

MARCATORI DI MALATTIA

LO STUDIO CARDIOVASCOLARE NON INVASIVO DELL'ATEROSCLEROSI PRECLINICA: RUOLO NELLO SCREENING DELLA POPOLAZIONE ASINTOMATICA A RISCHIO

The non-invasive cardiovascular study of preclinical atherosclerosis: role in the screening of asymptomatic people at risk

ENRICO AROSIO, SERGIO DE MARCHI, MANLIO PRIOR*Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona,
UOC di Angiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona***SUMMARY**

Cardiovascular diseases still represent the leading cause of death in developed countries and are largely related to atherosclerosis. Primary prevention is the most effective approach but requires the identification of asymptomatic people at increased risk to be submitted to preventive treatments. Currently, population screening is made using traditional cardiovascular risk factors model from the Framingham study. With this method, however, a relevant part of the population is classified as intermediate risk with unclear indication to an intensive treatment of risk factors. To better characterize these individuals, new risk indicators, both biochemical and instrumental have been proposed for use in screening. The most investigated non-invasive instrumental methods are the study of the pulse wave velocity, the analysis of endothelial function, the measure of the carotid intima-media thickness, the calculation of the ankle brachial index and the measurement of the coronary calcium score. Some of them, especially the coronary calcium score, showed strong correlations with the development of cardiovascular events and would seem to be able to significantly improve the prediction of the risk score when added to traditional risk factors, allowing the correct reclassification of subjects in intermediate risk in over 50% of cases. Nevertheless, methodological limits of standardization and repeatability and concerns on the complete harmlessness (in the case of coronary calcium), together with the lack of efficacy data from interventional studies, have so far made little spread their use.

Keywords: *preclinical atherosclerosis, risk factors, primary prevention, cardiovascular disease, non-invasive markers.*

Indirizzo per la corrispondenza

Manlio Prior
UOC di Angiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
P.le L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona
E-mail: manlio.prior@univr.it

Introduzione

La patologia cardiovascolare (MCV), secondo le più accreditate e recenti statistiche, è responsabile a livello mondiale del 30% della mortalità complessiva (1). Tale mortalità è concentrata per una percentuale di oltre il 45% su individui al di sotto dei 70 anni e ciò costituisce un aspetto particolarmente critico essendo questa una fascia di popolazione ancora fortemente produttiva. Le previsioni indicano poi un significativo incremento nel tempo, con una crescita stimabile attorno al 15% in 5 anni. Il significativo incremento della MCV registrato nell'ultima decade in estese aree geografiche in via di sviluppo risulta di particolare rilievo; il contrasto all'estensione della MCV in tali aree appare di difficile approccio in quanto le politiche di sanità pubblica in ambito di prevenzione sono particolarmente complesse essendovi una maggiore attenzione e un conseguente maggior allocamento di risorse su malattie infettive e prevenzione della mortalità perinatale/pediatria e ciò per molti versi comprensibilmente.

Per l'orientamento quindi delle risorse, sia nei paesi in via di sviluppo ma anche nelle regioni sviluppate risulta di cruciale importanza intercettare gli individui a rischio di sviluppare MCV. È quindi essenziale identificare precocemente coloro che hanno alterazioni vascolari subcliniche che possano essere predittive di eventi cardiovascolari futuri con accuratezza e consentendo in particolare una ridefinizione del rischio individuale rispetto al profilo identificato con i fattori di rischio riconosciuti. Nelle regioni più sviluppate, oltre il 50% dei maschi ed il 60% delle femmine che vanno incontro a morte improvvisa per cardiopatia ischemica, non hanno evidenziato in precedenza altre manifestazioni di MCV e non sono stati inquadrabili

come pazienti ad alto rischio secondo lo score di Framingham (2).

La presenza di aterosclerosi subclinica nel Cardiovascular Health Study (3) era del 36% nelle donne e oltre il 38% nei maschi. Di particolare importanza a riguardo risulta il riscontro autoptico di rottura di placca asintomatica progressiva, in pazienti che hanno avuto morte improvvisa cardiaca (4).

In considerazione dei vari studi effettuati e di una maggior attenzione ai fattori di rischio, nelle recenti linee guida ACC/AHA è stato drasticamente ridotto il gruppo di rischio intermedio spostando una quota rilevante di pazienti nel gruppo a rischio elevato (5). Ciò sicuramente determina una maggior quantità di interventi su un gruppo di pazienti più ampio ma verosimilmente riduce la possibilità di utilizzare test per personalizzare l'intervento. Da un lato quindi si è ridotto lo spazio per l'utilizzo di ulteriori indicatori di rischio, dall'altro non si è spento l'interesse per la messa a punto di metodiche che consentano di identificare il paziente con alterazioni vascolari iniziali (aterosclerosi preclinica) che possano comunque consentire una riclassificazione del paziente e indirizzare a interventi specifici sui fattori di rischio e un follow-up più stretto. Ci occuperemo pertanto di mettere a fuoco le metodiche strumentali, in un primo gruppo che identifichino alterazioni vascolari diffuse in relazione a metodiche strutturali e funzionali, in un secondo gruppo metodiche che mettano in evidenza localizzazioni aterosclerotiche iniziali distrettuali come indicatori di rischio globale.

I marcatori di alterazione vascolare diffusa

Lo studio della velocità dell'onda di polso o "pulse wave velocity" (PWV)

La velocità dell'onda di polso negli ultimi anni ha progressivamente accumulato

evidenze circa l'associazione con fattori di rischio cardiovascolare noti e la capacità di predire in modo indipendente eventi cardiovascolari (6, 7).

La velocità dell'onda di polso è un indice riproducibile di stiffness arteriosa. Esprime la velocità dell'onda fra 2 punti su un segmento di arteria definito, più comunemente nel tratto carotido-femorale. Il calcolo è semplicemente il rapporto fra la distanza dei due punti ed il tempo impiegato a percorrere tale distanza dall'onda (m/s). Vengono comunemente usati trasduttori di pressione posizionati contemporaneamente su due segmenti definiti (carotido-femorale, carotido-radiale). La tecnica utilizzata è quella dell'*applanation tonometry*, con la quale tramite una pressione adeguata sul vaso si appiattisce la curvatura vasale che, riducendo le tensioni sulla circonferenza consente di rilevare correttamente la pressione nel segmento del vaso. La velocità dell'onda lungo la parete arteriosa, in particolare di vasi di capacità-conduttanza come il tratto aorto-iliaco, dipende dalle proprietà viscoelastiche della parete arteriosa e dalla viscosità ematica (8).

I caratteri dinamici della parete sono determinati dalle caratteristiche strutturali e quindi da eventuale rimaneggiamento con perdita ad esempio della componente elastica e prevalenza di collagene tipo III (aumento del rapporto collagene/elastina); la presenza di lesioni ateromasiche determina una ulteriore turbativa delle proprietà elastiche con progressivo incremento della stiffness. Tali modifiche determinano un incremento della velocità dell'onda di polso dovuto al fatto che si trova a viaggiare in un mezzo più "rigido". Limitazioni sono dovute ad alterazioni del ritmo cardiaco, in particolare tachiaritmie o tachicardie elevate, come da condizioni di ipertensione marcata.

La PWV è stata ampiamente utilizzata per valutazioni prognostiche di pazienti affetti da diverse patologie considerate a rischio di eventi cardiovascolari come ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, insufficienza renale e insufficienza respiratoria (9-13). Tale messe di dati ha consentito l'inserimento di questo parametro come indicatore di danno subclinico nelle linee guida europee per il trattamento dell'ipertensione arteriosa (14, 15). La metodica necessita di apparecchiature di costo accessibile e nell'insieme è piuttosto ben standardizzata ed è ripetibile; il training non è particolarmente impegnativo ma l'applicazione della metodica richiede una certa dedizione e d'altra parte risulta "time spending" in un contesto ambulatoriale.

Tuttavia, probabilmente una sua più estensiva applicazione potrebbe essere di utilità nell'individuazione di pazienti a rischio di eventi cardiovascolari, infatti l'utilizzo di PWV, secondo alcuni autori, consentirebbe in associazione con i comuni fattori di rischio vascolare di riclassificare molti pazienti in categorie a rischio più elevato consentendo un più incisivo approccio terapeutico (8).

L'analisi della funzione endoteliale con la "brachial flow-mediated dilation" (FMD)

La misura della vasodilatazione endotelio-mediata (brachial flow-mediated dilation - FMD) ha avuto una grande diffusione nell'ambito di studi per la determinazione di una alterazione particolarmente precoce dell'aterosclerosi, ovvero della disfunzione endoteliale e, in particolare, della riduzione della funzione/produzione di ossido nitrico.

La metodica più utilizzata prevede la determinazione dell'incremento di calibro dell'arteria omerale che si verifica in conseguenza dell'aumento di flusso che ap-

pare al termine di un periodo di ischemia dell'avambraccio (iperemia post ischemica). L'ischemia viene determinata dall'applicazione del manicotto dello sfigmomanometro gonfiato a pressione sovrastolica per 3-5 minuti e la misurazione delle variazioni di calibro dell'arteria omerale viene eseguita con metodica ultrasonografica con apparecchiatura dedicata e analisi computerizzata delle immagini. Esistono anche altre tecniche di studio della vasodilatazione endotelio-mediata a livello delle arterie di medio calibro (16). Numerosi lavori sperimentali hanno consentito di definire i limiti di normalità della risposta.

Potenzialmente di grande interesse, evidenziando alterazioni vasali assai precoci e in un ambito ancora "funzionale", non ha però visto una diffusa applicazione in ambito clinico e non viene più citata nelle ultime linee guida (Tabella 1). Ciò perché secondo alcuni autori non aggiungerebbe molto allo screening affidato ai comuni fattori di rischio, non riuscendo quindi a far riclassificare i pazienti per il rischio cardiovascolare (17, 18). La metodica inoltre richiede apparecchiature dedicate di costo medio-elevato e personale particolarmente formato con un training non semplice;

il dispendio di tempo è notevole e richiede una particolare disponibilità del paziente.

La FMD rimane quindi al momento una metodica di utilizzo in ambito di ricerca.

Le metodiche di ricerca delle localizzazioni aterosclerotiche distrettuali iniziali

La misura dello spessore del complesso intima-media carotideo "intima-media thickness" (IMT)

L'ispessimento del complesso intima-media a livello carotideo (IMT) ha avuto un crescente impiego nel contesto di trial clinici, come marcatore surrogato di aterosclerosi sub clinica. La metodica prevede la misura, mediante metodica ecografica, dello spessore intercorrente fra interfaccia intima-lume e media-avventizia, generalmente 2-3 cm prima del bulbo carotideo; tale misurazione viene più recentemente eseguita mediante software dedicati in grado di riconoscere le strutture vasali interessate e determinare una serie di misurazioni ravvicinate fornendo un valore medio in un segmento di vaso definito (in modo automatico o regolabile dall'operatore).

Tabella 1 - Gradi di raccomandazione e livelli di evidenza all'utilizzo dei nuovi marcatori strumentali nello screening del rischio cardiovascolare della popolazione asintomatica a rischio intermedio secondo le principali linee guida.

	ACCF/AHA 2010	ESC 2012	ACC/AHA 2013	ESC 2016	AHA/ADA 2015
PWV	III - C	-	-	-	-
FMD	III - B	-	-	-	-
IMT	IIa - B	IIa - B)	III - B	III - A	-
Placca carotide	III - C	IIa - B	-	IIb - B	-
ABI	IIa - B	IIa - B	IIb - B	IIb - B	-
Calcium score	IIa - B	IIa - B	IIb - B	IIb - B	IIa - B (diabete 2 età ≥40 aa)

PWV, pulse wave velocity; FMD, flow-mediated dilation; ABI, ankle brachial index; IMT, intima-media thickness; AHA, American Heart Association; ACCF, American College of Cardiology Foundation; ACC, American College of Cardiology; ESC, European Society of Cardiology, ADA, American Diabetes Association.

Diversi studi hanno dimostrato una significativa associazione fra IMT ed eventi cardiovascolari futuri, ad esempio lo studio Kuoppio Ischaemic Heart Disease ha evidenziato un rischio maggiorato dell'11% per ogni 0,1 mm di incremento dell'IMT; altri studi hanno evidenziato risultati simili (Atherosclerosis Risk In Communities study (19), Cardiovascular Health Study (20), Rotterdam Study (21), Carotid Atherosclerosis Progression Study). Il MESA study ha evidenziato un incremento della predittività per eventi cardiovascolari dell'IMT misurato sulla carotide interna, ma non per lo stroke ove invece la presenza di placche, in particolare se superiori al 25%, si è mostrata predittiva. Vi sono tuttavia altri studi dai quali è emerso che aggiungere IMT ad uno score di fattori di rischio noti non incrementa il valore prognostico. Queste contraddizioni si sono espresse in alcune recenti metanalisi e anche nelle linee guida internazionali (*Tabella 1*): infatti, American Heart Association (AHA) e American College of Cardiology (ACC) Foundation nelle linee guida del 2010 (22) avevano posto una raccomandazione IIa per l'impiego di IMT nella definizione del rischio cardiovascolare. Anche le linee guida della European Society of Cardiology (ESC) nel 2012 concordavano su tale indicazione (23). Successivamente entrambe le società si sono espresse in modo negativo sull'utilizzo di IMT per la definizione del rischio nella pratica clinica (24, 25).

I motivi di queste differenze sono probabilmente generate dalle differenze nei disegni degli studi che talvolta considerano diversi segmenti carotidei. Inoltre appare sempre più evidente una associazione fra IMT e invecchiamento che può costituire un'altra difficoltà nell'analisi dei risultati.

Per risolvere questo problema alcuni autori (26) hanno introdotto una definizione

della norma rispetto all'età, al sesso ed alla razza, che consente di avere riferimenti più precisi e, almeno in parte, superare questa limitazione nell'uso di IMT. Questo approccio risulta promettente ed dovrebbe avere ulteriori dati per la sua validazione.

La presenza di placca intesa come incremento focale del 50% dello spessore parietale o un IMT focale superiore a 1,5 mm è stata proposta come strumento predittore di eventi. In effetti secondo alcuni autori l'utilizzo della presenza di placca carotidea come predittore di eventi, in particolare cardiaci e di morte cardiovascolare, parrebbe più significativo (27) di IMT, inoltre la presenza di una placca ecolucente consentirebbe di rafforzare questa predittività. Anche in questo caso, tuttavia, non vi sono studi convincenti per la riclassificazione del rischio; rimane comunque la convinzione che possa in alcuni casi determinare un cambiamento nell'atteggiamento clinico, tanto che tale parametro risulta infine inserito nelle linee guida ESC 2016 (*Tabella 1*), anche se con evidenza IIb (25).

Il calcolo dell'indice pressorio caviglia-braccio "ankle-brachial index" (ABI)

La presenza di lesioni ateromatose lungo l'albero arterioso degli arti inferiori è una delle localizzazioni del processo aterosclerotico. La pluridistrettualità della MCV è nota e costituisce un concetto che nella pratica clinica porta alla ricerca di localizzazioni in altri distretti quando un evento o una lesione si evidenziano in un determinato settore vascolare. In quest'ottica un parametro che facilmente identifica la presenza di lesioni significative lungo l'albero arterioso agli arti inferiori può definire il rischio di avere eventi a carico di altri distretti come quello coronarico o cerebrale.

L'indice caviglia-braccio (ABI) esprime il rapporto fra il valore pressorio alla cavi-

glia ed il valore all'arteria omerale rilevato generalmente mediante metodica doppler. Sono riconosciuti dei valori di norma che, come noto, devono collocarsi fra 0,90 e 1,3. I valori che cadono al di sotto dell'intervallo identificano, in un crescendo di severità, la presenza di compromissione emodinamica generalmente dovuta a steno-ostruzioni dell'albero arterioso dell'arto inferiore; i valori che cadono sopra l'intervallo identificano condizioni di crescente sclerosi vasale con ridotta o assente comprimibilità dei vasi tibiali. ABI deve essere considerato un indice di perfusione regionale all'arto inferiore in quanto rende conto, in particolare per valori ridotti, degli effetti dell'insieme delle eventuali problematiche steno-ostruttive sulla perfusione. L'importanza quindi nel bilancio di perfusione locale nel paziente con aterosclerosi risulta di grande importanza sia in termini prognostici che per indirizzo terapeutico specifico.

ABI è effettuabile facilmente dopo breve training, necessita di apposita attrezzatura che non risulta però costosa, spesso è necessario effettuare determinazioni multiple e l'esame può presentare una certa variabilità, inoltre risulta discretamente time-spending; sono disponibili in commercio anche strumenti che consentono una determinazione automatica accurata. In molti studi è stata evidenziata una correlazione significativa fra alterazioni di ABI ed eventi cardiovascolari anche dopo aggiustamento per i più importanti fattori di rischio cardiovascolare (28). Non è stato invece possibile dimostrare una sua capacità di predire stroke (29). In genere ABI, in aggiunta ai maggiori fattori di rischio, consentirebbe di riclassificare significativamente un gran numero di casi per eventi da patologia cardiovascolare; tuttavia risulta in alcuni studi bassa la capacità di riclassificare per eventi cardia-

ci quando associato allo score di rischio Framingham (30). Questa capacità risulta tuttavia in gran parte inficiata dal fatto che l'alterazione di ABI dipende dalla presenza di aterosclerosi in atto, quindi da una condizione di patologia aterosclerotica nel distretto degli arti inferiori già presente che, per qualche motivo, non esprime una sintomatologia. Ci collochiamo quindi, constatando una alterazione di ABI, in una condizione che può precedere la fase clinicamente evidente, ma che può già essere "avanzata" avendo alterato la perfusione dell'arto.

Lo score del calcio coronarico o "calcium score" (CAC score)

Il processo di sviluppo delle lesioni aterosclerotiche prevede diverse fasi che sono caratterizzate anche da un progressivo deposito di calcio all'interno della placca. La calcificazione aterosclerotica, inizialmente ritenuta un fenomeno passivo di precipitazione di sali di calcio, viene attualmente considerata il risultato di un processo attivo che vede coinvolte una serie di proteine e mediatori legati ai meccanismi infiammatori che stanno alla base della formazione della placca. Da oltre 25 anni è stato dimostrato che è possibile misurare in modo diretto e non invasivo le calcificazioni presenti sull'albero coronarico utilizzando la tomografia computerizzata (TC) senza mezzo di contrasto (31). Negli anni successivi diversi studi hanno dimostrato, anche con analisi istologiche, che le calcificazioni così rilevate erano associate alla presenza di malattia aterosclerotica subclinica. Infatti anche se non tutte le placche presentano evidenti calcificazioni al loro interno, l'area di calcificazione rilevata alla TC correla con le dimensioni della placca all'esame istologico (32). Poiché sono state raccolte numerose evidenze che la misura delle calcificazioni correla in modo

significativo con la presenza di malattia coronarica confermata mediante indagini quali la coronarografia e l'ultrasonografia intravascolare (33), tale metodica è stata proposta per lo screening della malattia coronarica in adulti asintomatici ad alto rischio.

La misurazione del calcio coronarico viene eseguita mediante una scansione tomografica computerizzata a fascio di elettroni (EBCT) del torace della durata di 3-5 secondi oppure con le moderne apparecchiature TC multistrato (MSCT) che ottengono sezioni dello spessore di 3 mm di tutto l'organo cardiaco permettendo l'analisi dell'intero sistema coronarico epicardico. Per il calcolo vengono considerate le lesioni di almeno un millimetro quadrato di dimensione che abbiano una densità superiore alle 130 unità Hounsfield. Secondo la metodica originariamente descritta da Agatston (31) lo score del calcio coronarico (calcium score) si ottiene moltiplicando l'area di ogni lesione per la sua massima densità espressa con un punteggio da 1 a 4 basato sulle unità Hounsfield e sommando i punteggi di tutte le lesioni. Sono stati proposti diversi valori di cut-off per il calcium score; le categorie di severità più utilizzate sono le seguenti (34): 0 (nessuna), 1-100 (lieve), 101-400 (moderata), >400 (severa).

Oltre al calcolo del calcium score sono state proposte altre metodiche quali lo score del volume delle calcificazioni (35) che è un dato più riproducibile, anche se meno frequentemente usato o, più recentemente, lo score di densità che presenta una correlazione inversa e che, esaminato su un sottogruppo di partecipanti allo studio MESA, sembrerebbe aumentare significativamente il valore predittivo dell'analisi del calcio coronarico (28).

Numerosi studi, sia prospettici che retrospettivi, hanno dimostrato che lo score del calcio coronarico correla in maniera

significativa con gli eventi aterosclerotici in particolare con la presenza o meno di cardiopatia ischemica. Già nel 2004 una metanalisi di 4 studi su soggetti asintomatici (36) aveva evidenziato la stretta correlazione tra calcium score e rischio di eventi cardiovascolari. Il rischio relativo infatti, passava da 2,1 a 4,2 e a 7,2 rispettivamente per le categorie di punteggio da 1 a 100, da 101 a 400 e >400, rispetto alla categoria con il punteggio 0. Tali dati sono stati successivamente confermati da un grande studio di coorte eseguito in Germania (37) che, seguendo 4.129 soggetti asintomatici per oltre 5 anni, ha consentito di definire un rischio relativo di eventi coronarici fatali e non fatali, aggiustato per i fattori di rischio tradizionali, di 1,40 per la categoria di calcium score da 1 a 99, di 2,80 per quella da 100 a 399 e di 6,80 per quella da 400 in su.

Un altro studio di coorte molto importante su 6.814 soggetti con un follow-up medio di 3,8 anni, lo studio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) (38), ha dimostrato che gli individui con uno score del calcio compreso tra 101 e 300 avevano un hazard ratio di 7,73 rispetto a quelli con uno score 0. Nei soggetti con score superiore a 300 l'hazard ratio arrivava addirittura a 9,67. Analizzando i dati provenienti da cinque grandi studi prospettici randomizzati, sull'incidenza di eventi quali morte coronarica o infarto miocardico, è stato recentemente evidenziato come uno score del calcio coronarico maggiore di 400 possa essere considerato un equivalente coronarico, dal momento che si associa ad una frequenza di eventi superiore al 20% in 10 anni in soggetti asintomatici (39). In tutti questi studi la correlazione tra calcium score ed eventi cardiovascolari è risultata indipendente dal rischio calcolato con lo score di Framingham basato sui tradizionali fattori di rischio cardiova-

scolare, con un effetto nettamente superiore a quello di altri indicatori di rischio quali la familiarità positiva per malattia cardiovascolare, la hs-CRP, l'ABI, l'IMT o la FMD. Se infatti si considera come parametro di validità predittiva l'area (AUC) sotto la curva ROC (receiver-operating characteristic) è stato evidenziato come il valore attorno allo 0,7 ottenuto dallo score di Framingham venga minimamente o per nulla modificato dall'aggiunta al modello dei suddetti fattori di rischio, mentre viene aumentato significativamente a valori attorno allo 0,8 aggiungendo lo score del calcio coronarico.

Il miglioramento della predittività ottenuto con l'aggiunta del calcium score alla stima del rischio effettuata con i fattori di rischio tradizionali di Framingham risulta evidente anche se si valuta l'indice di riclassificazione globale (net reclassification index - NRI) che misura la percentuale di pazienti il cui *outcome* sarebbe correttamente riclassificato inserendo il nuovo marcatore nel modello precedente. Nei tre più grandi studi prospettici (Tabella 2) sono stati osservati risultati molto simili ed estremamente interessanti. Nello studio MESA, il 54% e il 34% dei soggetti a rischio intermedio e alto, rispettivamente, sono stati riclassificati dall'aggiunta del calcium score con un NRI del 25%. Nello studio tedesco Heinz Nixdorf Recall (37)

il valore del NRI è stato del 22%, con il 66% e il 34% dei soggetti a rischio intermedio e alto, rispettivamente, correttamente riclassificati. Infine, nello studio di Rotterdam (40), il 52% e il 34% delle categorie di Framingham ad intermedio e alto rischio, rispettivamente, sono state riclassificate dall'aggiunta del calcium score; il NRI è risultato del 19%. Questi dati indicherebbero quindi un ruolo significativo del calcium score nel consentire di riclassificare correttamente più della metà dei soggetti collocati nella categoria a rischio intermedio secondo Framingham, favorendo la scelta della strategia terapeutica più adatta.

Particolarmente interessanti sono i dati relativi al valore di uno score uguale a 0. Infatti nonostante il 4% dei soggetti asintomatici presenti placche esclusivamente non calcifiche, il riscontro di uno score pari a 0 si associa ad una incidenza di eventi estremamente bassa. Una metanalisi relativa a 64.873 soggetti seguiti per 4,2 anni (41) ha evidenziato un tasso di eventi coronarici pari a 0,13% annuo nel gruppo di 25.903 soggetti con CAC score uguale a 0, contro 1% all'anno nel gruppo di 42.283 con score >0.

L'assenza di calcio coronarico si associa quindi ad un rischio di eventi a 10 anni che nei vari studi varia da 1,1 a 1,7% e che si è dimostrato indipendente dalla presenza e numero di altri fattori di rischio. In

Tabella 2 - Percentuali di riclassificazione delle varie categorie di rischio secondo Framingham ottenute aggiungendo il calcium score nei 3 principali studi prospettici di popolazione.

	MESA (n. 5.878, età 62,2 aa, FU. 5,8 aa)		Heinz Nixdorf (n. 4.487, età 45-75 aa, FU. 5,0 aa)	Rotterdam (n. 2.028, età 69,6 aa, FU. 9,2 aa)
FRS 0-6%	11,6%	FRS <10%	15,0%	12%
FRS 6-20%	54,4%	FRS 10-20%	65,6%	52%
FRS >20%	35,8%	FRS >20%	34,2%	34%
NRI	25%	NRI	22,4%	19%

FRS, Framingham Risk Score; NRI, net reclassification index; MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis); F.U., follow-up.

una coorte di 44.052 soggetti asintomatici, seguiti per oltre 5 anni, il tasso di sopravvivenza per quelli con CAC score pari a 0 andava dal 99,7% in assenza di altri fattori di rischio, al 99,0% in presenza di 3 o più fattori di rischio tradizionali (42). Questo aspetto potrebbe essere particolarmente rilevante nei soggetti diabetici in cui è stato dimostrato che il riscontro di un calcium score pari a 0 si associa ad una bassa incidenza di eventi coronarici, sostanzialmente sovrapponibile a quella osservata nei non diabetici con score uguale a 0, suggerendo quindi un possibile approccio terapeutico meno intensivo (39).

Il maggior ostacolo alla diffusione dello score del calcio coronarico come test di screening è verosimilmente rappresentato dalla mancanza di studi prospettici randomizzati che dimostrino il beneficio clinico di tale approccio. Tale aspetto non sarà di facile risoluzione dal momento che il basso numero di eventi nella popolazione asintomatica richiederà trial molto ampi e di lunga durata, con costi che potrebbero essere proibitivi. Anche lo stesso costo della metodica, sebbene molto ridotto negli anni, rimane a livelli poco compatibili con un test di screening. Non va infine dimenticato che l'esame espone a radiazioni ionizzanti, i cui effetti sulla salute non sono del tutto definiti. Infatti, anche se l'evoluzione delle apparecchiature consente di non superare 1,0 mSv di esposizione, alcuni studi ipotizzano un seppur piccolo aumento del rischio di sviluppare neoplasie nell'arco della vita, qualora le scansioni venissero ripetute in un programma di screening.

Possibili ricadute cliniche e prospettive

Nonostante parecchi studi abbiano evidenziato un possibile ruolo dei marcatori di aterosclerosi subclinica nel migliorare

la predittività del modello basato sui tradizionali fattori di rischio di Framingham, il valore aggiunto appare relativamente modesto. Un grande studio di confronto su 1330 soggetti a rischio intermedio, non diabetici, della coorte MESA, ha dimostrato, dopo 7,6 anni di follow-up una correlazione indipendente con gli eventi cardiovascolari per ABI e calcium score, ma non per IMT e FMD (43). Il miglioramento della predittività considerato come aumento dell'area sotto la curva aveva una rilevanza statistica solo per il calcium score.

La ricaduta dell'applicazione di questi nuovi indicatori di rischio appare quindi attualmente piuttosto limitata e ciò è stato recepito dalle principali linee guida internazionali. Sia AHA che ESC concordano infatti nell'attribuire una indicazione di grado IIB a ABI e CAC, mentre sconsigliano l'esecuzione di IMT (*Tabella 1*). In tali valutazioni ha sicuramente giocato un ruolo importante la mancanza di studi di intervento che dimostrino un vantaggio clinico dall'applicazione di tali metodiche allo screening. Studi che probabilmente saranno difficili da realizzare per la grande numerosità richiesta dalla ridotta incidenza di eventi nella popolazione asintomatica.

L'impiego di ABI e CAC appare pertanto consigliabile solo nelle situazioni in cui l'attribuzione di un rischio intermedio con i fattori di Framingham impedisca di giungere ad una decisione terapeutica. Un caso particolare può essere quello del paziente diabetico a rischio intermedio in cui, infatti, le linee guida AHA ADA definiscono ragionevole l'esecuzione di ABI con una indicazione di classe IIa e livello di evidenza B (44). Le medesime linee guida ritengono ragionevole lo screening del rischio cardiovascolare con CAC in tutti i diabetici di tipo 2 ultraquarantenni (classe IIa, livello di evidenza B).

In futuro l'impiego di nuovi parametri di maggior potenza predittiva nell'analisi del calcio coronarico e lo sviluppo di metodiche di indagine che esponano il paziente a minori dosaggi di radiazione potrebbe favorirne la diffusione nello screening.

Anche nello studio ultrasonografico della carotide il miglioramento continuo delle apparecchiature e la possibilità di analizzare la composizione della placca, unite ad una miglior standardizzazione e ripetibilità dell'indagine, potrebbero determinare una rivalutazione di tale approccio.

Questionario di auto-apprendimento

- 1) **La PWV carotido-femorale è indicatore di:**
 - a) stiffness arteriosa su vasi di resistenza
 - b) compliance del microcircolo
 - c) stiffness arteriosa dei vasi di grosso-medio calibro
 - d) compliance vascolare
- 2) **La vasodilatazione endotelio mediata all'arteria omerale indica:**
 - a) funzionalità della muscolatura liscia vasale
 - b) capacità dell'endotelio di determinare vasodilatazione per incremento del flusso endoluminale
 - c) capacità di determinare iperemia postischemica
 - d) preservata funzione endoteliale
- 3) **IMT carotideo è condizionato principalmente da:**
 - a) fattori di rischio
 - b) età e fattori di rischio
 - c) attività fisica
 - d) dieta e attività fisica
- 4) **ABI è un indice di:**
 - a) capacità iperemica
 - b) flusso distrettuale
 - c) perfusione globale all'arto
 - d) distrettualizzazione della perfusione
- 5) **Nello studio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) l'aggiunta dello score del calcio coronarico alla stratificazione in base ai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali in che percentuale ha consentito la ri-classificazione della popolazione a rischio intermedio?**
 - a) meno del 5%
 - b) circa il 20%
 - c) circa il 30%
 - d) oltre il 50%
- 6) **Qual è il significato clinico di uno score del calcio coronarico pari a 0?**
 - a) nessuno, il dato non risulta valutabile
 - b) è un fattore prognostico favorevole perché esclude completamente la presenza di placche aterosclerotiche a livello delle coronarie
 - c) è un fattore prognostico favorevole perché si associa ad una bassa incidenza di eventi cardiovascolari
 - d) è un fattore prognostico favorevole ma di scarsa utilità perché di raro riscontro

(Risposte: 1c; 2b; 3b; 4c; 5d; 6c)

Elenco degli argomenti trattati

- Il problema dell'identificazione del paziente ad alto rischio di eventi cardiovascolari.
- Il possibile ruolo della diagnostica vascolare strumentale non invasiva nella ricerca dell'aterosclerosi preclinica.
- I marcatori di alterazione vascolare diffusa
 - Lo studio della velocità dell'onda di polso o "pulse wave velocity" (PWV)
 - L'analisi della funzione endoteliale con la "brachial flow-mediated dilation" (FMD)

Glossario

ABI = ankle brachial index, cioè indice pressorio caviglia braccio, è il rapporto tra la pressione misurata all'arto inferiore e quella misurata sull'arto superiore. Il bracciale dello sfigmomanometro è posto sul braccio (come per la rilevazione della pressione omerale) e sul tratto distale di gamba (III inferiore). Si rileva la ricomparsa del segnale di flusso con sonda doppler a onda continua sull'arteria omerale o radiale al braccio e sulle arterie tibiali alla caviglia.

AUC = area under the curve, o area sotto la curva, è un parametro statistico ricavato dalla curva ROC (vedi sotto) indicativo della qualità predittiva di un sistema classificatore, dove con 0,5 si esprime la completa mancanza di relazione e con 1 la perfetta corrispondenza, cioè un sistema ideale con 100% di sensibilità e 100% di specificità. Pertanto più il valore AUC di un test è vicino a 1, tanto migliore è la performance del test.

Curva ROC = Receiver Operator Characteristic Curve (ROC Curve) è un metodo grafico per la valutazione della qualità di un sistema classificatore binario che ne rappresenta specificità e sensibilità.

Calcium score = o score del calcio coronarico viene calcolato, secondo la metodica originariamente descritta da Agatston, moltiplicando l'area di ogni lesione identificata ad una scansione tomografica computerizzata per la sua massima densità espressa con un punteggio da 1 a 4 basato sulle unità Hounsfield e sommando i punteggi di tutte le lesioni. Solitamente suddiviso in categorie di severità: 0 (nessuna), 1-100 (lieve), 101-400 (moderata), >400 (severa).

FMD = vasodilatazione endotelio mediata, la % calcolata di incremento del lume dell'arteria (in genere l'omale) valutata con metodica ecografica, dopo stimolo iperemico ottenuto con ischemia dell'avambraccio o farmacologico.

IMT = ispessimento del complesso intima-media, spessore che include i foglietti medi e intima mediante scansione ecografica ad alta risoluzione di un segmento carotideo.

MESA = il Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) è un grande studio di ricerca medica sulle caratteristiche della malattia cardiovascolare subclinica (malattia rilevata in modo non invasivo prima della comparsa di segni e sintomi clinici) e sui fattori di rischio che predicano la progressione di malattia cardiovascolare clinicamente evidente o la progressione della malattia subclinica. Iniziato nel 2000 negli Stati Uniti, sponsorizzato dal *National Heart Lung and Blood Institute* e dai National Institutes of Health, coinvolge un campione multietnico di più di 6.000 uomini e donne di età compresa tra 45-84 asintomatici. Circa il 38% dei partecipanti reclutati sono bianchi, il 28% afro-americani, il 22% ispanici e il 12% asiatici, prevalentemente di origine cinese.

NRI = il net reclassification index o indice di riclassificazione globale rappresenta la percentuale di pazienti il cui outcome sarebbe correttamente riclassificato inserendo il nuovo marcatore nel modello classificativo precedente.

PWV = pulse wave velocity, ovvero velocità dell'onda di polso, calcolata come rapporto fra la distanza fra 2 trasduttori (tonometri) posizionati in due punti dell'albero arterioso e la differenza temporale di comparsa dell'onda di polso sui 2 trasduttori.

Unità Hounsfield = unità di misura usata per descrivere quantitativamente la radiodensità nelle indagini eseguite mediante tomografia computerizzata, calibrata nei confronti dell'acqua che ha un valore di 0.

- Le metodiche di ricerca delle localizzazioni aterosclerotiche distrettuali iniziali
 - La misura dello spessore del complesso intima media carotideo “intima media thickness” (IMT)
 - Il calcolo dell’indice pressorio caviglia braccio “ankle brachial index” (ABI)
 - Lo score del calcio coronarico o “calcium score”
- Possibili applicazioni cliniche e prospettive future

RIASSUNTO

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morte nei paesi sviluppati e sono in gran parte legate all’aterosclerosi. La prevenzione primaria è l’approccio più efficace ma richiede l’identificazione dei soggetti asintomatici a maggior rischio su cui intraprendere i trattamenti preventivi. Attualmente lo screening sulla popolazione avviene utilizzando i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare individuati principalmente con gli studi di Framingham. Con tale metodica, tuttavia, una parte considerevole della popolazione viene definita a rischio intermedio, cioè in una condizione in cui non vi è una indicazione certa al trattamento intensivo dei fattori di rischio. Per meglio caratterizzare questa fascia di incertezza, sono stati proposti nuovi indicatori di rischio, sia biomorali che strumentali, da utilizzare negli screening. Le metodiche strumentali non invasive più studiate sono lo studio della velocità dell’onda di polso, l’analisi della funzione endoteliale, la misura dello spessore del complesso intima media carotideo, il calcolo dell’indice pressorio caviglia braccio e lo score del calcio coronarico. Alcune di esse, in particolare lo score del calcio coronarico, hanno evidenziato robuste correlazioni con lo sviluppo di eventi cardiovascolari e parrebbero in grado di migliorare significativamente la predittività degli score del rischio quando aggiunte ai fattori di rischio tradizionali, consentendo la corretta riclassificazione dei soggetti a rischio intermedio in oltre il 50% dei casi. Nonostante ciò, limiti di standardizzazione metodologica e di ripetibilità e preoccupazioni sulla completa innocuità (nel caso del calcio coronarico), oltre soprattutto alla mancanza di dati di efficacia da studi di intervento, hanno sinora reso poco diffuso il loro impiego.

Parole chiave: *aterosclerosi preclinica, fattori di rischio, prevenzione primaria, malattie cardiovascolari, marcatori non invasivi.*

Bibliografia

1. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. ISBN 978 92 4 154717 8, 2007.
2. Madonna R, Selvaggio S, Selvaggio G, Coronelli M, et al. “State-of-Art” paper of the Italian Working Group on Atherosclerosis: Preclinical assessment of early coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2016; 214: 442-7.
3. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2007; 115: 2390-7.
4. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation.* 2001; 103: 934-40.
5. Blaha M.J., Blumenthal R.S. New risk-assessment guidelines - more or less personalized? *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11: 136-137.
6. Measume S, Benetos A, Hemi OF, Rudnichi A, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 2001; 21: 2046-50.
7. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 636-46.
8. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse wave and elasticity of arteries. *Lancet.* 1922; 1: 891-2.
9. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, et al. Stiffness of Capacitive and Conduit Arteries: Prognostic Significance for End-Stage Renal Disease Patients. *Hypertension.* 2005; 45: 592-6.
10. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, et

- al. Aortic Stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patient. *Hypertension*. 2001; 37: 1236-41.
11. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003; 34: 1203-6.
 12. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrate index of vascular function? *Circulation*. 2002; 106: 2085-90.
 13. Amaral, AF, Patel J, Gnatiuc L, Jones M, et al. Association of pulse wave velocity with total lung capacity: A cross-sectional analysis of the BOLD London study. *Respir Med*. 2015; 109: 1569-70.
 14. DeLoach S, Townsend R. Vascular Stiffness: Its Measurement and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 184-92.
 15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, et al. Task Force Members. "2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)". *J Hypertens*. 2013; 131: 128-357.
 16. Yukihiro H. Assessment of Endothelial Function. History, Methodological Aspects, and Clinical Perspectives. *Int Heart J*. 2015; 56: 125-34.
 17. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, et al. Brachial Flow-Mediated Dilation Predicts Incident Cardiovascular Events in Older Adults The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007; 115: 2390-7.
 18. Yeboah J, Folsom AR, Burke JL, Johnson C, et al. Predictive Value of Brachial Flow-Mediated Dilation for Incident Cardiovascular Events in a Population-Based Study The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2009; 120: 502-9.
 19. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146: 483-94.
 20. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992; 23: 1752-60.
 21. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997; 96:1432-7.
 22. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: e50-e103.
 23. Perk J, DeBacker G, Gohlke H, et al. European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2012) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33: 1635-701.
 24. Goff DC Jr, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2935-59.
 25. Piepoli MF, Hoes AV, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315-81.
 26. Polak JF, Szklo M, O'Leary DH. Carotid intima-media thickness score, positive coronary artery calcium score, and incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 6: e004612, 2017 doi: 10.1161/JAHA.116.004612.
 27. Wyman RA, Mays ME, McBride PE, Stein JH. Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vasc Med*. 2006; 11: 123-30.
 28. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1506-12.
 29. Blaha MJ, Yeboah J., Al Rifaiz M, et al. Providing Evidence for Subclinical CVD in Risk Assessment. *Global Heart*. 2016; 11: 275-85.
 30. Velescu A, Clara A, Peñafiel J, et al. REGICOR Study Group. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR study. *Atherosclerosis*. 2015; 241: 357-63.

31. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15: 827-32.
32. Rumberg J, Simon D, Fitzpatrick L, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation.* 1995; 92: 2157-62.
33. Baumgart D, Schmermund A, Goerge G et al. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 57-64.
34. Rumberg J, Brundage B, Rade D, Kondo G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74: 243-52.
35. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology.* 1998; 208: 807-14.
36. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA.* 2004; 291: 210-5.
37. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis. The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1397-406.
38. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1336-45.
39. Hecht HS. Coronary Artery Calcium Scanning: Past, Present, and Future. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015; 8: 579-96.
40. Elias-Smale SE, Proenc RV, Koller MT, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1407-14.
41. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging.* 2009; 2: 692-700.
42. Nasir K, Rubin J, Blaha MJ, Shaw LJ et al. Interplay of coronary artery calcification and traditional risk factors for the prediction of all-cause mortality in asymptomatic individuals. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5: 467-73.
43. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA.* 2012; 308: 788-95.
44. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation.* 2015; 132: 691-718.