamento di pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista. Inclisiran viene somministrato per iniezione sot-

tocutanea ogni 6 mesi; questo regime di somministrazione potrebbe associarsi ad una maggiore aderenza alla terapia.

Inibizione di ATP Citrato Liase: Acido bempedoico

L'acido bempedoico è un profarmaco che viene convertito nella forma attiva (acido bempedoico-CoA) mediante l'azione dell'acil-CoA sintetasi 1 a catena molto lunga (ACSVL1), un enzima espresso principalmente a livello epatico. Tale caratteristica permette la conversione a farmaco attivo specificamente nel fegato e non nei tessuti extraepatici, riducendo la probabilità di effetti collaterali muscolari. L'acido bempedoico inibisce l'attività dell'adenosin trifosfato citrato liasi (ACL), un enzima che catalizza la trasformazione dell'acido citrico in ossalacetato e acetyl-CoA. Inibendo la sintesi del colesterolo, l'acido bempedoico determina un aumento dell'espressione epatica di LDLR con conseguente riduzione dei livelli circolanti di LDL-C (13). Questa azione selettiva sulla sintesi del colesterolo è alla base della sua combinazione fissa

con ezetimibe. La prescrizione può avvenire (I) in associazione a una statina oppure (II) in associazione con una statina ed altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere i livelli raccomandati di LDL-C nonostante in terapia con la dose massima tollerata di una statina. Infine, in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti è prescrivibile in pazienti intolleranti alle statine.

Dodici settimane di trattamento con acido bempedoico riducono LDL-C del 18% in pazienti ad alto rischio o con ipercolesterolemia familiare eterozigote già in trattamento con statina al dosaggio più alto, e del 28% nei pazienti intolleranti alle statine, un effetto che si mantiene costante fino a 52 settimane (14). L'associazione con ezetimibe riduce LDL-C del 36,2% (15).

Strategie terapeutiche contro le ipertrigliceridemie

Fibrati

L'associazione tra rischio cardiovascolare ed elevati livelli di TG è guidato dal con-

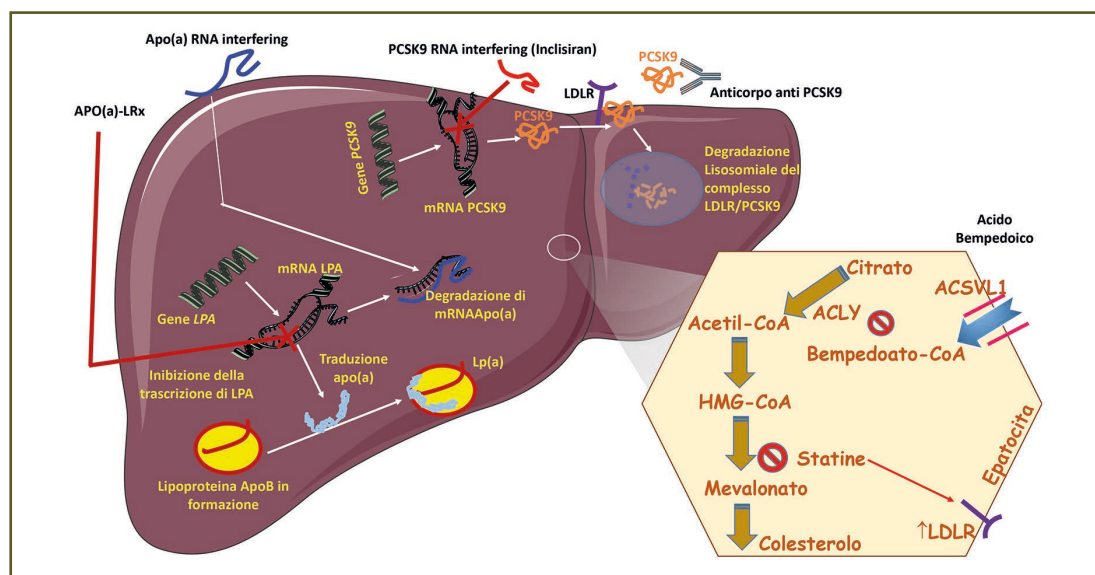


Figura I

tenuto di colesterolo nelle lipoproteine ricche in trigliceridi (TGRL) e nei "remnant". L'effetto causale delle TGRL nell'aterosclerosi è stato dimostrato da studi epidemiologici, analisi di randomizzazione Mendeliana e studi clinici, che hanno confermato non solo un'associazione lineare tra l'entità della riduzione dei trigliceridi e il rischio cardiovascolare, ma hanno anche riaffermato che il contenuto di trigliceridi delle TGRL riflette il contenuto residuo di colesterolo nelle LDL. Quindi, il razionale farmacologico alla base della riduzione dei trigliceridi si basa sulla diminuzione del colesterolo residuo contenuto nelle TGRL.

In tale ambito l'utilizzo dei fibrati sembra essere stato quello di maggior successo. Questa classe di farmaci è costituita da numerose molecole, tra cui bezafibrato, clofibrato, fenofibrato e gemfibrozil. Il meccanismo d'azione dei fibrati sul metabolismo delle lipoproteine coinvolge l'attivazione del sistema dei perossisomi ed in particolare quello di PPAR α , fattori di trascrizione ampiamente espressi a livello epatico e attivati da acidi grassi e loro derivati. Una volta attivati, i PPAR α inducono l'espressione di molteplici mediatori del metabolismo lipidico e lipoproteico, favorendo una minore produzione e un maggiore catabolismo delle TGRL. I fibrati hanno effetto significativo sui livelli di trigliceridi e HDL-C, mentre è minore l'effetto su LDL-C. In generale, i fibrati riducono mediamente i trigliceridi del 40% e apoB del 13%, suggerendo un significativo effetto sulle TGRL.

Nella pratica clinica, l'associazione tra fibrati e statine potenzia l'effetto farmacologico, particolarmente nei soggetti affetti da dislipidemia di fenotipo IIb aterogena. Infatti, la combinazione dei fibrati con una statina permette una riduzione dei trigliceridi e un aumento dei livelli di HDL-C ben superiori a quelli ottenuti con statina in monoterapia (con riduzioni fino al 50% dei

trigliceridi e aumento del 19-24% di HDL-C) in pazienti con dislipidemia IIb (16) o diabete di tipo 2 (17). Accanto all'effetto sulle TGRL, i fibrati presentano anche proprietà pleiotropiche non correlate ai lipidi.

Pemafibrato è un nuovo agonista di PPAR α , dotato di affinità maggiore per il sito di legame, che promette un'efficacia superiore nella prevenzione cardiovascolare. Oltre ai comparabili effetti su trigliceridi e HDL-C rispetto agli altri fibrati, vi sono evidenze precliniche che supportano un effetto significativo di pemafibrato sui livelli di apoCIII e ANGPTL3, che permetterebbe di preservare l'attività delle lipasi periferiche. I risultati dello studio PROMINENT (*Pemafibrate To Reduce Cardiovascular Outcomes By Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes*) attualmente in corso diranno definitivamente se tale trattamento può coincidere con un beneficio in termini di rischio cardiovascolare. Lo studio PROMINENT prevede di reclutare circa 10,000 pazienti con livelli di trigliceridi a digiuno compresi tra 200 e 499 mg/dL e HDL-C < 40 mg/dL e già trattati con la massima dose tollerata di terapie ipolipemizzanti con *target* di LDL-C < 70 mg/dL o < 100 mg/dL se intolleranti alle statine (18).

Acidi grassi omega 3

Gli omega-3 sono acidi grassi a lunga catena che devono essere necessariamente assunti con la dieta. Generalmente sono poco presenti nella dieta occidentale, ma, grazie al loro elevato tenore nei pesci grassi dei mari freddi, sono molto rappresentati nella dieta di particolari popolazioni (gli eschimesi o i pescatori giapponesi). Numerosi studi clinici hanno valutato il beneficio della somministrazione di EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico).

Lo studio REDUCE-IT (19) ha valutato l'efficacia della somministrazione di 4 g/die di una formulazione altamente purifica-

ta di EPA (icosapentetile) nel ridurre gli eventi cardiovascolari. Lo studio ha randomizzato 8179 pazienti con malattia cardiovascolare o diabete mellito, con valori di trigliceridi 150-500 mg/dL e LDL-C 41-100 mg/dL. Durante un follow-up di 4,9 anni, la somministrazione di icosapentetile ha significativamente ridotto del 25% l'*endpoint* primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile); questa riduzione è risultata indipendente dai livelli basali di trigliceridi.

Più recentemente, lo studio STRENGTH (20), che ha valutato la somministrazione giornaliera di 4 gr di una combinazione di EPA e DHA in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare con ipertrigliceridemia, è stato interrotto prematuramente per mancanza di efficacia non avendo mostrato nessun beneficio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare. Risultati simili sono stati riportati negli studi ASCEND (21) e VITAL (22).

Nuovi target "in the pipeline"

Evinacumab. ANGPTL3 è un inibitore endogeno della lipasi lipoproteica e della lipasi endoteliale, due enzimi coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine. Il ruolo di ANGPTL3 nell'uomo è emerso sia da studi "genome-wide", che hanno correlato alcuni polimorfismi di ANGPTL3 con i livelli di

TG, sia dalla dimostrazione che individui con mutazioni *loss-of-function* nel gene ANGPTL3 mostrano un fenotipo ipolipidemico con ridotti livelli di trigliceridi, LDL-C e HDL-C associato a un ridotto rischio cardiovascolare. Queste osservazioni hanno suggerito ANGPTL3 come potenziale *target* farmacologico per il trattamento delle dislipidemie. Evinacumab è un anticorpo monoclonale che inibisce ANGPTL3. Lo studio "ELIPSE HoFH" è stato condotto su 65 pazienti con ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote di cui 21 con funzionalità nulla del recettore delle LDL. Il trattamento con evinacumab ha ridotto i livelli plasmatici di LDL-C quasi del 50% (23), indicando un effetto indipendente da LDLR.

APO(a)-Lrx. Lp(a) è costituita da un core di colesterolo e fosfolipidi e da una componente proteica, apoB, legata con un legame disolfuro all'apoproteina(a) (apo(a)), che le conferisce caratteristiche peculiari. I livelli di Lp(a) sono un fattore indipendente di rischio cardiovascolare e sono principalmente determinati dal gene LPA, senza effetti significativi della dieta o di altri fattori ambientali. Ad oggi, non esistono farmaci ipolipemizzanti in grado di ridurre significativamente i livelli di Lp(a) determinando un beneficio cardiovascolare.

In tale contesto si collocano i risultati ottenuti con l'oligonucleotide antisense APO(a)-Lrx, disegnato per ridurre in modo specifico la sintesi epatica di apo(a), grazie alla presenza di residui GalNac che ne permette il riconoscimento selettivo a livello epatico tramite ASGPR. APO(a)-Lrx è stato testato in uno studio randomizzato di fase 2b, che ha mostrato una riduzione dei livelli di Lp(a) dose-dipendente.²⁴ Bisognerà aspettare i risultati dello studio Lp(a)-Horizon per capire se la riduzione dei livelli circolanti di Lp(a) si possa tradurre in un beneficio cardiovascolare.

Trial	Descrizione dello studio
NCT04233918 (fase 3)	Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di evinacumab in pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote
NCT03452228 (fase 2)	Sicurezza ed efficacia di evinacumab in pazienti con ipertrigliceridemia severa con rischio di pancreatite
NCT03409744 (fase 3)	Sicurezza ed efficacia a lungo termine della somministrazione di evinacumab in pazienti con ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote

Bibliografia

- Goyal A, and Cho L. Preventive Cardiology and Risk Assessment: Beyond LDL, *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22: 56.
- Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity, *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87: 130-133.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial), *Am J Cardiol.* 2003; 92: 152-160.
- Cholesterol Treatment Trialists, C, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials, *Lancet.* 2015; 385: 1397-1405.
- Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al., Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes, *N Engl J Med.* 2016; 375: 2144-2153.
- Altmann SW, Davis HR Jr., Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption, *Science.* 2004; 303: 1201-1204.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes, *N Engl J Med.* 2015; 372: 2387-2397.
- Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia, *Nat Genet.* 2003; 34: 154-156.
- Raghavan M, Bonagura VR, Morrison SL, et al. Analysis of the pH dependence of the neonatal Fc receptor/immunoglobulin G interaction using antibody and receptor variants, *Biochemistry.* 1995; 34: 14649-14657.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al., Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease, *N Engl J Med.* 2017; 376: 1713-1722.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome, *N Engl J Med.* 2018; 379: 2097-2107.
- Landmesser U, Poller W, Tsimikas S, et al. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases, *Eur Heart J.* 2020; 41: 3884-3899.
- Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, et al. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials, *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20: 791-803.
- Banach M, Duell PB, Gotto AM, Jr., et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia, *JAMA Cardiol.* 2020.
- Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study, *Atherosclerosis.* 2018; 277: 195-203.
- Reyes-Soffer G, Ngai CI, Lovato L, et al., Effect of combination therapy with fenofibrate and simvastatin on postprandial lipemia in the ACCORD lipid trial, *Diabetes Care.* 2013; 36: 422-428.
- Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus, *N Engl J Med.* 2010; 362: 1563-1574.
- Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C, et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARMalpha) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential : A consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation, *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 71.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al., Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia, *N Engl J Med.* 2019; 380: 11-22.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al., Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial, *Jama.* 2020; 324: 2268-2280.
- Group ASC, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus, *N Engl J Med.* 2018; 379: 1540-1550.
- de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, et al. Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 322: 1899-1909.
- Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al., Evincumab for homozygous familial hypercholesterolemia, *N Engl J Med.* 2020; 383: 711-720.
- Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Xia S. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. Reply, *N Engl J Med.* 2020; 382: e65.

TERAPIA FARMACOLOGICA

FARMACI ANTIIPERTENSIVI

SARA SCARDUELLI, CLAUDIO BORGHI

La maggior parte dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, in aggiunta alle misure non farmacologiche (dieta iposodica, attività fisica, ecc...) per controllare efficacemente i valori pressori, necessitano di una terapia farmacologica. Le linee guida ESH-ESC 2018, come le precedenti, identificano 5 classi principali di farmaci antipertensivi (1): ACE inibitori, inibitori del recettore dell'angiotensina II (ARB o sartani), β -bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici. L'efficacia di queste classi di farmaci risulta confermata da studi che ne hanno documentato la capacità di ridurre i valori pressori, l'incidenza e la progressione del danno d'organo ed il rischio di eventi cardiovascolari. Ampie metanalisi hanno do-

cumentato la sostanziale equivalenza fra le varie classi di farmaci essendo l'entità del calo pressorio la principale determinante della riduzione del rischio di eventi cardiovascolari; tuttavia, le stesse metanalisi documentano alcune differenze fra classi di farmaci nei riguardi di eventi specifici (ad es. una minore protezione dagli incidenti cerebrovascolari con i beta-bloccanti o dallo scompenso cardiaco con i calcio-antagonisti). Sulla base delle caratteristiche farmacologiche di ciascuna classe e su quanto dimostrato negli studi clinici controllati, le linee guida identificano delle indicazioni preferenziali e delle controindicazioni all'uso per ciascuna classe di farmaci. Tenendo conto del fatto che la maggior parte

Tabella I - Principali caratteristiche degli ACE-Inibitori.

Farmaco	Profarmaco	Durata d'azione (ore)	Rapporto valle-picco	Effetti del cibo	Biodisp.	Dose nell'IRC	Dose nell'insuff. epatica	Dose pazienti dializzati
Benazapril	SI	24	40	NO	37	↓	=	=
Captopril	NO	8-12	25	↓	70-75	↓	=	↓
Cilazapril	SI	24	-	NO	50-75	↓	↓	=
Enalapril	SI	24	40-79	NO	60	↓	↓ +/-	↓
Fosinopril	SI	24	64	NO	30-36	=	=	=
Lisinopril	NO	24	30-70	NO	25	↓	=	↓
Perindopril	SI	24	75-100	↓	75	↓	=	↓
Quinapril	SI	12-24	<10-40	NO	50	↓	↓ +/-	↓
Ramipril	SI	24	50-63	NO	60	↓	=	↓
Trandolapril	SI	24	50-100	NO	10	↓	↓	-
Zofenopril	SI	18-20	70	NO	65	=	=	=

dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa richiede una terapia con due o più farmaci, le linee guida consigliano in molti casi l'utilizzo di una associazione di due farmaci fin da subito. L'unica associazione non consigliata è quella fra ACE inibitori e sartani per il meccanismo d'azione in parte condiviso e per il rischio di eventi avversi; mentre sono possibili tutte le altre combinazioni sono preferite le associazioni di ACE inibitori o sartani con i diuretici o con i calcio-antagonisti; meno raccomandata l'associazione dei diuretici con i beta-bloccanti o i calcio-antagonisti. Oltre alle cinque classi già citate esistono altri farmaci con attività antipertensiva come gli alfa-bloccanti, i farmaci ad azione centrale e gli anti-aldosteronici che, presentando minori evidenze di efficacia o un profilo di tollerabilità meno favorevole, non sono raccomandati in prima istanza ma possono essere utilmente impiegati nelle forme di ipertensione resistente. Dopo queste premesse di carattere generale verranno descritte le caratteristiche di ciascuna classe di farmaci e le eventuali peculiarità delle molecole in esse contenute.

Bloccanti del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (ACE-inibitori e Sartani)

Sia gli ACE-inibitori, sia i sartani (2, 3) agiscono sul sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone e sono i farmaci più spesso utilizzati per la terapia dell'ipertensione arteriosa. Accanto ad una efficacia simile a quella di altre classi vantano una eccellente tollerabilità (in particolare i sartani) e questo si traduce in un minor tasso di abbandono della terapia (dimostrato per i sartani). Sia gli ACE-inibitori, sia i sartani riducono l'albuminuria in misura maggiore rispetto ad altri farmaci (a parità di calo pressorio) e pertanto rallentano la progres-

sione verso l'insufficienza renale nella nefropatia, diabetica e non. Ambedue le classi di farmaci hanno dimostrato di prevenire o far regredire il danno d'organo a livello cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra) e dei vasi periferici (rimodellamento delle arteriole) e di ridurre l'incidenza di fibrillazione atriale (come conseguenza degli effetti favorevoli sul rimodellamento cardiaco). Oltre che nella terapia dell'ipertensione, i bloccanti del sistema RAA sono indicati nel post-infarto e nello scompenso cardiaco, eventi spesso favoriti dall'ipertensione arteriosa. Gli ACE-inibitori presentano un rischio aumentato di edema angioneurotico, particolarmente nei soggetti di razza africana, in questi è preferibile l'impiego di un sartano.

Le principali caratteristiche degli ACE-inibitori disponibili sono elencate nella *Tabella 1*; il calcolo della durata d'azione è spesso complicato dalla presenza del metabolita attivo e altrettanto si può dire per il rapporto valle-picco, indicatore utilizzato per valutare la distribuzione dell'effetto antipertensivo nelle 24 ore. Nella pratica, a parte il captopril, tutti gli altri ACE-inibitori possono essere assunti in dose singola ogni 24 ore purché a dosi adeguate (che consentano il prolungarsi dell'inibizione dell'ACE anche quando le concentrazioni plasmatiche del farmaco attivo si saranno dimezzate per la progressiva eliminazione).

Le principali caratteristiche dei sartani disponibili in Italia sono riportate nella *Tabella 2*; questi farmaci vantano un profilo metabolico favorevole e numerosi studi ne hanno documentato l'efficacia protettiva nei confronti del danno d'organo prodotto dall'ipertensione e per la prevenzione degli eventi cardiovascolari. Pur trattandosi verosimilmente di effetti di classe, solo alcuni sartani hanno studi clinici controllati che documentano questi effetti e questo si traduce anche nelle indicazioni riconosciute

Tabella 2 - Principali caratteristiche dei sartani.

Farmaco	Profarmaco	Emivita (ore)	Legame alle proteine	Effetti del cibo	Biodisp.	Dose nell'IRC	Dose nell'insuff. epatica
Candesartan	SI	9	>99%	NO	15%	↓+/-	=
Eprosartan	NO	5-9	98%	↑	13%	=	=
Irbesartan	NO	11-18	90%	NO	60-80%	=	=
Losartan	SI	5-10	98,7%	NO	33%	=	
Telmisartan	NO	24	>99%	NO	43%	=	
Valsartan	NO	6-10	94-97%	↓	19%	=	

dagli enti regolatori (4); mentre tutti sono utilizzabili per la terapia dell'ipertensione, solo candesartan, losartan e valsartan possono essere impiegati nello scompenso cardiaco, irbesartan e losartan nella nefropatia diabetica, losartan nella prevenzione dell'ictus, telmisartan per la riduzione del rischio cardiovascolare e valsartan nel post-infarto. Tutti i sartani hanno dimostrato di ridurre l'insorgenza di diabete e di migliorare la disfunzione erettile mentre solo il losartan ha un effetto ipouricemizzante.

Calcio antagonisti

I calcio antagonisti sono ampiamente utilizzati per la terapia dell'ipertensione (5) ed hanno un'efficacia paragonabile a quella delle altre classi di farmaci per quanto riguarda il calo della pressione arteriosa e la

riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità; nello specifico presentano una maggiore efficacia nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari ed una minore efficacia nei riguardi dello scompenso cardiaco. Rispetto ai beta-bloccanti presentano una maggiore efficacia nel rallentare la progressione dell'aterosclerosi carotidea o nella regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. La classe dei calcio-antagonisti comprende i diidropiridinici più spesso utilizzati negli studi sull'ipertensione e i non-diidropiridinici (verapamil e diltiazem) utilizzati in un minor numero di studi ma con risultati paragonabili per quanto attiene alla terapia dell'ipertensione. Tuttavia oltre alla diversa struttura chimica, verapamil (fenilalchilamina) e diltiazem (benzotiazepina) differiscono anche per gli effetti farmacologici mentre le diverse molecole incluse nel-

Tabella 3 - Effetti farmacologici dei calcio-antagonisti.

Effetto	Fenilalchilamine (verapamil)	Benzotiazepine (diltiazem)	Diidropiridine (amlodipina, barnidipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nitrendipina)
Vasodilatazione periferica	↑	↑↔	↑↑
Resistenze coronariche	↓	↓	↓↓
Contrattilità miocardica	↓↓	↓	↔↓
Portata cardiaca	variabile	variabile	↔↓
Frequenza cardiaca	↓	↓	↑↔
Conduzione A-V	↓	↓	↔

la famiglia delle diidropiridine differiscono solo per le caratteristiche farmacocinetiche, in particolare l'emivita; alcune molecole come la lacidipina, lercanidipina, isradipina e soprattutto l'amlodipina sono caratterizzate da una lunga emivita che consente una singola somministrazione nelle 24 ore; per le altre molecole ad emivita breve sono state sviluppate delle forme farmaceutiche a rilascio controllato che ne consentono comunque la mono-somministrazione. Tutti i calcio-antagonisti si legano ai canali del calcio di tipo L ma, mentre le diidropiridine si legano preferenzialmente a livello dei vasi, verapamil e diltiazem interagiscono anche con quelli presenti a livello cardiaco. Pertanto, pur avendo effetti simili in vitro, in vivo e alle dosi comunemente impiegate le diidropiridine non rallentano la conduzione A-V e non hanno effetti inotropi negativi come verapamil e diltiazem (*Tabella 3*). Tutti i calcio-antagonisti vengono metabolizzati a livello epatico dal citocromo P4503A4 ma solo verapamil e diltiazem lo inibiscono, ponendo le basi per possibili interazioni con altri farmaci metabolizzati da questo citocromo (ad es. alcune statine o la ciclosporina). Rispetto ad ACE-I e sartani i calcio-antagonisti presentano più spesso degli effetti indesiderati che, pur non essendo pericolosi, possono ostacolare la prosecuzione del trattamento; in particolare possono manifestarsi edemi periferici, soprattutto durante la stagione estiva; questo effetto indesiderato non è obbligato e risulta dose-dipendente e più frequente con alcune molecole (amlodipina), rispetto ad altre (lercanidipina o manidipina); gli effetti indesiderati conseguenti alla vasodilatazione (*flushing*, tachicardia, ecc...) sono rari; potevano verificarsi con i calcio-antagonisti a breve emivita in preparazione standard (ad esempio nifedipina cps o elisir) che non devono essere utilizzati; in particolare il loro impiego in corso di "crisi ipertensive"

è assolutamente da proscrivere perché il brusco, marcato ed incontrollabile calo pressorio può causare ipoperfusione d'organo sintomatica (angina, ictus).

Diuretici

I diuretici tiazidici e simil-tiazidici sono impiegati nella terapia dell'ipertensione arteriosa fin dagli anni 60 e rappresentano ancora un componente fondamentale della terapia, in particolare delle forme resistenti (6). La loro efficacia per la prevenzione di tutti i tipi di eventi cardiovascolari è dimostrata e, limitatamente allo scompenso cardiaco, risultano addirittura più efficaci di altre classi di farmaci. Benché i tiazidici siano di gran lunga i diuretici più comunemente impiegati (le associazioni precostituite utilizzano l'idroclorotiazide con rarissime eccezioni), i simil-tiazidici (clortalidone o indapamide) presentano alcune caratteristiche più favorevoli, ad esempio una maggiore durata d'azione. Non vi sono studi di confronto ma l'efficacia di clortalidone e indapamide è ampiamente documentata e non vi sono evidenze di una maggiore incidenza di effetti indesiderati (a parità di calo pressorio). Una recente metanalisi degli studi controllati verso placebo effettuati con i tiazidici, il clortalidone o l'indapamide non ha evidenziato differenze significative negli *end-point* cardiovascolari. Pertanto, in mancanza di studi diretti che dimostrino la superiorità di una specifica molecola, le linee guida ESH-ESC considerano i tiazidici e i simil-tiazidici ugualmente indicati per la terapia dell'ipertensione. Sia i tiazidici sia i simil-tiazidici possono indurre ipokaliemia e il loro profilo di tollerabilità è meno favorevole rispetto ai bloccanti del sistema RAA e questo si associa ad una maggiore frequenza di interruzioni della terapia. I diuretici hanno effetti metabolici sfavorevoli e possono incrementare l'insulino-resistenza e

favorire l'insorgenza di diabete mellito; questo effetto è mediato dall'ipokaliemia e può essere prevenuto con la supplementazione di potassio o l'associazione con risparmiatori di potassio. I diuretici tiazidici, e simil-tiazidici risultano meno efficaci in presenza di una riduzione del VFG al di sotto di 45 mL/min. e sono inefficaci quando il VFG è <30 mL/min.; in queste condizioni occorre ripiegare sui diuretici dell'ansa (furosemide o torasemide) che peraltro, per la loro breve durata d'azione, non sono indicati per la terapia dell'ipertensione nei pazienti con funzionalità renale conservata.

Beta-bloccanti

I farmaci beta-bloccanti sono stati utilizzati nella terapia dell'ipertensione per moltissimo tempo e studi clinici controllati hanno dimostrato la loro efficacia nella riduzione dei valori pressori e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (7). Tuttavia, quando i loro effetti sono stati confrontati con quelli di altre classi di farmaci (ACE-I, calcio-antagonisti), la protezione fornita nei confronti del danno d'organo e degli eventi cerebro-vascolari è risultata inferiore. Inoltre, i beta-bloccanti come i

diuretici e, soprattutto, la loro associazione, possono causare effetti metabolici sfavorevoli, in particolare, un aumentato rischio di insorgenza di diabete mellito. Infine, l'assunzione dei beta-bloccanti può essere causa di effetti indesiderati soggettivi che ostacolano l'aderenza alla terapia. Per queste ragioni mentre le linee guida ESH-ESC continuano a considerarli fra le classi di farmaci utilizzabili anche come prima scelta, altre linee guida ne sconsigliano l'impiego, se non strettamente indicato. Questi farmaci mantengono infatti una indicazione preferenziale nei pazienti con angina pectoris, pregresso IMA o scompenso cardiaco o nelle donne fertili nelle quali l'uso di ACE-I e sartani è controindicato. Gran parte degli studi clinici controllati effettuati con β -bloccanti hanno impiegato l'atenololo e non è noto se i limiti osservati nel confronto con altre classi di farmaci siano specifici di questa molecola o possano estendersi a tutta la classe, che comprende molecole eterogenee. Le caratteristiche che differenziano le diverse molecole ad azione beta-bloccante sono la relativa idro/lipofilia che ne condiziona il destino metabolico, la presenza di attività simpatico-mimetica intrinseca, la beta1-se-

Tabella 4 - Caratteristiche dei β -bloccanti.

	Idro/lipofilia	Betal-selettività	ISA	Vaso-dilatazione	Metab. dipendente da variabili genetiche
Acebutololo	Lipofilo	+/-	+	No	No
Atenololo	Idrofilo	+	-	No	No
Bisoprololo	Lipofilo	+	-	No	No
Carvedilolo	Lipofilo	-	-	Si	Si
Labetalolo	Idrofilo	-	+/-	Si	No
Metoprololo	Lipofilo	+	-	No	Si
Nadololo	Idrofilo	-	-	No	No
Nebivololo	Lipofilo	++	-	Si	Si
Pindololo	Idrofilo	-	++	No	No
Propranololo	Lipofilo	-	-	No	No
Sotalolo	Idrofilo	-	-	No	No

lettività e la presenza di un effetto vasodilatatore (*Tabella 4*); soprattutto la presenza di un effetto vasodilatatore oltre a migliorarne la tollerabilità, produce effetti emodinamici più favorevoli (riduzione delle resistenze periferiche con mantenimento della portata cardiaca) e la mancanza di effetti metabolici negativi, ma studi clinici controllati nell'ipertensione arteriosa con questi β -bloccanti non sono stati effettuati.

Altri farmaci

Le 5 classi soprariportate costituiscono i farmaci di prima scelta per una monoterapia o, come accade sempre più spesso, per una terapia di combinazione estemporanea o con associazioni fisse; poiché l'associazione fra due farmaci antiipertensivi è razionale quando il loro meccanismo d'azione è differente, tutte le possibili associazioni fra farmaci di queste 5 classi sono possibili con l'unica eccezione dell'associazione fra ACE-inibitori e sartani, che studi clinici controllati hanno dimostrato essere poco efficace e potenzialmente causa di effetti indesiderati. Oltre a queste classi di farmaci ne esistono altre che possono essere impiegate in situazioni particolari e, soprattutto, quando sia necessaria l'aggiunta di un quarto farmaco nei pazienti con ipertensione resistente.

Farmaci ad azione centrale

Stimolano i recettori adrenergici (alfa-2 e recettori dell'imidazolina) a livello centrale (nucleo del tratto solitario) determinando in questo modo una riduzione dell'attività nervosa simpatica; sarebbero pertanto particolarmente attivi nelle forme di ipertensione arteriosa caratterizzate da un aumento del tono adrenergico, ma hanno effetti ipotensivizzanti anche quando il tono adrenergico, pur non elevato in termini assoluti, è comunque inappropriato; pro-

prio per l'azione centrale sono spesso gravati da effetti indesiderati (sonnolenza, letargia, depressione, xerostomia, stipsi) e per questa ragione sono utilizzati solo molto raramente (8). Di tutti i farmaci appartenenti a questa classe (metildopa, clonidina, moxonidina, guanabenz, guanfacina), solo i primi tre sono ancora disponibili in Italia; nell'ipertensione in gravidanza l'alfa-metildopa è ancora indicata fra i farmaci di prima scelta anche se utilizzata sempre meno; la clonidina nella formulazione transdermica che, oltre a migliorare la tollerabilità, richiedendo una unica applicazione settimanale, favorisce l'aderenza può essere utilmente aggiunta ad altri farmaci di prima scelta nelle forme resistenti di ipertensione. I farmaci di questa classe per il loro effetto alfa-2-stimolante non dovrebbero essere associati agli alfa-1-bloccanti periferici per il rischio di una interazione negativa, razionalmente ipotizzabile, ma con scarse documentazioni in letteratura.

Alfa-1-bloccanti periferici

Gli alfa-1-bloccanti post-sinaptici (prazosina, terazosina, doxazosina) non vengono utilizzati come prima scelta per la mancanza di studi che dimostrino la loro efficacia sulla mortalità e perché possono causare ipotensione ortostatica, che può aumentare il rischio di cadute soprattutto nei pazienti più anziani; per converso questi farmaci possono avere una indicazione preferenziale nei pazienti con ipertrofia prostatica benigna poiché agiscono favorevolmente sullo svuotamento vescicale con una efficacia sovrapponibile a quella di altri alfa-1-bloccanti più selettivi.

Antialdosteronici

Gli antialdosteronici, spironolattone ed eplerenone (9), risultano efficaci non solo

nelle forme di ipertensione arteriosa secondarie ad un iperaldosteronismo manifesto, ma sono indicati anche in molti pazienti con ipertensione resistente nei quali la terapia con tre farmaci a dosi piene, compreso un diuretico, non sia sufficiente a controllare la pressione arteriosa; in questo contesto lo studio PATHWAY 2 ha chiaramente dimostrato come, in queste condizioni, lo spironolattone sia più efficace di un alfa-bloccante o di un β -bloccante. Altri studi e metanalisi confermano l'efficacia dello spironolattone e dell'eplerenone che, tuttavia, alle dosi consigliate, causa una riduzione più contenuta dei valori pressori a fronte di una migliore tollerabilità. Rispetto allo spironolattone, l'eplerenone risulta più specifico per il recettore mineralcorticoide, pertanto, gli effetti indesiderati attribuibili a stimolazione dei recettori per il progesterone (alterazioni del ciclo mestruale) e per gli androgeni (ginecomastia, mastodinia o disturbi sessuali) risultano ridotti; assenti con l'eplerenone anche gli effetti negativi dello spironolattone sul metabolismo glucidico. Entrambi gli antialdosteronici possono provocare iperkaliemia, soprattutto nei pazienti con IRC o in terapia con bloccanti del RAS, mentre molto favorevoli sono gli effetti del blocco dell'aldosterone sullo sviluppo/regressione dei danni d'organo cardiaco, vascolare o renale.

Prospettive future

Fra i nuovi farmaci che nel futuro potrebbero aggiungersi all'attuale armamentario terapeutico per la terapia dell'ipertensione c'è il sacubitril/valsartan, capostipite di una nuova classe di farmaci (ARNi) già in commercio per il trattamento dello scompenso cardiaco; l'efficacia antipertensiva dell'associazione fra un inibitore della neprilisina e un sartano è già ben documentata e risulta superiore a quella del

solo sartano soprattutto nei riguardi della PA sistolica e pertanto potrebbe diventare un farmaco particolarmente utile nei pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata (10).

Anche gli SGLT2 inibitori sono già sul mercato come ipoglicemizzanti e studi clinici controllati hanno dimostrato la loro eccezionale efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari e la progressione della malattia renale dei pazienti diabetici; oltre a migliorare il controllo della glicemia, questi farmaci riducono i valori pressori (-3,62/1,7 mmHg, rispettivamente per la sistolica e la diastolica media delle 24 ore in una recente metanalisi) (11). Quando le limitazioni poste all'uso di questi farmaci per ragioni economiche potranno essere rimosse, gli stessi potranno essere utilizzati anche per la terapia dell'ipertensione e, probabilmente, non solo in pazienti diabetici.

Nell'ambito della classe degli inibitori dell'endotelina, già utilizzati nell'ipertensione polmonare, si sta sviluppando una nuova molecola, l'aprocitentan, che per il suo profilo favorevole di efficacia e tollerabilità viene proposto per la terapia dell'ipertensione sistemica resistente in uno studio di fase III (11).

Altre classi di farmaci sono in fase di sviluppo e potrebbero portare a nuovi farmaci antipertensivi con meccanismi d'azione innovativi; fra queste ricordiamo gli stimolanti solubili della guanilato-ciclastasi, gli inibitori non-steroidi, diidropiridinici del recettore mineralcorticoide, gli inibitori centrali dell'aminopeptidasi A (11).

Bibliografia

1. Williams B, Mancia G, Spiering, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension*. 2018; 36: 1953-2041.
2. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi

- SF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. To use or not to use? *JACC*. 2018; 71: 1474-1482.
3. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Human Hypertension*. 2000; 14 (Suppl. 1): s73-s86.
 4. Dezsi CA. The different therapeutic choices with ARBs. Which one to give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16: 255-266.
 5. Cataldi M, Bruno C. 1,4-Dihydropyridines: the multiple personalities of a blockbuster drug family. *Translational Medicine*. 2012; 4: 12-26.
 6. Roush GC, Sica D. Diuretics for hypertension: a review and update. *Am J Hyperten*. 2016; 29: 1130-1137.
 7. Larochelle P, Tobe SW, Lacourciere Y. β -Blockers in hypertension: studies and meta-analyses over the years. *Can J Cardiol*. 2014; 30: S16-S22.
 8. Sica D. Centrally acting anti-hypertensive agents. *J Clin Hypertens*. 2007; 9: 399-405.
 9. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Eplerenone versus spironolactone in resistant hypertension: an efficacy and/or cost or just a men's issue? *Curr Hyper Rep*. 2019; 21: 22.
 10. De Vecchis R, Soreca S, Ariano C. Anti-hypertensive effect of sacubitril/valsartan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol Res*. 2019; 10: 24-33.
 11. Azizi M, Rossignol P, Hulot JS. Emerging drug classes and their potential use in hypertension. *Hypertension*. 2019; 74: 1075-1083.

TERAPIA FARMACOLOGICA

FARMACI ANTIDIABETICI

GIORGIO SESTI

Introduzione

Il diabete tipo 2 è la patologia metabolica più diffusa a livello globale, la cui prevalenza è in continuo aumento in particolare nei Paesi in via di sviluppo. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che il rischio di complicanze cardiovascolari (CV) quali infarto del miocardio, scompenso cardiaco e ictus e di mortalità CV è 2-3 volte maggiore nei soggetti con diabete tipo 2 rispetto alla popolazione non diabetica, anche dopo avere tenuto in conto dei principali fattori di rischio CV come l'età, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, e il fumo.

Malgrado molteplici evidenze sperimentali suggeriscano un ruolo diretto della iperglicemia sul danno vascolare, gli studi clinici d'intervento in cui è stato valutato l'effetto del trattamento ipoglicemizzante intensivo sulle complicanze CV del diabete tipo 2 non hanno rilevato un evidente beneficio in termini di riduzione degli eventi CV in pazienti con diabete tipo 2 nei primi anni di trattamento, mentre il follow-up a lungo termine ha confermato il beneficio del pregresso buon controllo glicemico sulle complicanze CV (Tabella 1) (1, 2).

Dal 2008, la US Food and Drug Administration (FDA) e l'European Medicines Agency (EMA) hanno adottato criteri più rigorosi per l'approvazione di nuovi farma-

ci ipoglicemizzanti in seguito ad un'analisi del 2007 degli eventi CV associati al trattamento con rosiglitazone, che ha determinato l'interruzione dell'uso di questo farmaco in Europa nel 2010. Questi requisiti normativi hanno condotto a un incremento notevole del numero di trials di *outcome* CV al fine di ottenere robuste evidenze sul profilo di sicurezza dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti. Nei paragrafi che seguono, saranno esaminati effetti CV delle varie classi di farmaci anti-diabete prendendo come punto di riferimento i *trial* specificamente disegnati per *endpoint* CV, e solo secondariamente dati provenienti da *trial* disegnati per altri scopi.

Metformina

La metformina agisce principalmente attraverso la riduzione della produzione epatica di glucosio senza alcun effetto diretto di stimolazione della secrezione insulinica. La metformina non determina ipoglicemia e non provoca aumento ponderale. La terapia con metformina si associa ad una riduzione della morbilità CV nei confronti del placebo, ma non mostra significativi benefici CV rispetto ad altri farmaci in grado di produrre un simile controllo glicemico. Nello studio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), il trattamento intensivo con metformina in un sot-

togruppo di pazienti sovrappeso o obesi determinava una riduzione del rischio di ogni *end-point* associato a diabete del 32% (HR: 0,69, 95%CI: 0,53-0,87), della mortalità associata a diabete e da tutte le cause rispettivamente del 42% (HR: 0,58, 95%CI: 0,37-0,91) e del 36% (HR: 0,64, 95%CI: 0,45-0,91) rispetto al trattamento convenzionale (3). Inoltre, rispetto al trattamento intensivo con sulfaniluree o insulina l'uso di metformina determinava una significativa riduzione degli *end-point* associati al diabete

($P=0,0034$), della mortalità per tutte le cause ($P=0,021$) e del rischio di ictus cerebrali ($P=0,032$).

La sicurezza CV della metformina è stata confermata nello studio HOME (*Hypertension: the Outcome of its Metabolic Effects*), uno dei pochi studi controllati contro placebo condotto in pazienti con diabete tipo 2 in trattamento con insulina e in gran parte senza malattia CV pregressa. Il trattamento con metformina ha mostrato, oltre al miglioramento del controllo glicemico

Tabella I - Studi di trattamento ipoglicemizzante intensivo sulle complicanze CV del diabete tipo 2.

Studio	Popolazione esaminata e follow-up	Trattamento	Controllo metabolico	Outcome cardiovascolari
UKPDS	3.867 soggetti con diabete tipo 2 di neo-diagnosi. Follow-up: 10 anni.	Trattamento convenzionale vs. trattamento intensivo con sulfoniluree o insulina.	HbA1c pari a 7,9% nel gruppo in trattamento convenzionale vs. 7,0% nel gruppo in trattamento intensivo ($P<0,0001$).	Riduzione del 16% del rischio di infarto del miocardio ($P=0,052$).
UKPDS	1.704 soggetti sovrappeso o obesi con diabete tipo 2 di neo-diagnosi. Follow-up: 10,7 anni.	342 soggetti trattati con metformina vs. 411 in trattamento convenzionale, 265 trattati con clorpropamide, 277 con glibenclamide o 409 con insulina.	HbA1c pari a 8,0% nel gruppo in trattamento convenzionale vs. 7,4% nel gruppo in trattamento con metformina. Nessuna differenza tra metformina, sulfoniluree e insulina.	Riduzione del 36% della mortalità globale ($P=0,01$) e del 39% il rischio di infarto del miocardio ($P=0,01$) vs. trattamento convenzionale. Riduzione del 41% del rischio di ictus vs. trattamento intensivo con sulfoniluree o insulina ($P=0,03$).
ADVANCE	11.140 soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare. Follow-up: 5 anni.	Trattamento ipoglicemizzante standard vs. trattamento intensivo con gliclazide a rilascio modificato.	HbA1c pari a 7,3% nel gruppo in trattamento standard vs. 6,5% nel gruppo in trattamento intensivo.	Riduzione del 6% dell' <i>endpoint</i> composito macrovascolare (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e mortalità cardiovascolare) ($P=0,32$).
ACCORD	10.251 soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare. Follow-up: 3,5 anni.	Trattamento ipoglicemizzante standard vs. trattamento intensivo.	HbA1c pari a 7,5% nel gruppo in trattamento standard vs. 6,4% nel gruppo in trattamento intensivo.	Riduzione del 10% dell' <i>endpoint</i> composito primario (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e mortalità cardiovascolare) ($P=0,16$). Aumento del 22% della mortalità globale ($P=0,04$) e del 35% della mortalità cardiovascolare ($P=0,02$).
VADT	1.791 soggetti con diabete tipo 2 a rischio cardiovascolare. Follow-up: 5,6 anni.	Trattamento ipoglicemizzante standard vs. trattamento intensivo.	HbA1c pari a 8,4% nel gruppo in trattamento standard vs. 6,9% nel gruppo in trattamento intensivo.	Riduzione del 12% dell' <i>endpoint</i> composito primario (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare, interventi di rivascularizzazione per patologie coronariche, cerebro-vascolari o vascolari periferiche, insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca, amputazione per gangrena ischemica) ($P=0,14$).

mico, una riduzione del 40% della malattia CV (endpoint secondario composito) ma non dell'endpoint primario (composito tra morbidità e mortalità micro- e macro-vascolare) (4). Sulla base delle evidenze degli studi UKPDS e HOME, la metformina rimane tuttora la prima scelta terapeutica nei pazienti con diabete mellito tipo 2.

Sulfoniluree

Le sulfoniluree esercitano la loro azione ipoglicemizzante stimolando la secrezione insulinica in modo glucosio-indipendente attraverso il legame a un recettore presente sulle cellule beta (*Sulphonyl Urea Receptor 1*). Il trattamento con sulfoniluree si associa ad incremento ponderale e comporta il rischio di ipoglicemie. Tale rischio è particolarmente elevato quando le sulfoniluree sono utilizzate in associazione all'insulina. La sicurezza CV delle sulfoniluree è oggetto di dibattito fin dal 1976 quando fu osservato che nel trial UGPD (*University Group Diabetes Program*), il trattamento con tolbutamide – una sulfanilurea non più in commercio – era associato ad un aumento di mortalità CV; l'interpretazione di questi dati era però resa difficile da alcuni limiti metodologici dello studio. Nello UKPDS, la morbidità e mortalità CV con sulfoniluree erano simili al gruppo di controllo, e addirittura ridotte nel follow-up a lungo termine senza differenze rilevanti rispetto all'insulina (5). Nello stesso studio però, le sulfoniluree si associavano ad una mortalità più alta rispetto alla metformina. Peraltro, il trial UKPDS, essendo stato disegnato per valutare l'effetto del trattamento intensivo nel suo complesso, non aveva una potenza statistica sufficiente per esplorare in modo affidabile le eventuali differenze tra i vari farmaci. Lo studio in doppio cieco SPREAD-DIMCAD (*The Study on the Prognosis and Effect of Anti-*

diabetic Drugs on Type 2 Diabetes Mellitus with Coronary Artery Disease), condotto in 304 pazienti con diabete tipo 2 e coronaropatia, è l'unico che ha confrontato gli effetti del trattamento per 3 anni con glipizide o metformina (6). La metformina è risultata associata a una riduzione del 46% (HR: 0,54; 95%CI: 0,30-0,90; $P<0,026$) degli eventi che costituivano l'endpoint primario (morte CV, morte per tutte le cause, infarto non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione arteriosa).

Nel più recente studio TOSCA.IT (*the Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial*) in cui 3028 pazienti con diabete mellito tipo 2 prevalentemente in prevenzione primaria e inadeguatamente controllato dalla monoterapia con metformina sono stati randomizzati a ricevere pioglitazone o una sulfanilurea (glibenclamide, glimepiride, gliclazide), l'incidenza di eventi CV durante il periodo di osservazione di circa 5 anni è risultata comparabile tra i due gruppi di trattamento (7).

Infine, il trial CAROLINA (*CARDiovascular Outcome study of LINAgliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes*), ha confrontato la sicurezza CV della terapia con linagliptin rispetto a glimepiride in 6033 pazienti con diabete tipo 2 e malattia aterosclerotica conclamata (42% dei partecipanti) o ad elevato rischio CV (8). L'incidenza dell'endpoint composito primario di eventi CV (MACE: morte CV, infarto e ictus non fatale) durante il periodo di osservazione di 6,3 anni è risultata comparabile tra i due gruppi di trattamento (Hazard ratio [HR] 0,98 (IC 95% 0,84-1,14).

Le metanalisi di studi clinici randomizzati hanno fornito risultati discordanti: alcuni hanno osservato un aumento significativo di mortalità da tutte le cause e di incidenza di ictus nei soggetti trattati con sulfoniluree, mentre in altre metanalisi,

con criteri di selezione dei trial più restrittivi, le differenze tra i gruppi non raggiungono la significatività statistica. Alcune evidenze suggeriscono che la gliclazide abbia una maggior sicurezza CV rispetto ad altre molecole della stessa classe, mentre la glibenclamide potrebbe essere associata ad un rischio maggiore.

Tiazolidinedioni (glitazoni)

I tiazolidinedioni, definiti anche glitazoni, sono agonisti del recettore nucleare PPAR-gamma, la cui stimolazione determina aumento della sensibilità insulinica e miglioramento della funzione beta cellulare, senza una stimolazione diretta della secrezione di insulina. Attualmente, in Europa è disponibile solo il pioglitazone. Il trattamento con glitazoni non induce ipoglicemia, ma provoca un incremento ponderale dovuto in parte a ritenzione idrica ed in parte ad aumento della massa adiposa soprattutto del compartimento sottocutaneo. La ritenzione idrica è responsabile di un aumento del rischio di ricovero per scompenso cardiaco tanto che il pioglitazone è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca. La sicurezza CV del pioglitazone rispetto al placebo è stata valutata nello studio PROactive (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*), condotto su 5.238 soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 con complicanze macrovascolari (9). Dopo un follow-up mediano di 2,9 anni, è stata riscontrata una non significativa riduzione dell'*endpoint* CV primario, mortalità totale, infarto del miocardio non fatale, sindrome coronarica acuta, stroke, amputazione arto inferiore, intervento di rivascolarizzazione delle arterie coronariche e/o degli arti inferiori (HR 0,90, 95% CI 0,80-1,02, $P=0,095$). Peraltro, è stata riscontrata un'aumentata incidenza di scompenso cardiaco nel gruppo trattato

con pioglitazone (6%) rispetto al placebo (4%), sebbene la mortalità per scompenso cardiaco non differiva tra i due gruppi di trattamento. Tuttavia, il pioglitazone ha mostrato un beneficio CV sull'*endpoint* secondario (morte per tutte le cause, infarto e ictus non fatale nel loro complesso ridotti del 16%; HR 0,84, 95% CI 0,72-0,98, $P=0,027$), una riduzione del rischio di infarto (HR 0,72, 95% CI 0,52-0,99, $P=0,045$) o di sindrome coronarica acuta (HR 0,63, 95% CI 0,41-0,97, $P=0,035$) in soggetti con precedente storia di infarto del miocardio o di ictus (HR 0,53, 95% CI 0,34-0,85, $P=0,009$), in soggetti con precedente storia di ictus. L'effetto favorevole del pioglitazone nella prevenzione dell'ictus è stato confermato da un recente trial su 3.876 pazienti con malattia cerebrovascolare nota, nei quali il trattamento con il farmaco per 4,8 anni, rispetto al placebo, era associato ad una riduzione dell'incidenza di ictus del 24%. Quest'ultimo risultato è stato ottenuto in soggetti insulino-resistenti non diabetici, confermando che l'azione protettiva del pioglitazone sulla malattia cerebrovascolare è indipendente dal miglioramento della glicemia.

Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DDP-4) o gliptine

Gli inibitori di DDP-4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) esplicano la propria azione attraverso l'aumento dei livelli circolanti di glucagon-like peptide (GLP)-1 e glucose-mediated insulinotropic polypeptide (GIP), prodotti, rispettivamente, dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon e dalle cellule K del duodeno, digiuno e ileo; GLP1 e GIP, a loro volta, potenziano la secrezione di insulina e inibiscono quella di glucagone in maniera glucosio-dipendente. Il trattamento con gliptine non si asso-

cia ad ipoglicemie o incremento ponderale. Cinque trial (SAVOR-TIMI53, EXAMINE, TECOS, CARMELINA e CAROLINA), condotti con saxagliptin, alogliptin, sitagliptin e linagliptin, rispettivamente, confrontati con placebo, hanno valutato la sicurezza CV delle gliptine (Tabella 2) (2, 10).

Nello studio SAVOR-TIMI53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction 53*) 16.492 soggetti con diabete tipo 2 e storia di malattia CV o multipli fattori di rischio per malattia vascolare sono stati trattati con saxagliptin o placebo in aggiunta alla terapia *background* per un periodo medio di 2,1 anni durante il quale non sono state osservate differenze significative nell'*endpoint* primario MACE (HR 1,00, 95% CI 0,89-1,12, $P=NS$). In tale studio è stato riscontrato un lieve aumento del rischio di scompenso cardiaco con un HR dell'ospedalizzazione per scompenso pari a 1,27 (95% CI 1,07-1,51, $P=0,007$). Il significato clinico di quest'ultima osservazione è di difficile interpretazione in quanto recenti studi osservazionali retrospettivi su ampi database non hanno confermato l'incremento di ospedalizzazione per scompenso cardiaco durante trattamento con saxagliptin.

Lo studio EXAMINE (*Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care*) condotto in 5.380 soggetti con recente sindrome coronarica acuta trattati per una mediana di 1,5 anni con alogliptin o placebo in aggiunta alla terapia *background* ha mostrato piena sicurezza. L'HR per MACE era 0,96 (limite superiore del CI pari a 1,16). In questo studio l'HR per ospedalizzazione per scompenso cardiaco è risultato 1,19 [0,90-1,58], $P=0,22$.

Lo studio TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) condotto in 14.671 soggetti con diabete

tipo 2 e precedenti eventi CV trattati per una mediana di 3,0 anni con sitagliptin o placebo in aggiunta alla terapia *background* ha mostrato piena sicurezza su tutti gli *endpoint* CV. A parità di controllo glicemico tra i due gruppi di trattamento (<0,3% di differenza nei livelli di HbA1c), l'HR per MACE o ospedalizzazione per angina instabile è stato 0,98 (95% CI 0,88-1,09, $P=NS$) e quello relativo a ospedalizzazione per scompenso cardiaco 1,00 (95% CI 0,83-1,20, $P=NS$).

Lo studio CAROLINA condotto con linagliptin è stato precedentemente descritto mentre lo studio CARMELINA (*Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin*) condotto in 6991 soggetti con diabete tipo 2 e alto rischio CV (anamnesi positiva per patologia vascolare e rapporto albumina-creatinina urinaria >30 mg/g) e presenza di patologia renale (definita dalla presenza di eGFR, compreso tra 15 e 45 ml/min/1,73 m² oppure tra 45 e 75 ml/min/1,73 m² associato a rapporto albumina-creatinina urinaria >200 mg/g) trattati per follow-up medio di 2,2 anni con linagliptin o placebo in aggiunta alla terapia *background* ha mostrato piena sicurezza su tutti gli *endpoint* CV. L'HR per MACE era 1,02 (95% CI 0,89-1,17).

In conclusione, gli inibitori della DPP4 mostrano un rassicurante profilo di sicurezza CV che abbinata alla elevata tollerabilità e semplicità d'uso rappresentano così una opzione terapeutica nei pazienti inadeguatamente controllati con la sola metformina.

Agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA)

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (exenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide LAR, lixisenatide e dulaglutide) esplicano la propria azione potenziando la

biosintesi e la secrezione di insulina e inibendo la secrezione di glucagone in maniera glucosio-dipendente; inoltre, rallentano lo svuotamento gastrico e riducono l'appetito determinando una riduzione di peso (11). Il primo *trial* di *outcome* CV con un GLP-1 RA ad essere stato pubblicato è lo studio ELIXA (*the Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*), in cui 6068 soggetti con recente diagnosi di sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati a ricevere lixisenatide (10-20 µg al giorno) o placebo in aggiunta alla terapia

preesistente (*Tabella 3*). Dopo un *follow-up* medio di 2,1 anni non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi di trattamento nell'endpoint composito primario MACE e ospedalizzazione per angina instabile (HR: 1,02, 95%CI: 0,89-1,17).

Nello studio LEADER (*the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), che ha coinvolto 9.340 soggetti diabetici tipo 2 con pregressa malattia CV o ad elevato rischio CV trattati con liraglutide o placebo in aggiunta alla terapia antidiabetica preesisten-

Tabella 2 - Effetti della terapia con inibitori del DPP-4 sul rischio cardiovascolare.

	SAVOR-TIMI ²⁰ N=16.492	EXAMINE ²¹ N=5.380	TECOS ²² N=14.671	CARMELINA N=9.679	CAROLINA N= 6.042
	Saxagliptin vs placebo	Alogliptin vs placebo	Sitagliptin vs placebo	Linagliptin vs placebo	Linagliptin vs glimepiride
Profilo di rischio cardiovascolare	Storia di malattia cardiovascolare ed età >40 anni oppure età >55 anni in uomini/60 anni in donne con almeno uno dei seguenti fattori di rischio: dislipidemia, ipertensione, tabagismo	Sindrome coronarica acuta entro 15-90 giorni dalla randomizzazione	Storia di malattia coronarica, malattia cerebro-vascolare ischemica, arteriopatia periferica obliterante e età >50 anni	Albuminuria e storia di malattia cardiovascolare e/o danno d'organo vascolare oppure disfunzione renale (eGFR <45 mL/min/1,73 m ² o eGFR 75-45 mL/min/1,73 m ² e albuminuria >200 mg/g creatinina	Storia di malattia cardiovascolare o danno d'organo vascolare o età >70 anni o almeno due fattori di rischio dislipidemia, ipertensione, tabagismo, durata del diabete >10 anni
HbA1c %	6,5-12	6,5-11 (7-11 se in trattamento insulinico)	6,5-8,0	6,5-10,0	6,5-8,5
Follow-up (anni)	2,1	1,5	3	2,2	6,2
Differenza media di HbA1c tra inibitore del DPP-4 e placebo	-0,20 (<0,001)	-0,36 (95% CI, -0,43, -0,28)	-0,29 (95% CI, -0,32, -0,27)	-0,36 (95% CI, -0,42, -0,29)	-0% (95% CI, -0,05, 0,05)
Endpoint primario	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale o ospedalizzazione per angina instabile	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale
Hazard Ratio (HR) per l'endpoint primario	1,00 (95% CI: 0,89-1,12)	0,96 (limite superiore di 1-sided repeated CI: 1,16)	0,98 (95% CI: 0,88-1,09)	1,02 (95% CI, 0,89, 1,17)	0,98 (95% CI, 0,84, 1,14)

Tabella 3 - Effetti della terapia con inibitori del GLP-1 RA sul rischio cardiovascolare.

	ELIXA N=6.068	LEADER N=9.340	SUSTAIN-6 N=3.297	EXSCEL N=14.752	HARMONY N=10.793	REWIND N=9.901	PIONEER-6 N=3.183
	Lixisenatide vs Placebo	Liraglutide vs Placebo	Semaglutide vs Placebo	OW exenatide vs Placebo	Albiglutide vs Placebo	Dulaglutide vs Placebo	Semaglutide orale vs Placebo
Precedenti eventi CV (%)	100	72	59	73	100	31	85
Livelli di HbA1c % al basale	7,7	8,7	8,7	8,0	8,7	7,3	8,2
Follow-up (anni)	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3
Differenza media di HbA1c tra GLP-1 RA e placebo	-0,27% (-0,31 to -0,22)	-0,40% (-0,45 to -0,34)	-0,7% (0,5 mg) -1,0% (1 mg)	-0,53% (-0,57 to -0,50)	-0,52% (-0,58 to -0,45)	-0,61% (-0,58 to -0,65)	-0,7%
Endpoint primario	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale o ospedalizzazione per angina instabile	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale
Hazard Ratio (HR) per l'endpoint primario	1,02 (0,89 - 1,17)	0,87 (0,78-0,97)	0,74 (0,58-0,95)	0,91 (0,83-1,00)	0,78 (0,68-0,95)	0,88 (0,79-0,99)	0,79 (0,57-1,10)

te per 3 anni, il trattamento con liraglutide era associato a una riduzione del 13% (HR: 0,87, 95%CI: 0,78-0,97, $P=0,01$ per superiorità) dell'endpoint composito primario MACE (Tabella 3). Il trattamento con liraglutide determinava una significativa riduzione della mortalità CV e da tutte le cause rispettivamente del 22% (HR: 0,78, 95%CI: 0,66-0,93) e del 15% (HR: 0,85, 95%CI: 0,74-0,97).

Nello studio SUSTAIN-6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes*) condotto su 3.297 soggetti diabetici tipo 2 con pregressa malattia

CV o ad elevato rischio CV è stato osservato che il trattamento con semaglutide 0,5 mg o 1 mg era associato a una riduzione degli eventi MACE che costituivano l'endpoint primario del 26% (HR 0,74, 95% CI 0,58-0,95, $p=0,02$ per superiorità) (Tabella 3).

Nello studio EXSCEL (*the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*), 14.752 pazienti diabetici tipo 2 con pregressa malattia CV o ad elevato rischio CV sono stati trattati con exenatide in mono-somministrazione settimanale (OW) o con placebo (Tabella 3). Dopo un periodo di osservazione di circa 3 anni, il

trattamento con exenatide OW era associato a una riduzione degli eventi MACE che costituivano l'*endpoint* primario del 9% (HR: 0,91; 95%CI: 0,83-1,00; $P<0,001$ per non-inferiorità e $P=0,06$ per superiorità) (Tabella 3).

Nello studio REWIND (*the Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes*), 9901 pazienti diabetici tipo 2 con pregressa malattia CV o ad elevato rischio CV sono stati trattati con dulaglutide 1,5 mg in mono-somministrazione settimanale (OW) o placebo. Dopo un follow-up di 5,4 anni, il trattamento con dulaglutide era associato a una riduzione degli eventi MACE che costituivano l'*endpoint* primario del 12% (HR 0,88 95%CI 0,79-0,99); $P=0,026$) (Tabella 3).

Nello studio PIONEER-6 (*Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment*), 3183 soggetti diabetici tipo 2 con pregressa malattia CV o ad elevato rischio CV sono stati trattati con semaglutide orale o placebo. Dopo un *follow-up* di 15,9 mesi, il trattamento con semaglutide orale era associato a una riduzione degli eventi MACE che costituivano l'*endpoint* primario del 21% (HR 0,79, 95%CI 0,57-1,11; $P<0,001$ per la non inferiorità). Tra i componenti dell'*endpoint* primario si è osservata una riduzione significativa della morte per cause CV (HR 0,49, 95%CI 0,27-0,92) (Tabella 3).

Nell'insieme questi dati dimostrano come gli analoghi del GLP-1 siano non solo una scelta terapeutica sicura dal punto di vista CV nei pazienti diabetici ma possano anche esplicare un effetto protettivo sulla mortalità e morbilità CV.

Gliflozine (Inibitori SGLT2)

Gli inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) o gliflozine (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin) bloccano il riassorbimento del

glucosio dal filtrato nei tubuli renali, lasciando che il glucosio filtrato venga eliminato con le urine insieme al sodio e determinando così una riduzione della glicemia, del peso e della pressione arteriosa (12).

Nello studio EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*), condotto in 7.020 diabetici tipo 2 con pregressa malattia CV, l'aggiunta di 10 mg o 25 mg al giorno di empagliflozin alla terapia *background* è stata associata a una riduzione del 14% (HR 0,86, 95% CI 0,74-0,99, $P=0,04$ per la superiorità) degli eventi MACE che costituivano l'*endpoint* primario rispetto al placebo dopo un follow-up mediano di 3,1 anni. Inoltre, i pazienti che assumevano empagliflozin hanno mostrato una riduzione del 38% della morte CV (HR 0,62, 95% CI 0,49-0,77, $P<0,001$) e del 35% della ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0,65, 95% CI 0,50-0,85, $P=0,002$) (Tabella 4).

Nello studio CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*), condotto su 10142 soggetti diabetici con pregressa malattia CV o ad elevato rischio cardiovascolare CV con un *follow-up* di 188 settimane, il trattamento con canagliflozin rispetto al placebo determinava una riduzione del 14% del rischio di eventi MACE (HR: 0,86, 95%CI: 0,75-0,97, $P=0,02$ per superiorità), una riduzione non significativa del 13% della mortalità CV (HR: 0,87, 95%CI: 0,72-1,06) e una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 33% (HR: 0,67, 95%CI: 0,52-0,87) (Tabella 4).

Nello studio DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*), condotto su 17.160 soggetti diabetici con pregressa malattia CV o ad elevato rischio cardiovascolare con un *follow-up* di 4,2

Tabella 4 - Effetti della terapia con inibitori di SGLT2 sul rischio cardiovascolare.

	EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin)	CANVAS Program (canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin)	VERTIS CV (ertugliflozin)
	Empagliflozin vs placebo	Canagliflozin vs placebo	Dapagliflozin vs placebo	Ertugliflozin vs placebo
Precedenti eventi CV (%)	100	65,6	40,6	100
Storia di insufficienza cardiaca	10,1	14,4	10,0	23,1
Livelli di HbA1c % al basale	8,1 ± 0,8	8,2 ± 0,9	8,3 ± 1,2	8,3 ± 0,9
Follow-up (anni)	3,1	2,4	4,2	3,5
Endpoint primario	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o <i>stroke</i> non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o <i>stroke</i> non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o <i>stroke</i> non fatale e morte CV + ospedalizzazione per scompenso cardiaco	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o <i>stroke</i> non fatale
Hazard Ratio (HR) per l'endpoint primario	HR 0,86 (95% CI 0,74-0,99)	HR 0,86 (95% CI 0,75-0,97)	HR 0,93 (95% CI 0,84-1,03)	HR 0,97 (95% CI 0,85-1,11)
HR per ospedalizzazione per scompenso cardiaco	HR 0,65 (95% CI 0,50-0,85)	HR 0,67 (95% CI 0,52-0,87)	HR 0,73 (95% CI 0,61-0,88)	HR 0,70 (95% CI 0,54-0,90)

anni, il trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo determinava una riduzione non significativa del 7% del rischio di eventi MACE (HR: 0,93, 95%CI: 0,84-1,03) e una significativa riduzione del rischio di mortalità CV o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 17% (HR: 0,83, 95%CI: 0,73-0,95) (Tabella 4).

Nello studio VERTIS CV (*Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial*), condotto su 8.246 soggetti diabetici con pregressa malattia CV con un *follow-up* di 3,5 anni, il trattamento con ertugliflozin rispetto al placebo determinava una riduzione non significativa del 3% del rischio di eventi MACE (HR: 0,97, 95% CI 0,85-1,11) e una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 30% (HR: 0,70, 95%CI: 0,54-0,90) (Tabella 4).

Considerati i risultati dei trial di *outcome* cardiovascolare, gli SGLT2 inibitori sono tra i farmaci raccomandati nei pazienti con pregressi eventi CV maggiori.

Conclusioni

L'American Diabetes Association (ADA) e l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno redatto delle raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con diabete tipo 2 sulla base dei risultati dei trial di *outcome* CV. Secondo queste raccomandazioni, nei soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio, la decisione di trattare con GLP-1 RA o inibitori di SGLT2 per ridurre gli eventi CV maggiori deve essere presa in considerazione indipendentemente dal valore di HbA1c o dall'obiettivo di HbA1c individualizzato. Per i pazienti con diabete tipo 2 e malattia CV aterosclerotica accertata (come quelli con precedente infarto miocardico, ictus ischemico, angina instabile con alterazioni dell'ECG, ischemia miocardica all'imaging o al test da sforzo, o rivascolarizzazione di coronarie, carotidi, o arterie periferiche) o con *marker* di danno d'organo ad alto rischio dove i MACE sono la minaccia più

grave, il livello di evidenza per il beneficio di MACE è maggiore per i GLP-1 RA.

Per i pazienti con o senza malattia CV aterosclerotica accertata, ma con insufficienza cardiaca a frazione ridotta il livello di evidenza del beneficio è massimo per gli inibitori di SGLT2.

Bibliografia

1. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52: 2288-2298.
2. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8: 418-435.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352: 854-865.
4. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 616-625.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-853.
6. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1304-1159.
7. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; under the mandate of the Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 887-897.
8. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322: 1155-1166.
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1279-1289.
10. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 150: 8-16.
11. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 776-785.
12. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020; e204511.

TERAPIA FARMACOLOGICA**FARMACI ANTI-INFIAMMATORI****GIUSEPPE DANILO NORATA, ANGELA PIRILLO**

Le evidenze che legano la risposta infiammatoria allo sviluppo dell'aterosclerosi sono numerose ed hanno portato a valutare, attraverso diversi studi clinici, numerose molecole che agiscono controllando la cascata dell'infiammazione con lo scopo di migliorare la patologia aterosclerotica. Tra questi ci sono farmaci in grado di bloccare vie specifiche come quella dell'interleuchina 1 beta (IL-1 β) e dell'IL-6, oppure farmaci con uno spettro d'azione più ampio, come il metotrexato o la colchicina. Parallelamente, diversi studi in ambito preclinico sono volti a comprendere l'efficacia di interferire con l'attivazione dell'inflammasoma o di specifiche chemochine che regolano il reclutamento delle cellule immunitarie nella parete vasale.

Terapia anti-interleuchina 1 beta (IL-1 β)

IL-1 β è coinvolta nella progressione della placca aterosclerotica attraverso il suo ruolo nel supportare la risposta infiammatoria vascolare (1), attraverso il controllo di altri mediatori come IL-6, favorisce l'adesione delle cellule infiammatorie all'endotelio vasale e stimola la produzione di collagenasi nella parte vasale, contribuendo ad una maggior vulnerabilità della placca (2). Questi aspetti rendono IL-1 β un target particolarmente interessante anche in ambito di patologie cardiovascolari.

Lo studio CANTOS (3) è stato disegnato per valutare l'efficacia di canakinumab, un anticorpo anti-IL-1 β , nel ridurre il rischio infiammatorio residuo nei pazienti con livelli di LDL-C sotto controllo (valore al basale 82 mg/dL) e migliorare l'*outcome* cardiovascolare.

Lo studio ha arruolato 10.061 pazienti con una storia di infarto al miocardio e un livello di hs-CRP > 2 mg/L che sono stati randomizzati in quattro gruppi di trattamento. Tutti i partecipanti hanno ricevuto un trattamento di prevenzione secondaria raccomandata dalle linee guida, compresi antiplateletici e statine. I pazienti sono stati randomizzati a tre differenti dosaggi di canakinumab (50 mg, 150 mg o 300 mg) somministrati ogni 3 mesi oppure placebo. Dopo 48 mesi, coloro che avevano ricevuto 150 mg o 300 mg di canakinumab hanno avuto una riduzione dal 35% al 40% di hs-CRP rispetto al placebo, mentre non sono state osservate riduzioni significative di LDL-C. L'*endpoint* primario dello studio mirava a valutare il primo evento di MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*), definito come un composito di infarto al miocardio non fatale, ictus non fatale o morte per cause cardiovascolari. Canakinumab ha ridotto significativamente questo *endpoint* e sono stati osservati 3,86 eventi ogni 100 persone/anno nel gruppo che ha ricevuto la dose di 150 mg rispetto a 4,5 eventi per 100 persone/anno nel gruppo placebo,

pari a una riduzione del rischio relativo di MACE del 15% (HR, 0,85; IC al 95%, da 0,74 a 0,98; $p=0,0208$). Una riduzione simile è stata osservata anche nel gruppo che ha ricevuto la dose di 300 mg, sebbene non sia stata raggiunta la soglia per la significatività statistica (HR, 0,86; IC 95%, da 0,75 a 0,99; $p=0,0314$; valore p soglia di 0,0106). Non è stato invece osservato un beneficio nel gruppo che ha ricevuto la dose di 50 mg di canakinumab rispetto al placebo (HR, 0,93; IC 95%, 0,80 a 1,07; $p=0,30$). È importante sottolineare che l'analisi del sottogruppo dei partecipanti trattati con canakinumab e che hanno raggiunto un livello di hs-CRP <2 mg/L ha mostrato una riduzione del 25% di MACE (HR, 0,75; IC al 95%, da 0,66 a 0,85; $p<0,0001$), mentre il gruppo in cui non è stata osservata una riduzione rilevante di hs-CRP non ha mostrato alcun beneficio significativo (HR, 0,90; IC al 95%, da 0,79 a 1,02; $p=0,11$) (4). Allo stesso modo, i partecipanti che hanno raggiunto livelli di IL-6 inferiori al livello mediano dello studio (1,65 ng/L) hanno mostrato una riduzione del 32% in MACE (HR, 0,68; 95% CI, da 0,56 a 0,82; $p<0,0001$). È importante notare, tuttavia, che il trattamento con canakinumab è stato associato con un'incidenza significativamente più alta di infezioni fatali rispetto al placebo (tasso di incidenza 0,31 contro 0,18 eventi ogni 100 persone/anno; $p=0,02$) (5). Un risultato inatteso è stata l'osservazione che nel gruppo trattato con canakinumab 300 mg c'è stata una significativa riduzione dell'incidenza di cancro ai polmoni (HR, 0,33; IC 95%, da 0,18 a 0,59; $p<0,0001$) e della mortalità per cancro ai polmoni (HR, 0,23; IC 95%, da 0,10 a 0,54; $p=0,0002$) rispetto al placebo (6).

Lo studio CANTOS rappresenta ad oggi una tra le più forti evidenze che l'inibizione della cascata di segnalazione IL-1 β /IL-6 riduce significativamente il rischio cardiovas-

colare, indipendente dalla riduzione dei livelli di lipidi circolanti. Tuttavia, questo effetto è controbilanciato da un aumentato rischio di infezioni gravi.

Riposizionamento di farmaci antinfiammatori ad ampio spettro:

Metotrexato e Colchicina

La dimostrazione dell'efficacia clinica dell'inibizione di IL-1 β sull'*outcome* cardiovascolare ha stimolato un maggiore interesse nel testare altre terapie antinfiammatorie per il trattamento delle malattie aterosclerotiche cardiovascolari, compreso il riposizionamento di agenti più economici e ben consolidati, come il metotrexato e la colchicina. L'efficacia di queste molecole dotate di ampie proprietà antinfiammatorie è stata recentemente testata in due ampi studi di Fase III.

Metotrexato è un farmaco utilizzato come trattamento di prima linea per patologie caratterizzate da infiammazione sistemica, inclusa l'artrite reumatoide. A basso dosaggio, metotrexato modula la risposta infiammatoria attraverso l'inibizione di aminoimidazolo-4-carbossamide ribonucleotide trasformilasi, che porta ad un aumento dei livelli di adenosina. In questo modo viene ridotta la produzione di citochine proinfiammatorie (IL-12, IL-6, TNF- α) e aumentata quella di citochine anti-infiammatorie (IL-10 ed antagonista del recettore per IL-1), in parallelo con l'attivazione dei macrofagi e della risposta T-helper di tipo 1 (7). Una meta-analisi ha dimostrato una riduzione del 18% nel rischio di infarto al miocardio in pazienti con artrite reumatoide trattati con metotrexato (8). Su queste basi, lo studio CIRT (9) ha arruolato 4.786 pazienti con precedente sindrome coronarica acuta e diabete mellito, sindrome metabolica o entrambi e li ha randomizzati a ricevere placebo o metotrexato a basso dosaggio (15-20 mg) una volta alla settimana. L'*endpoint*

primario era rappresentato dalla prima occorrenza di MACE, definito come un composito di infarto al miocardio non fatale, ictus non fatale o morte per cause cardiovascolari. Durante il follow-up (mediana 2,3 anni), il metotrexato non ha ridotto significativamente i livelli di IL-1 β , IL-6 o hs-CRP rispetto al placebo, né il rischio di *endpoint* primario (HR, 1,01; IC 95%, 0,82-1,25; p=0,91) o secondario (composito di MACE e angina instabile che richiedeva rivascolarizzazione non precedentemente programmata) (HR, 0,96; IC 95%, da 0,79 a 1,15; p = 0,67).

Due aspetti importanti possono contribuire a fornire una spiegazione per l'incongruenza tra gli studi CIRT e CANTOS. In primo luogo, lo studio CIRT non richiedeva un elevato valore basale di hs-CRP ed infatti il valore mediano all'arruolamento è risultato pari a 1,5 mg/L, contrariamente allo studio CANTOS in cui la mediana di hs-CRP basale è risultata di 4,3 mg/L. Questo suggerisce che pazienti con stato infiammatorio elevato al momento dell'arruolamento potrebbero beneficiare maggiormente della terapia antinfiammatoria.

Un altro aspetto è legato ai meccanismi molecolari responsabili della risposta antinfiammatoria; da un lato canakinumab ha come target IL-1 β e la cascata controllata da IL-1 β , comprese IL-6 e hs-CRP. I pazienti in cui è stata maggiore la riduzione dei marcatori di infiammazione sono quelli in cui è stata osservata una maggiore riduzione di MACE. Viceversa, i pazienti dello studio CIRT trattati con metotrexato non hanno mostrato una riduzione significativa dei livelli di hs-CRP, IL-1 β o IL-6. Resta da investigare se la mancanza di effetto antinfiammatorio sia associato alla condizione non particolarmente infiammata dei pazienti reclutati nello studio oppure al meccanismo d'azione più ampio del farmaco.

Colchicina è un farmaco antinfiammatorio somministrato per via orale ed è utiliz-

zato per trattare gotta, pericardite e febbre mediterranea familiare. Nel corso degli anni, pazienti trattati con colchicina hanno mostrato un miglioramento del quadro cardiovascolare, suggerendo un possibile utilizzo di questo farmaco nei pazienti con aterosclerosi. Accanto al suo meccanismo d'azione principale (inibizione della funzionalità dei microtubuli), la colchicina può essere utilizzata nell'ambito di malattia aterosclerotica grazie alla sua capacità di attenuare l'attivazione dell'infiammasoma indotta dai cristalli di colesterolo (10). Contemporaneamente stanno emergendo prove anche a sostegno di un effetto legato alla stabilizzazione della placca aterosclerotica (11). L'effetto di colchicina sulla malattia cardiovascolare è stato recentemente valutato sia in pazienti con recente infarto al miocardio (studio COLCOT) che in pazienti con malattia cardiovascolare cronica (studio LoDOCO2).

Lo studio COLCOT (12) ha arruolato 4.775 pazienti che avevano avuto un infarto entro i 30 giorni precedenti, randomizzati a ricevere colchicina (0.5 mg al giorno) o placebo. L'*endpoint* primario era rappresentato da un composito di morte per cause cardiovascolari, rianimazione dopo arresto cardiaco, infarto al miocardio, ictus, ospedalizzazione per angina con rivascolarizzazione coronarica. I pazienti sono stati seguiti per 22,6 mesi (mediana) e l'*endpoint* primario è stato osservato nel 5,5% del gruppo trattato con colchicina rispetto al 7,1% del gruppo placebo (HR, 0,77; IC 95%, 0,46-0,96; p=0,02). Uno degli effetti collaterali più comuni, la diarrea, è stata osservata nel 9,7% dei pazienti con colchicina rispetto al 8,9% dei pazienti del gruppo placebo (P=0,35). Tra gli eventi avversi seri, la presenza di polmonite è stata riscontrata nello 0,9% del gruppo di pazienti trattati con colchicina rispetto allo 0,4% del gruppo placebo (P=0,03).

Lo studio LoDoCo2 (13) ha arruolato 5.522 pazienti con malattia cardiovascolare cronica e che sono stati randomizzati a ricevere colchicina (0,5 mg al giorno) o placebo. L'*endpoint* primario era rappresentato da un composito di morte per cause cardiovascolari, infarto al miocardio, ictus ischemico, rivascolarizzazione coronarica dovuta ad ischemia. I pazienti sono stati seguiti per 28,6 mesi (mediana) e l'*endpoint* primario è stato osservato nel 6,8% del gruppo trattato con colchicina rispetto al 9,6% del gruppo placebo (HR, 0,69; IC 95%, 0,57-0,83; $P < 0,001$). L'incidenza di infarto al miocardio, della rivascolarizzazione coronarica dovuta ad ischemia, di morte per cause cardiovascolari è risultata significativamente ridotta nel gruppo trattato con colchicina rispetto al placebo. Viceversa, l'incidenza di morte per cause non cardiovascolari è risultata significativamente più alta nel gruppo trattato con colchicina.

Il sottostudio di proteomica ha confrontato il siero prima e 30 giorni dopo il trattamento con colchicina e ha mostrato che, oltre a ridurre le citochine correlate a NLRP3 (IL-18, antagonista del recettore IL-1, IL-6), colchicina ha anche portato ad un'importante riduzione di diverse proteine non direttamente coinvolte in questo *pathway* molecolare (14). La riduzione più rilevante è stata osservata per proteine rilasciate dai neutrofili in seguito a degranulazione, quali mieloblastina e mieloperossidasi; tale riduzione potrebbe essere associata ad un miglioramento della malattia aterogena. Molto interessante è anche l'osservazione che proteine con attività anti-aterosclerotica, quali il fattore di crescita dei fibroblasti e *insulin-like growth factor-binding protein 1*, hanno mostrato un significativo aumento nel gruppo di pazienti trattati con colchicina (14).

Uno studio osservazionale non randomizzato su 80 pazienti con recente sindro-

me coronarica acuta ha dimostrato anche che a basso dosaggio la colchicina riduce significativamente il volume della placca a bassa attenuazione, valutata attraverso angiografia coronarica con tomografia computerizzata (CTA) (15). Questa osservazione è stata accompagnata da una significativa riduzione di hs-CRP nel gruppo trattato e supporta l'ipotesi che colchicina possa contribuire a stabilizzare la placca aterosclerotica.

La propensione della colchicina a provocare disturbi gastrointestinali fino al 15-20% dei pazienti (16) e l'aumento del rischio di polmonite osservato nello studio COLCOT (0,9% rispetto a 0,4% nel gruppo placebo; $p = 0,03$) (12) rappresentano sicuramente dei limiti (non insormontabili) al suo utilizzo nella pratica clinica. Tuttavia, l'aumento della mortalità totale per cause non cardiovascolari nel gruppo trattato con colchicina nello studio LoDoCo2 suggerisce che sono necessari altri studi per comprendere meglio la finestra terapeutica (13).

I risultati degli studi in corso (COACS, CLEAR-SYNERGY), che stanno arruolando principalmente pazienti con malattia coronarica instabile, saranno cruciali per chiarire ulteriormente sicurezza ed efficacia di colchicina in ambito cardiovascolare.

Conclusioni

Studi *in vitro*, in modelli sperimentali e nell'uomo hanno ampiamente mostrato come l'attivazione della risposta immuno-infiammatoria svolga un ruolo fondamentale nella progressione della patologia aterosclerotica. Parallelamente, controllare la risposta infiammatoria attraverso diversi approcci farmacologici è risultato sicuramente di successo in una serie di modelli preclinici di aterosclerosi. Tuttavia, la capacità di traslare queste conoscenze per migliorare la terapia dell'aterosclerosi ri-

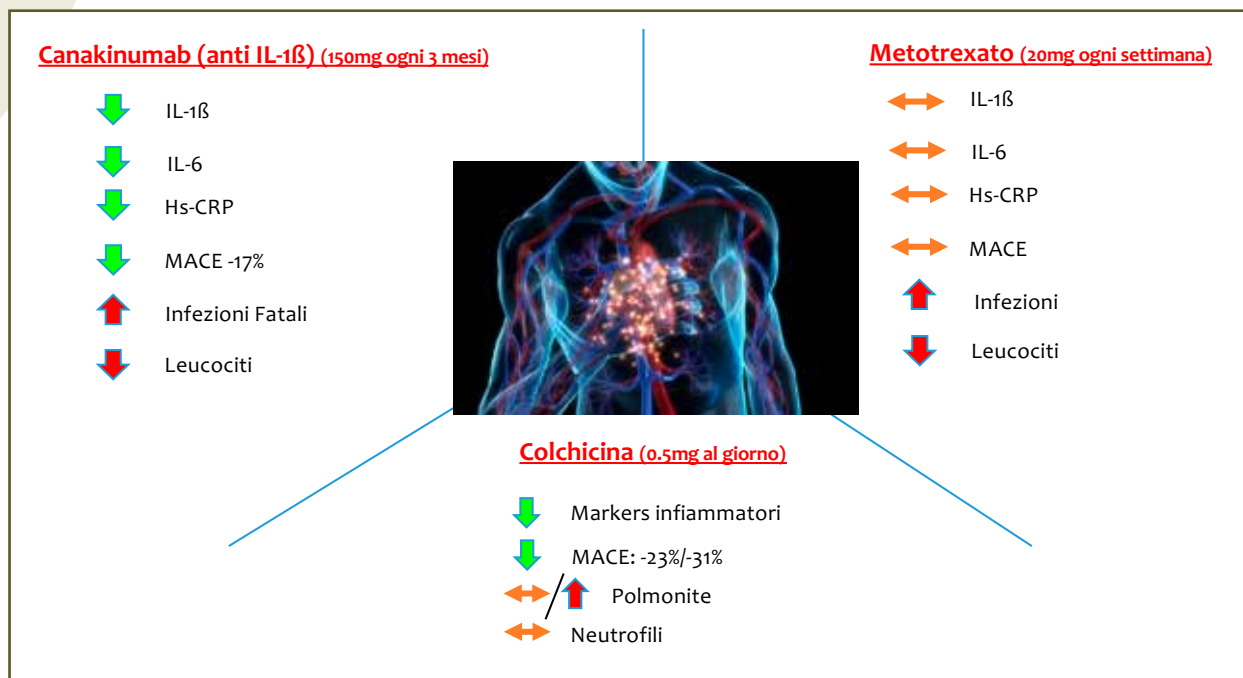


Figura 1 - Effetti principali di farmaci antinfiammatori ed immunosoppressori sull'*outcome* cardiovascolare (MACE), marker infiammatori ed immunitari valutati attraverso trial clinici di FASE III in pazienti con malattia aterosclerotica stabile o acuta.

mane ancora oggi limitata e solamente tre farmaci, canakinumab (anticorpo monoclonale diretto verso IL-1 β), metotrexato e colchicina sono stati valutati in studi randomizzati di fase III che hanno arruolato migliaia di pazienti e valutato un *endpoint* cardiovascolare (Figura 1). Mentre metotrexato a basso dosaggio non ha mostrato benefici sull'incidenza di eventi cardiovascolari, canakinumab e colchicina hanno ridotto l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo. Tutte e tre le molecole, tuttavia, sono state associate ad un aumento delle infezioni o comunque ad un cambiamento nel quadro della risposta immunitaria, come d'altronde atteso in base al meccanismo d'azione. La possibilità di bilanciare gli effetti positivi sul quadro cardiovascolare rispetto ad una miglior efficienza della risposta immunitaria, per esempio nei confronti delle in-

fezioni, sarà cruciale per identificare meglio i pazienti che potrebbero beneficiare di approcci volti a ridurre la risposta infiammatoria in ambito di patologie aterosclerotiche.

Referenze

1. Libby P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70: 2278-2289.
2. Loppnow H and Libby P. Adult human vascular endothelial cells express the IL6 gene differentially in response to LPS or IL1. *Cell Immunol*. 1989; 122: 493-503.
3. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119-1131.
4. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al.; Group CT. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary

- analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 319-328.
5. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 3499-3507.
 6. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al.; Group CT. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390: 1833-1842.
 7. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, et al. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 729-735.
 8. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2011; 108: 1362-1370.
 9. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019; 380: 752-762.
 10. Karasawa T, Takahashi M. The crystal-induced activation of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *Inflamm Regen*. 2017; 37: 18.
 11. Fernando S, Schwarz N, Williamson A, et al. Anti-inflammatory effects of colchicine on oxidised low-density lipoproteins and cholesterol crystal-induced macrophage activation in vitro. *Heart, Lung and Circulation*. 2017; 26: S69-S70.
 12. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 2497-2505.
 13. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1838-1847.
 14. Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, et al. Colchicine attenuates inflammation beyond the inflammasome in chronic coronary artery disease: A LoDoCo2 proteomic substudy. *Circulation*. 2020; 142: 1996-1998.
 15. Vaidya K, Arnott C, Martinez GJ, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018; 11: 305-316.
 16. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology*. 2018; 57: i4-i11.

TERAPIA FARMACOLOGICA

FARMACI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI E ANTICOAGULANTI

SIMONA BARTIMOCCIA, FRANCESCO VIOLI

ANTIAGGREGGANTI PIASTRINICI

Introduzione

Gli antiaggreganti piastrinici sono una classe di farmaci sviluppata per ridurre l'attivazione piastrinica con l'intento di prevenire gli eventi trombotici.

Il loro impiego nella prevenzione e nel controllo della patologia aterosclerotica poggia sul dimostrato coinvolgimento del-

le piastrine nella progressione della placca e nei meccanismi di innesco del fenomeno trombotico.

Adesione, attivazione e aggregazione piastrinica nelle sedi di erosione o lesione della placca innescano il fenomeno trombotico in azione sinergica con l'attivazione della cascata coagulativa (punto di attacco della terapia anticoagulante), con formazione del trombo (*Figura 1*).

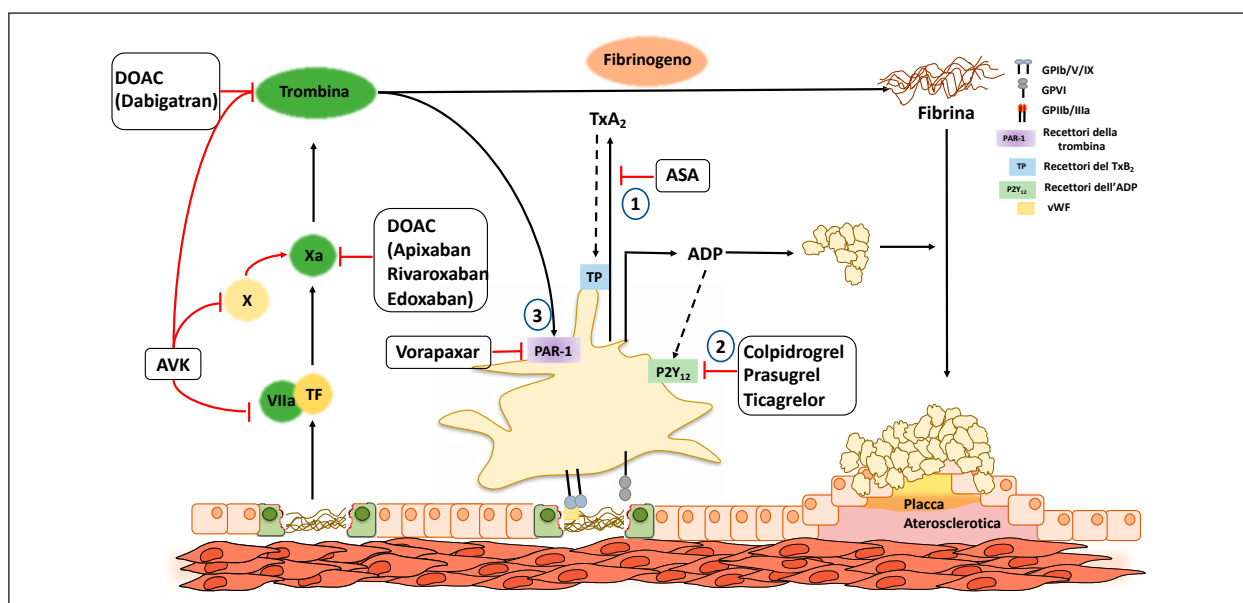


Figura 1 - Il danno vascolare induce attivazione della cascata coagulativa e delle piastrine. Esistono tre vie principali che amplificano l'attivazione piastrinica: 1) la via della Ciclossigenasi; 2) la via ADP-P2Y12; 3) la via della trombina. L'attività della via della Ciclossigenasi viene inibita dall'ASA, la via ADP-P2Y12 viene inibita principalmente da farmaci quali Colpidrogel, Prasugrel e Ticagrelor; mentre la via della trombina può essere inibita sia dall'inibizione diretta della trombina (Vorapaxar) che dall'inibizione della generazione di trombina (AVK o DOAC).

Gli antiaggreganti piastrinici possono essere suddivisi in 4 categorie:

1. inibitori della Ciclossigenasi,
2. antagonisti del recettore $P2Y_{12}$ per l'ADP,
3. farmaci che aumentano i livelli di adenosina monofosfato ciclico (cAMP);
4. bloccanti del recettore PAR (Proteinase Activated Receptor)-1 per la trombina.

Inibitori della Ciclossigenasi

L'Aspirina o acido acetilsalicilico (ASA), appartiene alla famiglia dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e, chimicamente, alla famiglia dei salicilati. Scoperta ormai da oltre 100 anni è stata il fondamento della terapia antiplastrinica. L'ASA esercita la sua azione bloccando in maniera irreversibile l'enzima cicloossigenasi-1 (COX-1) mediante l'acetilazione irreversibile del residuo di Ser 529 della catena amminoacidica dell'enzima. La COX-1 è un enzima indispensabile per la trasformazione dell'acido arachidonico (AA) negli endoperoxidi ciclici quali prostaciclina (PGI_2), prostaglandina e trombossano A_2 (TXA_2), potente agonista piastrinico, prodotto dalle piastrine stesse in seguito ad attivazione. Dopo somministrazione, l'ASA viene assorbita rapidamente nello stomaco e nel tratto intestinale superiore, il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge dopo circa 30 minuti e l'effetto antiplastrinico si osserva dopo un'ora dalla somministrazione. (Figura 1)

La concentrazione plasmatica si riduce rapidamente, ma l'effetto antiplastrinico permane per tutta la durata di vita della piastrina, tanto che l'effetto inibitorio persiste fino a 5-7 giorni dopo la sospensione del farmaco.

L'efficacia e la sicurezza dell'ASA è stata documentata dall'analisi di più di 100 studi randomizzati e controllati, che hanno incluso migliaia di pazienti che rappresentano

l'intero spettro dell'aterosclerosi e vanno da individui apparentemente sani, quindi a basso rischio, a pazienti con infarto miocardico acuto o ictus ischemico acuto. Questi studi hanno valutato l'efficacia della terapia con aspirina sia a poche settimane dalla somministrazione che dopo 10 anni. Dall'analisi di questi studi è emerso che l'ASA riduce la mortalità per cause vascolari di circa il 15% e gli eventi vascolari non fatali di circa il 30% (1, 2). Questi studi hanno inoltre dimostrato che l'aspirina è un agente antitrombotico efficace quando utilizzata a lungo termine in dosi comprese tra 50 e 100 mg/d, inoltre ci sono dati che suggeriscono sia efficace in dosi fino a 30 mg/d.

Inoltre, è stato dimostrato che alla dose di 75 mg/d l'ASA è in grado di:

- ridurre il rischio di infarto del miocardio acuto o morte in pazienti con angina instabile o angina stabile cronica;
- ridurre il rischio di ictus o morte in pazienti con ischemia cerebrale transitoria
- ridurre il rischio di ictus dopo endarterectomia carotidea.

Sebbene in questi studi l'ASA si è costantemente dimostrata efficace nella prevenzione di eventi vascolari fatali e non fatali, i benefici assoluti dipendono dal contesto clinico.

Antagonisti del recettore dell'ADP

L'ADP è un importante agonista piastrinico che viene rilasciato dai granuli densi in seguito ad attivazione piastrinica. L'ADP si lega a due distinti recettori presenti sulla membrana plasmatica delle piastrine: $P2Y_1$ e $P2Y_{12}$. $P2Y_1$ è un recettore a sette domini transmembrana accoppiato a proteina G (di tipo Gq). Il legame dell'ADP al recettore $P2Y_1$ induce una segnalazione caratterizzata dall'aumento della mobilitazione del Ca^{2+} , *shape change* piastrinico e un'aggregazione piastrinica rapida e re-

versibile. Anche il $P2Y_{12}$ è un recettore a sette domini transmembrana accoppiato a proteine G (di tipo Gi). Il legame dell'ADP al $P2Y_{12}$ induce una segnalazione che porta alla riduzione dei livelli di AMP ciclico e di conseguenza all'amplificazione di un'aggregazione piastrinica stabile. Il recettore $P2Y_{12}$ è il bersaglio dell'azione di 4 differenti farmaci clopidogrel, prasugrel, ticagrelor e cangrelor (3) (*Figura 1*).

Ticlopidina

La ticlopidina (Ticlid; Roche) è un è un profarmaco tienopiridinico metabolizzato nel fegato dal citocromo P450 e antagonizza in maniera irreversibile il recettore $P2Y_{12}$. La ticlopidina viene somministrata per via orale due volte al giorno ed è stato il primo antagonista $P2Y_{12}$ ad essere approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense. È stato dimostrato che la ticlopidina è efficace quanto l'aspirina nella prevenzione secondaria degli eventi cerebrovascolari dopo un ictus cerebrale. Tuttavia, poiché l'uso della ticlopidina è associato al rischio di importanti effetti collaterali, quali una grave neutropenia e piastrinopenia, questo farmaco è stato ampiamente sostituito nella pratica clinica dal clopidogrel (Plavix; Bristol - Myers Squibb/Sanofi-Aventis), grazie al suo profilo di effetti collaterali migliorato - ad esempio, minore neutropenia (4).

Clopidogrel

Il clopidogrel come la ticlopidina è un farmaco appartenente alla classe delle tienopiridine che inibisce in modo irreversibile il legame tra ADP e il recettore di superficie $P2Y_{12}$. Il copidogrel è sintetizzato come profarmaco e l'85% viene inattivato a livello intestinale grazie all'azione delle esterasi mentre il restante 15% viene metabolizzato dal citocromo P450 a livello epatico nel metabolita attivo (3). È stato dimostrato che

dopo una singola dose orale, il clopidogrel induce inibizione piastrinica due ore dopo la somministrazione, anche se l'esordio dell'effetto farmacologico è piuttosto lento a stabilirsi, per cui viene solitamente impiegata una dose di carico tra 300 e 600 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg/die. Con le dosi di mantenimento giornaliere, senza una prima dose di carico, si ottiene una progressiva inibizione piastrinica che risulta pari al 25-30% al secondo giorno di trattamento, con il raggiungimento di livelli stazionari (50-60% di inibizione) entro 4-7 giorni. Il beneficio clinico della duplice antiaggregazione ASA e clopidogrel è stato dimostrato da ampi studi multicentrici, randomizzati e controllati: CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) studio condotto su 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), angina instabile o con infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI); PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention CURE) e CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) in pazienti sottoposti a PCI; COMMIT (Clopidogrel and metoprolol in myocardial Infarction Trial) e CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 28) in pazienti con infarto del miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Tuttavia, in pazienti con patologie cardiovascolari stabili o pazienti asintomatici con più fattori di rischio cardiovascolari, lo studio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, management and Avoidance) ha dimostrato che la duplice antiaggregazione Clopidogrel più ASA non era significativamente più efficace della sola aspirina nel ridurre il tasso di infarto del miocardio, ictus o morte per cause cardiovascolari, inoltre, aumentava il rischio di sanguinamento

da moderato a grave. Ciò ha portato allo sviluppo di nuovi antagonisti P2Y₁₂ e altri agenti antiplastrinici (5).

Prasugrel

Il prasugrel, (Effient; Lilly/Daiichi Sankyo) come il clopidogrel, è un farmaco appartenente alla classe delle tienopiridine ed è un antagonista specifico ed irreversibile del recettore piastrinico dell'ADP P2Y₁₂. Come il clopidogrel è un profarmaco ma necessita di un minor numero di processi epatici per essere convertito a farmaco attivo (nello specifico sono necessari 2 processi metabolici per il clopidogrel e 1 per il prasugrel). Dopo somministrazione orale, l'assorbimento e il metabolismo di prasugrel sono rapidi e più efficienti rispetto al clopidogrel e il picco di concentrazione plasmatica del metabolita attivo viene raggiunto in circa 30 minuti. Di conseguenza, una dose di carico di 60 mg di prasugrel determina un'inibizione più rapida e potente della funzione piastrinica rispetto alla dose di carico standard del clopidogrel di 300 mg. Inoltre, una dose di mantenimento di prasugrel 10 mg al giorno determina un'inibizione della funzione piastrinica più potente e costante sia rispetto alla dose di mantenimento standard di clopidogrel di 75 mg al giorno che alla dose di clopidogrel di 150 mg al giorno.

Lo studio TRITON TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel - Thrombolysis In myocardial Infarction 38) ha documentato in una popolazione di circa 13.500 pazienti STEMI e NSTEMI affetti da SCA, una maggiore e più rapida inibizione dell'aggregazione piastrinica (con dose di carico di 60 mg, seguita da dose di mantenimento di 10 mg/die) rispetto a quella ottenuta con il clopidogrel. L'endpoint primario combinato, morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico

ed ictus, si è ridotto del 20% nei soggetti randomizzati al trattamento antiaggregante con prasugrel; è stata osservata però una maggior prevalenza di emorragie maggiori e fatali nel gruppo in trattamento con prasugrel, in un sottogruppo di pazienti a maggior rischio di sanguinamento: soggetti con precedente attacco ischemico transitorio/ictus ischemico, soggetti di età >75 anni e soggetti di peso corporeo <60 kg (6).

Ticagrelor

Il ticagrelor è un farmaco appartenente alla classe delle ciclopentiltriazolopirimidine, ha una struttura simile all'ADP ed è in grado di interferire in modo reversibile con il recettore P2Y₁₂. Il ticagrelor a differenza delle tienopiridine non impedisce il legame dell'ADP al recettore P2Y₁₂ ma induce una sua modifica conformazionale mantenendolo in uno stato inattivo (3). Il ticagrelor non richiede alcuna attivazione metabolica e raggiunge la concentrazione plasmatica di picco dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione.

Lo studio PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), studio multicentrico randomizzato in doppio cieco ha confrontato ticagrelor (dose di carico di 180 mg in unica somministrazione, seguita dalla dose di mantenimento di 90 mg x 2 volte/die) e clopidogrel (dose di carico di 300-600 mg e successiva di mantenimento di 75 mg/die) nella prevenzione di eventi cardiovascolari in 18.624 pazienti STEMI e NSTEMI con SCA. Dopo 12 mesi, l'endpoint primario (morte per cause vascolari, infarto del miocardio o ictus) si verificava nel 9,8% dei pazienti che ricevevano ticagrelor, rispetto all'11,7% in quelli che ricevevano clopidogrel. Il tasso di mortalità per tutte le cause risultava essere ridotto dopo trattamento con ticagrelor (4,5% versus 5,9% con clopidogrel; P<0.001) mentre tra i due

gruppi non si osservava nessuna differenza significativa nell'incidenza totale di sanguinamenti maggiori (11,6% and 11,2%, rispettivamente. $P=0,43$) ma con aumento dell'incidenza di emorragie maggiori non correlate a bypass aorto-coronarico nel gruppo trattato con ticagrelor (4.5% versus 3,8%; $P=0,03$) (7).

Inibitori delle fosfodiesterasi/ bloccanti del riassorbimento dell'adenosina

Il dipiridamolo è un derivato della piridopirimidina con proprietà antiaggreganti e vasodilatatrici è un farmaco sintetizzato oltre 50 anni fa e presenta attività antiplastrinica mediante un duplice meccanismo d'azione: inibizione delle fosfodiesterasi, (enzimi che degradano l'AMP ciclico intrapiastrinico) e blocco del riassorbimento dell'adenosina. Entrambi i meccanismi determinano un aumento dei livelli di AMP ciclico intrapiastrinico che inibiscono la trasduzione del segnale.

La formulazione (dipiridamolo 200 mg +ASA 25 mg) Aggrenox Boehringer Ingelheim è stato approvato dalla FDA sulla base dei risultati ottenuti dallo studio ESPS-2 (European Stroke Prevention Study 2) e ESPRIT (European Stroke Prevention Reversible Ischemia Trial) nella prevenzione dello stroke. Tuttavia, dallo studio PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) è emerso che l'Aggrenox non era superiore al copidrogrel nel trattamento dell'ictus ricorrente (5).

Antagonisti del recettore PAR-1

Gli antagonisti del recettore PAR-1 sono una classe di farmaci in grado di inibire l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina. Tra le varie molecole, il vorapaxar, ha superato le varie fasi di sperimentazione clinica ed è stata registrata nel 2014 dall'EMA per l'uso clinico come terapia

aggiuntiva a quella standard (ASA o ASA più tienopiridine) per la prevenzione degli eventi ischemici aterotrombotici in pazienti con precedente infarto del miocardio o con arteriopatia periferica. Il vorapaxar attivo per via orale è rapidamente assorbito ed è dotato di un'elevata biodisponibilità (>90%), blocca il recettore PAR-1 in maniera reversibile, ma con un tempo di dissociazione dal recettore molto prolungato, che porta ad una durata dell'effetto antiaggregante piastrinico di oltre 72 ore. (5) (*Figura 1*)

ANTICOAGULANTI

Introduzione

Gli anticoagulanti rappresentano un gruppo di farmaci capaci di rallentare o interrompere il processo della coagulazione. Sono costituiti da un gruppo eterogeneo di molecole che prevengono la formazione della fibrina e conseguentemente quella del trombo. Gli anticoagulanti possono essere suddivisi in diretti (DOAC), che bloccano direttamente i fattori della coagulazione, ed indiretti (antagonisti della vitamina K o AVK) che inducono il blocco della sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti. Appartengono a questa classe i 4-idrossi-cumarinici quali il warfarin, più largamente impiegato nella pratica clinica, l'acenocumarolo, il fenprocumone e i derivati dell'1,3-indadione (fludione e fenindione) meno utilizzati nella pratica clinica (*Figura 1*).

Anticoagulanti orali indiretti:

Antagonisti della vitamina K (AVK)

Gli Antagonisti della vitamina K (AVK) sono farmaci derivati dalla cumarina scoperti più di 80 anni fa e comprendono sostanzialmente tre molecole: il warfarin e l'acenocumarolo e il fenprocumone.

Il warfarin è il farmaco principalmente

utilizzato in Italia e nel resto del mondo, mentre il fenprocumone e l'acenocumarolo sono utilizzati principalmente nei paesi europei.

La caratteristica comune di questi farmaci è che non hanno effetto diretto sui fattori della coagulazione ma agiscono a livello epatico come antagonisti della vitamina K, inibendo in modo competitivo la subunità 1 del complesso Vitamina K epossido reductasi (*VKORC1*) e di conseguenza bloccano negli epatociti la riduzione della vitamina K-epossido a vitamina K.

Gli AVK impediscono quindi la gamma-carbossilazione dei fattori vitamina K dipendenti quali il fattore II, VII, IX, X, già sintetizzati dalle cellule epatiche. La carbossilazione è indispensabile per l'attività biologica dei fattori della coagulazione ed è proporzionale alla dose di farmaco assunta. Inoltre, la vitamina K funge da cofattore per le proteine anticoagulanti quali la proteina C, S e Z, influenzando quindi la regolazione del sistema pro-anticoagulante (8).

Farmacocinetica e farmacodinamica degli AVK

La farmacocinetica e la farmacodinamica degli AVK sono influenzate sia da fattori genetici che alimentari, alcuni dei quali possono provocare alterazioni significative dell'attività anticoagulante, che possono tradursi in un aumento del rischio trombotico ed emorragico.

I fattori genetici responsabili delle alterazioni degli AVK sono costituiti principalmente da varianti alleliche dei geni dei citocromi coinvolti nel metabolismo delle molecole e del gene del complesso *VKORC1*. La dieta costituisce il principale fattore interferente con l'azione degli AVK, infatti, l'apporto di vitamina K con la dieta, rappresenta una delle principali alterazioni degli effetti della terapia nei pazienti in trattamento cronico con AVK.

Particolare attenzione va posta agli alimenti quali verdure a foglie verdi e larghe, broccoli, carciofi, lattuga, cavoletti di Bruxelles, spinaci, pesto alla genovese e carni quali il fegato.

Dopo somministrazione orale, gli antagonisti della vitamina K vengono rapidamente assorbiti dallo stomaco e dall'intestino tenue. Warfarin, acenocumarolo e fenprocumone sono presenti in circolo quasi completamente legati a proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina (> 98%) e solo la frazione libera è quella farmacologicamente attiva. I meccanismi di eliminazione dei tre farmaci differiscono notevolmente e sono enanti selettivi.

Il fenprocumone ha un'emivita più lunga, compresa tra 80 e 270 ore, mentre l'emivita dell'acenocumarolo e warfarin è di 8-24 ore e 35-45 ore rispettivamente (8).

Warfarin

Il warfarin è una miscela racemica 50:50 di due isomeri attivi: gli enantiometri R- ed S-warfarin.

La molecola altamente solubile in acqua viene rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale raggiungendo la massima concentrazione nel siero dopo circa 90 minuti e ha un'elevata biodisponibilità con una emivita media di circa 40 ore.

Poiché il warfarin circola quasi completamente legato all'albumina, la porzione libera di warfarin è molto variabile tra i pazienti, aumenta linearmente con la diminuzione delle concentrazioni sieriche di albumina ed è indipendente dalle concentrazioni sieriche di warfarin. Non sono state segnalate differenze nei tassi di assorbimento o biodisponibilità per R- e S-warfarin. Una singola dose orale di warfarin viene eliminata con una cinetica di primo ordine e i metaboliti vengono recuperati nelle urine e nelle feci (80 % e 20%, rispettivamente). I due enantiometri hanno un diverso tem-

po di emivita, quella dell'S-warfarin è più breve (24-33 ore) di quella dell'R-warfarin (35-58 ore) e la clearance plasmatica dell'enantiomero S è maggiore (0,10-1,0 L/h) rispetto a quella dell'enantiomero R, e diverso effetto anticoagulante, l'S-warfarin è da 2 a 4 volte più potente dell'R-warfarin. Infine i due enantiomeri hanno diverse vie cataboliche: il principale enzima coinvolto nel metabolismo del warfarin è il CYP2C9, che metabolizza in particolare l'S-warfarin (>90%), mentre altri CYP, quali CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19 e CYP3A4, sono più coinvolti nell'idrossilazione dell'enantiomero R (9).

Acenocumarolo

L'acenocumarolo ha una biodisponibilità assoluta dopo somministrazione orale di almeno il 60% e una concentrazione plasmatica libera molto bassa (1,3%). L'acenocumarolo viene escreto sia nelle urine (65%) che nelle feci (35%) e <1% della dose somministrata per via orale viene recuperata come composto originario nelle urine o nelle feci. La clearance plasmatica dell'S-acenocumarolo è molto più alta di quella dell'R-acenocumarolo (28,5 vs 1,9 L / h). Pertanto, l'emivita dell'S-acenocumarolo è molto più breve di quella dell'R-acenocumarolo (1,8 vs 6,6 ore). L'acenocumarolo viene trasformato in 6-, 7- e 8-idrossiacenocumarolo e due alcoli diastereomerici, amino- e acetamido acenocumarolo e il metabolita 8-idrossi è prodotto in misura minore rispetto agli altri metaboliti idrossilici (8).

Fenprocumone

Il fenprocumone non viene metabolizzato completamente infatti dopo l'assunzione di una singola dose orale, circa il 40% viene escreto come composto originario e il 60% come metabolita idrossilato. L'eliminazione segue una cinetica di primo ordine e

avviene sia attraverso le urine che le feci approssimativamente al 65% e al 35%, rispettivamente.

Nell'uomo, il fenprocumone viene metabolizzato a 4', 6-, 7- e 8-idrossifenprocumone, e 7-idrossifenprocumone è il metabolita quantitativamente più importante, seguito da 4'- e 6-idrossifenprocumone.

Il fenprocumone e i suoi metaboliti 6- e 7-idrossilati vengono eliminati principalmente come glucuronidi, mentre il 4'-idrossifenprocumone viene eliminato in proporzioni uguali come le forme glucuronidate e libere (8).

Considerazioni cliniche sugli AVK

Gli AVK sono anticoagulanti attivi per via orale autorizzati in tutto il mondo per l'utilizzo a lungo termine. I vantaggi nell'utilizzo degli AVK riguardano il loro costo di acquisto molto basso e la grande esperienza dei medici nella loro gestione; tuttavia, hanno importanti limitazioni che vanno a neutralizzare il vantaggio economico. Gli AVK hanno un meccanismo d'azione iniziale lento, una finestra terapeutica ristretta e un effetto anticoagulante imprevedibile che deriva dalle molteplici interazioni con i cibi, farmaci e fattori genetici che influenzano sia il metabolismo del farmaco (CYP2C9) che il bersaglio dell'azione (VKORC1). Gli effetti anticoagulanti imprevedibili richiedono un monitoraggio di routine della coagulazione e un aggiustamento della dose per mantenere il rapporto internazionale normalizzato (INR) entro l'intervallo *target*. Prima dell'inizio della terapia con anticoagulanti orali è necessario eseguire esami ematochimici di controllo della coagulazione attraverso i quali, con una buona anamnesi ed un corretto esame obiettivo, è possibile verificare se siano presenti difetti della coagulazione che potrebbero rendere più rischioso un trattamento con AVK, specie in presenza

di alterazione della funzionalità epatica o renale ecc. Il *range* terapeutico dei valori dell'INR è stato stabilito empiricamente, ed è costituito da quelle dosi che riducono la morbilità per malattia tromboembolica con il minimo possibile aumento di rischio emorragico, che per la maggior parte delle indicazioni è compreso tra 2 e 3, mentre in presenza di protesi valvolari cardiache meccaniche di vecchia generazione o mitraliche è compreso tra 2.5-3.5; Infine è importante la valutazione di eventuali malassorbimenti, diete incongrue, alterazioni della funzionalità epatica, associazione con altri farmaci che possono causare interferenze di tipo farmacocinetico o farmacodinamico specie nel soggetto anziano dove, a causa di frequenti poli patologie, vengono somministrati contemporaneamente più farmaci (8).

Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC)

Sebbene efficaci, la necessità di aggiustamento della dose e il monitoraggio frequente dei parametri emocoagulativi rendono gli AVK farmaci di difficile controllo con un livello di sicurezza più o meno accettabile. Ne consegue che una cospicua percentuale di pazienti, soprattutto avanti negli anni, con difficoltà di aderenza alla terapia e scarsa compliance, non ricevono una adeguata copertura anticoagulante e tra questi soprattutto gli anziani che presentano fibrillazione atriale permanente e malattia tromboembolica venosa.

L'intensa attività di ricerca ha permesso negli ultimi anni lo sviluppo di nuovi anticoagulanti orali con un profilo farmacocinetico più prevedibile e un ampio *range* terapeutico che consente la somministrazione di un dosaggio fisso senza la necessità del monitoraggio dei parametri emocoagulativi. Pertanto, sono state studiate nuove molecole tra quali gli inibitori diretti della trombina (dabigatran) e del fattore

Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) (10) (*Figura 1*).

Dabigatran

Il dabigatran, nome commerciale Pradaxa (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany), è stato approvato nel 2010 dall'FDA sulla base dei risultati ottenuti dallo studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) che confrontava gli effetti del dabigatran rispetto al warfarin (11). Il dabigatran è una molecola di basso peso molecolare che agisce come inibitore selettivo, diretto e reversibile della trombina (FIIa) ed è indicato per ridurre il rischio di ictus ed embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV). Il dabigatran è una piccola molecola sintetica prodotta come profarmaco, il dabigatran etexilato, che viene rapidamente trasformato in dabigatran dopo somministrazione orale e trasformazione epatica. La biodisponibilità del dabigatran dopo somministrazione orale è bassa (6-7%) ed è indipendente dalla dose del profarmaco. Il farmaco è attivato da numerose esterasi plasmatiche e non necessita dell'azione del citocromo P450, pertanto presenta basse interazioni farmacologiche ed alimentari. Una volta convertito a dabigatran il profarmaco e i metaboliti intermedi persistono nel plasma per circa 2 ore dall'ingestione. La concentrazione plasmatica di picco si raggiunge dopo 1,5-2 ore e l'emivita è di circa 12-14 ore. La principale via di eliminazione del dabigatran è il rene (80%) e di conseguenza nei pazienti con insufficienza renale moderata può essere opportuna una riduzione del dosaggio. Il farmaco è controindicato in caso di danno renale severo. Numerosi studi hanno confrontato gli effetti del dabigatran rispetto a quelli del warfarin. Di questi, lo studio RE-LY ha dimostrato che il dabigatran, somministrato alla dose di 110

mg, presentava tassi di ictus ed embolia sistemica simili a quelli del warfarin, inoltre i pazienti in trattamento con dabigatran presentavano una riduzione del tasso di emorragie maggiori. Gli stessi autori hanno inoltre dimostrato che la somministrazione di dabigatran alla dose di 150 mg era associato ad una riduzione dei tassi di ictus ed embolia sistemica rispetto al warfarin, ma con tassi simili di emorragia maggiore. Questi risultati suggeriscono che la dose del dabigatran deve essere modulata in relazione al profilo di rischio del paziente.

Rivaroxaban

Il rivaroxaban, nome commerciale Xarelto (Bayer HealthCare, Leverkusen, Germania), è il secondo DOAC approvato dalla FDA nel 2008 sulla base dei risultati ottenuti dallo studio ROCKET AF che confrontava gli effetti del rivaroxaban rispetto al warfarin in pazienti con FANV (12).

Il rivaroxaban è un derivato dell'ossazolidinone ed è un inibitore diretto e selettivo del Fattore X attivato (FXa) della coagulazione. Il FXa svolge un ruolo cruciale nella cascata della coagulazione poiché collega la via intrinseca ed estrinseca.

Il rivaroxaban è un composto non basico somministrabile per via orale che viene rapidamente assorbito attraverso la mucosa del tenue prossimale ed ha un'elevata biodisponibilità (60%-80%) indipendente dai pasti per la dose da 10 mg, mentre nelle formulazioni da 15 e 20 mg va assunto con il cibo proprio per avere una biodisponibilità prossima al 100%.

È noto che la farmacocinetica del rivaroxaban è dose dipendente, con C_{max} che si osserva dopo 2,5-4 ore dalla somministrazione orale. Il metabolismo di questo farmaco avviene nel fegato, principalmente tramite l'isoenzima CYP3A4 e la sua emivita è di circa 7 ore (4-7 ore). Il rivaroxaban è indicato nella prevenzione del

tromboembolismo venoso dopo chirurgia ortopedica elettiva per protesi di anca o ginocchio, per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto, per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età >75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o TIA, vasculopatia periferica.

Il rivaroxaban insieme con ASA o clopidogrel o ticlopidina, è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti dopo SCA con biomarcatori cardiaci elevati, può inoltre essere somministrato insieme con ASA per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano coronaropatia o arteriopatia periferica sintomatica (studio COMPASS). Non è raccomandato l'uso di questa molecola in pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min ed inoltre è controindicato nei pazienti con patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C.

Apixaban

Apixaban è il terzo DOAC approvato dalla FDA, nel 2011 sulla base dei risultati di ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). (13) Il nome commerciale di apixaban è Eliquis (Bristol-Myers Squibb New York, NY, USA) ed è un altro inibitore diretto e reversibile del FXa, della coagulazione. La sua biodisponibilità è di circa il 66% e il picco plasmatico dopo assorbimento orale è raggiunto in circa 3 ore con una emivita di circa 7-12 ore; tuttavia, rispetto agli altri DOAC apixaban ha la clearance renale minore (25%).

Il farmaco è assorbito dal tratto gastroenterico a livello dell'intestino tenue distale e colon ascendente e metabolizzato per due terzi nel fegato, sia dal citocromo sia in maniera citocromo indipendente, mentre un terzo è eliminato immodificato nelle urine. I cibi non interferiscono con l'assorbimento del farmaco e altri farmaci non interagiscono con l'apixaban, per cui l'effetto anti-coagulante non è variabile.

Nello studio ARISTOTLE, studio randomizzato in doppio cieco in cui sono stati arruolati 18.201 pazienti con FANV, l'apixaban è stato confrontato con warfarin. L'*outcome* primario era il tasso di ictus (embolia ischemica o emorragica o sistemica) nei pazienti trattati con warfarin rispetto a quelli trattati con apixaban. Gli autori hanno concluso che l'apixaban era superiore al warfarin nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV (1,27% all'anno rispetto all'1,60% nel gruppo warfarin).

Inoltre, gli autori hanno riscontrato un tasso di ictus emorragico dello 0,24% all'anno nel gruppo apixaban rispetto allo 0,47% all'anno nel gruppo warfarin (13).

Edoxaban

Edoxaban è stato sviluppato da Daiichi Sankyo (Daiichi Sankyo Company, Ltd., Tokyo, Giappone) e i nomi commerciali sono Savaysa e Lixiana ed è stato approvato dalla FDA nel gennaio 2015 per la prevenzione dell'ictus e delle embolie sistemiche. Molecola di piccole dimensioni, ha una biodisponibilità di circa il 45% con scarso legame con le proteine e quindi teoricamente potrebbe essere rimosso mediante trattamento dialitico. La molecola viene metabolizzata principalmente tramite il citocromo CYP3A4, l'emivita è di 9-11 ore ed il 35% viene escreto per via renale. Le specifiche indicazioni sono prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pa-

zienti adulti affetti da FANV, con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o TIA; inoltre trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti emodinamicamente stabili (10).

Conclusioni e prospettive future

Lo sviluppo di una nuova classe di anticoagulanti, paragonabili e talvolta superiori in termini di efficacia e sicurezza agli AVK, offre una valida alternativa ai farmaci tradizionali e garantisce un trattamento sanitario adeguato anche alle persone non eleggibili alla terapia con antagonisti della vitamina K.

I DOAC sono stati approvati per varie indicazioni quali la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con FANV, il trattamento della TVP e dell'EP e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti.

Esistono varie controindicazioni all'uso dei DOAC, quali: sanguinamento clinicamente significativo, condizioni che possono essere associate a sanguinamento maggiore, malattia epatica e fattori di rischio aggiuntivi che possono aumentare il rischio di sanguinamento, come altri anticoagulanti, inibitori piastrinici e farmaci antinfiammatori non steroidei. Per alcune condizioni, i DOAC devono essere prescritti con cautela e in dosaggi diversi in base all'età, al peso e alla funzione renale.

I DOAC presentano diversi vantaggi rispetto agli AVK nella prevenzione e nel trattamento di pazienti con una predisposizione alla FA, TVP, EP e ictus. Questi vantaggi sono l'assenza di interazioni alimentari, poche interazioni farmacologiche forti, un rapido inizio d'azione, un breve tempo di dimezzamento e assenza della necessità

di monitoraggio frequente di laboratorio. Nonostante i suddetti vantaggi dei DOAC rispetto agli AVK, questi farmaci non sono ideali perché il loro uso è limitato o controindicato in alcune circostanze. Ad esempio, nessuno dei DOAC diretti è approvato per l'uso durante la gravidanza o nei neonati e nei bambini. Ulteriori svantaggi dei DOAC rispetto agli AVK sono legati al costo elevato. L'emivita breve dei DOAC può essere considerata sia un vantaggio che uno svantaggio. Uno dei vantaggi può essere nella chirurgia d'urgenza e nei casi di sanguinamento dovuto all'accumulo di farmaco nel sangue, mentre la breve emivita è uno svantaggio se il paziente si dimentica di assumere il farmaco.

Bibliografia

1. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2373-2383.
2. Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J.* 2002; 324: 71-86.
3. Michelson AD. P2Y₁₂ Antagonism promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28.
4. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
5. Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 154-169.
6. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-731.
7. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1045-1057.
8. Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A, Fuhr U. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: A basis for dose individualization. *Clin Pharmacokinet.* 2008; 47: 565-594.
9. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40: 587-603.
10. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 967-977.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-1151.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-891.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 ;365: 981-992.

TERAPIA NON FARMACOLOGICA

RUOLO DELLA RIVASCOLARIZZAZIONE

PAOLO CALABRÒ, ARTURO CESARO

L'aterosclerosi è un processo di malattia evolutivo che ha una lunga fase latente di lesioni non evidenti clinicamente e le manifestazioni cliniche, acute o croniche, di solito rappresentano stadi tardivi della malattia. Quando un territorio vascolare è affetto da aterosclerosi, il rischio di eventi ischemici non riguardano esclusivamente solo l'organo irrorato dal vaso malato (es. il cervello per lesioni aterosclerotiche della carotide), ma vi è un aumento del rischio totale di un qualsiasi evento cardiovascolare (es. eventi coronarici).

Negli ultimi anni, i progressi nelle modalità di *imaging* cardiovascolare hanno fornito preziose osservazioni sullo sviluppo e l'evoluzione della malattia aterosclerotica coronarica e periferica. Diverse modalità di *imaging* (invasivo e non invasivo) hanno permesso di individuare lesioni aterosclerotiche precoci e subcliniche, nonché di esaminare la storia naturale di queste lesioni in relazione alla progressione della placca e all'instabilità della stessa.

La rivascolarizzazione viene definita come il ripristino della perfusione sanguigna di una parte del corpo o di un organo che ha subito un'ischemia. Essa è tipicamente realizzata con mezzi chirurgici o percutanei. Le lesioni aterosclerotiche sono capaci di provocare ischemia mediante una evoluzione della placca che

va ad occupare progressivamente il lume del vaso o mediante una occlusione trombotica successiva alla rottura della placca stessa.

L'indicazione a una procedura di rivascolarizzazione dovrebbe considerare che questa, che sia percutanea o chirurgica, ha una serie di limiti e rischi, e dovrebbe quindi essere pianificata quando il rapporto tra rischio e beneficio è favore di quest'ultimo, e se il ripristino della perfusione porta ad un miglioramento della prognosi o un incremento della qualità della vita. Pertanto, è necessario conoscere lo stato sintomatico e prognostico di ogni paziente e immaginare come la rivascolarizzazione possa influenzarlo. La ricerca di marcatori prognostici e la creazione di algoritmi decisionali hanno lo scopo di identificare le popolazioni ad alto rischio, che sono quelle che potrebbero beneficiare maggiormente della rivascolarizzazione.

I distretti vascolari più comunemente colpiti dall'aterosclerosi sono: il distretto coronarico e quello periferico (vasi carotidi, arterie degli arti inferiori, ecc.) con differenti manifestazioni cliniche, acute e/o croniche. Pertanto, le indicazioni e lo sviluppo di tecniche riguardano principalmente:

1. la *rivascolarizzazione coronarica*,
2. la *rivascolarizzazione periferica*.

Rivascolarizzazione coronarica

L'aterosclerosi coronarica è caratterizzata dallo sviluppo di placche aterosclerotiche all'interno dei vasi coronarici, queste possono determinare stenosi dei vasi (causando ischemia) o possono andare incontro a rottura provocando un'occlusione trombotica del vaso, rappresentando il meccanismo principale dell'infarto miocardico acuto. Le placche aterosclerotiche coronariche portano a vari gradi di ostruzione del lume e la stenosi viene considerata emodinamicamente rilevante quando supera il 70%. Nonostante ciò, la maggior parte degli infarti del miocardio, nella vita reale, sono causati da lesioni che provocano stenosi con un grado inferiore al 70%. L'ipotesi è basata su studi angiografici che hanno misurato il grado di stenosi luminale delle lesioni *culprit* mesi o anni prima del verificarsi dell'infarto del miocardio (1, 2).

Le ostruzioni al flusso emodinamicamente rilevanti possono causare ischemia del miocardio distale, l'infarto del miocardio e l'insufficienza cardiaca. I sintomi che ne derivano sono dolore ischemico (classicamente angina pectoris) e/o dispnea come espressione di un'insufficienza ischemica della pompa cardiaca. Il trattamento della malattia coronarica mediante la rivascolarizzazione è quindi finalizzato ad alleviare i sintomi ed a migliorare la prognosi (3). L'infarto del miocardio sembra essere la causa principale di morte nei pazienti con malattia aterosclerotica coronarica. I trattamenti che riducono la mortalità e la morbidità dell'infarto del miocardio dovrebbero quindi potenzialmente essere in grado di ridurre la mortalità per malattia aterosclerotica coronarica. Oltre alla terapia medica, che consiste principalmente nel controllo dell'angina e nella prevenzione, stabilizzazione o regressione della placca aterosclerotica, sono disponibili 2

strategie di rivascolarizzazione invasive, volte a ristabilire un adeguato apporto di sangue ai territori miocardici sottoalimentati a causa di una grave stenosi coronarica o ad un'occlusione completa dei vasi:

1. l'intervento coronarico percutaneo (PCI),
2. l'innesto di bypass aorto-coronarico (CABG). Il processo di rivascolarizzazione comprende 2 aspetti principali: l'indicazione e la selezione del tipo di rivascolarizzazione e l'esecuzione dell'intervento.

Entrambi gli aspetti devono essere svolti in modo rigoroso per garantire al paziente il beneficio dell'intervento e nel primo di essi è fondamentale la partecipazione del cardiologo clinico.

La rivascolarizzazione coronarica è un intervento terapeutico consolidato da anni, ma in continuo sviluppo ed espansione. Il primo tentativo di migliorare meccanicamente la perfusione di un territorio miocardico ischemico fu eseguito nel 1951 da Vineberg e Millar e consisteva nell'impianto diretto dell'arteria mammaria interna nel miocardio. La chirurgia coronarica, così come la concepiamo oggi (bypass di un'arteria coronarica), fu fondata da Kolesov e Potashov, che eseguirono il primo bypass mammario-coronarico nel 1964, e Favaloro, che eseguì il primo bypass aortocoronarico con vena safena invertita nel 1967. La PCI è una tecnica più giovane, ma con più di quaranta anni di esperienza. Grüntzig ha eseguito la prima angioplastica coronarica trasluminale percutanea (PTCA) nel 1977 (*Figura 1*).

Il *timing* della rivascolarizzazione varia in funzione della presentazione clinica e dell'estensione e della localizzazione della CAD. Nel contesto della malattia coronarica epicardica stabile in pazienti candidabili a CABG o PCI, le stenosi non limitanti il flusso sono generalmente asintomatiche. Tuttavia, è stato documentato che, la re-



Figura 1 - Rivascolarizzazione percutanea con impianto di *stent* medicato su ramo discendente anteriore della coronaria sinistra.

lazione tra la quantizzazione della stenosi all'angiografia coronarica e il grado funzionale di limitazione del flusso è debole, e dati clinici hanno confermato che una semplice descrizione percentuale della stenosi coronarica non caratterizza il pieno impatto fisiologico sulla perfusione del miocardio. La decisione di eseguire la PCI nelle lesioni intermedie è rimandata all'utilizzo di strumenti di valutazione funzionale, in quanto sia la valutazione visiva del medico che l'analisi coronarica quantitativa hanno mostrato una scarsa correlazione con la gravità funzionale della stenosi. In questo contesto, la valutazione funzionale della stenosi coronarica ha progressivamente assunto un ruolo cruciale, e l'uso della *Fractional Flow Reserve* (FFR) ha permesso di migliorare il processo decisionale nei pazienti con stenosi coronarica intermedia. La FFR è un parametro misurato in modo invasivo che può valutare in modo affidabile l'attitudine di una lesione a

indurre ischemia miocardica, misurando il gradiente di pressione trans-stenotica per ottenere il flusso trans-stenotico indirettamente.

Diversi studi hanno dimostrato che la rivascolarizzazione del miocardio mediante PCI o CABG, nel follow-up a breve e lungo termine, allevia efficacemente sintomi come l'angina, riduce l'uso di farmaci antianginosi e migliora la capacità di esercizio e la qualità della vita rispetto a una strategia caratterizzata dalla sola terapia medica. Nel tempo, diverse meta-analisi hanno confrontato una strategia invasiva con PCI e una terapia medica ottimale tra i pazienti con CAD stabile e hanno trovato solo modesti benefici in termini di sopravvivenza o di infarto del miocardio per una strategia invasiva, tenendo conto del fatto che fino al 40% dei pazienti inizialmente trattati con terapia medica, veniva poi sottoposto a rivascolarizzazione durante il follow-up a lungo termine.

Una network meta-analisi di oltre 100 studi con 93.553 pazienti e 262.090 *patient-years* di *follow-up*, confrontando una strategia di terapia medica iniziale con la rivascolarizzazione, ha riportato un miglioramento della sopravvivenza riguardo la strategia che utilizzava PCI con *stent* a rilascio di farmaco di nuova generazione (everolimus: rate ratio 0,75, 95% CI 0,59-0,96; zotarolimus: rate ratio 0,65, 95% CI 0,42-1,00) rispetto al trattamento medico iniziale (3).

Nello studio FAME 2, i pazienti con CAD stabile e almeno una stenosi funzionalmente significativa (FFR $\leq 0,80$) sono stati randomizzati a terapia medica o a terapia medica più PCI guidato da FFR utilizzando *stent* a rilascio di farmaco di nuova generazione. A 2 anni di follow-up, il tasso di mortalità o infarto del miocardio era più basso nel gruppo PCI rispetto al gruppo trattato con sola terapia medica (4,6 vs 8,0%; HR 0,56, 95% CI 0,32-0,97, P=0,04). Il follow-up a 3 anni dello studio FAME 2 ha riportato una minore incidenza dell'*endpoint* primario composito di morte, infarto del miocardio e rivascolarizzazione urgente nel gruppo PCI (10,1 vs 22,0%; P<0,001), determinata da una minore incidenza di rivascolarizzazione urgente (4,3 vs 17,2%; P<0,001) (4).

Il trial ISCHEMIA (5) ha arruolato 8518 pazienti di cui 5179 con ischemia miocardica moderata o severa, identificata nel 75% dei casi con un test di *imaging* e nel 25% con un test da sforzo, provenienti da 320 centri distribuiti in 37 Paesi. I 5.179 pazienti con sindrome coronarica cronica stabile inclusi nello studio sono stati randomizzati - prima dell'angio-TC coronarica - a ricevere un trattamento di tipo invasivo o con terapia medica. I primi sono stati sottoposti a una procedura di rivascolarizzazione coronarica in aggiunta alla terapia medica ottimale mentre i secondi sono stati sotto-

posti inizialmente alla sola terapia medica e venivano poi reindirizzati verso l'opzione interventistica solo in caso di fallimento della strategia conservativa. Per quanto riguarda l'*endpoint* primario composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico, attacchi cardiaci resuscitati, ospedalizzazioni per angina instabile e scompenso cardiaco, al follow-up medio di 3,2 anni non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i due approcci (*Adjusted HR*: 0,93; IC 95%: 0,80- 1,08; P=0,34). I risultati relativi alla misura composita mostrano un andamento peculiare, con un eccesso di eventi nel gruppo sottoposto a trattamento invasivo nei primi due anni, legato principalmente all'elevata incidenza di infarti peri-procedurali. Una tendenza che si attenua progressivamente negli anni successivi, fino ad invertirsi.

La superiorità del bypass aorto-coronario rispetto a una strategia di terapia medica iniziale è stata stabilita in una meta-analisi di sette trial più di due decenni fa, dimostrando un beneficio di sopravvivenza del CABG nei pazienti con CAD stabile e lesioni aterosclerotiche critiche del tronco comune o malattia aterosclerotica trivasale (in particolare quando era coinvolto il tratto prossimale dell'arteria interventricolare anteriore) ed è stata confermata in studi più recenti.

Una network meta-analisi di 100 studi con 93.553 pazienti, confrontando una strategia di terapia medica iniziale con la rivascolarizzazione chirurgica ha riportato un miglioramento della sopravvivenza (RR 0,80, 95% CI 0,63-0,99) e un rischio ridotto di infarto del miocardio (RR 0,79, 95% CI 0,83-0,99) nei pazienti sottoposti a CABG rispetto ai pazienti sottoposti a solo trattamento medico iniziale (3). Nello studio STICH, 1212 pazienti con CAD e una frazione di eiezione ridotta ($\leq 35\%$) sono stati randomizzati a terapia medica

iniziale o CABG. Il follow-up a 10 anni dello studio STICH ha riportato una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause (59 *vs* 66%; HR 0,84, 95% CI 0,73-0,97; $P=0,02$) e della mortalità cardiovascolare (41 *vs* 49%; HR 0,79, 95% CI 0,66-0,93; $P=0,006$) (6).

L'elevato rischio chirurgico, la complessità anatomica della malattia aterosclerotica coronarica e la completezza prevista della rivascolarizzazione sono criteri importanti per il processo decisionale rispetto al tipo di rivascolarizzazione (CABG o PCI). La scelta di una terapia conservativa, PCI o CABG dovrebbe dipendere dal rapporto rischio/beneficio di queste strategie di trattamento, soppesando i rischi di complicanze periprocedurali (ad es. eventi cerebrovascolari, rischio emorragico, insufficienza renale, aritmie o infezioni delle ferite) rispetto al miglioramento della qualità della vita e alla riduzione a lungo termine di eventi quali morte, infarto del miocardio o bisogni di nuova rivascolarizzazione.

Per combinare la stima del rischio clinico e anatomico, il punteggio SYNTAX II è stato derivato retrospettivamente dalla coorte SYNTAX e successivamente validato. Il SYNTAX score è stato sviluppato per valutare la complessità anatomica delle lesioni coronariche in pazienti con malattia del tronco comune o malattia trivale. Nella coorte dello studio SYNTAX, e successivamente nelle coorti di validazione esterna, il punteggio SYNTAX è risultato essere un predittore indipendente di eventi cardiaci e cerebrovascolari avversi importanti a lungo termine e di morte in pazienti trattati con PCI ma non con CABG. Nello studio SYNTAX, i terzi del punteggio SYNTAX con bassa, intermedia ed elevata complessità anatomica hanno stratificato i pazienti che hanno avuto risultati simili sia con il PCI che con

il CABG e quelli che hanno tratto significativi benefici dal CABG (3).

Le indicazioni per la rivascolarizzazione nei pazienti con CAD stabile, già in trattamento medico secondo le raccomandazioni delle linee guida della Società Europea di Cardiologia, sono la persistenza dei sintomi nonostante il trattamento medico e/o il miglioramento della prognosi. Nello specifico, le raccomandazioni (tutte di classe I) che interessano la prognosi riguardano pazienti con:

1. malattia del tronco comune della coronaria sinistra con stenosi >50%;
2. stenosi dell'arteria discendente anteriore prossimale >50%;
3. malattia di due o tre vasi con stenosi >50% con compromissione della funzione contrattile del ventricolo sinistro (LVEF $\leq 35\%$);
4. ampia area di ischemia rilevata da test funzionali (>10% del ventricolo sinistro) o risultato di FFR invasiva anomalo (<0.80);
5. singola arteria coronarica rimanente con stenosi >50%.

La raccomandazione che interessa il miglioramento dei sintomi invece riguarda i pazienti con stenosi coronarica emodinamicamente significativa in presenza di angina limitante o equivalenti di angina, con risposta insufficiente alla terapia medica ottimizzata (classe I) (3).

Nel contesto della sindrome coronarica acuta, la rivascolarizzazione riveste un ruolo ancora più importante e di impatto sulla prognosi.

Nella sindrome coronarica acuta senza sovraslivellamento del tratto ST, le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia, raccomandano una strategia invasiva immediata (<2 h) in pazienti con almeno una delle seguenti caratteristiche criteri ad altissimo rischio (classe I): instabilità emodinamica o shock cardiogeno;

dolore toracico ricorrente o refrattario nonostante cure mediche; aritmie potenzialmente letali; complicanze meccaniche dell'infarto; insufficienza cardiaca chiaramente correlata all'infarto; presenza di depressione del segmento ST >1 mm in ≥ 6 porta in aggiunta alla quota del segmento ST in aVR e/o V1. Una strategia invasiva precoce entro 24 ore è raccomandata nei pazienti con uno dei seguenti criteri ad alto rischio: cambiamenti dinamici o modifiche del segmento ST/T che suggeriscono una persistente ischemia; elevazione transitoria del segmento ST; score di rischio GRACE >140 (7).

Il *timing* della terapia di riperfusione è la questione chiave nella gestione dello STEMI. La terapia di riperfusione è indicata in tutti i pazienti i cui sintomi sono insorti da <12 h e con un sovraslivellamento persistente del segmento ST (classe IA). Si raccomanda una strategia basata sulla PCI primaria invece che la fibrinolisi entro i tempi indicati (classe IA). In assenza di elevazione del segmento ST, la PCI primaria è indicata nei pazienti con sintomi sospetti di ischemia persistente che suggeriscono infarto del miocardio e che presentano almeno uno dei seguenti criteri: instabilità emodinamica o shock cardiogeno; dolore toracico ricorrente o continuo refrattario al trattamento medico; aritmie potenzialmente letali o arresto cardiaco; complicanze meccaniche dell'infarto miocardico; scompenso cardiaco acuto; cambiamenti ricorrenti del segmento ST o delle onde T, in particolare con elevazione intermittente del segmento ST.

Rivascolarizzazione periferica

La malattia arteriosa periferica comprende tutte le patologie dei vasi arteriosi ad esclusione delle coronarie e dell'aorta. Sebbene il termine sia spesso utilizzato per indicare la patologia delle arterie degli arti

inferiori, in effetti, anche altre localizzazioni periferiche, tra cui la carotide e le arterie vertebrali, gli arti superiori, le arterie mesenteriche e renali, sono spesso colpite, soprattutto dall'aterosclerosi, e completano la famiglia delle *Peripheral Arterial Diseases* (PAD) (8).

I distretti più colpiti e quelli nei quali la rivascolarizzazione ha avuto uno sviluppo e un ruolo fondamentale sono principalmente il distretto carotideo e quello degli arti inferiori.

Per stenosi carotidea significativa si intende una stenosi del 50% della porzione extracranica della carotide. Inoltre, la stenosi carotidea è definita "sintomatica" se associata a sintomi nei 6 mesi precedenti e "asintomatica" se non è possibile identificare sintomi precedenti o quando i sintomi si sono verificati in un periodo superiore a 6 mesi.

Anche nel caso della rivascolarizzazione della carotide si ripropone il confronto tra l'approccio chirurgico e quello percutaneo (*Figura 2*).

L'endoarterectomia carotidea (CEA) è stata praticata come terapia di prima scelta per oltre 50 anni. A metà degli anni '80, l'incertezza dell'efficacia di questa tecnica diede il via a numerosi studi di confronto tra endoarterectomia carotidea e terapia medica. I risultati di questi studi portarono solidi evidenze a favore della chirurgia della carotide come strategia per ridurre l'incidenza di ictus cerebrali in pazienti sintomatici con stenosi carotidea severa.

L'interventistica periferica ha fatto passi da gigante nel trattamento delle stenosi della carotide. Lo scopo del trattamento endovascolare è la prevenzione della tromboembolia cerebrale a partenza dalla placca carotidea e quindi la prevenzione dell'ictus cerebrale. Si ritiene che il 20% di tutti gli ictus ischemici riconosca questo

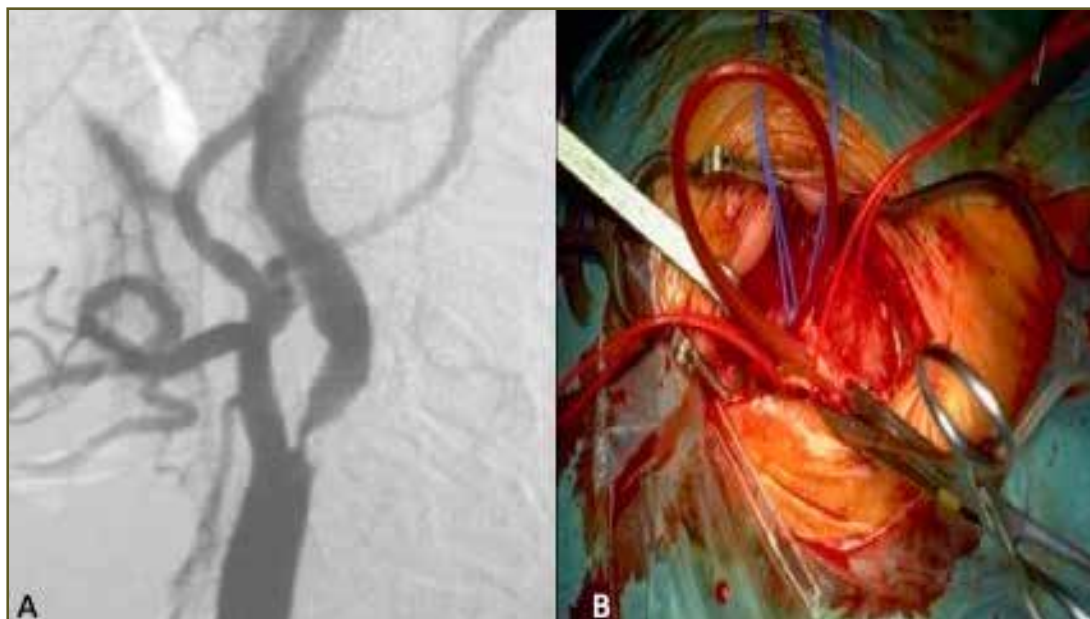


Figura 2 - Rivascolarizzazione carotidea. A) Angiografia della carotide con evidenza di stenosi critica alla biforcazione. B) Endoarterectomia carotidea.

meccanismo, fatto che sottolinea il potenziale impatto favorevole che questo tipo di trattamento può avere sulla prevenzione dell'ictus.

Le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia sulle malattie arteriose periferiche del 2017, nei pazienti a rischio chirurgico medio con una stenosi carotidea asintomatica del 60-99%, la CEA ha una raccomandazione di classe IIa in presenza di caratteristiche cliniche e/o di *imaging* che possono essere associate ad un aumento del rischio di ictus omolaterale, a condizione che i *rates* documentati di ictus perioperatorio/morte siano <3% e che l'aspettativa di vita del paziente sia >5 anni. Nello stesso *setting* di pazienti, lo *stenting* della carotide può rappresentare un'alternativa (classe di raccomandazione IIb). La raccomandazione di classe IIa vale per lo *stenting* carotideo nei pazienti asintomatici considerati ad alto rischio per la CEA e che hanno una stenosi asintomatica tra il 60-99% con con-

testuale presenza di caratteristiche cliniche e/o di *imaging* che possono essere associate ad un aumento del rischio di ictus omolaterale. Per quanto riguarda i pazienti sintomatici, le Linee Guida si esprimono con una classe di raccomandazione IA per la CEA nei pazienti sintomatici con stenosi carotidea al 70-99%, a condizione che il *rate* di morte/ictus procedurale documentato sia < 6%. Allo stesso modo, si raccomanda di eseguire la rivascolarizzazione delle stenosi carotidee sintomatiche tra 50-99% il più presto possibile, preferibilmente entro 14 giorni dalla comparsa dei sintomi. La CEA deve essere considerata (classe IIa) nei pazienti sintomatici con stenosi carotidea al 50-69%.

Nei pazienti recentemente sintomatici con stenosi al 50-99% che presentano caratteristiche anatomiche avverse o comorbidità che li rendono ad alto rischio per la CEA, l'approccio percutaneo dovrebbe essere considerato (IIa). Nonostante i sinto-

mi, la rivascularizzazione non è consigliata nei pazienti con stenosi carotidea <50%.

L'arteriopatia degli arti inferiori ha diverse presentazioni cliniche, anche con un'estensione e un livello di progressione della malattia simili, i sintomi e la loro intensità possono variare da un paziente all'altro. La maggior parte dei pazienti sono asintomatici, e la diagnosi viene fatta grazie al riscontro di un basso valore dell'indice caviglia/braccio (<0.90) o da un polso periferico assente.

Nei pazienti sintomatici, la presentazione più tipica è la *claudicatio intermittens*. Una tipica presentazione è quella di un paziente anziano con diverse co-morbilità che si presenta con necrosi delle dita dei piedi dopo una ferita banale. Per quanto riguarda la storia naturale, in una recente meta-analisi, la maggior parte dei pazienti con *claudicatio intermittens* aveva una morbidità cardiovascolare cumulativa a 5 anni del 13% contro il 5% della popolazione di riferimento. Per quanto riguarda il rischio di ischemia dell'arto, a 5 anni, il 21% dei pazienti progredisce verso la *Chronic limb-threatening ischaemia* (ischemia cronica degli arti), ed il 4-27% va incontro ad amputazioni.

In questo contesto, una rivascularizzazione (quanto più precoce possibile) appare indispensabile. Finora, solo uno studio randomizzato, lo studio BASIL, ha confrontato direttamente la terapia endovascolare con la chirurgia aperta nei pazienti affetti da ischemia cronica degli arti inferiori. A 2 anni, non c'era una differenza significativa tra la terapia endovascolare e la chirurgia per quanto le amputazioni (9). Ad ogni modo, in ogni regione anatomica, entrambe le opzioni di rivascularizzazione dovrebbero essere discusse individualmente.

Il rapido progresso nel campo della terapia endovascolare ha portato all'estensione del suo utilizzo per le lesioni

complesse. La tecnica principale è l'angioplastica con pallone; tuttavia, la restenosi si verifica molto frequentemente nelle arterie degli arti inferiori, con tassi più bassi nell'arteria iliaca comune e che aumentano all'aumentare della lunghezza della lesione, all'aumentare della distalità della localizzazione, o alla presenza di calcificazione, *run-off* di, diabete e malattia renale cronica. Pertanto, lo *stenting* viene spesso eseguito per migliorare il risultato insufficiente di un'angioplastica e per mantenere la pervietà a lungo termine. Gli *stent* dovrebbero essere generalmente evitati nelle aree di flessione (articolazioni dell'anca e del ginocchio), così come nei segmenti arteriosi adatti come zona di atterraggio per un potenziale bypass. La rivascularizzazione chirurgica può essere eseguita sia con tecniche di chirurgia open e/o con una procedura ibrida che combina strategie open ed endovascolari. Al di là della presentazione clinica e della distribuzione delle lesioni, un elemento chiave per discutere le indicazioni per la chirurgia aperta è la disponibilità di materiale venoso per l'innesto di bypass. Le opzioni chirurgiche vanno da una procedura locale per lesioni femorali limitate fino a lunghi bypass a tutto l'arto.

Le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia sulle malattie arteriose periferiche del 2017, forniscono diverse raccomandazioni alla rivascularizzazione a seconda della localizzazione e della lunghezza della lesione (8).

Per quanto riguarda le lesioni occlusive aorto-iliache, una strategia endovascolare è raccomandata per lesioni occlusive brevi (<5 cm) come prima linea di trattamento (classe I), ma questa dovrebbe essere considerata anche nelle lesioni lunghe in pazienti con comorbidità (classe IIa). La chirurgia open deve essere considerata in pazienti con un'occlusione aortica che si

estende fino alle arterie renali (classe IIa). Nel caso di lesioni occlusive ilio-femorali, si dovrebbe prendere in considerazione una procedura ibrida che combini lo *stenting* iliaco e l'endarterectomia o il bypass femorale (classe IIa). Le raccomandazioni sulla rivascolarizzazione delle lesioni occlusive femoro-poplitee, indicano una strategia endovascolare come prima linea di trattamento per lesioni occlusive brevi (<25 cm) (classe I), con utilizzo di *stent* (classe IIa) o di palloni a rilascio di farmaco (IIb). Nei pazienti non ad alto rischio per l'intervento chirurgico, la chirurgia con bypass è indicata per lesioni dell'arteria femorale superficiale lunghe (≥ 25 cm), quando è disponibile una vena autologa e l'aspettativa di vita è >2 anni (classe I); e la vena safena autologa è il condotto di scelta per questo bypass (8).

La rivascolarizzazione del miocardio viene eseguita per il sollievo dei sintomi dell'ischemia miocardica e per il miglioramento della prognosi; nella cardiopatia ischemica stabile, il beneficio prognostico dipende dall'estensione del miocardio soggetto all'ischemia. I benefici prognostici e sintomatici della rivascolarizzazione del miocardio dipendono in modo critico dalla completezza della rivascolarizzazione, pertanto la capacità di ottenere una rivascolarizzazione completa è una questione fondamentale nella scelta della strategia di trattamento appropriata. Oltre alla valutazione del rischio operatorio individuale e della fattibilità tecnica, il diabete mellito e la complessità anatomica delle lesioni coronariche determinano i relativi benefici dell'approccio percutaneo o chirurgico. Il futuro prevede si prevede uno scenario dove viene sempre più considerato l'impatto reale della singola stenosi sulla perfusione miocardica, andando sempre più verso una rivascolarizzazione coronarica funzionale.

La rivascolarizzazione periferica carotidea ha mostrato di essere una metodica efficace di prevenzione primaria e secondaria dell'ictus cerebrale ischemico in pazienti che presentano aterosclerosi carotidea extracranica. Il progressivo progresso tecnico e l'evidenza positiva dei risultati clinici delle procedure endovascolari fa sì che queste possano essere considerate una valida alternativa all'endarterectomia chirurgica. L'obiettivo primario della terapia di rivascolarizzazione degli arti inferiori è quello di ottenere sollievo dal dolore ischemico, facilitare la guarigione dell'ulcera/gangrena, prevenire la perdita di un arto o limitare l'estensione dell'amputazione, e permettere la guarigione delle ferite dopo qualsiasi tipo di amputazione. L'avanzamento continuo nel campo della radiologia interventistica vascolare periferica ha facilitato le procedure di angioplastica dei vasi degli arti inferiori. Le procedure percutanee endovascolari, come l'angioplastica e lo *stenting*, sono attualmente supportate da molteplici dati clinici e costituiscono pertanto, in molti casi, la prima linea per il trattamento delle occlusioni arteriose.

Bibliografia

1. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 964-976.
2. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, et al. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74: 1608-1617.
3. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2018; 1-96.
4. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2012; 367: 991-1001.
5. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1395-1407.

6. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1607-1616.
7. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* . 2020 Aug 29; doi/10.1093/eurheartj/ehaa575/5898842
8. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 763-816.
9. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg*. 2010; 51: 5S-17S.

TERAPIA NON FARMACOLOGICA

RUOLO DELLA AFERESI

GIUSTINA DE SILVESTRO, MARIA GRAZIA ZENTI**Introduzione**

La dislipidemia, in particolare quando caratterizzata da elevati livelli di colesterolo LDL e/o di Lipoproteina(a) - Lp(a), rappresenta il principale fattore causale della malattia cardiovascolare e della sua progressione. L'armamentario farmacologico ipolipemizzante di cui oggi disponiamo (statine, fibrati, ezetimibe, inibitori di PCSK9, lomitapide) ci permette di realizzare un approccio personalizzato in ciascun paziente per ottenere la riduzione delle lipoproteine aterogene e degli eventi cardiovascolari. Tuttavia, in pazienti con forme genetiche di dislipidemia e negli intolleranti alla terapia farmacologica, non sempre si raggiungono i *target* raccomandati dalle attuali linee guida per una efficace prevenzione o arresto della progressione dell'aterosclerosi. In questo contesto, l'afèresi lipoproteica rappresenta ancora una irrinunciabile opzione terapeutica.

Afèresi lipoproteica

Già nel 1967 De Gennes considerava l'afèresi come opzione terapeutica per il trattamento degli effetti cutanei dell'ipercolesterolemia familiare, definendo la plasmafèresi un "*heroic treatment*".

Lo scambio plasmatico ha rappresentato per anni l'unico strumento di rimozione dell'eccesso di colesterolo LDL per questi

pazienti: lo scambio plasmatico, primo ad essere utilizzato, offre il vantaggio del basso costo del materiale d'uso, dell'elevata efficienza di rimozione, della semplicità di gestione di strumenti e procedura, a scapito del costo biologico elevato, essendo una procedura non selettiva e quindi comportando la perdita di elevate quantità di proteine, fattori procoagulanti, colesterolo-HDL.

Certamente da prediligere sono le metodiche selettive.

Da quel tempo, infatti, la terapia delle ipercolesterolemie familiari è molto cambiata grazie allo sviluppo delle conoscenze tecnologiche, orientate a una sempre maggiore selettività, e di farmaci innovativi, tuttavia l'afèresi terapeutica ancora oggi è il trattamento salvavita nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, e l'ultima frontiera di trattamento nei pazienti con elevati livelli di LDL o di altre frazioni lipoproteiche aterogene, come Lp(a), in cui non vi sia una risposta adeguata alla dieta e alla farmacoterapia ipolipemizzante nel suo complesso, compresi gli inibitori di PCSK9, o quando questa sia controindicata.

Il razionale clinico si fonda sulla relazione fra sviluppo o progressione di malattia cardiovascolare e elevati livelli di colesterolo LDL, dove la diminuzione di questa frazione lipidica gioca un ruolo importante nella riduzione della evoluzione della malattia cardiovascolare.

Tabella 1 - Ipercolesterolemia familiare: Linee guida ASFA.

Ipercolesterolemia familiare	Genetica	Tecnica aferetica	Classe di indicazione	Grado di evidenza
	Omozigote	Aferesi lipoproteica	I	IA
	Omozigote/Eterozigote	Scambio plasmatico	II	IB

Le più recenti linee-guida della Società Americana di Aferesi Terapeutica (ASFA, 2019) (1) considerano l'aferesi lipoproteica una terapia appropriata per il trattamento della ipercolesterolemia familiare con grado diverso di raccomandazione secondo la forma genetica (*Tabella 1*) e definiscono la procedura come *rimozione selettiva della frazione lipoproteica del sangue con restituzione delle altre componenti ematiche*: le metodiche contemplate da ASFA 2019 sono la doppia filtrazione plasmatica, la precipitazione lipoproteica in ambiente acido e in eccesso di eparina (HELP), l'immunoassorbimento con anticorpi policlonali anti-ApoB, l'adsorbimento plasmatico su colonna di destransolfato, l'adsorbimento su destransolfato di sangue intero, l'adsorbimento di sangue intero su colonna di poliacrilato. Sia nella forma familiare omozigote che nella forma eterozigote lo scambio plasmatico ha un grado di raccomandazione IIB, mentre le tecniche selettive entrano in categoria IA.

In questa trattazione considereremo soltanto i sistemi semiselettivi e selettivi. Il vantaggio principale offerto da queste metodiche è il risparmio biologico, in quanto vengono preservate tutte le sostanze plasmatiche, al di fuori di quelle che intenzio-

nalmente vogliamo rimuovere, in particolare modo i fattori procoagulanti, che in caso di grave riduzione esporrebbero il paziente al rischio di problemi coagulativi. Di vantaggio economico non è possibile parlare, se non per la filtrazione a cascata: per le altre metodiche, maggiori sono la selettività e specificità della rimozione, più è elevato il costo della procedura.

Il nucleo centrale dei sistemi selettivi è rappresentato dal complesso matrice-ligando: per *matrice* si intende il *carrier*, ovvero il supporto inerte a cui è fissato per affinità il *ligando*, cioè la sostanza che di fatto adsorbe il composto che vogliamo rimuovere catturandolo con legame che può essere di tipo chimico, immunologico o elettrostatico. Infine, tutti questi sistemi devono avere caratteristiche di elevata biocompatibilità.

Nella *Tabella 2* sono indicati i principali *carrier* utilizzati nei sistemi aferetici selettivi per la rimozione delle lipoproteine con i rispettivi principali ligandi, frazioni lipidiche rimosse e meccanismo di rimozione.

Doppia filtrazione plasmatica (DFPP) o Filtrazione a cascata

Mutuata dalle tecniche di emodialisi, la doppia filtrazione prevede una prima sepa-

Tabella 2 - Principali ligandi nei sistemi di aferesi selettiva.

Ligando	Matrice	Sostanza rimossa	Adsorbimento/Reazione
Acido poliacrilico	Poliacrilamide	LDL, VLDL, Lp(a)	Legame elettrostatico
Destransolfato	Cellulosa	LDL, VLDL, Lp(a)	Legame elettrostatico
Ig specifiche	Sefarosio	LDL, VLDL, Lp(a)	Reazione antigene-anticorpo
Eparina ambiente acido	Policarbonato + dietanolamina-modificata	LDL, VLDL, Lp(a), Fibrinogeno	Precipitazione + filtrazione

razione del plasma dalla componente cellulare ematica, che può essere eseguita mediante centrifugazione o, preferibilmente, filtrazione, e il successivo passaggio del plasma attraverso un filtro a fibre porose, i cui pori consentono il passaggio delle molecole a basso peso molecolare (50-100.000 Da): colesterolo HDL, albumina e immunoglobuline di piccole dimensioni, IgG in prevalenza, mentre LDL, VLDL, Lp(a), chilomicroni e IgM sono trattenuti all'interno del filtro. Si tratta quindi di una tecnica semiselettiva le cui prime applicazioni nel trattamento della ipercolesterolemia risalgono agli anni '70: a distanza di molti anni la metodica è ancora utilizzata per la rimozione del colesterolo-LDL, pur nella sua non ottimale selettività, caratteristica che ne giustifica il costo contenuto rispetto ad altre metodiche con maggiore efficienza ed efficacia (2).

Heparin-induced Extracorporeal LDL-Precipitation (H.E.L.P.)

In laboratorio il dosaggio delle lipoproteine si basa sulle loro caratteristiche chimico-fisiche, tra cui la loro diversa precipitabilità per mezzo di polianioni, come l'eparina e il solfato di destrano: il metodo H.E.L.P. si basa dunque sulla capacità dell'eparina, con carica negativa, di precipitare il colesterolo LDL, che ha carica positiva, in ambiente acido. La separazione del plasma avviene attraverso un filtro a fibre cave: il plasma viene quindi miscelato con una soluzione acida, contenente eparina ad alte dosi, che raggiunge un pH di 5,12, valore al quale l'eparina si lega con il colesterolo-LDL e VLDL, ma anche con fibrinogeno e Lp(a). Il precipitato viene quindi trattenuto da un successivo filtro a setaccio: l'adsorbimento mediante una cartuccia dell'eparina in eccesso e il successivo ripristino del pH fisiologico completano la procedura. Il sistema è indubbiamente complesso, ma la computerizzazione della procedura e l'efficacia com-

provata anche per applicazioni diverse dall'ipercolesterolemia familiare ne motivano l'utilizzo ancora attuale (3).

Immunoassorbimento (IA)

Anche in questo caso, dopo la prima separazione dalla componente cellulare, il plasma viene adsorbito su una colonna di sefariosio, matrice insolubile, al quale sono legati anticorpi policlonali anti-LDL di origine ovina (ligando). L'anticorpo è specifico per le ApoB e il legame ne consente l'eliminazione assieme alle LDL, IDL e Lp(a). L'IA è uno dei sistemi di rimozione più efficienti, ma è gravato da alti costi.

Adsorbimento plasmatico su destran-solfato

Analogamente all'eparina, anche il destran-solfato è un polianione in grado di legare e far precipitare le lipoproteine. Il destransolfato è montato su un supporto di sfere di cellulosa: l'ApoB con carica positiva si lega al destran-solfato con carica negativa, rimanendo catturata nel filtro.

La separazione del plasma dalla componente cellulare ematica avviene per filtrazione, tuttavia, a seconda delle dimensioni delle sfere di cellulosa, il sistema può lavorare su plasma o su sangue intero (emoperfusione).

Adsorbimento su poliacrilato

Si tratta di una metodica di emoperfusione e anche in questo caso il legame del colesterolo con il ligando è di tipo elettrostatico. Il poliacrilato, su supporto di poliacrilamide, ha carica negativa ed è quindi in grado di catturare l'ApoB-100 a carica positiva: si rimuovono colesterolo-LDL, VLDL e Lp(a). In entrambe i casi, con destran-solfato o poliacrilato, le tecniche di emoperfusione offrono l'indubbio vantaggio di essere molto più semplici nell'allestimento e nella gestione, oltre a prevedere tempi di esecuzione molto più brevi.

Tutte le tecniche considerate, dallo scambio plasmatico all'emoperfusione, hanno livelli di efficienza comparabili nella rimozione del colesterolo e delle sue frazioni. Di seguito si riportano i dati di efficienza media dell'afèresi lipoproteica selettiva secondo le esperienze rispettivamente di Italia, Germania e Stati Uniti, considerando il trattamento di almeno un volume plasmatico o un volume ematico in caso di emoperfusione (*Tabella 3*).

La rimozione del fibrinogeno, associata alla rimozione del colesterolo, potrebbe avere un ruolo positivo: è stato dimostrato che la rimozione del fibrinogeno e del colesterolo dopo un bypass coronarico può prevenire l'occlusione precoce dell'innesto, principale complicanza a breve termine di questo intervento. Non solo, ma si apre anche la possibilità di altri utilizzi della metodica in ambito reologico, come già anticipato (3). Per quanto riguarda lo scambio plasmatico, l'efficienza di rimozione è certamente elevata, ma nella rimozione sono coinvolti anche il colesterolo HDL, le immunoglobuline, oltre ai fattori pro coagulanti labili, motivo per cui è preferibile fare ricorso alle metodiche selettive, il cui risparmio in termini biologici è assolutamente confermato.

Infine, un cenno agli eventi avversi legati all'afèresi lipoproteica. Sulla scorta dei dati di letteratura, confermati dal Registro Italiano di Aferesi Terapeutica periodicamente pubblicato (4), l'afèresi lipoproteica può essere considerata una procedura terapeutica con alti livelli di sicurezza: gli eventi avversi registrati sono in percentuale estremamente bassa (1-3%), e nella mag-

gior parte dei casi si è trattato di eventi lievi (4, 5).

Il ruolo dell'Aferesi oggi

Con l'introduzione nella pratica clinica di nuove classi di farmaci ipolipemizzanti (in particolare gli inibitori di PCSK9 e lomitapide), un gran numero di pazienti con ipercolesterolemie familiari ha potuto ridurre la frequenza dei trattamenti aferetici e in alcuni casi sospenderli. Tuttavia, ci sono ancora molte condizioni cliniche in cui l'Aferesi (A) rappresenta una terapia salvavita.

Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (HoFH)

Nei pazienti HoFH l'A va iniziata in età pediatrica, in centri altamente specializzati, appena il piccolo paziente può tollerare la procedura extracorporea. Questa strategia di intervento ha significativamente aumentato la sopravvivenza nei paesi, come l'Italia, in cui l'A viene iniziata precocemente, rispetto ai paesi in cui questa terapia non può essere offerta. Il Sino-Roman Study ha valutato gli *outcomes* cardiovascolari e la mortalità di pazienti HoFH in due paesi con diverso utilizzo dell'A (il centro di Beijing in Cina e il centro specializzato nei trattamenti aferetici di Roma) (6). I 44 pazienti HoFH cinesi sono stati trattati solo con farmaci ipolipemizzanti (statine ed ezetimibe), mentre i 18 HoFH del centro di Roma sono stati tutti trattati sia con A (età media dell'inizio del trattamento $8,9 \pm 5,5$ anni) che con la terapia ipolipemizzante (statine, ezetimibe, fibrati e lomitapide). Dopo 30 anni

Tabella 3 - Rimozione del colesterolo (vari autori, modificato).

	LDL	HDL	Lp(a)	Fibrinogeno
Stefanutti C, et al. 2012 (4)	67%	16%	56%	30%
Grutzmacher P, et al. 2012 (5)	56-70%	6-21%	43-58%	28-37%
Winters JL	62%	18%	n.r.	n.r.

di follow-up le curve *CVD-free* e di sopravvivenza erano significativamente ridotte nella coorte di pazienti cinesi rispetto alla coorte italiana. Lo studio ha chiaramente dimostrato che gli *outcome* cardiovascolari in pazienti HoFH possono essere migliorati con una precoce e potente riduzione dei livelli di LDL-colesterolo grazie al trattamento combinato di farmaci e A.

Lomitapide, che trova indicazione negli HoFH con età >18 anni, ha rappresentato una importante innovazione terapeutica per la possibilità di portare a *target* questa categoria di pazienti, e per il miglioramento della loro qualità di vita. Lo studio italiano *real life* su una coorte di 15 pazienti HoFH, ha confermato l'efficacia e la sicurezza di questo agente ipolipemizzante, che ha consentito di sospendere l'aferesi in 8 pazienti su 10 (7). Tuttavia, nei pazienti in cui lomitapide non è tollerato o è controindicato, l'A rimane la terapia di elezione.

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote (HeFH)

Gli anticorpi anti PCSK9 rappresentano oggi una formidabile opzione terapeutica

per i pazienti HeFH. Nello studio ODISEY ESCAPE (8) l'A è stata sospesa nel 63,4% dei pazienti nel braccio di trattamento con alirocumab. Anche nella nostra esperienza clinica l'introduzione dei PCSK9-inibitori (PCSK9i) ha permesso di sospendere l'A mantenendo un adeguato controllo dei livelli di colesterolo LDL (9), tuttavia il nostro studio ha anche messo in evidenza come l'aferesi sia più efficace dei PCSK9i nel ridurre i livelli di Lp(a) (-69% vs -12%) e i livelli di PCR (-60,1% vs +36,4%). Rimane inoltre la criticità del trattamento di pazienti intolleranti alle statine che risultano "poor-responder" o "non-responder" ai PCSK9i: in questa categoria di pazienti la terapia di associazione A e PCSK9i mostra un significativo effetto sinergico nella riduzione del col-LDL (10).

Lipoproteina (a) iperlipoproteinemia - IperLp(a)

Attualmente l'A rappresenta l'unica terapia efficace per i pazienti con iperLp(a) e cardiopatia ischemica, come dimostrato anche nell'esperienza italiana del GILA (Gruppo Interdisciplinare aferesi Lipopro-

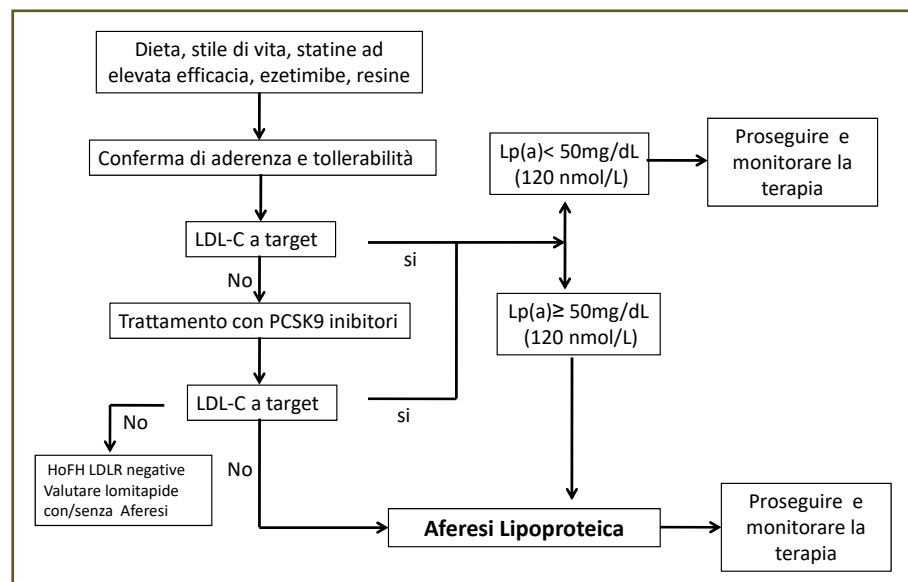


Figura 1 - Algoritmo di trattamento nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto. Il dosaggio di Lp(a) risulta cruciale per l'indicazione al trattamento aferetico. L'effetto sinergico dell'aferesi con le nuove classi di farmaci ipolipemizzanti (Lomitapide o PCSK9i) permette di raggiungere i target raccomandati e può consentire di ridurre la frequenza dei trattamenti aferetici (dal trattamento settimanale al trattamento ogni 2 settimane). (Adattata da Stefanutti, Zenti. *Current Pharmaceutical Design* 2018; 24: 1-4.).

teica) (11). In attesa che nuove strategie farmacologiche specifiche per la riduzione di Lp(a) divengano disponibili, l'associazione dell'A con i PCSK9i ha lo scopo di ridurre la frequenza dei trattamenti aferetici migliorando la qualità di vita dei pazienti (12).

Il dosaggio dei livelli di Lp(a) è oggi raccomandato in tutti i soggetti ad alto rischio cardiovascolare, per pianificare la strategia di cura che prevede anche l'integrazione dell'A con i farmaci attualmente disponibili secondo un algoritmo proposto nella *figura 1* (13).

Quale potrà essere il futuro dell'aferesi lipoproteica? Certamente, l'avvento dei nuovi farmaci farà sì che molti più pazienti ne potranno beneficiare, e passeranno dall'A alla terapia farmacologica, con una qualità di vita certamente migliore. Questo è il destino di tutta l'aferesi terapeutica, una terapia "di transito" in attesa della scoperta o della introduzione di farmaci specifici. L'A avrà sempre comunque un ruolo per quei pazienti per cui i farmaci siano controindicati o verso i quali il paziente abbia manifestato intolleranza. L'indubbio ulteriore vantaggio dell'A è il costante controllo medico: la frequentazione periodica e costante di un centro di terapia aferetica costituisce una solida "alleanza" medico-paziente che può rappresentare un *plus* da non sottovalutare in particolari condizioni.

Bibliografia

1. Padmanabhan A, Connely-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-based Approach from the Writing Committee of American Society for Apheresis: The Eight Special Issue. *J Clin Apher.* 2019; 34: 171-354.
2. Sanchez AP, Cunard R, Ward DM. The Selective Therapeutic Apheresis Procedures. *J Clin Apher.* 2013; 28: 20-29.
3. Park JW, Matschke K, Mrowietz C, et al. HELP-(heparin-induced Extracorporeal LDL Precipitation)-apheresis in heart recipients with cardiac allograft vasculopathy and concomitant hypercholesterolemia: Influence of long-term treatment on the microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019; 73: 19-27.
4. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, et al. First data from the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR). *Atherosclerosis Supplements.* 2015; 18: 41-44.
5. De Silvestro G, Tison T. Italian Registry of Therapeutic Apheresis. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57: 143-147.
6. Stefanutti C, Pang J, Di Giacomo S, et al. A cross-national investigation of cardiovascular survival in homozygous familial hypercholesterolemia: The Sino-Roman Study. *Journal of Clinical Lipidology.* 2019; 13: 608-617.
7. D'Erasmo L, Cefalu AB, Noto D, et al. Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: results of a real-world clinical experience in Italy. *Adv Ther.* 2017; 34: 1200-1210.
8. Moriarty PM, Pahofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J.* 2016; 37: 3588-3595.
9. Zenti MG, Altomari A, Lupo MG, et al. From lipoprotein apheresis to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: impact on low-density lipoprotein cholesterol and C reactive protein levels in cardiovascular disease patients. *European J of Preventive Cardiology.* 2018; 25: 1843-1851.
10. Zenti MG, Stefanutti C, Sanga V, et al. Evolocumab and lipoprotein apheresis combination therapy may have a synergic effect to reduce low-density lipoprotein cholesterol levels in heterozygous familial hypercholesterolemia: A case report. *J Clin Apher.* 2018; 33: 546-550.
11. Bigazzi F, Sbrana F, Berretti D et al. Reduced incidence of cardiovascular events in hyper-Lp(a) patients on lipoprotein apheresis. The G.I.L.A (Gruppo Interdisciplinare Aferesi Lipoproteica) pilot study. *Transfusion and Apheresis Science.* 2018. doi: 10.1016/j.transci.2018.07.015
12. Ruscica M, Watts GF, and Sirtori C. PCSK9 monoclonal antibodies and lipoprotein apheresis for lowering lipoprotein(a): making choice in an era of RNA-based therapies. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2019; 26: 998-1000.
13. Stefanutti C and Zenti MG. Lipoprotein Apheresis and PCSK9-Inhibitors. Impact on atherogenic lipoproteins and anti-inflammatory mediators in Familial Hypercholesterolemia. *Current Pharmaceutical Design.* 2018; 24: 1-4.

MEDICINA DEL TERRITORIO

AMBULATORIO DELLA MEDICINA GENERALE/MEDICINA DI FAMIGLIA DEDICATO ALLA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELL'ATEROSCLEROSI

DORIANO BATTIGELLI

Il Medico di Medicina Generale (MMG) segue il paziente e l'intero nucleo familiare per molti anni ed è normalmente la figura di primo contatto medico all'interno del sistema sanitario; fornisce un accesso diretto, senza soglia, ai suoi utenti, si occupa di tutti i problemi di salute, indipendentemente da età, sesso e ogni altra caratteristica della persona, coordina le cure, il lavoro con altri professionisti ed ha una diffusione capillare nel territorio, in prossimità dei luoghi di vita delle persone (1). Queste caratteristiche rendono la Medicina di famiglia, se ben organizzata, incentivata per obiettivi di salute, e valutata nei risultati, luogo privilegiato ai fini della prevenzione, diagnosi e terapia dell'aterosclerosi.

La prevenzione cardiovascolare parte dalla consapevolezza del rischio cardiovascolare (RCV) assoluto e relativo da parte del medico e del paziente, della rapida correzione degli stili di vita non corretti e dalla cura tempestiva dei fattori di rischio. Il concetto dicotomico di "prevenzione primaria" e di "prevenzione secondaria" è infatti or-

mai superato dall'acquisizione che l'aterosclerosi è un processo continuo, spesso subclinico, e dunque va valutato il rischio di malattie cardiovascolari aterotrombotiche in modo multi-parametrico. Il MMG può dare una valutazione del RCV dei propri assistiti e concorrere con altri operatori sanitaria con ruoli complementari alla gestione del paziente a rischio aumentato.

I percorsi della prevenzione partono dal calcolo del RCV per tutti i suoi assistiti a partire dai 35 anni, facile da ottenere con anamnesi, esame obiettivo, valori della pressione arteriosa e pochi esami di laboratorio, e definiscono diversi target di terapia ipolipemizzante, antiipertensiva e diversi percorsi terapeutici e assistenziali (2-4).

Che cosa deve fare il MMG per prevenire, diagnosticare e trattare l'aterosclerosi e le sue manifestazioni cliniche nella sua popolazione di assistiti? Nelle Cure Primarie vige il "*paradosso degli assenti*": i soggetti a maggior rischio frequentano poco o nulla il medico, a cui si rivolgono solo dopo la di-

missione ospedaliera per un evento aterosclerotico acuto (5). Organizzando la propria attività con strategie di medicina d'attesa (accesso all'ambulatorio per problemi cardiovascolari) opportunistica (accesso per altri motivi) o d'iniziativa (accesso programmato, meglio se con l'ausilio di una segretaria o infermiera), il MMG deve sistematicamente:

- Raccogliere i dati sanitari familiari e personali degli assistiti (in particolare, pregresse malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, diabete mellito, malattie renali, eventi cardiovascolari precoci <55 anni nei parenti di 1° grado maschi e <60 nelle femmine, storia familiare di dislipidemie, di ipertensione arteriosa e di diabete mellito).
- Rilevare peso, altezza, pressione arteriosa, circonferenza alla vita.
- Effettuare l'esame obiettivo cardiovascolare.
- Indagare sugli stili di vita (fumo, attività fisica, abitudini alimentari).
- Dare consigli sugli stili di vita sani.
- Richiedere gli esami di laboratorio necessari a valutare il rischio aterosclerotico del paziente: glicemia, colesterolemia totale, colesterolemia HDL, trigliceridemia con il calcolo della colesterolemia LDL, creatininemia con il calcolo della clearance della creatinina secondo la formula CKD-EPI, lipoproteina(a) (una tantum).
- Calcolare il RCV assoluto secondo le linee-guida europee ESC e nei soggetti <50 anni, specie di sesso femminile, calcolare il rischio relativo.
- Iniziare, se opportuno, la terapia antiipertensiva, ipocolesterolemizzante e per il diabete mellito.
- Inviare allo specialista i pazienti a RCV assoluto molto aumentato.
- Rivalutare i pazienti e verificare la corretta assunzione di terapia e il controllo

dei fattori di RCV.

- Condividere la gestione dei casi complessi con gli altri specialisti e personale del distretto.

Raccolti questi dati, il MMG deve stratificare il rischio individuale dei suoi assistiti, in base alla storia clinica o sintomi di malattie cardiovascolari aterosclerotiche o documentazione strumentale di danni aterosclerotici, oppure, nei soggetti asintomatici >40 anni senza diabete mellito, malattie cardiovascolari, nefropatie, singoli fattori di rischio marcatamente aumentati, utilizzando il calcolo di uno dei due punteggi di rischio cardiovascolare assoluto (i calcolatori sono presenti anche nei principali software per la cartella clinica di medicina generale):

1. il punteggio Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità che attinge a dati della popolazione Italiana nella fascia d'età 35-69 anni e determina la probabilità di eventi aterotrombotici cardio- e cerebrovascolari fatali e non a 10 anni;
2. il punteggio ESC-Score per le popolazioni europee a basso rischio medio (tra cui l'Italia), utilizzabile per la popolazione con età 40-70 anni, che valuta il rischio assoluto di mortalità per eventi aterotrombotici a 10 anni.

Un limite di questi punteggi è che non tutti i fattori determinanti il RCV vengono considerati, ad esempio, il fumo non tiene conto della quantità giornaliera e della durata complessiva di esposizione (*pack-year*), il livello di attività fisica, e gli altri fattori che aumentano il RCV (2,3). Quindi è chiaro che si tratta per il MMG di un solido punto di partenza nella valutazione del RCV individuale, che però deve essere poi completato da una valutazione più approfondita, per l'inizio di percorsi assistenziali adeguati, che necessita di periodiche rivalutazioni.

Inoltre, Il paziente giovane (<50 anni) e

le donne, che risultano a RCV assoluto basso o moderato (calcolato con il punteggio SCORE) e presentano singoli fattori di rischio a livello non ottimale, anche se non molto elevati, sono soggetti a RCV relativo aumentato rispetto ai coetanei e con probabilità relativamente elevata di eventi CV a lunga distanza di tempo (oltre i 10 anni stimati dallo SCORE). È importante che il MMG non sottovaluti il RCV dei soggetti giovani basandosi solo sul RCV assoluto e comunichi al paziente che le modificazioni dello stile di vita possono diminuire in modo sostanziale il RCV a lungo termine. Nel calcolare il RCV delle donne, apparentemente a rischio inferiore, va tenuto conto che gli eventi sono posticipati di 10 anni rispetto agli uomini (2, 3).

L'ecodoppler dei vasi arteriosi sopra-

ortici non aggiunge informazioni nei pazienti a RCV basso, ma è di aiuto nel riclassificare la fascia di rischio moderato (circa 8-23% dei pazienti). Inoltre, trova indicazione nei pazienti che sfuggono alle classificazioni abituali: uomini età < 60 anni con un fattore di rischio e donne <60 anni con 2 fattori di rischio (6). Il riscontro di una placca carotidea significativa ($\geq 50\%$) sposta il rischio a livello molto alto e ha una maggiore correlazione con gli eventi CV rispetto all'IMT (6-8).

Un'altra misurazione semplice e poco costosa, effettuabile anche nell'ambulatorio del MMG, con elevato potere predittivo su eventi CV è la misura dell'indice di Winsor (Indice caviglia-braccio: ABI) (sensibilità 97% e specificità del 100%) (10). Il valore di ABI <0,90 correla con eventi CV e

Tabella I - Classi di rischio cardiovascolare.

Rischio basso: include soggetti:

- Senza malattie cardiovascolari aterosclerotiche documentate, aterosclerosi subclinica, diabete mellito, nefropatie, singoli fattori di rischio marcatamente aumentati, che presentano un punteggio ESC-Score Europeo <1% (valuta la probabilità di eventi fatali a 10 anni) = Punteggio Cuore <3% (valuta la probabilità di eventi, fatali e non, a dieci anni).

Rischio moderato: include soggetti:

- Senza malattie cardiovascolari aterosclerotiche, nefropatie, singoli fattori di rischio marcatamente aumentati che presentano uno Punteggio ESC-Score ≥ 1 e <5% = Punteggio Cuore $\geq 3\%$ e <20%;
- < 35 anni con diabete mellito di tipo 1, o <50 anni con diabete mellito di tipo 2, della durata di meno di 10 anni.

Rischio alto: include soggetti con:

- Punteggio ESC-Score $\geq 5\%$ e <10% = Punteggio Cuore $\geq 20\%$ e <30%;
- Livelli marcatamente elevati di singoli fattori di rischio, in particolare una colesterolemia totale ≥ 310 mg/dL, o un LDL-C ≥ 190 mg/dL, o una pressione arteriosa $\geq 180/110$ mmHg o forti fumatori ≥ 20 sigarette/die;
- Ipercolesterolemia familiare o aumento della lipoproteina(a) ≥ 50 mg/die senza altri fattori maggiori di rischio;
- Diabete mellito senza danni d'organo correlati (microalbuminuria, retinopatia, aterosclerosi, ecc.) con diabete di durata ≥ 10 anni o un altro fattore di rischio aggiuntivo (es. fumo, ipertensione arteriosa, dislipidemia);
- Insufficienza renale cronica stadio III (VFG 30-59 mL/min/1,73 m²).

Rischio molto alto: include soggetti con almeno una delle seguenti condizioni:

- Malattie cardiovascolari aterosclerotiche documentate clinicamente (pregresse sindromi coronariche acute: infarto miocardico o angina pectoris instabile, angina stabile, procedure di rivascularizzazione coronarica o di altre arterie, ictus e TIA, arteriopatia obliterante periferica) o con tecniche di imaging (placche significative coronariche o carotidee o alle arterie degli arti inferiori con stenosi $\geq 50\%$);
- Diabete mellito con danni agli organi bersaglio o almeno 3 fattori di rischio maggiori o diabete di tipo 1 ad esordio precoce e di lunga durata (>20 anni);
- Insufficienza renale cronica stadio IV o V (VFG <30 mL/min/1,73 m²);
- Punteggio ESC-Score Europeo $\geq 10\%$ = Punteggio Cuore $\geq 30\%$;
- Ipercolesterolemia familiare o iperlipoproteinemia(a) con malattia cardiovascolare aterosclerotica o con un altro fattore di rischio.

anche un ABI $>1,4$, che è indice di *stiffness* aumentata, si associa ad aumento della mortalità (9).

La rivalutazione del RCV mediante la verifica dell'anamnesi familiare, personale, esami ematochimici è raccomandata ogni 5 anni, più frequentemente nei pazienti con livello di rischio ai limiti delle decisioni terapeutiche (2).

Con tali indagini, il MMG può stratificare i suoi assistiti in base alle seguenti classi di RCV e quindi di eventi atero-trombotici (3) (*Tabella 1*).

Dallo studio Check (10), effettuato grazie ai dati raccolti dai MMG aderenti alla Società Italiana Medicina Generale (SIMG), su più di 5000 pazienti con età 40-79 anni, emerge che il rischio CV si distribuisce in questo modo: il 20% è a rischio molto alto, il 15% ha un rischio alto, il 18% moderato e il rimanente 47% è a rischio basso.

Possiamo immaginare una rivalutazione da parte del MMG ogni volta che intervengano modifiche dei fattori di RCV, nuovi eventi e, in ogni caso, se quadro clinico stabile:

- ogni 6-12 mesi per persone a RCV molto alto, con gestione del paziente condivisa tra MMG e specialista (cardiologo, diabetologo, nefrologo e/o lipidologo);
- ogni 12 mesi per persone ad alto RCV con gestione del paziente da parte del MMG e periodiche rivalutazioni da parte dello specialista;
- ogni 2 anni per persone a RCV intermedio da tenere sotto controllo da parte del MMG attraverso l'adozione di uno stile di vita sano;
- ogni 5 anni per persone a basso RCV purché non siano presenti fattori che aumentano il rischio calcolato con il punteggio SCORE, o nei soggetti giovani che, pur avendo un rischio assoluto di eventi cardiovascolari mortali a 10

anni basso o moderato, presentano un rischio relativo aumentato (rispetto ai coetanei) a causa di valori elevati di singoli fattori di rischio: in questi casi è consigliata una rivalutazione più frequente.

Nel paziente a basso RCV (*Tabella 2*), il compito del MMG è quello di rafforzare le raccomandazioni sugli stili di vita sani, alimentazione sana, mantenimento del peso ideale e svolgimento dell'attività fisica.

Nel paziente a RCV moderato (*Tabella 2*), la prima linea di terapia è di tipo comportamentale con rivalutazione a distanza di alcuni mesi per il controllo dei fattori di rischio e l'eventuale inizio di terapia farmacologica, se ancora elevati.

All'identificazione di un paziente a RCV alto (*Tabella 2*), dovrebbe seguire un consiglio breve sugli stili di vita sani, alimentazione corretta e informazione sull'aumentata probabilità di eventi CV. Il paziente va indirizzato dal proprio MMG all'esecuzione degli esami di laboratorio di completamento della stratificazione del RCV, raccomandazioni alimentari e sugli stili di vita, autocontrolli da effettuare a domicilio (pressione arteriosa, glicemia), inizio della terapia farmacologica per il controllo dell'ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete mellito, in accordo con le linee-guida. Per completare la stratificazione dei pazienti con rischio alto è raccomandata l'esclusione del danno d'organo, con opportune indagini strumentali. Il riscontro di danno d'organo fa passare il paziente a una categoria di RCV molto alto. Il Medico di Medicina Generale dovrebbe programmare un controllo clinico con esami dopo 1-3 mesi; il paziente a RCV alto va rivalutato frequentemente nel primo periodo fino al controllo dei fattori di rischio e ottimizzazione della terapia, successivamente la rivalutazione potrà essere effettuata 1-2 volte all'anno.

A tutti i pazienti a RCV molto alto (*Tabella 2*), il Medico di Medicina Generale dovrebbe garantire:

1. *counselling* del paziente
2. valutazione specialistica (cardiologica, lipidologica, diabetologica e/o nefrologica) con i seguenti obiettivi:
 - migliore ridefinizione del RCV (stratificazione clinica ed identificazione dei problemi attivi: ischemia inducibile, aritmie, scompenso cardiaco, vasculopatia, ecc.);
 - il paziente a rischio molto alto, ma senza precedenti eventi CV, deve eseguire ECG, ABI, eco-color-doppler

carotideo e in alcuni casi prova da sforzo (sottogruppi di pazienti che hanno in previsione attività fisica strenua o con programma di chirurgia a rischio alto e con vasculopatia periferica - indicazione IIb). Lo *screening* della malattia coronarica asintomatica non ha dimostrato beneficio a lungo termine nei pazienti diabetici, al di là del controllo dei fattori di RCV (11);

- ottimizzazione della terapia secondo le Linee-Guida.

Il MMG deve concordare un follow-up specialistico (cardiologico, lipidologico,

Tabella 2 - Percorso assistenziale nelle differenti classi di rischio cardiovascolare.

	Basso rischio	Rischio moderato	Alto rischio	Rischio molto alto
Tipologia di intervento	Informativo -educativo. Coinvolgimento nelle attività di prevenzione di comunità.	Informativo - educativo - colloquio motivazionale. Creazione di programmi insieme al soggetto e familiari per migliorare lo stile di vita. Coinvolgimento nei gruppi di attività fisica ed eventi educativi (gruppi cammino). Eventuale inizio di terapia farmacologica.	Informativo - educativo - colloquio motivazionale. Terapia farmacologica. Creazione di programmi insieme al soggetto e familiari per migliorare lo stile di vita e l'aderenza terapeutica. Coinvolgimento nei gruppi di attività fisica ed eventi educativi (gruppi cammino).	Informativo educativo - colloquio motivazionale. Analisi dei problemi psicosociali. Terapia farmacologica. Creazione di programmi insieme al soggetto e familiari per migliorare lo stile di vita e l'aderenza terapeutica. Coinvolgimento nei gruppi di attività fisica ed eventi educativi (gruppi cammino).
Obiettivo	Mantenere il soggetto a basso rischio di eventi cardiovascolari.	Facilitare le modifiche agli stili di vita, migliorare l'aderenza agli stili di vita e ai programmi farmacologici.	Facilitare le modifiche agli stili di vita, migliorare l'aderenza. Raggiungere e mantenere i target di cura. Ridurre gli eventi cardiovascolari.	Facilitare le modifiche agli stili di vita, migliorare l'aderenza alla terapia. Raggiungere e mantenere i target di cura. Ridurre gli eventi cardiovascolari o le loro recidive.
Rivalutazione RCV e follow up	5 anni	24 mesi. Contatti telefonici alternati a incontri ambulatoriali	12 mesi. Contatti telefonici alternati a incontri ambulatoriali.	6 -12 mesi. Contatti telefonici alternati a incontri ambulatoriali.
Sanitari coinvolti	MMG adiuvato da personale infermieristico, assistente sanitario.	MMG, adiuvato da personale infermieristico, assistente sanitario, dietista, psicologo.	MMG, personale infermieristico, assistente sanitario, psicologo, dietista, medico specialista, fisioterapista.	MMG, specialista, personale infermieristico, assistente sanitario, dietista, psicologo, fisioterapista.

Tabella 3 - Gestione diretta del MMG.

Pazienti che possono essere gestiti dal MMG per successivo follow-up in quanto stabili
Pazienti senza patologia coronarica significativa residua
Pazienti stabili in terapia medica ottimizzata con buon controllo dei fattori di RCV
Pazienti senza disfunzione ventricolare sinistra significativa e senza previsione di impianto di device (defibrillatore)
Pazienti con scompenso cardiaco stabilizzati in terapia medica e senza previsione di interventi chirurgici né interventistica né impianto di device
Pazienti senza instabilità emodinamica, aritmica né ischemica
Pazienti anziani, con più comorbidità e con programma di continuare in terapia medica ottimizzata
Pazienti senza concomitante valvulopatia significativa, né in previsione di interventi chirurgici o di procedure interventistiche

diabetologico e/o nefrologico) alla diagnosi fino al completamento diagnostico e raggiungimento dei *target* terapeutici e la stabilità clinica del paziente. Il successivo *follow-up* specialistico strutturato va concordato in base alle condizioni cliniche del paziente.

È necessario definire quali pazienti non necessitano di ulteriore *follow-up* specialistico strutturato al termine del primo anno. In questo caso il *follow-up* successivo va affidato ai MMG con controlli clinici e degli esami ematochimici circa ogni 6-12 mesi. Le aggregazioni dei MMG previste dalla riforma sanitaria e dagli accordi integrativi regionali e aziendali (AFT, UCCP, *micro-team*), dovrebbero farsi carico del *follow-up* di questi pazienti, anche attraverso l'in-

tervento di personale infermieristico ad esse afferenti e dovrebbero attuare percorsi facilitati con gli specialisti per l'avvio di percorsi assistenziali specifici e prioritari in base al problema clinico.

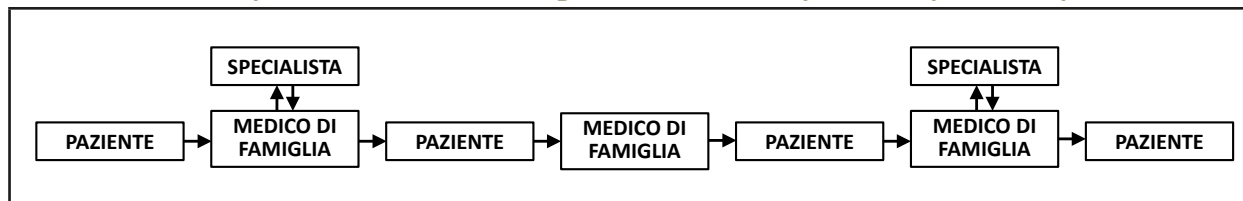
La condivisione del livello di presa in carico dei vari professionisti interessati (MMG, specialisti nefrologi, cardiologi diabetologi ecc.) è essenziale per ottimizzare il percorso assistenziale di questi pazienti e migliorare l'appropriatezza (Tabella 3).

In tutti i casi in cui si dovessero verificare instabilità clinica (peggioramento dei sintomi, comparsa di nuovi sintomi o segni clinici di peggioramento, alterazioni di laboratorio e/o ECG), nuove aritmie, difficoltà nella gestione delle modifiche della terapia, nuovi eventi (ricoveri per malattie cardiovascolari) il MMG richiederà una visita specialistica sulla base delle indicazioni e delle tempistiche concordate a livello regionale e/o aziendale.

Bibliografia

1. WONCA Europe: la definizione europea della Medicina Generale/Medicina di famiglia 2011. https://www.woncaeurope.org/file/f4a65273-e260-4b0b-a9ee-cf2aa1688909/Definizione%20WONCA%202011%20ita_A4.pdf
2. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 2016; 37: 2315-2381.
3. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2019; 00: 1-78.
4. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management

Tabella 4 - MMG responsabile della cura a lungo termine, con la supervisione periodica specialistica (12).



- of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018; 39: 3021-3104.
5. Del Zotti F. *Metodi di medicina generale*. Levante Editore, Bari. 1993.
 6. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echo*. 2008; 21: 93-111.
 7. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a metaanalysis. *Atherosclerosis*. 2012; 220: 128-133.
 8. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzler M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2041-2048.
 9. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) 10. *European Heart Journal*. 2018; 39, 763-821.
 10. Poli A, Casula M, Marangoni F et al. Distribuzione della popolazione italiana adulta nelle classi di rischio cardiovascolare identificate dalla nota 13 dell'8 luglio 2014 e relative distanze dal target per LDL-C: i dati dello studio CHECK. *G Ital Arteriosclerosi*. 2015; 6: 53-64.
 11. ESC 2019 Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020; 41: 255-323.
 12. Maso G. *Il medico in gabbia: i limiti alle cure primarie in Italia*. Filippi Editore, Venezia. 2011.

INDICE DEGLI AUTORI

Mauro Amato

Centro Cardiologico "Monzino", IRCCS, Milano

Daniele Andreini

*Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi, Milano*

Francesco Angelico

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

Marcello Arca

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma

Maria Arconzo

*Clinica Medica "Cesare Frugoni", Dipartimento Interdisciplinare di Medicina,
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"*

Maurizio Averna

*Dipartimento ProMISE, Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna
e Specialistica "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo*

Damiano Baldassarre

*Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale
Università degli Studi di Milano
Centro Cardiologico "Monzino", IRCCS, Milano*

Andrea Baragetti

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi.
Ospedale E. Bassini, Cinisello Balsamo, Milano*

Simona Bartimoccia

*Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari,
Sapienza Università di Roma*

Doriano Battigelli

*Centro di Formazione per l'Area delle Cure Primarie (CEFORMED)
della Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia*

Anna Belfiore

*Clinica Medica "A. Murri", Dipartimento delle Scienze Biologiche ed Oncologia,
Università degli Studi di Bari*

Alessandro Bella

Dipartimento di Medicina Translazionale, Università degli Studi di Ferrara

Franco Bernini

Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco, Università di Parma

Sandra Bertocco

Dipartimento di Medicina, DIMED, Università degli Studi di Padova

Stefano Bertolini

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

Marco Bertolotti

*Divisione di Medicina Geriatrica Dipartimento di Scienze Biomediche,
Metaboliche e Neurali Università di Modena e Reggio Emilia*

Vanessa Bianconi

*Sezione di Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi.
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia*

Claudio Borghi

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum,
Università degli Studi di Bologna*

Laura Calabresi

*Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,
Università degli Studi di Milano*

Paolo Calabrò

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,
Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli
Dipartimento Cardiovascolare, Divisione di Cardiologia
AORN S. Anna e S. Sebastiano, Caserta*

Sebastiano Calandra

*Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze,
Università di Modena e Reggio Emilia*

Marica Cariello

*Clinica Medica "Cesare Frugoni", Dipartimento Interdisciplinare di Medicina,
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"*

Guido Carpino

Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Sapienza Università di Roma

Alberico Luigi Catapano

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,
Università degli Studi di Milano, IRCSS Multimedica, Milano*

Luigi Cattin

*Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute,
Università degli Studi di Trieste*

Arturo Cesaro

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,
Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli
Dipartimento Cardiovascolare, Divisione di Cardiologia
AORN S. Anna e S. Sebastiano, Caserta*

Francesco Cipollone

*Centro Europeo di Eccellenza per l'Aterosclerosi, l'Ipertensione e le Dislipidemie,
Istituto di Clinica Medica, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento,
Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara*

Alberto Corsini

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
IRCSS Multimedica, Milano*

Filippo Crea

*Dipartimento Scienze Cardiovascolari, Policlinico Universitario Agostino Gemelli,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Edoardo Dalla Nora

Dipartimento Medico, Università Ospedale di Ferrara Arcispedale Sant'Anna

Sergio D'Addato

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum,
Università degli Studi di Bologna*

Damiano D'Ardes

*Centro Europeo di Eccellenza per l'Aterosclerosi, l'Ipertensione e le Dislipidemie,
Istituto di Clinica Medica, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento,
Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara*

Maria Del Ben

*Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche, e Cardiovascolari,
Sapienza Università di Roma*

Laura D'Erasmus

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma

Giustina De Silvestro

Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale dell'Azienda Ospedaliera di Padova

Maria Donata Di Taranto

*Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli,
Federico II e CEINGE Biotecnologie Avanzate S.C.a r.l., Napoli*

Andrea Ermolao

Dipartimento di Medicina, DIMED, Università degli Studi di Padova

Renato Fellin

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Ferrara

Giuliana Fortunato

*Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli,
Federico II e CEINGE Biotecnologie Avanzate S.C.a r.l., Napoli*

Eugenio Gaudio

*Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico-Legali e dell'Apparato Locomotore,
Sapienza Università di Roma*

Luigi Gentile

*Professore a contratto di Endocrinologia, Università del Piemonte Orientale;
già Direttore SC Diabetologia, Ospedale Cardinal Massaja Asti
e Coordinatore della Rete Endocrino Diabetologica del Piemonte Orientale*

Gaetano Antonio Lanza

*Dipartimento Scienze Cardiovascolari, Policlinico Universitario Agostino Gemelli,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Elisa Lodi

*Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche
con interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa,
Università degli Studi di Modena e Reggio*

Stefania Maggi

Sezione Invecchiamento, Istituto di Neuroscienze, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Padova

Marco Magnoni

Centro Dislipidemie, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Pier Mannuccio Mannucci

*Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico,
Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, Milano*

Enzo Manzato

Dipartimento di Medicina – DIMED, Università degli Studi di Padova

Alessandro Menotti

Associazione per la Ricerca Cardiologica, Roma

Maria Grazia Modena

*Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche
con interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa,
Università degli Studi di Modena e Reggio*

Antonio Moschetta

*Clinica Medica “Cesare Frugoni”, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina,
Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”*

Elisabetta Moscarella

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,
Università degli Studi della Campania “L. Vanvitelli”, Napoli
Dipartimento Cardiovascolare, Divisione di Cardiologia
AORN S. Anna e S. Sebastiano, Caserta*

Giuseppe Danilo Norata

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi.
Ospedale E. Bassini, Cinisello Balsamo, Milano*

Davide Noto

*Centro di Riferimento Regione Sicilia Malattie Rare del Metabolismo – CERMMET,
Università degli Studi di Palermo*

Vincenzo Ostilio Palmieri

*Clinica Medica “A. Murri”, Dipartimento delle Scienze Biologiche ed Oncologia,
Università degli Studi di Bari*

Bianca Papotti

Dipartimento di Scienze degli alimenti e del Farmaco, Università di Parma

Angelina Passaro

*Dipartimento di Medicina Translazionale, Università degli Studi di Ferrara
Dipartimento Medico, Università Ospedale di Ferrara Arcispedale Sant'Anna*

Angela Pirillo

*Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi.
Ospedale E. Bassini, Cinisello Balsamo, Milano IRCSS Multimedica, Milano*

Matteo Pirro

*Sezione di Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi.
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia*

Andrea Poli

NFI – Nutrition Foundation of Italy, Milano

Lorenzo Previato

Dipartimento di Medicina, DIMED, Università degli Studi di Padova

Paolo E. Puddu

*Associazione per la Ricerca Cardiologica, Roma
EA 4650, Signalisation, électrophysiologie
et imagerie des lésions d'ischémie reperfusion myocardique, UNICAEN, Caen, France*

Giulia Quinto

*Dipartimento di Medicina, DIMED,
Università degli Studi di Padova*

Massimiliano Ruscica

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,
Università degli Studi di Milano*

Sara Scarduelli

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum,
Università degli Studi di Bologna*

Giorgio Sesti

*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
Sapienza Università di Roma*

Marta Turri

*Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,
Università degli Studi di Milano*

Francesco Violi

*Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari,
Sapienza Università di Roma
Mediterranea, Cardiocentro, Napoli*

Alberto Zambon

*Dipartimento di Medicina, DIMED,
Università degli Studi di Padova*

Sabina Zambon

*Dipartimento di Medicina, DIMED,
Università degli Studi di Padova*

Maria Grazia Zenti

*Dipartimento di Medicina,
Università degli Studi di Verona*

In memoria del
Prof. RODOLFO PAOLETTI

