

## **SCREENING DIAGNOSTICI NELLA Prevenzione delle malattie cardiovascolari**

Parecchi anni fa il direttore generale di una ASL romana Dr. Alesini prima di morire di un carcinoma polmonare così scriveva: prevenzione, prevenzione e ancora prevenzione, utopia, speranza scientifica vuol dire individuare analizzare e conoscere i fattori di rischio e rimuoverli.

In un recente convegno di cardiologia a Firenze è stato detto: “i paradigmi che influenzano la ricerca non sono semplici da combattere anche se la ricerca è riuscita a modificarne alcuni dimostrando che erano falsi”. È noto infatti che ogni teoria o ipotesi sia falsificabile.

E infatti notizie di stampa e televisione hanno annunciato la scoperta di genetisti e cardiologi dell’Università di Tor Vergata, di una proteina, contenuta nel patrimonio genetico, denominata “loxina”, la cui presenza risolverebbe il problema della malattie cardiovascolari. Ci auguriamo che i risultati vengano confermati.

Ma già Maseri, nel convegno citato, aveva suggerito “non generalizzare, selezionare il paziente, identificare le differenze, stratificare il rischio e predirlo dopo aver individuato i geni refertabili”.

Parole e concetti splendidi e veri, ma nel linguaggio comune e per la gran parte delle persone, il termine prevenzione esprime qualcosa, non si sa bene cosa, che allontani, in questa nostra cosiddetta società del benessere, qualunque disagio che diminuisca le capacità fisiche e psichiche degli individui. Esiste ormai un abuso di questo termine e non vi sono patologie gravi o meno gravi, oltre quella oggetto di questo seminario, quali, tumori, diabete, obesità, osteoporosi, ecc., che non si creda possano essere evitate mediante artificiosi comportamenti (si pensi al bere molto, all’uso di dolcificanti e integratori, pappareale, ginkobiloba, aloe, abolizione del sale negli alimenti e così via). Oppure mediante trattamenti farmacologici, spesso sottostimati e quindi di scarsa o nulla attività, per non parlare della follia delle diete più fantasiose.

Quasi una coperta di Linus o, come sostengono alcuni filosofi della scienza, come Cavicchi citando Maine De Brian, “ci si senta esistenti soltanto se malati”(1-2) .

È forse questa la causa che spinge noi medici a prescrivere multiterapie, come accade di vedere, fino a 10 farmaci al giorno?

Questa breve premessa deriva dalla mia personale osservazione antropologica e delle richieste a tappeto di analisi di scarso, se non nullo, valore diagnostico o predittivo che giornalmente pervengono ai nostri laboratori.

Arrivando all'argomento, gli eventi prevenibili sono soprattutto i tromboembolismi venosi e arteriosi conseguenti a cause diverse, spesso concomitanti nella stessa persona, con l'esclusione di anomalie congenite, autoimmuni (arteriti), dissezione vasale spontanea ed embolia da mixomi o papillomi delle coronarie, e che possono colpire tutti i distretti cardiovascolari.

Prevenzione vera dovrebbe essere, a mio avviso, e come suggerisce Maseri, ormai sinonimo di predittività perché soltanto da un accurato colloquio con il paziente possiamo intraprendere un iter virtuoso che possa allontanare i temuti e temibili pericoli di patologie cardiovascolari. Soltanto così è possibile iniziare una mirata ricerca dei fattori di rischio che ormai tutte le Società scientifiche da quella dello Studio dell'aterosclerosi, a quelle dell'Emostasi e Trombosi, di Diabetologia, dell'Ipertensione e di Cardiologia riuniscono nel concetto di "rischio globale" applicabile sia alla prevenzione primaria che secondaria.

A questo punto possiamo considerare come fattori componenti il rischio globale almeno dieci elementi di tipo genetico e comportamentale e due di origine iatrogena.

- Alimentazione
- Familiarità
- Stress ossidativi
- Iperlipidemia
- Processi infiammatori
- Processi coagulativi
- Iperomocisteinemia
- Ipertensione
- Diabete
- Stili di vita
- Chemioterapia, antitumorale e terapia estroprogestinica
- Interventi chirurgici (pelvi, ortopedia)

Alimentazione: per molti anni sopravvalutata, attualmente la sua importanza è stata ridimensionata dopo il riscontro di un effetto negativo dell'abolizione dei grassi nella dieta. Infatti si raccomanda una alimentazione comprensiva delle sue tre componenti principali, nelle corrette percentuali, e soprattutto nella quantità totale relativa ai consumi calorici individuali. Soltanto nel caso di ipertrigliceridemia si può raccomandare l'uso di alimenti contenenti acidi grassi insaturi(3-4-5). La dieta iposodica è riservata ai casi di ipertensione "salt-sensitive".(6)

Familiarità: è sicuramente il fattore principale da considerare. Il colloquio anamnestico è fondamentale, ma deve comprendere informazioni non solo su genitori e germani, ma anche su ascendenti e collaterali, zii, cugini, maschili e femminili. Eventi cardiovascolari dei familiari presenti in soggetti in età giovanile (tra i 20 e i 60 anni), se non dovuti a processi infiammatori (endo e pericardici) o a malformazioni coronarie o di arterie cerebrali o periferiche (angiomi, aneurismi), obbligano noi medici ad accurate ricerche su lipidi, su processi coagulativi e metabolici e loro alterazioni genetiche per escludere ricadute di tipo omozigotico (iperlipidemie di tipo III e IV e iperlipidemia combinata), su diabete, su aumenti o carenze di fattori della coagulazione, su omocisteinemia, che vedremo nei singoli argomenti.

Obbligo di solidarietà nei confronti dei pazienti la cui salute dobbiamo tutelare dai pericoli che ne minacciano l'integrità, imposto dagli art. 2 e 32 della nostra Costituzione, oltre che dal nostro codice etico.

Stress Ossidativo: dovuto, secondo le attuali conoscenze, alla presenza di radicali liberi, che posseggono azioni dannose sull'endotelio arterioso e che, diminuendo la biodisponibilità di ossido nitrico, ossidano le lipoproteine aterogene (LDL e LDL ossidate), favorendo formazione di strie lipidiche e vasocostrizione. Altra azione negativa del danno endoteliale la diminuzione: della regolazione della proliferazione cellulare, della risposta immunitaria e infiammatoria, dell'emostasi, della motilità e adesività della piastrina e dei leucociti. Premesse e concuse di placche ateromasiche e trombi. Sembra derivino da carenze nutrizionali (Vit. B12 e acido folico) da abuso di fumo di tabacco e di alcolici e da scarsa attività fisica. Possono essere dosati nel siero.

Iperlipidemia: rappresenta il fattore principale se non uno dei più importanti ed il più temuto, in particolare dalle persone in età avanzata per le quali, spesso, diventa un leit motiv di conversazione ed elemento di esagerata preoccupazione anche per modesti incrementi quantitativi oltre i canonici intervalli di riferimento. Nei soggetti ritenuti a rischio abbiamo viceversa il dovere di indagare i vari componenti che sono:

colesterolo totale

colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL)

colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

colesterolo delle lipoproteine a intermedia densità (IDL)

trigliceridi

lipoproteina (a)

lipoproteina E

apolipoproteina A1

apolipoproteina B

e per sospetto di iperlipidemia di III o IV tipo (ipercolesterolemia familiare e iperlipidemia combinata), devono essere indagati tutti i familiari anche in età pediatrica unitamente ai fattori coagulativi. Una ipercolesterolemia, anche se il colesterolo, rappresentando la molecola madre di sostanze essenziali come Vit. A e D, ormoni sessuali maschili e femminili e ormoni corticosurrenalici, non deve essere assente nell'alimentazione, è il più importante fattore aterogeno.

Infatti è il componente delle placche arteriose di tutti i distretti (cardiaci, del SNC, vasi periferici). La frazione aterogena è rappresentata soprattutto dall'eccesso delle LDL per carenza dei recettori epatici che ne impediscono l'allontanamento attraverso il fegato. Le statine ne ripristinano il corretto metabolismo. Va da sé che un modesto aumento della colesterolemia accompagnata da LDL nella norma non costituisce un fattore di rischio, specie negli anziani.

L'ipertrigliceridemia deve considerarsi un fattore indipendente di aterosclerosi con meccanismo diverso dal colesterolo attribuibile alla carenza di una protein-lipasi e ad una carenza di recettori (recettori perossisomiali). È sensibile all'introduzione di grassi alimentari ma possiede anche una alta variabilità biologica. Si raccomanda di eseguire il dosaggio più volte, e dopo digiuno assoluto da almeno 12 ore dal pasto serale normale, prima di diagnosticare una

ipertrigliceridemia. La terapia si avvale della somministrazione di fibrati. Nei borderline si raccomanda una misurazione post prandiale.

Nelle ipercolesterolemie (fenotipo IIA) e nelle ipertrigliceridemia (fenotipo IV) o se presenti entrambi (fenotipo IIB) è necessario indagare glicemia e insulinemia.(7)

L'apolipoproteina AI è presente in massima parte nel colesterolo HDL e la sua visibilità clinica viene riservata a soggetti con bassi livelli di colesterolo HDL o con familiarità per le malattie cardiovascolari.

L'apolipoproteina B è la proteina strutturale dei chilomicroni e delle VLDL e LDL e la sua visibilità clinica è riservata a soggetti normolipidemici o ipertrigliceridemici con familiarità per patologie cardiovascolari. La terapia correttiva delle iperlipoproteinemie consiste nelle somministrazione di statine e fibrati.

Così le linee guida di un apposito comitato della Fondazione Italiana per il cuore e della Federazione Internazionale delle Società di Chimica clinica (IFCC) (8-9-10).

Lipoproteine (a) ed E: fattori indipendenti di formazione di trombi arteriosi anche in soggetti normocolesterolemici e normotrigliceridemici. La analogia di struttura della lipoproteina (a) a quella della trombina sembra spiegare la sua attività trombogena. Allo stato attuale si rimanda ad una terapia anticoagulante, fibrinolitica e/o antiaggregante. Dell'allele della lipoproteina E non ci sono evidenze certe di coinvolgimento nella patologia arteriosclerotica.(9)

Processi infiammatori: attualmente si inizia a considerare i markers dell'infiammazione come predittivi della malattia coronarica. Aumenti delle PCR e del C3 (terza componente del complemento), conseguenti all'azione dell'interleuchina - 1, unitamente a iperlipidemia e iperinsulinismo sono stati rilevati in pazienti con ischemia coronarica. I ricercatori ritengono che ulteriori indagini siano necessarie per chiarire i meccanismi fisiopatologici di questi reperti e per avvalorarne il movente etiologico.

Fattori emocoagulativi: possiamo distinguerli in base alla loro azione pro o anti coagulante(8-9-10).

Il laboratorio è in grado di dosare:

come attivatori:(7)

fibrinogeno

attività del fattore II mediante il tempo di protrombina

fattore VII

trombina

plasminogeno

tempo di tromboplastina parziale (PTT)

Come inibitori:(7)

inibitore del plasminogeno (PAI)

proteina C anticoagulans

proteina S anticoagulans

lupus anticoagulans

antitrombina III

In questo gruppo aggiungono i fattori piastrinici che possiamo dividere in attivatori e in inibitori della aggregabilità delle piastrine responsabili dell'ultimo atto degli incidenti tromboembolici.

Un importante attivatore è rappresentato dal trombossano A2 come fattore proaggregante e dalla espressione dei recettori piastrinici GPIb e GPIIbIIIa, misurabili in citofluorimetria, che, essendo in quantità diverse tra uomini donne possono spiegare un maggior effetto aggregante delle piastrine da collagene nei primi e da ADP nelle seconde.

Tuttavia il meccanismo è ancora non ben definito, anche se i nuovi farmaci antirecettoriali producono il loro effetto antiaggregante senza gli effetti indesiderati dell'acido acetilsalicilico.

Ricerche di predittività oggi alla portata dei laboratori più attrezzati sono principalmente:

mutazione del fattore V detta di Leiden o G1691A(11-12)

polimorfismi del fattore VII(13)

mutazioni del fattore II(10)

fattore piastrinico IV(10)

Omocisteina: negli anni 30, casi mortali in età pediatrica per trombosi coronarica dovute a placche arteriose e in soggetti con omocistinuria hanno stimolato la ricerca sugli aminoacidi ed in particolare sul metabolismo della metionina che si forma ad opera della tetraidrofolato reduttasi (MTHFR), che hanno portato alla conoscenza di questa sostanza e delle sue proprietà.

Oltre al dosaggio ematico della omocisteina, meglio se a digiuno e dopo carico di metionina, possiamo ricercare 2 mutazioni della MTHFR per accettare la predisposizione a tromboembolismi dovuti a questa sostanza che rappresenta un fattore indipendente di danno cardiovascolare, che più frequentemente dà luogo a formazioni fibrose o fibrocalcifiche ma anche vere e proprie placche, propedeutiche della formazione di trombosi.

Il difetto può essere corretto con terapia di piridossina, acido folico e cianocobalamina, carenti nei soggetti con iperomocisteinemia conseguente probabilmente a carenze alimentari, (cibi poveri di metionina come i vegetali (20-30%) contro l'80% della carni), o ad abitudini voluttuarie come fumo e alcool, che abbassano il contenuto ematico di piridossina, acido folico e vit. B12.(14)

Ipertensione e diabete: sono vari i danni vascolari provocati da queste malattie a carico delle coronarie dei vasi renali, dei vasi degli arti inferiori e retinici. Il laboratorio in queste patologie può monitorare:

funzionalità renale - clearance della creatina, proteinuria, cilindruria, ematuria;

funzionalità metabolica: glicemia e glicosuria a digiuno e dopo carico o dopo pasto, microalbuminuria, emoglobina glicata.

Quest'ultima per accettare l' equilibrio glicemico nel periodo (circa 1-2 mesi) precedente all'accertamento.

Numerosi sono altri accertamenti strumentali che competono nefrologi, oculisti, radiologi.

Terapia antitumorale ed estroprogestinica: sono note le conseguenze tromboemboliche arteriose e venose che possono essere causate da chemioterapia antitumorale e dalla somministrazione di estroprogestinici sia a scopo antifecondativo che sostitutivo. La letteratura riporta dati non confrontabili. Si parla dell'4-9% di casi di stroke nei malati di tumore, del 2-5% nelle giovani donne e altrettanto nelle donne in menopausa, nelle quali possono entrare in gioco altri fattori.

Le cause sono dovute ad alterazioni emocoagulative che il laboratorio può riconoscere in:

aumento notevole del fibrinogeno

aumento del fattore VII

riconosciuti responsabili già dagli anni 70 da Mannucci e Tripodi della fondazione Bonomi di Milano per lo studio della malattie trombotiche ed emorragiche;

aumento del plasminogeno

aumento dell'aggregabilità piastrinica

diminuzione della proteina C anticoagulans

diminuzione della proteina S anticoagulans

diminuzione dell'antitrombina III

diminuzione del PTT (tempo di tromboplastina parziale).

Il dosaggio da eseguire prima dell'inizio e il monitoraggio di questi fattori durante queste terapie eviterebbe la morte o la disabilità di giovani donne, nel caso di terapia antifecondativa.

Il SSN ritiene troppo costoso lo screening ma i ginecologi hanno il dovere di prescriverlo a tutte le loro pazienti. Attualmente esiste un accordo Stato Regioni sullo screening per le malattie tromboemboliche.

Interventi chirurgici: statisticamente sembra che incidenti tromboembolici siano frequenti dopo interventi chirurgici della pelvi e dell'apparato scheletrico. Attualmente gli interventi di protesi dell'anca e del ginocchio sono aumentati in modo esponenziale, ma anche quelli conseguenti a fratture, o per ricostruzione dei legamenti tendinei.

Gli interventi sulla pelvi riguardano soprattutto quelli sul plesso emorroidario e sul colon-retto.

Indipendentemente dai fattori di rischio dei singoli, che pur andrebbero valutati prima dell'intervento, la terapia preventiva eparinica post intervento si rende assolutamente necessaria, eventualmente seguita da TAO(15).

Stili di vita: di questi sono piene le riviste settimanali ed a queste, ai nutrizionisti, agli insegnanti di educazione fisica, agli psicoterapeuti, ai consulenti filosofici e alla pubblicità radio televisiva rimando per consigli e raccomandazioni. Perché, come dice G. Jung, "i medici sanno che il

predicare i migliori principi non farebbe che sfidare l'opposizione e la resistenza aperta o nascosta del malato”.

## CONCLUSIONI

Prevenire è soprattutto ricercare. Mi congedo con tre citazioni:

Boncinelli: chiude così di una conferenza sulle sue ricerche:  
“e ricercare a me piace un sacco”.

Maseri: “ritengo che sia necessario un modo più paziente ed umile di guardare al malato per ottenere risultati migliori e che cercare di capire cosa può far star male una persona sia, per un medico, una delle avventure più affascinanti del 21° secolo”.

E per concludere la dedica di un libro:

“ai miei malati dai quali ho imparato molte cose più che dai libri”.

## Bibliografia

1) Cavicchi I. Voltaggio F. - Keiron N. 13 Dicembre 2003

2) Voltaggio F. La medicina come scienza filosofica. Lezioni italiane SIGMATAU, Ed. La Terza 1998

3) Ascherio A. Diet and Coronary Heart Disease Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, USA, Relazione congressuale.

- 4) Giornata Mondiale per il Cuore - World Heart Federation e altre Società Scientifiche
- 5) Muldon MF e al. Flavonoids and heart disease. Evidence or benefits still fragmentary BMJ 1996; 312: 458-59
- 6) V.M. Campese Salt sensitive hypertension - Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 1999; 9: 143-156
- 7) Arca M. Approccio diagnostico della iperlipidemia familiare combinata. Ist. Terapia Medica. La Sapienza. Il Patologo clinico. AIPAC.
- 8) Linee guida per la diagnostica delle dislipidemie. Commissione congiunta AIPAC, SIBIOC, SIMEL, CISMEL, ASFA e Gruppo di Studio delle malattie dismetaboliche e dell'Arteriosclerosi (revisione 1998).
- Consensus Conference Italiana su ipercolesterolemia e malattia coronarica. Da Arteriosclerosi News della S.I.S.A. N.1/2 - 1996
- 9) Scaglione L. e al. Role of Lipid, Apolipoprotein Levels and Apolipoprotein E Genotype in Young Italians With Myocardial Infarction Nutr. Metab. Cardiovasc Dis. 1999; 9: 118-124
- 10) Celi V. e al. Fisiopatologia e diagnostica della malattia tromboembolica. Il Patologo Clinico. AIPAC
- 11) Zoller B e al. Identification of the same factor V gene mutation. J. Clin. Invest. 1994; 94: 2521-24
- 12) Ridker P.M. e al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. N. England J. Med. 1995; 332; 912-917

13) Iacoviello L. e al. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction. BMJ; 1998; 338: 79-85

14) Mc Cully K S. The homocysteine revolution. Ed. Momento medico 2000

15) Linee Guida della FCSA - Federazione centri per la diagnosi della trombosi e la sorveglianza delle terapie antitromboliche.

Prof. Dr. A. De Arcangelis E-mail: labdearcangelis@virgilio.it

## **SCREENING DIAGNOSTICI NELLA Prevenzione delle malattie cardiovascolari**

A. De Arcangelis - Docente a.r. di Farmacologia Medica e di Chimica e Microscopia Clinica -  
Università “La Sapienza”

Lettura: Attuali prospettive nelle ricerche sulle patologie cardiovascolari. 27 giugno 2005 - CNR  
- P.le Aldo Moro - Roma

### **Riassunto**

Dopo una breve premessa sul significato di prevenzione, vengono segnalati i fattori di rischio tromboembolici arteriosi e venosi e le indagini di laboratorio necessarie per prevenzione e predittività di eventi patologici.

Parole chiave: rischio globale, tromboembolismi.

### **Abstract**

After a brief introduction about the prevention meaning, risk factors for arterial-venous thromboembolism and required laboratory researches for cardiovascular accidents prevention and predictivity are pointed out.

Key words: global risk, thromboembolism.