



# Nuovi tools per la prevenzione cardiovascolare:

## il ruolo della Medicina laboratorio

Dr. Stefano Pastori

Responsabile Struttura Semplice Biochimica Clinica

Dipartimento Medicina di Laboratorio ASST Grande  
Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano



## La stratificazione del rischio come strumento

### Linee guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica

Queste linee guida sono l'espressione del consenso basato sull'evidenza della Sesta Task Force congiunta europea, che ha visto il coinvolgimento di 10 società professionali.

La struttura di queste linee guida verte su quattro quesiti fondamentali: 1) **Cos'è la prevenzione delle MCV?** 2) **Chi può trarne beneficio?** 3) **Come intervenire?** 4) **Dove intervenire?**

Rispetto alle precedenti linee guida è stata posta maggiore enfasi ad un approccio di popolazione, agli interventi da attuare nel contesto di determinate patologie, a condizioni specifiche delle donne, ai soggetti di giovane età e alle minoranze etniche.



# Come stimare il rischio cardiovascolare globale?

•Nei soggetti apparentemente sani, il rischio CV è determinato in linea generale dall'interazione di fattori di rischio multipli. Questo costituisce il presupposto dell'approccio alla prevenzione mediante la valutazione del rischio CV globale.

•Per la valutazione del rischio è raccomandato il sistema SCORE, che consente di stimare il rischio a 10 anni di un primo evento CV fatale ed è di ausilio nel prendere ragionevoli decisioni gestionali, oltre a poter contribuire ad evitare possibili fenomeni di sotto- o sovra-trattamento.

Utile alternativa alla carta SCORE in Italia sono disponibili le carte e il sistema a punteggio CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità ([http://www.cuore.iss.it/cuore\\_exe/cuore\\_exe.asp](http://www.cuore.iss.it/cuore_exe/cuore_exe.asp)). La corrispondenza tra SCORE e CUORE è riportata nella Tabella in calce].

Corrispondenza tra rischio SCORE di evento cardiovascolare fatale a 10 anni e rischio CUORE di evento cardiovascolare, fatale o non fatale, a 10 anni.

Rischio	SCORE	CUORE
Altissimo	≥10%	≥30%
Alto	≥5% <10%	≥20% <30%
Moderato	≥1% <5%	≥5% <20%
Basso	<1%	<5%

Il sistema SCORE consente di stimare il rischio a 10 anni di un primo evento aterosclerotico fatale e comprende tutti i codici ICD (Classificazione Internazionale delle Malattie) potenzialmente riconducibili ad aterosclerosi.

**Linee guida europee 2016 sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica**



# Fattori che possono influenzare la stima del rischio cardiovascolare globale

Oltre ai classici fattori di rischio CV maggiori inclusi nelle carte del rischio, esistono altri fattori di rischio che possono influire sulla determinazione del rischio CV globale. La Task Force raccomanda di valutare fattori di rischio aggiuntivi **nel caso questi consentano di migliorare la stratificazione del rischio** (es. mediante il calcolo dell'indice netto di riclassificazione [NRI]) **e siano misurabili nella pratica clinica quotidiana.**

<b>Lipidi<sup>b</sup></b> C-LDL è il target primario <sup>c</sup>	<p><b>Rischio molto elevato:</b> &lt;1.8 mmol/l (70 mg/dl) o una riduzione <math>\geq 50\%</math> se i livelli basali sono compresi tra 1.8 e 3.5 mmol/l (70 e 135 mg/dl)<sup>d</sup>.</p> <p><b>Rischio elevato:</b> &lt;2.6 mmol/l (&lt;100 mg/dl) o una riduzione <math>\geq 50\%</math> se i livelli basali sono compresi tra 2.6 e 5.2 mmol/l (100 e 200 mg/dl).</p> <p><b>Rischio moderato-basso:</b> &lt;3.0 mmol/l (&lt;115 mg/dl).</p>
<b>C-HDL</b>	Nessun target ma livelli >1.0 mmol/l (>40 mg/dl) negli uomini e >1.2 mmol/l (>45 mg/dl) nelle donne sono indicativi di basso rischio.
<b>Trigliceridi</b>	Nessun target ma livelli <1.7 mmol/l (<150 mg/dl) sono indicativi di basso rischio, mentre livelli più elevati devono indurre a ricercare altri fattori di rischio.
<b>Diabete</b>	HbA1c <7% (<53 mmol/mol).



## Biomarcatori circolanti e urinari

In linea generale, i biomarcatori possono essere classificati in **biomarcatori di infiammazione** (come la proteina C-reattiva ad alta sensibilità [hsPCR] e il fibrinogeno), **biomarcatori di trombosi** (come l'omocisteina e la fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine), **marcatori coinvolti nel metabolismo glucidico e lipidico** (come le apolipoproteine) e **marcatori organo-specifici** (come quelli renali e cardiaci).

### Raccomandazione per la valutazione dei biomarcatori circolanti e urinari

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
La valutazione routinaria dei biomarcatori circolanti o urinari non è raccomandata per migliorare la stratificazione del rischio CV.	III	B	114,115

CV, cardiovascolare.

<sup>a</sup>classe di raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche a supporto della raccomandazione.

I biomarcatori organo-specifici possono essere utili per orientare la terapia in particolari circostanze (es. la presenza di albuminuria nei pazienti ipertesi o diabetici può essere predittiva di disfunzione renale con conseguente necessità di trattamenti nefroprotettivi)





# Ruolo dei Biomarcatori nella prevenzione delle malattie cardiovascolari

I biomarcatori sono strumenti analitici che definiscono parametri biologici. La loro caratteristica è quella di poter essere **misurabili in modo oggettivo** e di poter essere **considerabili come indicatori di processi biologici** (sia fisiologici che patologici) così come indicatori della risposta a trattamenti terapeutici

## Potenziali impieghi nell'ambito delle malattie cardiovascolari

- dare **informazioni predittive** sulla progressione di malattia in pazienti affetti
- contribuire a **prevenire lo sviluppo di MCV** in soggetti apparentemente sani della popolazione generale

**Tabella 16.** Proprietà dei biomarcatori.

- Accuratezza
- Riproducibilità
- Basso costo della metodica di misurazione
- Capacità di dare informazioni non ancora disponibili con la valutazione clinica
- Capacità di contribuire alle decisioni cliniche sulla gestione della malattia



# Ruolo dei Biomarcatori nella prevenzione delle malattie cardiovascolari

un aspetto rilevante della ricerca medica dell'ultimo decennio è stato quello di caratterizzare il ruolo dei biomarcatori nella prevenzione primaria al fine di **identificare i soggetti con rischio cardiovascolare aumentato da sottoporre a modifiche dello stile di vita e correzione dei fattori di rischio.**

La dimostrazione che i livelli elevati dei peptidi natriuretici predicono un aumentato rischio di sviluppare MCV è stata ottenuta in numerose popolazioni. Uno studio recente condotto su 40 popolazioni provenienti da tutto il mondo (Natriuretic Peptides Studies Collaboration) ha dimostrato la capacità dei livelli circolanti di NT-proBNP nel predire lo sviluppo di cardiopatia ischemica, ictus e scompenso cardiaco in soggetti esenti da MCV al momento dell'arruolamento

*Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, et al; Natriuretic Peptides Studies Collaboration. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: individual-participant-data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:840-9.*



# Ruolo dei Biomarcatori nella prevenzione delle malattie cardiovascolari

**Tabella 17.** Valore predittivo dei principali biomarcatori.

Biomarcatore	Condizione clinica	Valore predittivo	Disponibilità	Costo
NT-proBNP	SC/dispnea, rischio CV	+++	+++	++
MR-proANP	SC/dispnea, rischio CV	+++	++	+++
Tn	SCA	+++	+++	+++
hsCRP	SCA/rischio CV	+	+++	++
GFR	Rischio CV	++	+++	+++

CV, cardiovascolare; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; hsCRP, proteina C-reattiva ad alta sensibilità; MR-proANP, frammento medio-regionale del pro-peptide natriuretico atriale; NT-proBNP, frammento amino-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta; Tn, troponina.

+, valore basso; ++, valore medio; +++, valore elevato.

Nell'ambito di un programma di prevenzione primaria delle MCV sono proponibili altri due marcatori che non richiedono costi eccessivi per la loro misurazione: la **lipoproteina(a)** che predice MCV ed eventi coronarici maggiori in una larga coorte di popolazione generale europea, e la **troponina I**, che è correlata alla morte dei cardiomiociti ed esprime anche stadi iniziali di rimodellamento ventricolare.

**L'aggiunta della troponina I a fattori di rischio convenzionali ha migliorato la predizione della mortalità per cause cardiovascolari**

Anche la determinazione dei livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità è stata proposta in modo crescente come biomarcatore che può fornire valore predittivo aggiunto rispetto ai livelli di colesterolo LDL





# Evidenze a sostegno dell'uso della troponina per la stratificazione del rischio

## HUNT (2018)<sup>1</sup>: 9.005 partecipanti



**TITOLO:** *Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin-I and C-reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trondelag Health [HUNT] Study)*

### RILEVANZA:

- 1) Le categorie di rischio maschio/femmina utilizzate in questo lavoro sono quelle riportate nel foglietto illustrativo Abbott ARCHITECT STAT high-sensitive Troponin I
- 2) I dati della pubblicazione suggeriscono che, rispetto a Framingham, l'hs-TnI determina una significativa riclassificazione dei soggetti nella loro categoria di rischio corretta
- 3) Concentrazioni più elevate di hs-TnI in soggetti apparentemente sani sono fortemente associate a un maggiore rischio di malattie cardiovascolari e l'hs-TnI può quindi essere più adatta per lo screening delle malattie cardiovascolari in una popolazione generale asintomatica rispetto all'hs-CRP

## WOSCOPS (2016)<sup>2</sup>: 3.318 partecipanti



**TITOLO:** *High-Sensitivity Cardiac Troponin, Statin Therapy, and Risk of Coronary Heart Disease*

### RILEVANZA:

- 1) I dosaggi di troponina cardiaca a elevata sensibilità possono essere utilizzati per prevedere il futuro rischio di cardiopatia coronarica e per valutare la risposta alla terapia con statine
- 2) Le concentrazioni di troponina vengono ridotte dalla terapia con statine
- 3) La riduzione delle concentrazioni di troponina è associata a migliori esiti indipendentemente dall'abbassamento del colesterolo LDL



## BiomarCaRE (2016)<sup>1</sup>: 74.738 partecipanti

**TITOLO:** *Troponin-I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium*

**RILEVANZA:**

In base a questa pubblicazione, CHE HA COINVOLTO QUASI 75.000 PERSONE, il dosaggio High-Sensitive Troponin-I rileva facilmente e in modo affidabile livelli molto bassi di troponina I e introduce quindi la possibilità di stratificare il rischio mediante l'uso di un biomarcatore cardiaco specifico

## JUPITER (2015)<sup>2</sup>: 12.956 partecipanti

**TITOLO:** *High-Sensitivity Cardiac Troponin-I and B-Type Natriuretic Peptide as Predictors of Vascular Events in Primary Prevention. Impact of Statin Therapy*

**RILEVANZA:**

- 1) La rosuvastatina era ugualmente efficace nel ridurre il rischio di eventi vascolari maggiori in tutte le categorie di hsTnI
- 2) Nella categoria con hsTnI baseline più elevato, la terapia con rosuvastatina è stata associata alla riduzione più sostanziale del rischio assoluto di eventi cardiovascolari

## HUNT (2015)<sup>3</sup>: 9.712 partecipanti

**TITOLO:** *Impact of Sex on the Prognostic Value of High-Sensitivity Cardiac Troponin-I in the General Population: The HUNT Study*

**RILEVANZA:**

- 1) Per le concentrazioni nella parte superiore dell'intervallo di riferimento è stato osservato che per un dato valore di hs-cTnI, il rischio di morte cardiovascolare era più alto nelle donne rispetto agli uomini
- 2) È stato osservato un rischio maggiore per le donne nell'intervallo di concentrazione più alto quando i partecipanti sono stati suddivisi in 4 categorie in base ai cut-off, il che giustifica l'uso di cut-off distinti per uomini e donne



## Take home messages:

I numerosi studi condotti finora nelle popolazioni generali dimostrano che i biomarcatori possono fornire un valore aggiunto alle capacità predittive dei fattori di rischio cardiovascolare convenzionali. Sebbene si sia ancora lontani dall'introdurre uno specifico biomarcatore nelle linee guida della prevenzione cardiovascolare, sono stati ottenuti risultati incoraggianti con i peptidi natriuretici, ed in particolare con l'NT-proBNP, e con la Troponina I

- **I livelli circolanti dei biomarcatori sono altamente predittivi della possibilità di sviluppare malattie cardio-cerebrovascolari.**
- **La determinazione dei valori di peptidi natriuretici (es. BNP, NT-proBNP) e della troponina I in aggiunta all'analisi dei fattori di rischio convenzionali aumenta il potere predittivo di eventi cardiovascolari.**
- **Anche alcuni parametri di funzionalità renale (es. velocità di filtrazione glomerulare stimata o presenza di nefropatia cronica) sono predittivi di aumentato rischio cardiovascolare.**

