

## AGGIORNAMENTI

# Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari

### Rischio cardiovascolare globale assoluto

L'identificazione delle persone a rischio elevato di infarto del miocardio è uno degli obiettivi principali della prevenzione primaria individuale e costituisce la premessa necessaria per l'attivazione di azioni finalizzate alla riduzione dei fattori di rischio modificabili, dal cambiamento dello stile di vita all'intervento farmacologico.

Alla fine degli anni '80, le linee guida sulla prevenzione si fondavano sul trattamento del singolo fattore di rischio; a rischio aumentato erano considerati, ad esempio, gli individui con valori elevati di pressione arteriosa o di colesterolemia<sup>1,2</sup>. Successivamente maggiori ricerche osservazionali e studi clinici controllati hanno focalizzato l'attenzione sul valore di rischio globale assoluto, indicatore dell'incidenza di malattia, prevedibile sulla base di livelli noti dei principali fattori di rischio; è stata così abbandonata l'idea di identificare gli individui a rischio solamente sulla base del livello del singolo fattore<sup>3</sup>.

Per identificare gli individui che hanno una alta probabilità di essere colpiti da infarto, e quindi per valutare il loro rischio globale assoluto, si utilizzano funzioni di rischio derivanti da studi longitudinali condotti su gruppi di popolazione seguiti nel tempo. L'appropriatezza di uso di queste funzioni di rischio dipende dalle caratteristiche della popolazione che le ha generate e degli individui a cui vengono applicate.

### Funzioni di rischio

La funzione di rischio è caratterizzata da una equazione che include tre elementi:

- valori di popolazione dei fattori di rischio (es. media dei valori di colesterolemia e di pressione arteriosa della popolazione),
- coefficienti di rischio (fattori moltiplicativi) che attribuiscono un peso eziologico ad ogni singolo fattore,
- probabilità di sopravvivere senza la malattia da parte della popolazione stessa.

Tutte queste componenti cambiano da popolazione a popolazione, in particolare se si confrontano popolazioni che vivono culture molto diverse tra loro (ad esempio paesi nord-americani e paesi mediterranei). Le popolazioni hanno una diversa distribuzione dei singoli fattori, come pure probabilità differenti di ammalarsi e quindi di sopravvivere senza la malattia. Questo problema non si pone solamente nel confronto fra popolazioni di diversi paesi, ma anche nel confronto di coorti generazionali diverse. Il trend in diminuzione della frequenza di malattia cardiovascolare nei paesi economicamente privilegiati (in Italia dalla metà degli anni '70) pone problemi di uso delle funzioni di rischio ricavate dall'analisi di coorti la cui probabilità di sopravvivere senza la malattia può essere stata molto diversa da quella di coorti generazionali successive. Ha rilevanza inoltre l'ampiezza della numerosità delle coorti utilizzate per derivare le funzioni: più ampi sono i campioni, maggiore è il numero di eventi che si verificano e più stabili ed affidabili sono le stime.

### Fattori di rischio

Nel caso della malattia cardiovascolare, gli studi longitudinali rinvenibili in letteratura identificano alcuni fattori che hanno coerentemente un peso significativo nelle analisi di popolazione; tra questi i fattori metabolici (colesterolemia totale, colesterolemia HDL, glicemia a digiuno), biologici (pressione arteriosa), o legati allo stile di vita (fumo di sigarette), oltre all'età e al sesso.

Altri fattori sono stati rinvenuti come importanti nel definire il rischio cardiovascolare, anche se vengono utilizzati nelle funzioni di rischio meno frequentemente, ad esempio la familiarità precoce per malattie cardiovascolari, l'indice di massa corporea, la sedentarietà, l'assetto genetico<sup>4,5</sup>. Due sono i motivi che non permettono a tutt'oggi di utilizzarli: l'interazione fra i vari fattori associati al rischio cardiovascolare, l'impossibilità di avere dati standardizzati alla linea di base e osservazioni prolungate nel tempo.

### Carte del rischio e punteggio individuale

Le carte del rischio non sono altro che classi di rischio globale assoluto calcolate per categorie di fattori di rischio. Si deve tenere conto che quando i fattori di rischio considerati aumentano, la rappresentazione del rischio come carta viene abbandonata e si preferisce utilizzare i punteggi di rischio individuale, tramite semplici procedure di calcolo informatizzate.

Le informazioni più importanti relative ai dati utilizzati per la costruzione delle carte e degli score nei diversi studi sono raccolti nella tabella I.

Le carte di rischio e gli score a disposizione sono quelli costruiti attraverso le funzioni di rischio derivate dagli studi Framingham<sup>6</sup>, PROCAM (Munster)<sup>4,7</sup>, Seven Countries Study (Italia)<sup>8</sup>, del Progetto RISKSCORE (Cardioricerca)<sup>9</sup>, dal progetto SCORE<sup>10</sup>, dal progetto CUORE<sup>11</sup>. Una carta è stata creata utilizzando lo studio Fra-

**Tabella I** – Le informazioni più importanti relative ai dati utilizzati per la costruzione delle carte e degli score nei diversi studi.

Funzioni	Sesso	Variabili utilizzate nella carta	Predizione (anni)	End-point	Classificazione livelli di rischio
Framingham (1998) <sup>6</sup>	M/F	- età - classi di pressione arteriosa (sistolica/diastolica) - colesterolemia totale - diabete mellito - abitudine al fumo - HDL-colesterolo - terapia antipertensiva	10	- infarto miocardico acuto ed asintomatico - morte coronarica (improvvisa e non) - angina pectoris - insufficienza cardiaca	< 2,5% 2,5 – 5% 5 – 10% 10 – 15% 15 – 20% 20 – 25% 25 – 30% > 30%
PROCAM <sup>4,7</sup>	M	- età - pressione arteriosa sistolica - LDL-colesterolo - HDL-colesterolo - trigliceridemia (logaritmo) - abitudine al fumo - diabete mellito - storia familiare di infarto del miocardio - angina pectoris	10	- infarto miocardico non-fatale - infarto miocardico fatale - morte improvvisa	< 2,5% 2,5 – 5% 5 – 10% 10 – 15% 15 – 20% 20 – 25% 25 – 30% > 30%
Seven Countries Study (Italia) <sup>8</sup>	M	- età - pressione arteriosa sistolica - colesterolemia totale - abitudine al fumo (numero di sigarette)	10	- morte coronarica (improvvisa e non) - infarto miocardico fatale (sicuro) - infarto miocardico non-fatale (sicuro e possibile) - angina pectoris	< 5% 5 – 10% 10 - 20% 20 – 40% > 40%
Risk Score Cardioricerca <sup>9</sup>	M/F	- età - pressione arteriosa sistolica - colesterolemia totale - diabete mellito - abitudine al fumo (numero di sigarette in classi)	10	Primo evento maggiore coronarico o cerebrovascolare	Rischio relativo: < 1 volta da 1 a 2 volte da 2 a 3 volte da 3 a 4 volte da 4 a 5 volte oltre 5 volte Rischio assoluto: < 3 % 3 – 4 % 5 – 9 % 10 – 19 % 20 – 39 % > 40%

mingham ed è stata adattata alle linee guida neozelandesi sul trattamento delle dislipidemie e della pressione arteriosa<sup>12</sup>.

Le maggiori differenze stanno nella disponibilità di dati relativi a uomini e donne, nell'utilizzo come end-point di eventi fatali e non fatali e nella disponibilità dei fattori di rischio alla linea-base. Gli studi PROCAM e Seven Countries Study non contengono dati sulle donne; il PROCAM ha costruito la stima degli

eventi sulle donne dividendo quella degli uomini per quattro.

L'altra caratteristica che rende difficile il confronto tra le diverse carte di rischio sono gli end-point: la presenza o meno degli eventi non fatali, e fra questi in particolare dell'angina pectoris, e l'inclusione dell'ictus. Tutti questi studi utilizzano criteri diagnostici differenti per l'identificazione, la classificazione e la validazione degli eventi.

Non va inoltre dimenticato che i fattori di

Tabella I – Segue

Funzioni	Sesso	Variabili utilizzate nella carta	Predizione (anni)	End-point	Classificazione livelli di rischio
SCORE <sup>10</sup>	M/F	- pressione arteriosa sistolica - colesterolo totale - rapporto colesterolo totale/HDL - abitudine al fumo  (‘età’ utilizzata come variabile temporale)  (distintamente per paesi ad alto ed a basso rischio)	10	- mortalità cardiovascolare dovuta ad arteriosclerosi - malattia ischemica del cuore - morte improvvisa	< 1% 1% 2% 3 – 4% 5 – 9% 10 – 14% > 15%
CUORE <sup>11</sup>	M/F	- età - pressione arteriosa sistolica - colesterolemia totale - abitudine al fumo - diabete mellito	10 (M) 5 (F)	- eventi coronarici maggiori fatali e non fatali - eventi cerebrovascolari maggiori fatali e non fatali - interventi di rivascolarizzazione coronarica e carotidea - morte improvvisa	Uomini: < 5% 5 – 10% 10 – 15% 15 – 20% 20 – 30% > 30%  Donne: < 1% 1 – 3% 3 – 5% 5 – 7% 7 – 10% > 10%
Nuova Zelanda <sup>12</sup>	M/F	- età - pressione arteriosa (sistolica/diastolica) - rapporto colesterolo totale/HDL - diabete mellito - abitudine al fumo	5	- infarto miocardico non fatale - angina pectoris di nuova insorgenza - decesso per cardiopatia coronarica - ictus fatale e non fatale - attacco ischemico transitorio - sviluppo di insufficienza cardiaca - malattia vascolare periferica	< 2,5% 2,5 – 5% 5 – 10% 10 – 15% 15 – 20% 20 – 25% 25 – 30% > 30%

rischio utilizzati sono a volte diversi nel confronto fra funzioni, come è per il diabete, la storia familiare e la terapia antipertensiva.

A tutt'oggi vengono considerati a rischio cardiovascolare elevato i soggetti che hanno un rischio maggiore del 20% di incorrere in un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni, e tale valutazione viene fatta applicando le carte derivate dallo studio di Framingham, diffuse dalla Società Europea di Cardiologia e raccomandate dalla Second Joint Task Force<sup>3</sup>. Le carte costruite con la funzione di Framingham sovrastimano il rischio assoluto nelle popolazioni che hanno tassi di cardiopatia coronarica relativamente bassi, come l'Italia e la Spagna, ma questo si è dimostrato vero anche per altri paesi quali la Danimarca e la Germania<sup>13-16</sup>.

Il progetto SCORE, recentemente presentato a Vienna, ha messo a punto carte del rischio europeo specifiche per i paesi ad alto e a basso rischio cardiovascolare, valutando la mortalità cardiovascolare come end-point. L'utilizzo del progetto SCORE è indicato per quei paesi che non posseggono dati longitudinali: *"... for countries which have no cohort data it will be possible to produce national cardiovascular risk charts using national cardiovascular mortality data and SCORE risk functions with appropriate adjustments"*<sup>6</sup>. L'Italia è fra i paesi che hanno disponibilità di dati derivati da studi longitudinali. Questi studi hanno contribuito nel progetto SCORE alla realizzazione della stima per i paesi a basso rischio cardiovascolare. Le coorti più 'anziane' che fanno parte del progetto CUORE costituiscono circa un terzo della popolazione arruolata nel progetto RIFLE<sup>17</sup>, componente italiana del progetto SCORE. Tuttavia, tale contributo riguarda sei anni di follow-up, che per i paesi a bassa mortalità cardiovascolare come l'Italia e per la fascia di età considerata costituiscono un follow-up troppo breve per produrre un numero di eventi adeguato.


### Strategie preventive per la riduzione del rischio coronarico

Le strategie per la riduzione dei fattori di rischio sono quella di popolazione e quella individuale. La strategia di popolazione si basa sul fatto che la maggior parte dei casi di cardiopatia ischemica risulta dovuta all'esposizione di una larga parte della popolazione a fattori di rischio moderatamente elevati; l'approccio di popo-

lazione è mirato a ridurre i livelli dei fattori di rischio della popolazione nel suo insieme; la logica di tale approccio è quella secondo cui sebbene il rischio di cardiopatia ischemica per ciascun individuo possa ridursi solo di una piccola quantità, l'effetto di popolazione potrebbe essere sostanziale dal momento che molte persone ne sono affette e, in termini di vite salvate, superiore rispetto a interventi selettivi sui soggetti ad alto rischio. Ridurre del 10% il colesterolo nella popolazione generale nel suo insieme abbasserebbe del 20-30% l'incidenza di malattie cardiache; diminuire di un terzo il sale consumato ridurrebbe del 20% i casi di ictus. Il senso di tutto questo è che una misura molto vantaggiosa per la comunità può essere di scarso aiuto per la persona; e questo è ancora più vero se questa persona si trova tra coloro che sono a rischio maggiore. Questo fenomeno è noto come paradosso della prevenzione. Se si tratta di abitudini o fattori di rischio diffusi, il guadagno totalizzato dalla popolazione va ben oltre quello realizzato dalla persona. Ne risulta che tale strategia mira a modificare comportamenti a rischio e stile di vita (alimentazione, fumo ed esercizio fisico) in grado di influenzare lo stato di salute. La strategia di popolazione dunque è diretta alla riduzione del rischio cardiovascolare cui è esposta la popolazione nel suo complesso.

La strategia individuale è quella rivolta agli individui ad alto rischio, essa mira ad identificare, mediante l'uso di indagini clinico-anamnestiche, di laboratorio e strumentali, i soggetti che, all'interno di una popolazione, corrono un rischio particolarmente alto di cardiopatia coronarica. Le due strategie sono complementari e non mutuamente esclusive e vi sono ragioni che fanno prevedere che l'uso corretto dell'una possa migliorare l'efficacia dell'altra. Esse rappresentano due maniere diverse di intervenire sulla popolazione con un complesso di misure preventive molto simili nelle due circostanze. Ciascuna presenta aspetti positivi e limiti. Il fumo di sigaretta, la sedentarietà, il sovrappeso e un'alimentazione ricca di cibi di origine animale e di sodio e povera di cibi di origine vegetale sono così comuni da far ritenere che l'intervento educativo di massa sia essenziale: tale azione può e deve essere fortemente incoraggiata da parte di ogni medico. Colesterolemie moderatamente elevate o decisamente alte sono molto frequenti; in Italia oggi più del 50% delle persone di età media ha una colesterolemia superiore a 200 mg/dl. Anche

i valori di pressione arteriosa superiori a quelli ottimali sono di dimensione comparabile. Tali valori richiedono molta attenzione sul piano della prevenzione primaria individuale e la loro nefasta attività sinergica può essere contrastata con strumenti di azione non farmacologici, il cui effetto può essere monitorato usando il punteggio o la carta del rischio. Inoltre, le persone con rischio particolarmente alto come per esempio quelle con ipertensione severa, con iperlipidemie gravi su base genetica o obesità di alto grado, richiedono una terapia individuale. Per tali persone è prevedibile che le modeste variazioni che possono essere ottenute con una strategia di popolazione risultino insufficienti. La disponibilità di efficaci misure dietetiche e farmacologiche per il controllo dei fattori metabolici e le prove che la loro correzione riduce l'incidenza di cardiopatia ischemica, giustificano l'importanza dell'identificazione delle persone ad alto rischio da sottoporre a terapia efficace; tale aspetto della medicina preventiva deve essere considerato come una pratica clinica consolidata.

L'obiettivo della carta del rischio cardiovascolare e del punteggio individuale è quello di servire come supporto diagnostico semplice e facilmente fruibile, nella pratica clinica del medico di famiglia e dello specialista. 

#### Bibliografia

1. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-69.
2. Study Group of the European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease. A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1987; 8: 77-88.
3. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
4. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-15.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Public health focus: physical activity and the prevention of coronary heart disease. *MMWR* 1993; 42: 669-72.
6. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
7. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated levels of lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84.
8. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
9. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. The estimate of cardiovascular risk. Theory, tools and problems. *Ann Ital Med Int* 2002; 17: 81-94.
10. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
11. [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)
12. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320: 709-10.
13. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
14. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, et al. A cross-validation of risk scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 817-22.
15. Hense HW, Schulte H, Lowel H, et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort and the PROCAM cohort. *Eur Heart J* 2003; 24: 937-45.
16. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart diseases risk function to European Mediterranean Areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 634-8.
17. The RIFLE Research Group. Presentation of the RIFLE Project Risk Factors and Life Expectancy. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 459-76.