

## **INFARTO SENZA FATTORI DI RISCHIO: UN'ASSOCIAZIONE TUTT'ALTRO CHE RARA**

*G. Di Pasquale, G. V. Coutsoumbas, L. Riva, D. Calabrese,  
S. Zagnoni, A. C. Musuraca, P. C. Pavesi, G. Casella*

**Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore di Bologna.**

Le patologie cardiovascolari rappresentano una delle maggiori cause di mortalità e morbilità nel mondo occidentale; risulta pertanto di primaria importanza attuare interventi nella correzione dei fattori di rischio al fine di ridurre l'incidenza sia in prevenzione primaria che secondaria.

Gli interventi di prevenzione primaria sono classicamente indirizzati verso soggetti apparentemente sani ma con fattori distintivi che consentono di predire un aumentato rischio di malattia. È noto il legame esistente tra i classici fattori di rischio cardiovascolare e gli eventi clinici. Questa conoscenza deriva da numerosi studi osservazionali, primo tra tutti lo studio Framingham, che hanno generato indicazioni per lo sviluppo dei sistemi di calcolo del rischio cardiovascolare a 10 anni (Framingham-score; ATP III; SCORE model) attualmente in uso nella pratica clinica per selezionare i soggetti nei quali concentrare gli interventi di prevenzione<sup>1-3</sup>.

Lo studio INTERHEART<sup>4</sup> è un ampio studio multicentrico caso-controllo che ha coinvolto 15.000 pazienti con infarto miocardico confrontati con 15.000 soggetti sani in oltre 52 paesi in tutto il mondo, dimostrando come 9 fattori di rischio facilmente identificabili e potenzialmente modificabili (fumo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità addominale, stress, mancata assunzione giornaliera di frutta e verdura, mancata assunzione giornaliera di modiche quantità di alcool e vita sedentaria) possano giustificare in modo cumulativo una quota considerevole di infarti miocardici, stimata pari a circa il 90% del totale negli uomini e addirittura 94% nelle donne. Analoga evidenza è stata ricavata in ambito cerebrovascolare dal più recente studio INTERSTROKE<sup>5</sup> che ha coinvolto 3000 pazienti con stroke confrontati con 3000 controlli, dimostrando che 10 fattori di rischio si associano al 90% del rischio di stroke.

Da questi dati si evince come una correzione efficace dei classici fattori di rischio cardiovascolari noti possa impedire la maggioranza degli eventi clinici cardio e cerebrovascolari.

## Spazio residuo per la ricerca di nuovi fattori di rischio cardiovascolari

Solo una quota pari a circa il 10% degli infarti miocardici si verifica in assenza di qualunque fattore di rischio noto. Apparentemente quindi la ricerca ed il trattamento di nuovi fattori di rischio avrebbe poco margine di azione nella prevenzione cardiovascolare. In realtà questa conclusione non appare corretta. Lo sviluppo della patologia cardiovascolare infatti non consegue alla presenza di un singolo fattore causale ma ha una genesi multifattoriale, frutto dell'azione di diversi elementi causali che agiscono insieme in varie combinazioni. Possiamo infatti distinguere:

- *componenti causali*: fattori di rischio che possono agire insieme in diverse combinazioni nel determinare l'evento patologico;
- *causa sufficiente*: insieme di *componenti causali* che agendo insieme, anche se con diverso peso relativo, sono sufficienti a determinare lo sviluppo di una malattia;
- *componente causale necessaria*: *componente causale* che deve necessariamente essere presente all'interno della combinazione *causa sufficiente* affinché si sviluppi la malattia.

Le malattie cardiovascolari possono costituire l'effetto di numerose combinazioni di *componenti causali* quando, associate in vario modo, arrivino a costituire una *causa sufficiente* per determinare lo sviluppo della malattia stessa, mentre non è stata identificata alcuna *componente causale necessaria*, senza la quale gli eventi cardiovascolari non potrebbero verificarsi<sup>6</sup>.

Da queste premesse si intuisce come un intervento che elimini uno dei fattori costituenti la *causa sufficiente* di malattia in un paziente possa rendere insufficiente l'insieme delle componenti causali residue nel determinare lo sviluppo della patologia.

La correzione dei 9-10 fattori di rischio cardiovascolari individuati dagli studi INTERHEART ed INTERSTROKE consente di evitare che si raggiunga la causa sufficiente per lo sviluppo di eventi clinici cardio-cerebrovascolari nel 90% dei pazienti; tuttavia, appare inesatto affermare che ad ulteriori interventi di prevenzione rimanga unicamente un margine di azione del 10% nella riduzione del rischio.

La necessità di proseguire la ricerca di ulteriori fattori di rischio cardio e cerebrovascolari potenzialmente correggibili ha diverse motivazioni:

- solo lo 0.4% dei soggetti presenti nella popolazione dello studio INTERHEART non presentava alcuno dei 9 fattori di rischio individuati. Un intervento di prevenzione che corregga tutti i 9 fattori di rischio dovrebbe riguardare la quasi totalità della popolazione, mentre solo una piccola percentuale di soggetti svilupperà effettivamente una malattia cardiovascolare clinicamente manifesta;
- l'auspicata correzione dei fattori di rischio individuati potrebbe incontrare ostacoli non di poco conto nella realizzazione pratica, specialmente quando richiede modifiche delle abitudini di vita, della dieta o il calo ponderale.

La ricerca cardiovascolare si è concentrata sulla ricerca di nuovi marker e fattori di rischio allo scopo di rendere le misure di prevenzione ancora più efficaci e mirate. È importante porre attenzione alla differenza esistente tra *fattori* di rischio e *marker* di rischio. Per essere definito fattore di rischio un elemento deve essere legato causalmente, in modo indipendente e con plausibilità

biologica ad una determinata malattia ed un intervento correttivo su tale elemento deve dimostrare di ridurre l'incidenza in modo significativo ed indipendente da fattori confondenti. I marker di rischio invece sono elementi il cui riscontro si correla alla presenza e gravità di una particolare patologia, ma non vi sono prove dell'esistenza di un rapporto causale o che la correzione di questi determini una ridotta incidenza di malattia. La scoperta di nuovi marker di rischio, come ad esempio il calcium score, consente di individuare soggetti nei quali applicare con maggiore intensità e precocità i classici interventi di prevenzione cardiovascolare, mentre l'individuazione di un nuovo fattore di rischio può offrire un nuovo bersaglio terapeutico sul quale concentrare la ricerca clinica.

### **Fattori di rischio cardiovascolari emergenti**

Al fine di giustificare eventi cardiovascolari in soggetti privi di classici fattori di rischio o semplicemente per comprendere il motivo per il quale a parità di fattori di rischio alcuni individui vadano incontro ad infarto miocardico e altri ne siano protetti, la ricerca cardiovascolare negli ultimi anni si è concentrata sulla ricerca di nuovi marker e fattori di rischio spaziando in diversi ambiti, dalla predisposizione genetica alla presenza di uno stato infiammatorio, fornendo diversi spunti per ulteriori studi.

#### ***1. Fattori genetici***

La predisposizione genetica rappresenta senza dubbio un fattore di rischio cardiovascolare rilevante, responsabile frequentemente di uno sviluppo di malattia precoce o talora in assenza di altri fattori di rischio noti. L'identificazione della componente genetica responsabile di tale patologia e conseguentemente la possibilità di fruire di test genetici che predicano la suscettibilità alle malattie cardiovascolari potrebbe avere un enorme impatto in termini di prevenzione.

Gli studi finalizzati allo studio delle alterazioni genetiche dei fattori della coagulazione hanno dato risultati rilevanti nel tromboembolismo venoso ma meno brillanti nella patogenesi della trombosi arteriosa. Le mutazioni genetiche dei fattori della coagulazione che possono maggiormente correlarsi ad eventi clinici cardiovascolari, specie in età giovanile (<55 anni) e nelle donne, sono rappresentate dalle varianti genetiche del fattore V Leiden e della protrombina <sup>7,8</sup>.

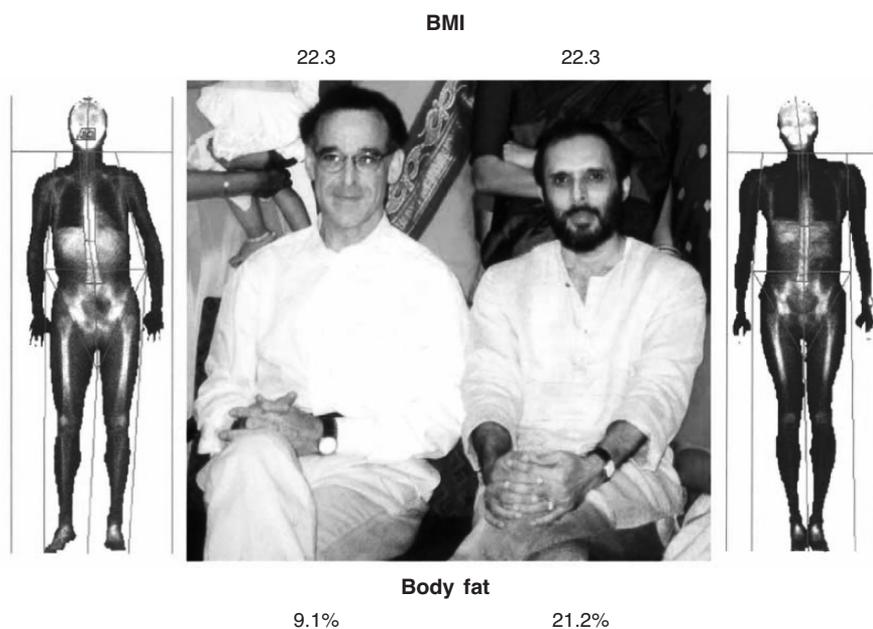
Lo studio delle associazioni tra varianti genomiche e rischio cardiovascolare ha permesso di individuare numerosi geni che sembrano correlati ad un maggior rischio cardiovascolare. Per il momento tuttavia non si sono osservate mutazioni di singoli geni che, trasmesse con modalità mendeliana, possano determinare un notevole incremento del rischio di infarto miocardico, tanto da suggerirne uno screening genetico <sup>9</sup>. Più che alla mutazione di un singolo gene, la predisposizione genetica delle malattie cardiovascolari sembra conseguire infatti ad un'intricata interazione di diversi geni tra loro e con fattori di rischio ambientali <sup>10</sup>.

## 2. Fattori etnici

I fattori etnici sono costituiti dall'insieme di fattori genetici e comportamentali cui consegue il rischio cardiovascolare proprio di una determinata popolazione in una determinata area geografica. L'incidenza di patologie cardiovascolari mostra infatti ampie differenze correlate all'area geografica di appartenenza, evidenziando una maggiore precocità e mortalità nei paesi a sviluppo intermedio, quali l'India e l'America latina<sup>11</sup>. Ciò consegue principalmente alla notevole diffusione in queste regioni di erronee abitudini comportamentali ed alimentari, quali il fumo di sigaretta, la sedentarietà, un'alimentazione molto ricca di grassi e l'obesità, a fronte di un incremento dell'aspettativa di vita secondario al miglioramento delle condizioni igieniche e di vita<sup>12</sup>. La rapida "escalation" dei fattori di rischio tradizionali in soggetti giovani e l'elevata natalità che rende preponderante la quota di popolazione giovanile o di media età rispetto agli anziani, giustifica il fatto che circa la metà delle morti cardiovascolari nei paesi in via di sviluppo si verifichi in soggetti con meno di 70 anni, mentre questa percentuale scende ad un quarto nei paesi industrializzati. A conferma di ciò i dati dello studio INTERHEART mostrano infatti come l'età media di insorgenza di infarto miocardico nell'Asia del sud sia circa 52 anni, mentre in Europa e Nord America tale evento si verifichi circa 10 anni dopo, ad un'età media di 60-65 anni.

L'elevata e precoce diffusione dei classici fattori di rischio tuttavia non è sufficiente da sola a giustificare l'elevata incidenza di patologie cardiovascolari in determinate popolazioni. Le condizioni di vita avverse di queste aree geografiche possono aver contribuito alla selezione genetica di soggetti con caratteristiche peculiari, favorevoli in determinati contesti. La scarsa disponibilità di risorse alimentari e il carente apporto cronico di sale infatti possono aver contribuito nei secoli a selezionare soggetti con un metabolismo più lento, atto a preservare risorse energetiche, una minore sensibilità all'insulina, finalizzata a salvaguardare l'apporto glucidico al cervello e una maggior capacità di trattenere sale. Queste caratteristiche genetiche, favorevoli in condizioni di vita avverse, a causa dei mutamenti dello stile di vita possono diventare rapidamente dei fattori sfavorevoli: un metabolismo lento favorisce l'incremento ponderale e l'obesità, la minore sensibilità all'insulina determina lo sviluppo di iperglicemia e diabete mellito, ed infine la maggiore capacità di trattenere sale può determinare una maggiore incidenza di ipertensione arteriosa<sup>13,14</sup>.

Numerose evidenze sottolineano come più che il sovrappeso in generale sia la distribuzione del grasso in sede viscerale a correlarsi maggiormente con un profilo metabolico sfavorevole e di conseguenza con un più elevato rischio cardiovascolare<sup>15</sup>. Le classiche misure antropometriche finalizzate alla valutazione della massa corporea si fondano unicamente sulla misurazione di peso ed altezza dalle quali si calcola il Body Mass Index (BMI) che fornisce una stima della quantità di massa grassa totale indipendentemente dalla sua distribuzione. La risonanza magnetica o altre tecniche diagnostiche radiologiche consentono di localizzare con ottima sensibilità la disposizione locale del tessuto lipidico nell'organismo, svelando talora un fenotipo "falso magro" ("tin-fat" phenotype), individuando soggetti che pur apparendo magri esternamente hanno una quota significativa di grasso viscerale<sup>16,17</sup> (Fig. 1). Uno studio osservazionale caso-controllo ha confrontato la distribuzione del tessuto adiposo tramite risonanza magnetica in circa 70 neonati a termine di India e Inghilterra.



*Fig. 1.* Differente distribuzione di tessuto adiposo viscerale. Due medici esperti di obesità di diversa etnia ed abitudini di vita si sono sottoposti ad un'indagine radiologica (dual X-ray absorptiometry imagery) finalizzata alla determinazione della quota adiposa corporea. A parità di Body Mass Index (BMI), il Professor Yajnik (a destra), di etnia indiana e con stile di vita sedentario, mostra una quota nettamente maggiore di grasso viscerale (21%) ed una quota proporzionalmente inferiore di massa magra muscolare, rispetto al Professor Yudkin (a sinistra), di etnia inglese e praticante regolare attività aerobica <sup>17</sup>.

I neonati indiani sorprendentemente pur avendo un peso assoluto inferiore mostravano una distribuzione di grasso addominale significativamente maggiore a discapito della quota di tessuto adiposo superficiale rispetto ai coetanei europei, causata forse dall'associazione di fattori genetici, condizioni di vita intrauterine e alimentazione materna <sup>18</sup>. Una maggiore quota di grasso viscerale già presente dalla nascita potrebbe giustificare la maggiore prevalenza di disturbi metabolici ed il conseguente incremento del rischio cardiovascolare nella popolazione indiana.

### ***3. Familiarità per eventi cardiovascolari precoci***

La familiarità per eventi cardiovascolari in età relativamente precoce rappresenta un fattore di rischio noto per lo sviluppo di eventi clinici <sup>19,20</sup>. Questo dato tuttavia non compare attualmente nelle carte del rischio cardiovascolare in quanto è di notevole complessità la reale valutazione della presenza e dell'indipendenza di questo fattore di rischio. Spesso infatti la diagnosi di infarto di un parente deceduto decenni prima appare approssimativa. Inoltre, più che la predisposizione genica spesso in famiglia si trasmettono abitudini comportamentali ed alimentari erranee. Nello studio INTERHEART, l'aggiunta della familiarità per eventi cardiovascolari prematuri agli altri 9 fattori di rischio in-

dividuati determina solo un minimo incremento del potere predittivo di eventi pari a 1% (91% vs 90%), espressione del fatto che gran parte della familiarità è in realtà conseguenza di abitudini di vita ed alimentari sbagliate<sup>4</sup>.

#### **4. *Sindrome metabolica***

La sindrome metabolica è una condizione clinica molto diffusa specie nel mondo occidentale, favorita da uno stile di vita sedentario, sovrappeso, abitudini alimentari erranee e forse anche da una predisposizione genetica. Secondo i criteri del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)<sup>21</sup> la diagnosi di sindrome metabolica scaturisce dalla coesistenza di almeno 3 tra i seguenti criteri:

- circonferenza vita > 102 cm nei maschi (> 88 cm nelle femmine);
- trigliceridi  $\geq$  150 mg/dl o trattamento per ipertrigliceridemia in corso;
- pressione arteriosa > 130/85 mmHg o trattamento antiipertensivo in corso;
- colesterolo HDL < 40 mg/dl nei maschi (< 50 mg/dl nelle femmine) o trattamento ipocolesterolemizzante in corso;
- glicemia a digiuno  $\geq$  110 mg/dl o trattamento ipoglicemizzante.

L'insieme di questi criteri diagnostici definisce un fenotipo di paziente ben noto nella pratica clinica caratterizzato dalla presenza di una costellazione di elementi (sovrappeso anche lieve ma a localizzazione addominale, pressione arteriosa anche solo ai limiti superiori della norma, alterazione del profilo lipidico con attenzione a colesterolo HDL e trigliceridi ed iperglicemia o anche solo glicemia ai limiti superiori della norma) che possono apparire singolarmente poco rilevanti ma che globalmente determinano un importante incremento del rischio cardiovascolare. Una recente ampia metanalisi su più di 900.000 soggetti ha stimato come la presenza di sindrome metabolica determini un rischio doppio di eventi cardiovascolari ed un incremento di 1.5 volte della mortalità<sup>22</sup>. La necessità di individuare ed attuare interventi correttivi di prevenzione primaria in questi soggetti è giustificata dall'estrema diffusione della sindrome metabolica nel mondo occidentale, interessando quasi il 30% della popolazione europea e oltre il 40% della popolazione nord-americana<sup>23,24</sup>.

#### **5. *Fattori psicosociali***

I fattori psicosociali, rappresentati principalmente da depressione e stress, sembrano giocare un ruolo non trascurabile nella genesi e nel decorso della patologia coronarica acuta. Diversi studi osservazionali hanno documentato come l'incidenza di infarto miocardico acuto risulti significativamente più elevata in soggetti con eventi di vita stressanti o in presenza di depressione anche se di lieve entità<sup>25-27</sup>. La depressione si associa inoltre ad una mortalità circa doppia in caso di infarto miocardico<sup>28</sup>. La correlazione tra eventi cardiovascolari e fattori psicosociali può essere giustificata sia da una maggiore prevalenza di classici fattori di rischio cardiovascolari, quali uno stile di vita non sano, fattori dietetici e mancanza di esercizio fisico, sia da altri fattori conseguenza diretta di depressione o stress che possono giocare un ruolo aggiuntivo indipendente nell'incremento del rischio cardiovascolare, tra i quali l'alterazione del tono autonomico con riduzione del tono vagale, l'incremento dei livelli di catecolamine e di cortisolemia, lo sviluppo di processi infiammatori ed una maggiore attivazione piastrinica<sup>29,30</sup>. Particolare associazione si os-

serva tra eventi cardiovascolari ed eventi stressanti acuti. In un ampio studio osservazionale coinvolgente più di 95.000 soggetti si è osservato come la mortalità risulti significativamente più elevata immediatamente dopo la morte di una persona cara (2 volte per gli uomini e 3 volte per le donne) mentre risultati nuovamente sovrapponibile alla media a distanza di oltre un mese dal lutto<sup>31</sup>. L'iperattivazione del sistema simpatico costituisce verosimilmente la causa principale, determinando numerosi effetti deleteri sul sistema cardiovascolare, quali l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, oltre ad effetti diretti sulla funzione dell'endotelio vascolare e delle piastrine, che rappresentano condizioni favorevoli per lo sviluppo di infarto miocardico o morte cardiaca improvvisa (Fig. 2)<sup>30</sup>.

Il modello tipico di disfunzione cardiaca da stress è costituito dalla sindrome di Takotsubo, di solito correlata ad un evento stressante recente e caratterizzata da transitoria disfunzione ventricolare sinistra, prevalentemente localizzata alla regione apicale. La presentazione clinica è molto simile a quella di una sindrome coronarica acuta con dolore toracico, modificazioni ischemiche del segmento ST e minima elevazione degli indici di citonecrosi miocardica<sup>32</sup>.

#### 6. Fattori e marker di rischio laboratoristici

Esiste un interesse crescente della ricerca verso la presenza di uno stato infiammatorio quale causa dello sviluppo di aterosclerosi o semplicemente espressione della sua esistenza ancora a livello subclinico.

Tra i vari indici di infiammazione la proteina C reattiva (PCR) sembra es-

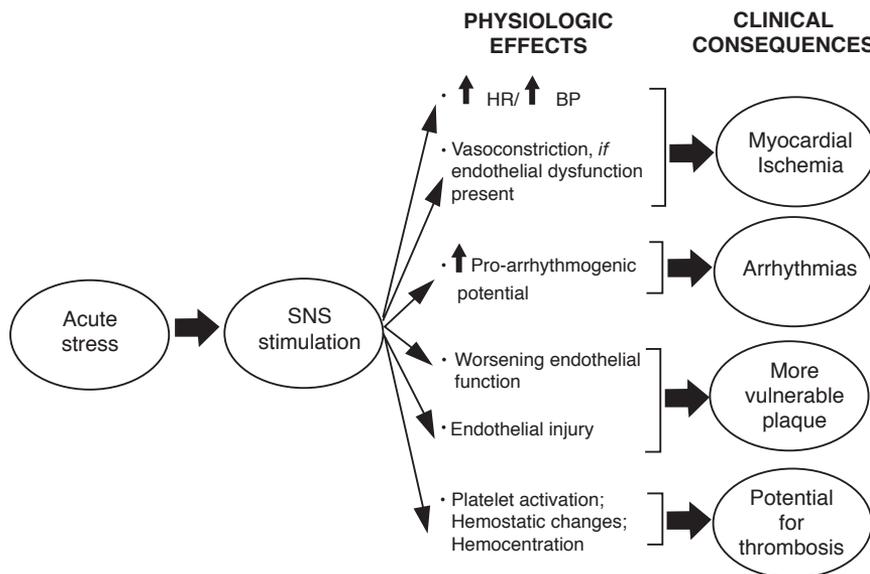


Fig. 2. Effetti fisiopatologici di eventi stressanti acuti sul sistema cardiovascolare. (SNS = sistema nervoso autonomo simpatico; HR = frequenza cardiaca; BP = pressione arteriosa)<sup>30</sup>.

sere quello più promettente soprattutto sulla base dei risultati dello studio JUPITER, ampio trial multicentrico che ha arruolato oltre 17.000 soggetti in prevenzione primaria che presentassero uno stato infiammatorio ( $PCR \geq 2$  mg/l) in presenza di normali valori di colesterolo ( $LDL < 130$  mg/dl) randomizzati in doppio cieco a ricevere rosuvastatina 20 mg o placebo e seguiti con un follow-up medio di quasi 2 anni<sup>33</sup>. Osservando l'incidenza di eventi nel gruppo placebo, questa è risultata sovrapponibile a quanto atteso per soggetti classificati classicamente a rischio moderato-alto (incidenza eventi 1-2% per anno, ossia 10-20% a 10 anni), espressione dell'importanza della PCR nell'individuare soggetti a maggior rischio cardiovascolare. Il trattamento con rosuvastatina ha determinato una riduzione significativa del rischio di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori in prevenzione primaria in soggetti selezionati unicamente sulla base della presenza di uno stato infiammatorio (0.77% vs 1.36% per anno;  $p < 0.00001$ ), fornendo risultati più favorevoli rispetto a quanto atteso dalla mera riduzione del colesterolo LDL. Inoltre, i risultati migliori in termini di riduzione di eventi si sono osservati nei soggetti che raggiungevano il doppio target lipidico ed infiammatorio ( $LDL < 70$  mg/dl e  $PCR < 1$  mg/l). Questo può essere spiegato attraverso un'azione sinergica delle statine di riduzione lipidica e di attività infiammatoria, suggerendo l'utilità della determinazione dei valori di PCR per la gestione clinica del paziente. È stato sviluppato uno score di previsione del rischio cardiovascolare, il Reynolds score che, in aggiunta ai classici fattori di rischio cardiovascolare, implementa il dosaggio della PCR consentendo di migliorare la capacità di discriminare soggetti che, pur essendo classicamente definiti a rischio basso o intermedio, andranno incontro ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari<sup>34,35</sup>. Nei confronti di questi soggetti potrebbero essere indirizzati interventi preventivi mirati.

Un altro fattore laboratoristico emergente è rappresentato dalla carenza di vitamina D (25-idrossi-vitamina D). Uno studio prospettico ha valutato i livelli plasmatici di vitamina D in oltre 18.000 soggetti nordamericani seguendoli con un follow-up medio di 10 anni. Gli eventi cardiovascolari sono risultati 2.4 volte più frequenti nei soggetti con bassi valori di vitamina D, suggerendo come la supplementazione di questa molecola o semplicemente una maggiore esposizione alla luce solare possano determinare una riduzione del rischio di infarto<sup>36</sup>.

### **7. Abuso di sostanze stupefacenti**

Negli ultimi decenni, l'utilizzo anche occasionale di cocaina è divenuto sempre più diffuso nel mondo occidentale e, con esso, le sue conseguenze sullo stato di salute, specie nei giovani adulti, che ne rappresentano i principali consumatori<sup>37</sup>.

La cocaina ha numerosi effetti negativi sul sistema cardiocircolatorio, che possono favorire l'insorgenza di un infarto miocardico. Bloccando la ricaptazione della norepinefrina e della dopamina a livello delle terminazioni nervose adrenergiche presinaptiche, agisce infatti come un potente agente simpaticomimetico, determinando in maniera dose-dipendente un aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica, con conseguente incremento del consumo di ossigeno, oltre che una tendenza alla vasocostrizione ed alla trombosi coronarica per aumentata aggregabilità piastrinica ed attivazione del sistema coagulativo<sup>38</sup>.

Uno studio osservazionale prospettico condotto nel Nord America aveva valutato la presenza di metaboliti urinari della cocaina in 359 pazienti afferiti in Pronto Soccorso per dolore toracico, riscontrando una positività per tale sostanza complessivamente nel 17% dei soggetti, con prevalenza molto più elevata nelle fasce più basse di età<sup>39</sup>. Un altro ampio studio osservazionale condotto in Spagna ha arruolato 3363 pazienti che accedevano consecutivamente al Pronto Soccorso per dolore toracico, valutando la prevalenza dell'utilizzo di cocaina nelle 24 ore precedenti. Complessivamente, si rilevava un consumo recente di cocaina nel 2% dei pazienti, percentuale che saliva al 5% al di sotto dei 55 anni di età e addirittura al 10% sotto i 45 anni, con una netta prevalenza di soggetti di sesso maschile<sup>40</sup>. Da sottolineare come circa il 19% dei soggetti con riscontro di elevati metaboliti urinari di cocaina ne aveva precedentemente negato l'utilizzo. Questi dati sottolineano l'importanza di considerare l'utilizzo di cocaina quale possibile fattore di rischio di infarto miocardico, soprattutto nei soggetti giovani in assenza di altri fattori di rischio.

### **8. Cause rare di infarto miocardico**

Vi è infine una serie di patologie rare, di difficile riscontro e diagnosi, che possono correlarsi ad un aumentato rischio di infarto miocardico, tra le quali ricordiamo:

- dissezione coronarica spontanea, durante la gravidanza o in donne pre-menopausa, la cui patogenesi non è attualmente ben chiara;
- arterite di Takayasu: vasculite ad eziologia verosimilmente autoimmune a carattere granulomatoso che colpisce pazienti generalmente di età inferiore ai 40 anni, specie di sesso femminile, coinvolgendo l'aorta e i suoi rami principali. Tale patologia è da sospettare in presenza di sintomi sistemici infiammatori aspecifici e progressivo sviluppo di una patologia multidistrettuale occlusiva, talora con aneurismi fusiformi o saccolari, in donne giovani prive di importanti fattori di rischio cardiovascolare, consentendo di sottoporre questi pazienti ad idonea terapia anti-infiammatoria ed immunosoppressiva;
- infezione da HIV, che appare correlata ad una aterosclerosi accelerata, alla cui patogenesi contribuiscono la presenza di uno stato infiammatorio cronico e gli effetti della terapia antiretrovirale, che determina alterazione del profilo lipidico, incremento del grasso viscerale, ipertensione arteriosa e sviluppo di insulino-resistenza;
- genesi cardioembolica in pazienti con fibrillazione atriale o protesi valvolari meccaniche in assenza di adeguata terapia anticoagulante;
- sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, che mostrano un'azione pro-trombotica più spiccata a livello venoso ma talora possono correlarsi a trombosi arteriose.

### **Conclusioni**

I fattori di rischio cardiovascolare noti consentono di spiegare la quota preponderante di eventi cardiovascolari. Esiste tuttavia ancora spazio per la ricerca di ulteriori fattori causali potenzialmente correggibili, sia allo scopo di ridurre ulteriormente l'incidenza di eventi sia per avere delle armi aggiuntive da utilizzare in soggetti nei quali la correzione dei classici fattori di rischio

non risulta efficace o attuabile.

In questo momento l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e la sua Fondazione (Fondazione italiana per il Tuo cuore) stanno portando avanti una ricerca clinica innovativa finalizzata all'identificazione di nuovi target terapeutici nella prevenzione della patologia cardiovascolare<sup>41</sup>. Questa nuova linea di ricerca non deve essere considerata antitetica, ma complementare all'approccio preventivo tradizionale. Da essa potranno derivare in futuro spiegazioni per l'insorgenza dell'infarto in soggetti senza fattori di rischio (associazione non rara), ma soprattutto per la non insorgenza dell'infarto in soggetti con numerosi fattori di rischio (evenienza ancora meno rara).

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47
- 2) *Ford ES, Giles WH, Mokdad AH.* The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among U.S. adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1791-96
- 3) *Conroy RM, Pyörälä 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
- 4) *Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S. et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52
- 5) *O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376:112-123
- 6) *Smulders YM, Thijs A, Twisk JW.* New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful. *Eur Heart J* 2008; 29:436-440
- 7) *Kim RJ, Becker RC.* Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a metaanalysis of published studies. *Am Heart J* 2003; 146:948-57
- 8) *Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, et al.* Increased prevalence of the G20210A prothrombin gene variant in acute coronary syndromes without metabolic or acquired risk factors or with limited extent of disease. *Eur Heart J* 2002; 23:26-30
- 9) *Ioannidis JPA.* Prediction of Cardiovascular Disease Outcomes and Established Cardiovascular Risk Factors by Genome-Wide Association Markers. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2:7-15
- 10) *Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC.* Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways. *Circulation* 2004; 110:1868-73
- 11) *Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S.* Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part II: Variations in Cardiovascular Disease by Specific Ethnic Groups and Geographic Regions and Prevention Strategies. *Circulation* 2001; 104:2855-64
- 12) *Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S.* Global Burden of Cardiovascular Diseases Part I: General Considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and Impact of Urbanization. *Circulation* 2001; 104:2746-53
- 13) *Hales CN, Barker DJ.* Thrifty genotype type 2 (non-insulin-dependent) diabetes

- mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35:595-601
- 14) *Siani A, Guglielmucci F, Farinaro E, et al.* Increasing evidence for the role of salt and salt-sensitivity in hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:93-100
  - 15) *de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS.* Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007; 28:850-856
  - 16) *Iacobellis G.* Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5:345-53
  - 17) *Yajnik CS, Yudkin JS.* The Y-Y paradox. *Lancet* 2004; 363:163.
  - 18) *Modi N, Thomas EL, Uthaya SN, Umranikar S, Bell JD, Yajnik C.* Whole body magnetic resonance imaging of healthy newborn infants demonstrates increased central adiposity in Asian Indians. *Pediatr Res* 2009; 65:584-7
  - 19) *Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B et al.* Role of Family History in Patients With Myocardial Infarction: An Italian Case-Control Study. *Circulation* 1992; 85:2065-72
  - 20) *Cipriani V, Mannucci PM, Ardissino D et al.* Familial aggregation of early-onset myocardial infarction. *Eur J Intern Med* 2010; 21:511-515
  - 21) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97
  - 22) *Mottillo S, Filion KB, Genest J et al.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1113-32
  - 23) *Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ.* The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:351-375
  - 24) *Ford ES, Giles WH, Mokdad AH.* Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27:2444-49
  - 25) *Magni G, Corfini A, Berto F, Rizzardo R, Bombardelli S, Miraglia G.* Life events and myocardial infarction. *Aust NZ J Med* 1983; 13:257-60
  - 26) *Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, et al.* Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004; 66:305-315
  - 27) *Rafanelli C, Pancaldi LG, Ferranti G et al.* Eventi stressanti e disturbi depressivi quali fattori di rischio per sindrome coronarica acuta. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6:105-110
  - 28) *Barth J, Schumacher M, Herrmann-Linger C.* Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004; 66:802-13
  - 29) *Whooley MA.* Depression and Cardiovascular Disease: Healing the Broken-Hearted. *JAMA* 2006; 295: 2874-81
  - 30) *Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J.* Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation* 1999; 99:2192-2217
  - 31) *Kaprio J, Koskenvuo M, Rita H.* Mortality after bereavement: a prospective study of 95,647 persons. *Am J Public Health* 1987; 77:283-287
  - 32) *Prasad A, Lerman A, Rihal CS.* Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155:408-417
  - 33) *Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207
  - 34) *Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR.* Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. The Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297:611-619

- 35) *Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR.* C-Reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction. The Reynolds risk score for men. *Circulation* 2008; 118:2243-51
- 36) *Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB.* 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men. *Arch Intern Med* 2008; 168:1174-80
- 37) World Drug Report 2009. United Nations Office for Drugs and Crime. Available from: <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2009.html>
- 38) *Boehrer JD, Moliterno DJ, Willard JE et al.* Hemodynamic effects of intranasal cocaine in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:90-93
- 39) *Hollander JE, Todd KH, Green G et al.* Chest pain associated with cocaine: an assessment of prevalence in suburban and urban emergency departments. *Ann Emerg Med* 1995; 26:671-676
- 40) *Bosch X, Loma-Osorio P, Guasch E, Nogué S, Ortiz JT, Sánchez M.* Prevalence, Clinical Characteristics and Risk of Myocardial Infarction in Patients with Cocaine-Related Chest Pain. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:1028-34
- 41) *Maseri A.* Nuovi target nella prevenzione: l'identificazione di specifici meccanismi di malattia. *G Ital Cardiol* 2009; 10 (11-12 Suppl 3): 39S-42S