

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 21 N. 3 SETTEMBRE 2013

ISSN 1971-6818

DIRETTORE SCIENTIFICO
Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Ettore Antoncetti
Ferruccio Berti
Alfio Bianchi
Vincenzo Carbone
Alberico Catapano
Salvatore Cocuzza
Antonio Curnis
Achille Dato
Giovanni Fumo
Giovanni Gazale
Luigi Mansi
Sebastiano Marra
Igor Monducci
Paolo Mormino
Stefano Nistri
Enrico Orsini
Bruno Trimarco
Mario Verza
Massimo Volpe
Alfonso Zito

DIRETTORE RESPONSABILE
Raffaele Grandi

MARKETING E PUBBLICITÀ
Luisa Berretta, Magda Fioravanti

REDAZIONE
Adriana Lombardi, Maria Grazia Mattavelli

PROGETTO GRAFICO
Roberto De Gregorio

STAMPA
Arti Grafiche Colombo - Gessate (MI)

DIREZIONE, REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE
Edi.Ermes S.r.l.
Viale Enrico Forlanini, 65 - 20134 Milano
Tel. 02.7021121 - Fax 02.70211283

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* è pubblicata trimestralmente; il costo annuo è di 50,00 euro per le persone fisiche e di 60,00 euro per Enti e Società, da pagarsi tramite versamento sul conto corrente postale n. 51059202 intestato a Edi.Ermes S.r.l., Viale Forlanini 65, 20134 Milano. Il costo per l'estero è di 62,00 euro (persone fisiche) e di 72,00 euro (Enti e Società). I fascicoli singoli arretrati hanno un costo di 21,00 euro.

A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72 n. 633 e del DM 09/04/93, il pagamento dell'IVA, assolta dall'Editore sugli abbonamenti o sui singoli numeri, è compreso nel prezzo di vendita. Pertanto non verrà in alcun caso rilasciata fattura.

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* viene inviata per abbonamento.

Gli abbonamenti e i numeri arretrati vanno richiesti tramite fax (02.70211283) o e-mail (abbonamenti@eenet.it) a Edi.Ermes: ufficio Abbonamenti.

© by Edi.Ermes S.r.l.

Tutti i diritti di proprietà letteraria e artistica sono riservati, compreso quello di traduzione. I manoscritti e le fotografie, anche se non pubblicati, non si restituiscono. È vietata la riproduzione anche parziale (fotocopie, microfilm ecc.) senza speciale autorizzazione dell'Editore.

Aut.Trib. di Napoli n. 4342 del 22/12/1992.



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcacardio.eu>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata
Antonio Giovanni Cardinale

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Biagio Fimiani

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Luciano Arcari

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Antonio Maggi

Marche
Massimo Offidani

Molise
Franco Fraticelli

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

Sardegna
Gianmarco Fiori

Sicilia
Luigi Stella Brienza

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Mauro Larcher

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 21 N. 3 SETTEMBRE 2013

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- 153 IL CARDIOLOGO
E LE ARTERIOPATIE OBLITERANTI
DEGLI ARTI INFERIORI**
S. Fontana

RASSEGNE

- 154 NUOVI ANTICOAGULANTI:
INDICAZIONI PER UN CORRETTO UTILIZZO
NELLA PRATICA CLINICA**
A. Bianchi, S. Fontana
- 161 IPEROMOCISTEINEMIA COME FATTORE
DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE: IMPATTO
E POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE,
UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA**
I. Franchi, A. Ferrero, M. T. Spinnler, G. Mengozzi
- 168 NT-PROBNP E IPERTENSIONE ARTERIOSA:
CORRELAZIONI E UTILITÀ CLINICA**
*A. Leone, P. Pantaleo, D. Ciervo, F. Monterecci,
S. Pisaneschi, A. Monterecci*

ARTICOLI ORIGINALI

- 175 INSULINO-RESISTENZA ASSOCIATA A DISFUNZIONE
DIASTOLICA VENTRICOLARE SUBCLINICA**
*M. Pugliesi, G. Novo, M. Fiore, R. Di Miceli,
P. Spatafora, C. Visconti, C. Turturici,
G. Vitale, S. Novo*
- 182 DES VS BMS NEI PAZIENTI TRATTATI
CON ANGIOPLASTICA PRIMARIA
IN CORSO DI STEMI**
*C. Vicari, D. Piraino, G. Inga, V. Bonomo,
A. Lupo, M. Di Piazza, S. Arrotti, G. Andolina,
P. Assennato, S. Novo*
- 193 INSUFFICIENZA MITRALICA ISCHEMICA:
IMPLICAZIONI PROGNOSTICHE**
*P. Spatafora, G. Novo, G. Annino, N. Manzullo,
F. Castellano, V. Bonomo, M. Di Piazza, S. Novo*

- 202 LA VALUTAZIONE DELLA STIFFNESS LOCALE
ATTRAVERSO IL SEGNALE IN RADIOFREQUENZA
È PIÙ SENSIBILE DELLA MISURA DELLO SPESSORE
MEDIO INTIMALE CAROTIDEO?**
R. Di Miceli, G. Novo, M. Pugliesi, M. Fiore, S. Novo

CASISTICA CLINICA

- 207 INFARTO MIOCARDICO CORRELATO
ALLA SINDROME PARANEOPLASTICA**
*S. Evola, D. Piraino, M. Pugliesi, M. Fiore,
C. E. Bertolino, G. Fonte, G. Novo, M. Caruso,
G. Andolina, R. Di Miceli, S. Novo*
- 212 RIVASCOLARIZZAZIONE PERIFERICA IBRIDA
NEL PIEDE ISCHEMICO CRITICO: CASO CLINICO**
*F. Rosselli, C. Baraldi, G. Grossi,
G. Calculli, D. Cardinale, C. Loiodice*

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 215 PAUSE VENTRICOLARI DAL MECCANISMO INSOLITO**
V. Carbone, G. Di Maso, M. A. Tedesco

ECOCARDIOGRAFIA

- 219 DIAGNOSI ECOCARDIOGRAFICA DI ENDOCARDITE INFETTIVA:
PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO**
F. del Giudice, S. del Giudice, A. Nori

UP TO DATE SULL'IPERTENSIONE

- 224 PUBBLICATE LE LINEE GUIDA ESH/ESC 2013
PER L'IPERTENSIONE ARTERIOSA**
G. Pinna

N O R M E P E R G L I A U T O R I

Cardiologia Ambulatoriale, Organo Ufficiale delle Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA), pubblica in lingua italiana articoli originali, studi epidemiologici, nuovi approcci clinico-metodologici, rassegne, editoriali, valutazioni di trial clinici.

RUBRICHE

- Editoriali
- Rassegne
- Articoli originali
- Ricerca clinica
- Casi clinici
- Gestione e organizzazione
- Dalle aziende
- Aspetti medico-legali
- Journal Club
- Recensioni
- Lettere al Direttore
- Corsi e Congressi
- Notizie dalla Società

PREPARAZIONE DELL'ARTICOLO

Il manoscritto va organizzato come segue:

1. Pagina del titolo, comprendente titolo in italiano, gli Autori, l'Istituzione dove è stato svolto il lavoro, l'indirizzo per la corrispondenza completo di numero telefonico, fax e indirizzo e-mail.
2. Abstract in italiano (richiesto solo per articoli originali, ricerca clinica, rassegne). L'abstract – breve – deve essere strutturato in background, materiali e metodi, risultati, conclusioni e terminare con 3-6 parole chiave.
3. Titolo, abstract, parole chiave in inglese (richiesti solo per articoli originali, ricerca clinica, rassegne).
4. Testo.
5. Bibliografia.
6. Didascalia per l'iconografia.
7. Iconografia.

Bibliografia

Le voci bibliografiche vanno numerate progressivamente secondo l'ordine di citazione. I numeri di riferimento vanno inseriti nel testo in apice. Ciascuna voce bibliografica deve comprendere i cognomi e le iniziali dei nomi degli Autori, citandoli tutti se il loro numero non è superiore a 5, mentre in caso contrario vanno elencati i primi 3 seguiti dalla dizione et al. In caso di riviste vanno citati, con le abbreviazioni utilizzate in Index Medicus, il nome del giornale, l'anno, il numero del volume e le pagine iniziale e finale. Per gli Abstract, il termine "abstract" racchiuso fra parentesi va anteposto al nome della rivista.

ESEMPI:

Wellens HJJ, Atiè J, Smeets JLRM, et al. The electrocardiogram in patients with multiple accessory pathways. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:745-751

Friedberg DH, Schamroth L. Atrial Parasystole. *Br Heart J* 1970;32:172-180

Lesh M, Van Hare GF, Kwasman MA, et al. Curative radiofrequency (RF) catheter ablation of atrial tachycardia and flutter. (Abstract) *J Am Coll Cardiol* 1993;21:374A

Per i libri vanno riportati l'Autore/i, il titolo, la città della Casa Editrice, la Casa Editrice, l'anno di pubblicazione del libro e le pagine iniziale e finale della parte citata.

ESEMPIO:

Schmroth L. I disordini del ritmo cardiaco. Roma: Marrapese, 1981:59-67

Per i capitoli di libri vanno riportati: titolo, Autori, Editor(s) seguiti dalla dizione "ed" o "eds" (in parentesi), città della Casa Editrice, Casa Editrice, anno di pubblicazione del libro, pagine iniziale e finale.

ESEMPIO:

Waldo AL, Carlson MD, Henthorn RW. Atrial flutter: transient entrainment and related phenomena. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders, 1990:530-537

Figure

Le illustrazioni devono essere numerate con numeri arabi, riportare una didascalia esplicativa ed essere richiamate nel testo.

È indispensabile che vengano fornite separatamente dal testo (non inserite in un file di Word) e che siano ad alta risoluzione in formato JPG (minimo 300 dpi), oppure TIFF o EPS (minimo 600 dpi).

Per le flow-chart è possibile utilizzare un file Power Point (con un'ottima qualità grafica).

È obbligatorio fornire immagini non protette da copyright e utilizzabili senza alcuna restrizione. In caso contrario nella *cover letter* si deve allegare l'autorizzazione alla pubblicazione nella rivista *Cardiologia Ambulatoriale* rilasciata dal detentore del copyright.

Tabelle

Vanno numerate con numeri arabi e devono comprendere un titolo e/o una breve didascalia esplicativa delle abbreviazioni usate.

I manoscritti vanno indirizzati a:

Edi.Ermes srl
Viale E. Forlanini, 65
20134 Milano
Tel. 02.70.21.121
Fax 02.70.21.12.83
E-mail: a.lombardi@eenet.it

Per gli articoli originali è necessaria la dichiarazione, firmata dal primo Autore, che il lavoro non è stato pubblicato né è oggetto di esame per la pubblicazione su altra rivista.

Il cardiologo e le arteriopatie obliteranti degli arti inferiori

Sandro Fontana

Direttore scientifico di "Cardiologia ambulatoriale"

In questo numero appare per la prima volta un caso clinico di ischemia critica degli arti inferiori trattato in équipe da cardiologo, diabetologo e chirurgo vascolare. Questo ci offre lo spunto per alcune considerazioni sul ruolo del cardiologo.

La patologia vascolare degli arti inferiori, le arteriopatie obliteranti degli arti inferiori (AOAI), è poco amata dai medici in generale e dai cardiologi: questa patologia è sottostimata sia dal punto di vista della prevalenza sia dell'importanza prognostica nell'ambito della patologia cardiovascolare.

Eppure dagli studi presenti in letteratura, prevalentemente anglosassoni, la *claudicatio intermittens*, segno di facile acquisizione, risulta variabile dal 2 al 7% nella popolazione generale, in crescendo con l'aumentare dell'età. Siccome la popolazione italiana invecchia sempre di più, la prevalenza tende verso il dato più alto.

La diagnosi clinica è relativamente facile: si basa sull'anamnesi, l'esame obiettivo e il calcolo dell'indice caviglia/braccio (ICB) con Doppler a onda continua.

Sappiamo che nonostante la prognosi per quanto riguarda gli arti inferiori sia relativamente benigna, la mortalità a 15 anni dalla diagnosi è del 70% ed è prevalentemente dovuta alla cardiopatia ischemica: cioè l'AOAI correla con la presenza di cardiopatia ische-

mica, con un maggior rischio di infarto miocardico.

Non solo, ma un terzo dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica ha, se ben ricercati, segni e/o sintomi di AOAII e in questi casi la prognosi è peggiore.

Il dato è spiegabile considerando che le coronarie e le arterie degli arti inferiori sono localizzazioni diverse della stessa malattia, l'arteriosclerosi, e l'interessamento di due importanti distretti concorre a determinare un peggioramento della prognosi.

I fattori di rischio cardiovascolari (FRCV) sono gli stessi, ma nel caso delle AOAII sono in genere trattati meno aggressivamente che non in presenza di cardiopatia ischemica.

Siccome nel 50% dei casi di AOAII è presente una cardiopatia ischemica potenzialmente critica o severa, i FRCV andrebbero invece trattati in modo più aggressivo.

In questi anni è aumentata di pari passo la rilevanza clinica e sociale della patologia cardiovascolare e il ruolo del cardiologo. Mi sembra pertanto utile che il cardiologo ambulatoriale, che occupa una posizione strategica nella organizzazione sanitaria per quanto riguarda diagnosi, cura e prevenzione della patologia cardiovascolare, ponga maggiore attenzione alla localizzazione agli arti inferiori della malattia arteriosclerotica.

Nuovi anticoagulanti: indicazioni per un corretto utilizzo nella pratica clinica

New anticoagulants: indications for a correct use in clinical practice

Alfio Bianchi¹, Sandro Fontana²

¹Vice Presidente ARCA Lombardia, Ospedale "San Luca", Milano

²Direttore editoriale "Cardiologia ambulatoriale"

Abstract

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) sono ormai entrati nella pratica quotidiana nel trattamento della fibrillazione (FA) non valvolare in alcuni Paesi europei, in Canada e negli Stati Uniti. L'utilità dei nuovi anticoagulanti, di recente diventati prescrivibili anche in Italia, consiste nel fatto di migliorare la *compliance* al trattamento anticoagulante con il conseguente risultato di ridurre l'incidenza dello stroke embolico e la successiva gestione dello stato disabilitante che lo stroke provoca. Se da una parte con i NAO non è necessario il controllo dello stato coagulativo, dall'altra è essenziale valutare i criteri di utilizzo inquadrando attentamente il paziente sotto il profilo del rischio embolico ed emorragico. L'utilizzo degli score CHA₂DS₂-Vasc e HASBLED permettono un adeguato inquadramento del paziente in relazione al rischio di stroke embolico ed emorragico. Il trattamento con i NAO si presenta efficace e verosimilmente scevro da complicanze solo quando ci si attiene attentamente a criteri corretti di utilizzo, secondo le indicazioni che vengono definite non solo dalla conoscenza dei trial, ma anche dalle indicazioni ormai provenienti dalla corrente pratica quotidiana con particolare riferimento ai criteri di eleggibilità in base a tolleranza e rischi di utilizzo.

Parole chiave: nuovi anticoagulanti orali, fibrillazione atriale non-valvolare, linee guida

The novel anticoagulants are now in practical use in many countries in Europe, Canada and USA for treatment of non valvular atrial fibrillation.

These drugs improve the therapeutic compliance with reduction of embolic stroke (and disabling consequences) and also reduction of the bleeds without INR control.

The treatment with novel anticoagulants is efficacious and free of complications when the patient is well evaluated on ischemic stroke and bleeding risk.

For the correct evaluation of the patient is useful to use the CHA₂DS₂-Vasc score (embolic risk) and HASBLED score (bleeding risk). Is needed, also, deep control of the patient on the ground of the tolerance and the risk for the use of the novel anticoagulants.

Key words: new oral anticoagulants, non-valvular atrial fibrillation, guidelines

I nuovi anticoagulanti orali (NAO), presenti ormai in molti Paesi europei, in Canada e negli Stati Uniti e ormai entrati nelle linee guida europee, canadesi e statunitensi, sono attualmente prescrivibili anche in Italia. L'attuale utilizzo dei nuovi farmaci anticoagulanti è indicato esclusivamente per soggetti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, mentre in presenza di fibrillazione atriale (FA) valvolare è necessario attuare terapia anticoagulante con warfarin.

Una delle ragioni fondamentali del loro utilizzo è che in soggetti con FA, il 65% non assume warfarin pur

avendone necessità, il 13% assume warfarin in *range* INR subterapeutico, il 6% in *range* INR oltre il valore ottimale, mentre solo il 15% è in *range* INR ottimale. Ne consegue che ben il 78% dei soggetti con FA non valvolare, in quanto non adeguatamente trattati con warfarin, è potenzialmente a rischio di evento embolico cerebrale.

Nella tabella 1 sono riassunte le principali differenze tra le due tipologie di farmaci.

I NAO attualmente prescrivibili in Italia sono il dabigatran, un inibitore della trombina, il rivaroxaban e

Tabella 1 - Warfarin – NAO: differenze sostanziali

	Warfarin	NAO
Inizio dell'effetto anticoagulante	Lento	Rapido
Dosaggio	Variabile	Fisso
Interazione con alimenti	Elevata	Scarsa
Monitoraggio	Sì	No
Cessazione dell'effetto anticoagulante	Lento	Rapido

Tabella 2 - NAO: dosaggi

	Quantità (mg)	Somministrazione
Dabigatran	110 o 150	Due volte al giorno
Rivaroxaban	15 o 20	Una volta al giorno
Apixaban	5	Una volta al giorno

l'apixaban, inibitori del fattore Xa: nella tabella 2 sono riassunte le quantità e la somministrazione. I tre farmaci sono stati confrontati con il warfarin su una coorte di 50 mila soggetti con un rischio embolico medio-alto.

Il dabigatran (RE-LY Trial, *Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy*) ha dimostrato una riduzione del rischio embolico del 9% in soggetti trattati con 110 mg/2 volte al giorno e del 34% con dosaggio di 150 mg/2 volte al giorno. Vi è stata una riduzione del sanguinamento del 20% con il 110 g e senza nessuna differenza rispetto al warfarin con un dosaggio di 150 mg.

Il rivaroxaban (*Rocket Trial*) ha ridotto l'incidenza dello stroke embolico del 31% e non ha mostrato differenze nel sanguinamento in confronto al warfarin.

L'apixaban (*Aristotle Trial*) ha evidenziato una riduzione dello stroke embolico del 21% e una riduzione di sanguinamento del 31% in confronto al warfarin.

Lo studio *Rely-Able* ha inoltre successivamente dimostrato che a distanza di 4 anni dall'inizio del trattamento con dabigatran si sono mantenuti inalterati i risultati riscontrati nel Re-ly Trial sul fronte sia dello stroke embolico sia del sanguinamento. Ciò conferma l'efficacia e la buona tolleranza del farmaco;

nella tabella 3 sono riassunte le percentuali relative alle vie di eliminazione.

Tabella 3 - NAO - vie di eliminazione

	Via epatica (%)	Via renale (%)
Dabigatran	20	80
Rivaroxaban	75	25
Apixaban	67	33

UTILIZZO NELLA PRATICA CLINICA

Nella pratica clinica l'utilizzo dei NAO non può prescindere, come primo approccio, da una stretta valutazione di rischio embolico ed emorragico e ciò si può ottenere mediante l'utilizzo di *score* come il CHA₂DS₂-VASc (per il rischio embolico) e l'HAS-BLED o HEMORR₂HAGES (per il rischio emorragico). Gli *score* sono visibili nella figura 1: a punteggio maggiore corrisponde ovviamente rischio più elevato.

L'utilizzo ottimale degli anticoagulanti (warfarin o NAO) è tuttora gravato da un timore di rischio emorragico che ha sempre esercitato un effetto deterrente nel loro utilizzo. I dati dei trial permettono di essere relativamente tranquilli sul loro utilizzo sul fronte emorragico con l'accortezza però di attuare un target corretto del paziente da trattare. In prima istanza, quindi, occorre fare una corretta valutazione dei fattori che possono aumentare il rischio di sanguinamento (tabella 4).

Tabella 4 - Fattori che possono aumentare il livello sierico dei NAO

Maggiori	Moderata insufficienza renale (CrCl: 30-50 ml/min) Contemporaneo trattamento con inibitori della P-glicoproteina
Minori	Basso <i>body mass index</i> (BMI)
Interazioni farmacologiche	ASA, clopidogrel, FANS

CrCl, creatinine clearance rate

CHA ₂ DS ₂ -VAS _c		HAS-BLED Score		HEMORR ₂ HAGES Score	
	Score		Clinical Characteristic		Score
Congestive heart failure/ LV dysfunction	1	H	Hypertension	H	Hepatic or renal disease
Hypertension	1	A	Abnormal renal or liver function (1 each)	E	Ethanol abuse
Age ≥75	2	S	Stroke	M	Malignancy
Diabetes mellitus	1	B	Bleeding	O	Older age (>75 years)
Stroke/TIA/thrombo- embolism	2	L	Labile INR	R	Reduced platelet count or function
Vascular disease	1	E	Elderly age (>65 years)	R	Rebleeding risk
Age 65-74	1	D	Drugs or alcohol (1 each)	H	Hypertension (uncontrolled)
Sex category (i.e. female sex)	1			A	Anemia
Maximum score	9			G	Genetic factors
				E	Excessive fall risk
				S	Stroke

Figura 1 - Score di rischio per soggetti con FA non valvolare: il CHA₂DS₂-VASc per il calcolo del rischio embolico e HASBLED ed HEMORR₂HAGES per il calcolo del rischio emorragico (modificata da: J Camm et al., Eur Heart J 2012; Plister R et al., Chest2010; Gage BF et al., 2006)

Quali suggerimenti per ridurre il rischio emorragico?

- Selezionare attentamente il paziente da trattare con particolare riferimento alla funzionalità renale.
- Monitorare accuratamente la funzione renale in occasione di peggioramento di uno scompenso cardiaco, episodio ipotensivo e ogni situazione che possa peggiorare la funzione renale.
- Situazioni a rischio emorragico: disordini congeniti della coagulazione, trombocitopenia o difetti della funzione piastrinica, recente emorragia gastrointestinale, ulcera peptica attiva, recente biopsia o trauma di discreta entità, recente emorragia cerebrale, recente intervento in sede spinale od oftalmica, endocardite batterica (tabella 5).

Tabella 5 - Rischio emorragico: situazioni da seguire con attenzione

- Dolore, versamento o disturbo funzionale di un'articolazione
- Cefalea, vertigini o stanchezza fisica inusuale
- Ricorrenti epistassi
- Sanguinamenti gengivali inusuali
- Sanguinamenti che cessano con difficoltà
- Mestruazioni più abbondanti rispetto alla norma

Comparsa di stroke ischemico in terapia con NAO

- Non utilizzare terapia trombolitica sino a 48 ore dall'ultima somministrazione di NAO.
- Valutare l'entità di coagulazione con tempo di tromboplastina parziale attivata - aPTT (dabigatran) o tempo di tromboplastina PT (rivaroxaban).

Nella tabella 6 sono riassunti i tempi di ripresa della terapia con NOA in base all'estensione dello stroke.

Tabella 6 - Terapia con NOA: tempi di ripresa in base all'estensione dello stroke

Giorni	
1	Dopo un TIA
3	In presenza di modesta estensione
6	In presenza di estensione di media gravità
7- 14	In presenza di estensione di notevole entità

In caso di sanguinamento

- Sospendere il farmaco.
- *Management* del sanguinamento superficiale.
- Eseguire una gastroscopia nel sospetto di sanguinamento del tubo digerente
- Somministrare liquidi.
- Mantenere diuresi.
- Considerare un approccio dialitico.

Nella tabella 7 i segnali ematologici di sanguinamento.

Tabella 7 - NAO: segnali ematologici di sanguinamento

Dabigatran	Incremento di aPTT (tempo di tromboplastina attivata)
Rivaroxaban	Incremento di PT (tempo di protrombina)

Sospensione dell'anticoagulante in fase preoperatoria

- Interventi senza rischio di sanguinamento (procedure dentali, glaucoma, cataratta, impianto di *pacemaker*, coronarografia) sono eseguibili 12-24 ore dall'ultima somministrazione. Se vi è un rischio minore di sanguinamento, sospendere NAO 24 ore prima della procedura se la funzionalità renale è normale.
- In caso d'intervento di emergenza, se differibile, almeno 12-24 ore dall'ultima dose.

Se non differibile controllare aPTT (dabigatran) o PT (rivaroxaban).

- In caso di *bridging* con eparine a basso peso molecolare (EBPM), non ci sono evidenze per la prevenzione embolica.

Sono interventi a elevato rischio di sanguinamento: cardiocirurgia, neurochirurgia, chirurgia addominale o di organi maggiori. Inoltre, è necessaria un'attenta valutazione della funzione emostatica specie in occasione di anestesia spinale.

Sospensione NAO in rapporto a funzionalità renale

È opportuno fare anche una valutazione in rapporto alla funzionalità renale (tabella 8).

Tabella 8 - Sospensione NAO in rapporto a funzionalità renale

Funzionalità renale (CrCl ml/min)	Rischio di sanguinamento	
	Standard	Alto
> 80	24 ore prima	2 giorni prima
da 50 a 80	1-2 giorni prima	2-3 giorni prima
da 30 a 50	2-3 giorni prima	a 4 giorni prima

Ripresa del trattamento con NAO

- Se emostasi completa e immediata, il trattamento può essere ripreso dopo 6-8 ore dalla procedura.
- Se sussiste ancora un rischio elevato di sanguinamento, attendere 48-72 ore dopo la procedura.
- In caso di procedure con immobilizzazione, somministrare EBPM 6-8 ore dalla procedura e riprendere con NAO 48-72 ore dalla procedura.

Ablazione/CVE

Dopo ablazione o cardioversione elettrica (CVE) sembrano esserci promettenti dati iniziali su prevenzione dello stroke embolico, anche se attualmente non esistono dati prospettici.

NAO e soggetti affetti da FA e neoplasia

Occorre tener presente l'attività mielodepressiva dei trattamenti oncologici e in soggetti ad andamento maligno è preferibile utilizzare il warfarin. In soggetti affetti da neoplasia occorre un più stretto controllo di funzionalità renale, epatica e della crasi ematica.

NAO e cardiopatia ischemica cronica

Attuare controllo approfondito del rischio emorragico specialmente per coloro che sono in doppia antiaggregazione e - nell'ipotesi di singola antiaggregazione - utilizzare basso dosaggio di ASA e di NOA.

Se il paziente dimentica una dose

In caso di dimenticanza nell'assunzione di una dose vale la regola delle sei ore: se sono trascorse meno di sei ore, somministrare il farmaco; se invece sono trascorse più di sei ore, somministrarlo alla prima assunzione programmata.

Switch terapeutico

Per lo *switch* terapeutico, nella tabella 9 sono riassunte le modalità.

Tabella 9 - Switch terapeutico

Da warfarin a NAO	Dabigatran INR <2 Rivaroxaban INR <3
Da NAO a warfarin	Dabigatran iniziare warfarin 3 gg (se ClCr < 50 ml/min) o 2 giorni (se ClCr 30-50 ClCr ml/min) prima della sospensione di dabigatran Rivaroxaban Somministrare assieme i due farmaci sino a INR =/≥ 2
Da EBPM o fondaparinux a NAO	Somministrare NAO due ore prima della dose prevista del farmaco parenterale
Da NAO a EBPM o fondaparinux	Dabigatran il farmaco parenterale va somministrato dopo 10-12 ore dall'ultima somministrazione dell'anticoagulante Rivaroxaban il farmaco parenterale va somministrato dopo 24 ore dall'ultima somministrazione dell'anticoagulante

INR, International Normalized Ratio

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- Farmaci da usare con cautela, valutando il rischio emorragico: chinidina, amiodarone e claritromicina.
- Farmaci non raccomandati: posiconazolo, rifampicina, carbamezepina, fentoina e farmaci antivirali.
- Farmaci controindicati: ketoconazolo, itraconazolo, tacrolimus, ciclosporine e dronedarone.

POSSIBILI CANDIDATI A TRATTAMENTO CON I NAO

- Soggetti non scoagulati e che hanno necessità di trattamento anticoagulante.
- Che hanno avuto un evento emorragico maggiore.
- Che hanno presentato stroke embolico in corretto *range* terapeutico con warfarin.

Dati recenti sembrano, inoltre, confermare un possibile ed efficace utilizzo dei NAO in corso di sindrome coronarica acuta, dopo CVE o dopo procedura ablativa.

PRESCRIVIBILITÀ E NOTE AIFA

I NAO sono prescrittibili con piano terapeutico per i pazienti con FA non valvolare che abbiano storia di precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica, frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore a 40%, insufficienza cardiaca sintomatica ≥ Classe NYHA 2, età ≥ 75 anni oppure ≥ 65 anni con una delle seguenti condizioni associate: diabete, coronaropatia o ipertensione arteriosa.

CONCLUSIONI

I NAO confrontati con warfarin sembrano essere efficaci nella prevenzione dello stroke embolico senza determinare un incremento dei fenomeni emorragici. Sicuramente miglioreranno la *compliance* al trattamento anticoagulante non essendo necessario il periodico e talora ravvicinato controllo dello stato coagulativo.

Con l'utilizzo dei NAO si presume si possa avere una riduzione dell'incidenza dello stroke embolico con tutte le sue ricadute gestionali (anche economiche) in caso di disabilità.

La raccomandazione più importante per un corretto utilizzo dei NAO è, tuttavia, di selezionare il paziente da trattare valutando attentamente il suo profilo di rischio embolico, emorragico e la tolleranza al trattamento stesso.

- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15(5): 625-51.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5): 1093-100.

Bibliografia

- Camm J, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151(3): 713-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Alfio Bianchi
Ospedale "San Luca"
Istituto Auxologico Italiano, IRCCS
Milano
E-mail: alfiobianchi@tin.it

Iperomocisteinemia come fattore di rischio cardiovascolare: impatto e possibilità terapeutiche, una revisione della letteratura

Ivana Franchi^{1,3}, Antonio Ferrero^{1,2}, Maria Teresa Spinnler², Giulio Mengozzi³

¹CdL Magistrale in Tecniche Diagnostiche, Università degli Studi di Torino

²Struttura complessa di Cardiologia ASL TO5

³Azienda Ospedaliera "Città della Salute e della Scienza", Dipartimento di Medicina di Laboratorio, SC Biochimica Clinica

Abstract

Esistono in letteratura molte prove riguardanti l'ipotesi che l'iperomocisteinemia sia un importante fattore predittivo di rischio cardiovascolare, ma non è ancora chiaro se la determinazione dell'omocisteinemia possa essere effettivamente utile per indirizzare la strategia terapeutica. Infatti gli studi clinici di prevenzione primaria e secondaria non hanno al momento mostrato alcuna efficacia dei trattamenti con acido folico o vitamine del gruppo B nel ridurre gli eventi cardiovascolari.

Parole chiave: aterosclerosi, malattia cardiovascolare, omocisteina.

Many evidence suggests that the homocysteine hypothesis is a relevant as a predictor of cardiovascular risk, but is not still possible conclude that measuring the homocysteine level is useful in guiding treatment. Indeed clinical trials of primary and secondary prevention show no evidence that taking folic acid or other B vitamins lowers the risk of cardiovascular events.

Key words: atherosclerosis, cardiovascular diseases, homocysteine

Negli ultimi due decenni molti studi clinici hanno cercato di fare chiarezza sulle contraddizioni emerse in letteratura, sul possibile ruolo dell'omocisteina come fattore di rischio nelle patologie cardiovascolari e ischemiche, anche in relazione all'apporto di vitamine del gruppo B, somministrate allo scopo di ridurre la concentrazione ematica di omocisteina.

IL PUNTO DI PARTENZA

Le malattie cardiovascolari costituiscono la più importante causa di morte e sono responsabili ogni anno di circa un terzo dei decessi che si verificano negli USA e in Europa: questi eventi sono il risultato di un processo detto aterosclerosi che inizia molti anni prima della manifestazione dei sintomi.

La prevalenza in costante crescita delle malattie cardiovascolari incide, anche in Italia, sulla salute pubblica, sulle risorse sanitarie ed economiche. I recenti dati ISTAT riportano che 1 italiano su 4 è affetto da malattie cardiache, le quali rappresentano la principale causa di disabilità fra gli anziani.

"La frequenza di nuovi eventi coronarici nella fascia di età 35-69 anni è di 5,7/1000 per anno negli uomini e di 1,7/1000 per anno nelle donne; la spesa per gli interventi cardiocirurgici è stimabile in circa 650 milioni di euro/anno e rappresenta da sola l'1% della spesa sanitaria. L'invecchiamento della popolazione e l'aumentata sopravvivenza dopo eventi cardiaci acuti giustificano l'aumento di prevalenza negli ultimi anni e l'ulteriore incremento previsto nei prossimi decenni"¹.

È altrettanto noto che lo sviluppo di aterosclerosi è associato in modo inequivocabile a una serie di fattori

Tabella 1 - Fattori di rischio cardiovascolare.

Modificabili	Non modificabili
• Fumo • Dislipidemia • Ipertensione • Diabete • Obesità • Inattività fisica	• Età • Sesso • Razza • Familiarità • Precedenti eventi cardiovascolari

predisponenti detti fattori di rischio cardiovascolare (FRCV, tabella 1).

A queste note condizioni predisponenti si sono aggiunte negli ultimi anni altre variabili che sono state ritenute responsabili potenziali di sviluppo precoce e/o accelerato di aterosclerosi, questi vengono detti nuovi FRCV (tabella 2)

Fra queste variabili, particolare interesse ha suscitato la cosiddetta "ipotesi omocisteina": l'omocisteina (Hcy) - isolata per la prima volta nel 1933 grazie a lavori di Vincent du Vigneaud (premio Nobel per la chimica nel 1955)² - è un derivato aminoacidico che si forma dalla metionina per la perdita del gruppo metilico attraverso il passaggio a S-adenosilmetionina e a S-adenosilomocisteina. La sua produzione è regolata da enzimi e alcune vitamine, come l'acido folico o vitamina B9, piridossina o vitamina B6 e ciancobalamina o vitamina B12.

Il passaggio da Hcy a metionina è reversibile; il 20% circa dell'Hcy è libera, in forma sia ossidata sia ridotta, mentre l'80% si lega a proteine. La forma ridotta, che è particolarmente dannosa per l'endotelio vascolare, rappresenta circa il 2% della Hcy totale³. Nelle situazioni patologiche l'equilibrio è spostato verso un aumento dell'Hcy circolante.

Tabella 2 - Nuovi fattori di rischio cardiovascolare

• Omocisteina • Fibrinogeno • Lipoproteina a-Lp(a) • Indici di funzione fibrinolitica (PAI-1, lisi del coagulo, D-dimero) • Indici di infiammazione (hs-PCR, ICAM1, IL-6) • Leptina

Il metabolismo dell'Hcy utilizza anche altre due vie di smaltimento: la rimetilazione a metionina mediante due processi nei quali sono attivi l'acido folico, la riboflavina o vitamina B2, la vitamina B12, la betaina e lo zinco; la transulfurazione nel quale viene degradata in cisteina con l'intervento della vitamina B6⁴. Il metabolismo dell'Hcy è schematizzato nella figura 1.

Nella maggior parte dei casi, la condizione patologica ha un'eziologia di tipo genetico: è nota la mutazione MTHFR (metilentetraidrofolato-reduttasi)⁵, che ostacola il processo di trasformazione. La mutazione è piuttosto frequente e la variante allelica (polimorfismo C677T) è stimata intorno allo 0,5% nella popolazione italiana. Esiste anche un danno metabolico causato dal difetto dell'enzima cistationina-b-sintetasi, che provoca un aumento dell'Hcy nelle urine (omocisteinuria)⁶.

Valori normali

Sono molte le variabili che influenzano la concentrazione di Hcy nel plasma (età, sesso, etnia, gravidanza, menopausa, fumo, stato nutrizionale, funzionalità renale, uso di farmaci, fortificazione dei cibi con folati); pertanto, nei centri dove si esegue l'analisi è raccomandabile l'elaborazione di propri intervalli di riferimento.

La letteratura⁷ indica un *range* accettabile di normalità per Hcy plasmatica quello compreso tra 5 e 17 $\mu\text{mol/l}$, mentre l'OMS⁸ ha posto il valore di 13 $\mu\text{mol/l}$ quale soglia massima per questa sostanza, con i seguenti *cut off*:

- uomini fino a 13 $\mu\text{mol/l}$;
- donne fino a 10,1 $\mu\text{mol/l}$;
- ragazzi fino a 14 anni 11,3 $\mu\text{mol/l}$.

Altri Autori⁹ hanno definito l'iperomocisteinemia (HHcy) come:

- moderata da 15-30 $\mu\text{mol/l}$;
- intermedia da 30-100 $\mu\text{mol/l}$;
- severa > 100 $\mu\text{mol/l}$.

Nel Laboratorio di Biochimica Clinica del PO Molinette "AO Città della Salute e della Scienza", sono adottati i seguenti valori di riferimento:

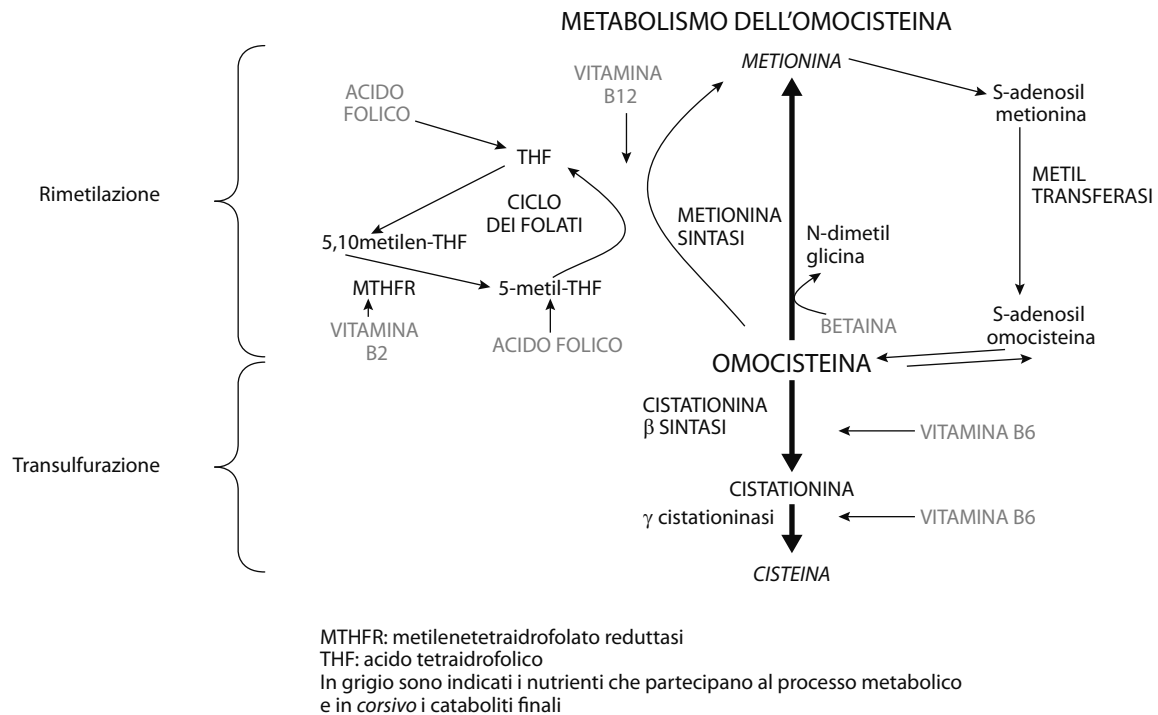


Figura 1 - Metabolismo dell'omocisteina.

- uomini da 6,8 a 18,9 $\mu\text{mol/l}$
- donne da 4,9 a 13,9 $\mu\text{mol/l}$

La variabilità intraindividuale (definita come somma della variabilità biologica e di quella analitica ed espressa come CV%) è stimata attorno all'8%. Tale variazione, nelle situazioni patologiche di HHcy può variare dal 5 al 35% nell'arco temporale di circa due anni. Tale dato è di estrema importanza quando si debbano interpretare i risultati di trial condotti su soggetti con elevate concentrazioni basali di Hcy, ove si ritenga che tale l'oscillazione sia da considerarsi come un potenziale fattore di rischio.

Attualmente la determinazione dell'Hcy plasmatica può avere tre indicazioni cliniche:

- diagnosi di iperomocisteinuria;
- rilevazione di carenze nutrizionali di vitamine B6, B9 e B12;
- valutazione di Hcy come fattore di rischio cardiovascolare in soggetti con familiarità per aterosclerosi precoce, in presenza o assenza di fattori di rischio

convenzionali (obesità, sedentarietà, ipertensione, fumo, dislipidemia).

IPEROMOCISTEINEMIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Il ruolo di Hcy nella patogenesi delle malattie cardiovascolari (CVD) è stato ipotizzato fin dal 1969 quando McCully⁶ osservò la presenza di aterosclerosi prematura diffusa in due bambini affetti da iperomocisteinuria, patologia ereditaria congenita, e formulò l'ipotesi di un rapporto diretto tra esposizione a elevate concentrazioni di Hcy, lesioni aterosclerotiche diffuse e fenomeni di tromboembolismo arterioso e venoso. Gli studi osservazionali, a partire dalla fine degli anni Ottanta, hanno indirizzato la ricerca clinica in termini di prevenzione primaria e secondaria, nel contesto dei fenomeni di generazione di aterosclerosi e quindi verso l'inquadramento della Hcy come fattore di rischio della CVD e cerebrovascolare e per valutare

l'efficacia dei supplementi di acido folico, con o senza vitamina B6 e B12¹⁰.

RECENTI SMENTITE E NUOVE EVIDENZE

Gli studi osservazionali che si sono svolti nei vent'anni successivi alla prima evidenza (anni Settanta), avevano – di fatto – validato l'ipotesi identificando l'Hcy come un fattore indipendente di rischio cardiovascolare.

I primi dati disponibili indicavano che un aumento di 5 $\mu\text{mol/l}$ del livello di Hcy rispetto ai valori normali è associato a un aumento del 20% del rischio di eventi coronarici, indipendentemente dagli altri fattori di rischio¹¹⁻¹².

A fronte di primi risultati, che sembravano attribuire alla supplementazione di acido folico una diminuzione del rischio di ictus del 19% e di ischemia cardiaca dell'11%, gli studi e le revisioni sistematiche più recenti non hanno confermato che tali integrazioni (con folati e/o altre vitamine del gruppo B), pur abbassando i livelli di omocisteina, riescano a ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari o ad aumentare la sopravvivenza.

Dato che l'importanza dell'HHcy come fattore di rischio per CVD è stata in passato sovrastimata, proprio in conseguenza delle limitazioni metodologiche degli studi (dal mancato aggiustamento per fattori di confondimento all'errore di calcolo della potenza degli stessi studi, all'introduzione della legge per la fortificazione delle farine alimentari con folati in USA e Canada), è auspicabile arrivare a una corretta interpretazione dell'importanza e del ruolo rivestito dal metabolita, ponendosi due fondamentali obiettivi: definizione di dati epidemiologici corretti, raggiungibili con la stesura di una revisione sistematica basata sui dati dei singoli partecipanti agli studi osservazionali; ricerca della risposta al quesito clinico relativo agli effetti della somministrazione di acido folico sulle patologie vascolari tramite trial clinici.

Oggi la ricerca clinica è ancora molto attiva sull'argomento, tanto è vero che una ricerca bibliografica su

"Homocysteine cardiovascular" in PubMed ha dato un numero elevato di riferimenti. La ricerca senza filtri e con filtri di ricerca ha evidenziato rispettivamente 5314 e 1039 pubblicazioni. Sono state estratte due recenti pubblicazioni (2013), particolarmente significative, selezionate in base al tipo di studio (meta-analisi e/o analisi trasversale) allo scopo di fare il punto sullo stato dell'arte "Omocisteina e malattie cardiovascolari".

La *review*¹⁰ pubblicata in "The Cochrane Library" a inizio 2013, è stata eseguita allo scopo di valutare gli effetti della riduzione di Hcy come prevenzione di eventi CVD, considerando come esiti primari l'infarto del miocardio e ictus ed esiti secondari angina pectoris, insufficienza cardiaca, morte per altre cause e seri eventi avversi. Per effettuare tale *review* sono stati consultati il registro dei trial controllati di Cochrane Library (2012), Med Line (dal 1950 al febbraio 2012), EMBASE (dal 1980 al febbraio 2012), LILACS (dal 1986 al febbraio 2012), ISI Web of Scienze (dal 1970 al febbraio 2012). In questa recensione sono stati inclusi 12 *randomized control trial* (RCT), con un periodo di *follow-up* di almeno un anno, per un totale di 47.429 partecipanti. Non è stata trovata alcuna prova che la riduzione di Hcy mediante somministrazione di vitamine B6, B9 o B12, da sole o in combinazione, a qualsiasi dosaggio rispetto al placebo, riduca il rischio di infarto del miocardio (RR 1,02; 95% CI 0,95-1,10, $I^2 = 0\%$); di ictus (RR 0,91; 95% CI 0,82-1,0, $I^2 = 11\%$), o riduca la mortalità totale (RR 1,01; 95% CI 0,96-1,07, $I^2 = 6\%$), nei partecipanti a rischio o con malattie cardiovascolari conclamate. Inoltre, interventi di riduzione di Hcy rispetto al placebo non hanno alcuna influenza su eventi avversi gravi quali l'insorgenza del cancro (RR 1,06; 95% CI 0,98-1,13; $I^2 = 0\%$).

I 12 RCT che sono stati messi a confronto sono tra i più importanti lavori di letteratura scientifica pubblicati dal 2002 al 2010 intorno ai quali si è animatamente dibattuta la concomitanza di evidenze contraddittorie sul ruolo e interventi su Hcy (tabella 3).

A favore invece del ruolo dell'Hcy, quale *marker* predittivo, depone invece un lavoro, pubblicato, sempre nel 2013, su *Stroke*¹³, in cui si evidenzia che gli studi sinora pubblicati sulla correlazione di elevati livelli di Hcy e lo sviluppo della placca aterosclerotica caroti-

Tabella 3 - Review pubblicata in "The Cochrane Library": RTC messi a confronto¹⁰

CHAOS 2002	Blinded comparison of folic acid and placebo in patients with ischaemic heart disease: an outcome trial. Baker F, et al. <i>Circulation</i> 2002;106 (Suppl II):741
GOES 2003	Secondary prevention with folic acid: effects on clinical outcomes. Liem A, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2003; 41:2105-13
VISP 2004	Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention randomized controlled trial. Toole JF et al. <i>JAMA</i> 2004; 291:565-75
FOLARDA 2004	Efficacy of folic acid when added to statin therapy in patients with hypercholesterolemia following acute myocardial infarction: a randomised pilot trial. Liem AH, et al. <i>Int J Cardiol</i> 2004;93:175-9
HOPE-2 2006	Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. Lonn E, et al; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. <i>N Engl J Med</i> 2006 Apr13;354(15):1567-77
NORVIT 2006	Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction Bona KH, et al. <i>N Engl J Med</i> 2006;354:1578-88 {NORVIT (folic acid, B12 and vit B6)}
WAFACS 2008	Effect of folic Acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease. A randomized trial (women's antioxidant and folic acid cardiovascular study). Albert CM, et al - <i>JAMA</i> 2008;299(17):2027-36
WENBIT 2008	The Western Norway B Vitamin Intervention Trial (WENBIT) - Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography. A randomized controlled trial. Ebbing M, Bleie, Ueland PM, et al. <i>JAMA</i> 2008; 300:795-804
BVAIT 2009	High-Dose B-Vitamin Supplementation and Progression of Subclinical Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. Howard N. Hodis, MD, et al, for the BVAIT Research Group. <i>Stroke</i> . 2009 March; 40(3):730-6
SU.FOL. OM3 2010	Control of baseline cardiovascular risk factors in the SU-FOL-OM3 study cohort: does the localization of the arterial event matter? Vesin C, et al. <i>Eur J Cardiovasc Prev Rehabil</i> 2010 Oct;17(5):541-8
SERCH 2010	Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage JM, et al. <i>JAMA</i> 2010 Jun 23;303(24):2486-94
VITATOPS 2010	B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. VITATOPS Trial Study Group. <i>Lancet Neurol</i> 2010 Sep;9(9):855-65

dea sono relativi a una popolazione prevalentemente bianca. In questo studio invece è stata esaminata l'associazione tra Hcy totale, morfologia e superficie della placca carotidea in una coorte multi-etnica.

È stata condotta infatti un'analisi trasversale su plasma di 1.327 soggetti senza precedenti episodi di ictus, di età compresa tra i 57 e i 75 anni, età media 66 anni (41% uomini, 19% di razza nera, 62% ispanici, 17% bianchi), caratterizzati da HHcy totale plasmatica. Dall'analisi della correlazione esistente fra questi valori e le misure ecografiche e densitometriche della placca, stratificando i pazienti secondo differenti criteri (dati

demografici, fattori di rischio vascolare, insufficienza renale, e carenza di vitamina B12), emerge che valori elevati di Hcy totale supportano l'ipotesi di un suo coinvolgimento nel rischio aterogenico. Più in particolare, alti valori di Hcy sono positivamente e indipendentemente correlati sia all'estensione della superficie della placca sia alla presenza di placche ecolucenti con bassa densità e bassa calcificazione, e di placche ecodense ad alta densità e alta calcificazione. Tali tipologie di placca, quella ecolucente e vulnerabile all'ulcerazione e quella ecodensa come segno di aterosclerosi generalizzata, sono considerate fattori di rischio per l'ictus.

STATO DELL'ARTE

Le numerose evidenze sperimentali ed epidemiologiche hanno indotto l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a inserire l'HHcy tra i fattori di rischio per lo sviluppo di CVD (aterosclerosi coronarica, infarto miocardico), cerebrovascolari (ictus cerebrale) e vascolari periferiche (trombosi arteriose e venose). Come fattore di rischio l'HHcy plasmatica è associata a ipertensione arteriosa, diabete mellito, elevati livelli di colesterolo, fumo.

Il dosaggio dell'Hcy viene quindi utilizzato per valutare il rischio CVD in associazione ad altri parametri quali il profilo lipidico o nel caso in cui siano presenti altri fattori di rischio quali la familiarità per cardiopatie.

Il dato dell'Hcy plasmatica non può essere impiegato ai fini di screening come avviene invece per altri esami quali il profilo lipidico. L'Hcy può essere valutata anche in relazione a un eventuale deficit di vitamina B12 e folati: questo spesso accade in pazienti malnutriti, negli anziani in cui si può osservare un ridotto assorbimento intestinale, negli alcolisti e in soggetti che fanno uso di droghe.

Valori molto al di sopra del limite di riferimento possono essere osservati in bambini affetti da iperomocisteinuria; in questo caso ulteriori accertamenti sono necessari per identificare la causa di tale incremento.

Altri cause di HHcy sono:

- disfunzione renale (diminuita capacità di *clearance* dell'organo);
- uso di alcuni farmaci (metotrexate, ciclosporina);
- invecchiamento (i valori aumentano con l'età);
- sesso (negli uomini i valori sono tendenzialmente più alti).

Indagini ulteriori hanno messo in evidenza una correlazione tra incremento dell'Hcy ed esito infausto in gravidanza (alterazioni per la vascularizzazione della placenta e quindi diminuita funzionalità: aborto, nascita sottopeso del neonato, presenza di difetti del tubo neurale).

Altrettanto interessanti le indagini relative all'associazione fra HHcy e la sindrome di Alzheimer (AD,

Alzheimer disease). Per determinare se il supplemento di vitamine del gruppo B possa rallentare il tasso di atrofia cerebrale nei soggetti con decadimento cognitivo lieve mediante la riduzione dei livelli di Hcy totale plasmatica, è stato svolto uno studio controllato randomizzato¹⁴. Gli Autori, in conclusione, dichiarano che il ritmo accelerato di atrofia cerebrale nei pazienti anziani con decadimento cognitivo lieve può essere rallentato da un trattamento che abbassi i livelli di Hcy con le vitamine del gruppo B. Altri Autori sostengono invece che l'Hcy totale plasmatica non è coinvolta nella patogenesi di AD, ma è piuttosto una conseguenza dei cambiamenti provocati dalla patologia.

CONCLUSIONI

Valori elevati di Hcy sono stati correlati in numerose osservazioni e studi clinici allo sviluppo di condizioni patologiche quali malattie cardiovascolari, fenomeni tromboembolici, decadimento cognitivo, malformazioni fetali. Per tale ragione l'HHcy è stata inserita dall'Organizzazione mondiale della sanità tra i fattori di rischio cardiovascolari e cerebrovascolari¹⁵. Tuttavia se da un lato gli effetti patologici di elevati livelli di Hcy sono sostanzialmente assodati e si stanno avanzando ipotesi di lavoro circa il possibile ruolo in altre condizioni, quali diabete, aborto, osteoporosi, lo stesso non può dirsi per le possibilità terapeutiche: i trial condotti con supplementazioni di folati o vitamine del gruppo B non hanno di fatto portato alla riduzione degli eventi clinici.

Bibliografia

1. Piano Sanitario Nazionale 2011-2013. Malattie cardiovascolari. Ministero della Salute.
2. Butz LW, du Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decompensation of methionine with sulphuric acid. *J Biol Chem* 1932; 99: 135-42.
3. Gibson JB, Carson NA, Neill DW. Pathological findings in homocystinuria. *J Clin Pathol* 1964; 17: 427-37.
4. Clarke R, Daly L, Robinson K. et al. Hyperhomocysteinemia. *N Engl J Med* 1991; 324:1149-55.
5. McKusick V. Homocystinuria due to deficiency of N(5,10)-methylenetetrahydrofolate reductase activity. In McKusick V (ed).

- Mendelian inheritance in man. Baltimore (MD): The Johns Hopkins University Press, 1992; 1447-8.
6. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28
 7. Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5:229-32.
 8. www.who.int/dietphysicalactivity/publications/f&v_cvd_diabetes.pdf - 389k
 9. Clarke R, Lewington S, Donald A, et al. Underestimation of the importance of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8:363-9.
 10. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *The Cochrane Library* 2013, Issue 1.
 11. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268:877-81.
 12. Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 1924-30.
 13. Alsulaimani S, Gardener H, Elkind MS, et al. Elevated homocysteine and carotid plaque area and densitometry in the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2013; 44(2):457-61.
 14. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2010 Sep 8; 5(9):e12244.
 15. WHO (World Health Organization). The world health report: reducing risks, promoting healthy life. www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Ferrero
S. C. Cardiologia - ASL TO 5
Ospedale Santa Croce
Piazza A. Ferdinando, 3
10024 Moncalieri
Tel.: 0116930296
E-mail: antonio.ferrero@unito.it

NT-proBNP e ipertensione arteriosa: correlazioni e utilità clinica

Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide levels and arterial hypertension: correlations and usefulness

Alessandra Leone¹, Pietro Pantaleo², Deasy Ciervo³,
Francesco Monterecci¹, Silvia Pisaneschi¹, Alessio Monterecci¹

¹Dipartimento del Cuore e dei vasi, Cardiologia S. Luca, AOU Careggi, Firenze

²Dipartimento del Cuore e dei vasi, Medicina e riattivazione cardiologica, AOU Careggi, Firenze

³Medicina interna e di urgenza, DAI-9, AOU Careggi, Firenze

Abstract

Introduzione - L'NT-proBNP è un importante ormone cardiaco secreto prevalentemente dal ventricolo in risposta a un aumentato stress di parete. Elevati livelli di NT-proBNP sono stati associati con l'ipertrofia del ventricolo sinistro e con elevati valori pressori. Lo scopo di questo studio è valutare l'andamento dell'NT-proBNP in un campione di pazienti ipertesi asintomatici. **Metodi** - È stato considerato un campione di 126 pazienti affetti da ipertensione arteriosa, 73 maschi e 53 femmine. Nessun paziente presentava segni o sintomi di scompenso cardiaco. Sono stati valutati pressione arteriosa, elettrocardiogramma ed ecocardiografia. Infine ogni paziente è stato sottoposto a prelievo ematico.

Risultati - L'analisi statistica ha valutato cinque differenti modelli di regressione dai quali non è emersa alcuna relazione tra NT-proBNP e indice di massa ventricolare sinistra ($R^2 = 0,6754$; $p = 0,416$). È stata invece evidenziata una relazione significativa con il volume atriale sinistro ($p = 0,050$) e con la funzione diastolica valutata mediante il rapporto E/A ($R^2 = 0,6329$; $p = 0,012$). La relazione tra NT-proBNP con età, genere e filtrazione glomerulare è risultata in linea con le evidenze già note in letteratura.

Conclusioni - In pazienti ipertesi e asintomatici i livelli plasmatici di NT-proBNP possono essere un utile *marker* del danno d'organo indotto dall'ipertensione arteriosa. Tale risultato correla in modo significativo con la disfunzione diastolica e in minor misura con il volume atriale sinistro. La misurazione della concentrazione plasmatica di questo ormone cardiaco potrebbe essere utile per la stratificazione del rischio e per la gestione terapeutica di pazienti ipertesi.

Parole chiave: NT-proBNP, ipertensione arteriosa, disfunzione diastolica, volume atriale sinistro.

Objective - N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) is an important cardiac hormone predominantly secreted by cardiac ventricle as a response to increased wall stress. Increases in plasma NT-proBNP levels have been associated with left ventricular (LV) hypertrophy and high blood pressure. The aim of this study is to evaluate the NT-proBNP trend in a sample of asymptomatic hypertensive patients.

Methods - We considered a sample of 126 patients affected by arterial hypertension (AH), 73 males and 53 females. Any patient had apparent symptoms or signs of heart failure. We evaluated blood pressure, twelve-lead electrocardiography, two-dimensional, M-mode, and colorDoppler echocardiography. Finally, all patients were tested with blood sample.

Results - From Ordinary Least Square (OLS) estimation of five different models of multiple regression, it emerged that while NT-proBNP levels are not explained by left ventricular mass index ($R^2 = 0,6754$; $p = 0,416$), they seem to be significantly related to other variables such as left atrial (LA) volume ($p = 0.050$) and E/A ratio ($R^2 = 0.6329$; $p = 0.012$). The relationships of NT-proBNP with age, gender, and e-GFR in our sample confirm some literature and empirical evidence.

Conclusion - In asymptomatic hypertensive patients the plasma NT-proBNP measurement levels may be a useful marker of a hypertensive organ damage. This seems to be particularly definite for diastolic dysfunction and to a lesser extent for LA volume. The measurement of the plasma concentration of this cardiac hormone might be useful for risk stratification and the management therapy in hypertensive patients.

Key words: NT-proBNP, arterial hypertension, diastolic dysfunction, left atrial volume

La porzione N-terminale del peptide natriuretico atriale (*N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide*, NT-proBNP) è un ormone cardiaco secreto prevalentemente dal ventricolo sinistro in risposta a un aumentato stress parietale. Numerosi studi hanno evidenziato l'importanza di questo ormone nella diagnosi e gestione terapeutica dello scompenso cardiaco¹⁻² e la sua utilità nella valutazione clinica del paziente disnoico³⁻⁴. Tuttavia l'NT-proBNP si è dimostrato un utile marcatore anche in altre patologie quali l'ipertrofia ventricolare sinistra⁵, l'ipertensione arteriosa (IA)⁶ e la displasia aritmogena del ventricolo destro⁷.

Lo scopo di questo studio è valutare l'andamento dell'NT-proBNP in un gruppo di pazienti affetti da IA, ricercando una possibile correlazione tra i livelli plasmatici di NT-proBNP e il danno d'organo causato dall'ipertensione stessa.

METODI

È stato considerato un gruppo di 126 pazienti affetti da IA, 73 maschi e 53 femmine. Ciascun paziente è stato valutato mediante visita cardiologica, misurazione della pressione arteriosa, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma colorDoppler. La pressione arteriosa è stata misurata in posizione seduta dopo 5 minuti di riposo mediante sfigmomanometro digitale OMRON M7®; i pazienti che manifestavano fibrillazione atriale (FA) sono stati invece valutati mediante uno sfigmomanometro Riva Rocci elettronico. Infine, a

Tabella 1 - Caratteristiche di base dei pazienti: parametri

	Media	Deviazione standard
Età (anni)	62,1	13,2
Durata IA (mesi)	123,2	102,4
BSA (m ²)	1,9	0,2
PAS (mmHg)	150,9	19,1
PAD (mmHg)	86,4	11,8
PP (mmHg)	64,9	18,6
FC (b/min)	70,8	12,3

IA, ipertensione arteriosa; BSA: *body surface area*; PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica; PP, pressione pulsatoria; FC, frequenza cardiaca.

ciascun paziente è stato effettuato un prelievo ematico con valutazione dei seguenti parametri ematochimici: emocromo completo con formula leucocitaria, filtrato glomerulare (*glomerular filtration rate*, e-GFR), glicemia, emoglobina glicata, potassio, assetto lipidico, proteina C reattiva, ormone tireostimolante e NT-proBNP. Le caratteristiche di base dei pazienti sono evidenziate nelle tabelle 1 e 2.

ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il programma STATA 12 mediante regressione multipla.

Tabella 2 - Patologie associate e terapie considerate (mono-politerapie)

Patologie	Numero di pazienti	Terapie	Numero di pazienti
Cirrosi epatica	1	β-bloccanti	48
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	5	Calcio antagonisti diidropiridinci	30
Fibrillazione atriale cronica	7	α-bloccanti/agonisti	30
Insufficienza renale cronica	4	ACE-inibitori/sartanici	106
Diabete mellito	14	Diuretici	80

Tabella 3 - Relazione tra NT-proBNP e indice di massa ventricolare sinistra indicizzata: modelli I e II

	Modello I		Modello II	
	β	p value	β	p value
Età	0,048	<0,001	0,047	<0,001
Sesso maschile	-0,469	0,005	-0,534	0,001
Durata IA	0,010	0,901	0,025	0,767
Log e-GFR	-0,790	0,057	-0,755	0,043
MVI	0,189	0,416	0,296	0,211
Log PAS	-0,806	0,761	-0,328	0,908
Log PAD	2,413	0,123	2,091	0,214
Log PP	0,406	0,700	0,345	0,762
Non patologico	-1,958	<0,001	-1,674	<0,001
Costante	-3,157	0,491	-4,311	0,372

e-GFR, *estimated glomerular filtrate ratio*; FC, frequenza cardiaca; IA, ipertensione arteriosa; MVI, massa ventricolare indicizzata; PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica; PP, pressione pulsatoria.

Poiché la maggior parte delle variabili non seguiva una distribuzione normale, è stata applicata una trasformazione logaritmica. Sono stati considerati diversi modelli al fine di determinare le relazioni esistenti tra le variabili indipendenti e i livelli plasmatici di NT-proBNP. Le variabili indipendenti considerate nel modello I sono state età, sesso, durata dell'IA, eGFR, indice di massa ventricolare sinistra (MVI), pressione pulsatoria (PP), pressione arteriosa sistolica (PAS), pressione arteriosa diastolica (PAD) e una variabile *dummy* come controllo dei livelli patologici di NT-proBNP. Questo modello è stato realizzato analizzando l'intero campione di pazienti, inclusi i pazienti affetti da FA. Il modello II invece ha valutato le medesime variabili del precedente, ma sono stati esclusi i pazienti affetti da FA (tabella 3).

Sono stati poi realizzati altri due modelli (III e IV) con lo scopo di analizzare la relazione esistente tra NT-proBNP, volume atriale sinistro e disfunzione diastolica. Questi modelli non hanno incluso i pazienti

affetti da FA, eliminando così le modificazioni indotte dall'aritmia. Le variabili indipendenti considerate sono state età, e-GFR, superficie corporea (BSA), volume atriale sinistro e la variabile *dummy* come controllo dei livelli patologici di NT-proBNP. Infine, è stata valutata la funzione diastolica mediante il rapporto E/A e E/E' (tabella 4).

Poiché la relazione tra il rapporto E/A e l'NT-proBNP non era lineare, è stata assunta una relazione quadratica. In ultima analisi le terapie effettuate sono state aggiunte come variabili (modello V, tabella 4). È importante segnalare che nessuna delle analisi condotte superava il test di omoschedasticità pertanto tutte le regressioni sono state robustificate.

RISULTATI

I livelli plasmatici di NT-proBNP erano elevati in 22 pazienti, 12 maschi e 10 femmine (livelli di riferi-

Tabella 4 - Relazione tra NT-proBNP, volume atriale sinistro e disfunzione diastolica: modelli III, IV e V

	Modello III		Modello IV		Modello V	
	β	p value	β	p value	β	p value
Età	0,039	<0,001	0,042	<0,001	0,039	<0,001
Sesso maschile	-0,583	0,002	-0,558	0,003	-0,673	0,001
Log BSA	-0,005	0,993	-0,168	0,775	-0,273	0,668
Log VA sinistro	0,530	0,059	0,546	0,050	0,415	0,133
Log e-GFR	-0,498	0,172	-0,521	0,160	-0,459	0,183
Non patologico	-1,745	<0,001	-1,618	<0,001	-1,389	<0,001
Log E/A			0,350	0,095	0,266	0,162
Log ² E/A	-	-	0,955	0,012	1,169	0,002
Log E/E'	-	-	-0,172	0,492	-0,568	0,059
β -bloccanti	-	-	-	-	0,577	0,001
CA diidropiridinici	-	-	-	-	0,061	0,734
ACE inibitori/sartanici	-	-	-	-	0,308	0,297
Diuretici	-	-	-	-	0,115	0,572
α -bloccanti/agonisti	-	-	-	-	0,376	0,048
Costanti	3,573	0,172	3,682	0,093	4,204	0,038

BSA, body surface area; VA, volume atriale; e-GFR, *estimated glomerular filtrate ratio*; CA, calcio antagonisti

mento per il nostro laboratorio dell'NT-proBNP <334 pg/ml nelle donne e <227 pg/ml negli uomini) e 7 di loro erano affetti da FA. La regressione lineare condotta prima dell'analisi con regressione multipla ha evidenziato una relazione negativa tra l'NT-proBNP e la variabile log e-GFR e positiva con le variabili età, log MVI e log VA.

La tabella 3 mostra i risultati del modello I ($R^2 = 0,6754$). Tutti i coefficienti hanno evidenziato il segno atteso in termini di relazione positiva o negativa, tuttavia la significatività statistica si è dimostrata solamente per le variabili età, sesso e variabile *dummy*. È possibile sottolineare come la relazione tra NT-proBNP e MVI

si sia dimostrata positiva, ma non significativa: *ceteris paribus*, un incremento dell'1% dell'MVI comporta un modestissimo incremento dei livelli di NT-proBNP (0,19%). Il risultato è stato sovrapponibile andando a escludere dall'analisi i pazienti affetti da FA (modello II: $R^2 = 0,6227$).

La tabella 4 mostra gli altri modelli nei quali è possibile evidenziare come la relazione tra i livelli di NT-proBNP e le variabili log BSA e log e-GFR si è dimostrata negativa e statisticamente non significativa. È interessante invece evidenziare come la relazione tra i livelli plasmatici di NT-proBNP e la variabile log VA sinistro si sia dimostrata positiva e ai limiti della

significatività ($p = 0,059$ e $p = 0,050$, modelli III e IV). Inoltre, la relazione tra NT-proBNP e rapporto E/A è stata confermata e la significatività statistica si è dimostrata elevata ($\beta = 0,955$; $p = 0,012$). Al contrario la funzione diastolica esaminata mediante *Doppler tissue imaging* (rapporto E/E') non si è dimostrata statisticamente significativa ($p = 0,492$). Infine, i suddetti risultati si sono mantenuti nel modello V soltanto per ciò che riguarda la relazione con la disfunzione diastolica ($\beta = 1,169$; $p = 0,002$), ma non per ciò che concerne i volumi atriali.

DISCUSSIONE

L'NT-proBNP è un importante *marker* di rischio cardiovascolare comunemente utilizzato nella pratica clinica. Alcuni studi hanno dimostrato come questo ormone cardiaco sia inversamente correlato con la frazione d'eiezione ventricolare sinistra e, al contrario, come risulti positivamente correlato con il volume telediastolico e telesistolico in pazienti affetti da scompenso cardiaco⁸. I livelli plasmatici di NT-pro-BNP sono generalmente normali in pazienti affetti da IA. Tuttavia l'IA influenza la secrezione ventricolare di questo ormone e diversi studi hanno ipotizzato una relazione tra i livelli plasmatici di NT-proBNP, MVI, e ipertrofia ventricolare sinistra. Nishikimi et al.⁹ hanno dimostrato come i livelli plasmatici di NT-proBNP fossero aumentati in pazienti affetti da ipertrofia ventricolare sinistra, in particolar modo in caso di ipertrofia concentrica; Kohno et al.¹⁰ hanno evidenziato come i livelli di NT-proBNP fossero incrementati in pazienti affetti da IA con conseguente incremento della MVI, con un coefficiente di correlazione di 0,91. Altri studi hanno evidenziato come atleti sani con MVI aumentato avessero normali valori di NT-proBNP; pertanto l'incremento del peptide riscontrato in pazienti affetti da IA doveva riconoscere ulteriori meccanismi eziopatogenetici oltre quello dell'incremento della MVI¹¹. Parimenti altri dati in letteratura hanno invece escluso tali correlazioni. Goetze JP et al.¹² hanno dimostrato come i livelli plasmatici di NT-proBNP nella popolazione generale non fossero in relazione con i reperti

ecografici di disfunzione ventricolare sinistra, né tantomeno con l'ipertrofia ventricolare sinistra, concludendo quindi che il dosaggio di questo ormone cardiaco non potesse essere d'aiuto nello *screening* dell'ipertrofia ventricolare. Il nostro studio va a supportare l'ipotesi di una relazione esistente tra livelli plasmatici di NT-proBNP e modificazioni indotte dall'IA. Pur dimostrando una relazione positiva tra livelli plasmatici di NT-proBNP e MVI, tale relazione si è dimostrata debole ($\beta = 0,189$) e statisticamente non significativa ($p = 0,416$); risultati migliori, ma comunque sovrapponibili sono stati ottenuti escludendo i pazienti affetti da FA ($\beta = 0,296$; $p = 0,211$). D'altro canto il nostro studio evidenzia una relazione significativa tra i livelli plasmatici di NT-proBNP e due importanti danni d'organo indotti dall'IA, quali la dilatazione atriale sinistra (figura 1) e la disfunzione diastolica (figura 2). Come ormai noto la cardiopatia ipertensiva è caratterizzata da un rimodellamento concentrico ventricolare, con conseguente incremento delle pressioni telediastoliche e alterato rilasciamento diastolico. Le elevate pressioni di riempimento ventricolare sinistro si ripercuotono a monte sulla camera atriale, con conseguente incremento delle pressioni dell'atrio sinistro e sua progressiva dilatazione.

La nostra analisi evidenzia una relazione positiva tra volume atriale sinistro e livelli plasmatici di NT-proBNP ($\beta = 0,530$; $0,546$) e tale relazione si è dimostrata significativa o ai limiti della significatività (modello III e IV, $p = 0,059$; $0,050$). Poiché nei pazienti affetti da IA un aumento del volume atriale sinistro è un indice di incrementate pressioni di riempimento ventricolare, i livelli plasmatici di NT-proBNP potrebbero essere utili marcatori di un danno ipertensivo sottostante. Inoltre, la disfunzione diastolica, valutata mediante lo studio del flusso transmitralico, ha evidenziato una forte relazione con i livelli plasmatici di NT-proBNP con una notevole significatività statistica ($\beta = 0,955$; $p = 0,012$). La funzione diastolica valutata mediante *Doppler tissue imaging* (rapporto E/E'), invece, non ha confermato tale relazione ($p = 0,492$). Questi risultati sono in linea con altri dati presenti in letteratura in cui si è evidenziato come, in pazienti con funzione ventricolare conservata, i livelli di NT-proBNP risultino maggiori in pazienti con

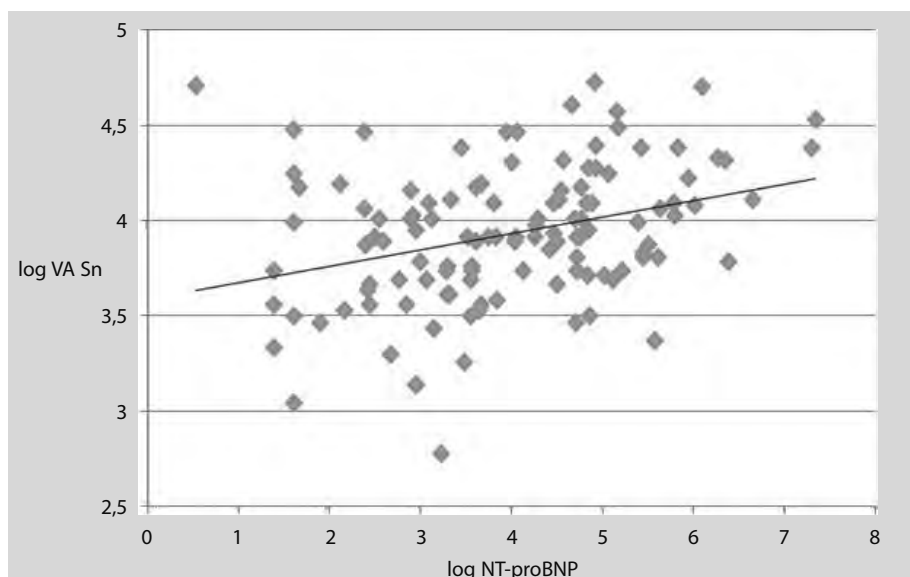


Figura 1 - Dilatazione atriale sinistra. VA Sn, volume atriale sinistro.

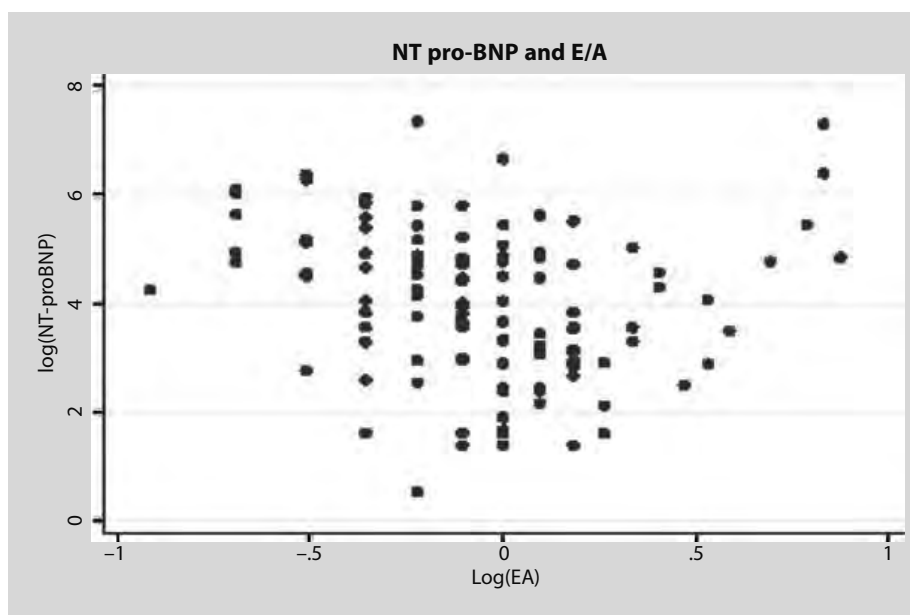


Figura 2 - Disfunzione diastolica.

disfunzione diastolica¹³. Ovviamente la terapia assunta può influenzare i livelli plasmatici di NT-proBNP, così come l'età, il sesso, la BSA e la funzione renale. È importante sottolineare però come la relazione con la disfunzione diastolica si sia mantenuta anche valutando le variabili delle terapie assunte ($\beta = 1,169$; $p = 0,002$); tale considerazione non può invece essere estesa anche alla relazione con il volume atriale sinistro. Per

ciò che concerne le altre variabili analizzate in ciascun modello è stata evidenziata una relazione positiva tra livelli di NT-proBNP ed età. Questa relazione non è ancora del tutto chiara, ma è probabilmente dovuta a modificazioni del flusso ematico a livello periferico e transmitralico¹⁴. Altri Autori invece sostengono che gli elevati livelli plasmatici di NT-proBNP in pazienti anziani con conservata funzione sistolica potrebbero

sottintendere una disfunzione renale¹⁵. In tal proposito la nostra analisi evidenzia una relazione negativa tra livelli plasmatici di NT-proBNP e funzione renale valutata mediante e-GFR. Infine, è interessante notare come esista solo una debole relazione tra NT-proBNP e durata dell'IA ($\beta = 0,010; 0,025$) e come questa relazione non si sia dimostrata statisticamente significativa ($p = 0,901; 0,767$).

CONCLUSIONI

I dati suggeriscono che, in pazienti ipertesi asintomatici, i livelli plasmatici di NT-proBNP potrebbero costituire un marcatore di danno d'organo. Questo si è dimostrato particolarmente evidente per la disfunzione diastolica. È possibile concludere che, sebbene in questi pazienti i valori plasmatici di NT-proBNP risultino nei limiti, valori tendenzialmente ai limiti superiori della norma potrebbero riflettere un danno d'organo sottostante e potrebbero quindi rappresentare un utile marcatore per la stratificazione del rischio e la gestione terapeutica di questa tipologia di pazienti.

Bibliografia

1. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45(7): 1104-21
2. Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22(17): 1527-60.
3. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106(4): 416-22.

4. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95(8): 948-54.
5. Schirmer H, Omland T. Circulating N-terminal pro-atrial natriuretic peptide is an independent predictor of left ventricular hypertrophy in the general population. The Tromsø Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 755-63.
6. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22(8): 1597-604.
7. Matsuo K, Nishikimi T, Yutani C, et al. Diagnostic value of plasma levels of brain natriuretic peptide in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1998; 22: 2433-40.
8. Yasue H, Yoshimura M, Shimada H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
9. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28(1): 22-30.
10. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 29-34.
11. Almeida SS, Azevedo A, Castro A. B-type natriuretic peptide is related to left ventricular mass in hypertensive patients but not in athletes. *Cardiology* 2002; 98: 113-5.
12. Goetze JP, Mogelvang R, Maage L, et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2006; 27(24): 3004-10.
13. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
14. Cheung BM, Brown MJ. Plasma brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide in essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 12(4): 449-54.
15. Nomura H, Hayashi T, Esaki T, et al. Standardization of plasma brain natriuretic peptide concentrations in older Japanese-relationship to latent renal dysfunction and ischemic heart disease. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(9): 1504-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Alessandra Leone
Via Monteverdi 105
50144 Firenze
Tel.: 055 364429
E-mail: alessandraneone1@virgilio.it

Insulino-resistenza associata a disfunzione diastolica ventricolare subclinica

Insulin-resistance associated with subclinical diastolic ventricular dysfunction

Marinella Pugliesi, Giuseppina Novo, Marianna Fiore, Riccardo Di Miceli, Pietro Spatafora, Claudia Visconti, Caterina Turturici, Giustina Vitale, Salvatore Novo

Cattedra e Scuola di specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Centro per la Diagnosi precoce dell'aterosclerosi preclinica e multifocale, Dipartimento di Medicina interna e specialistica, Università di Palermo, Divisione di Cardiologia, AOU Policlinico "P. Giaccone", Palermo

Abstract

Background - L'insufficienza cardiaca è una patologia piuttosto comune, quindi, è importante identificare i soggetti a rischio e prevenire l'insorgenza della malattia clinicamente evidente. Lo scopo del nostro studio è stato valutare se l'insulino-resistenza sia un fattore di rischio per l'insufficienza cardiaca nei pazienti affetti da sindrome metabolica senza diabete manifesto né malattia coronarica.

Metodi - Sono stati arruolati 34 pazienti, di cui 17 affetti da sindrome metabolica e 17 non affetti da questa sindrome. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad angiografia coronarica, ecocardiografia e test di laboratorio. I criteri di esclusione sono stati diabete (glicemia a digiuno superiore a 126 mg/dl o trattamento con insulina o ipoglicemizzanti orali), malattia coronarica, creatinina > 1,5 mg/dl, ipertrofia ventricolare sinistra, cardiopatia valvolare, frazione di eiezione < 50%, fibrillazione atriale o altre aritmie gravi. La presenza di insulino-resistenza è stata valutata mediante la misurazione dell'*homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR). La presenza di disfunzione diastolica è stata studiata con l'ecocardiografia. I parametri ecocardiografici valutati sono stati il Doppler pulsato (PW) posizionando il volume campione all'estremità distale dei lembi mitralici in quattro camere e sono state misurate il picco dell'onda E, dell'onda A e il rapporto E/A; il Doppler tissutale a livello dell'anello mitralico settale e laterale; sono state valutate l'onda E1, l'onda A1 e l'onda S; l'indice di Tei misurato con il PWD e con il Doppler tissutale.

Risultati - I pazienti con sindrome metabolica avevano livelli medi di glicemia (111,70 vs 91,35 p = 0,0062) e insulinemia (22,81±6,5 vs 12,8±2,91 p = 0,0062) statisticamente superiori rispetto ai controlli. Tutti questi pazienti avevano inoltre valori di HOMA-IR incrementati (6,29 ± 1,82 vs 2,81 ± 0,70). Distinguendo i pazienti con insulino-resistenza in base al valore mediano di HOMA-IR (< 4,06 e ≥ 4,06) abbiamo osservato che nel gruppo con livelli più elevati di HOMA-IR, i segni ecocardiografici di disfunzione diastolica subclinica o disfunzione sistolica subclinica erano statisticamente più frequenti (E/A p = 0,01; E/e¹ p = 0,001; Tei index p = 0,0029; onda S p = 0,0001).

Conclusione - L'insulino-resistenza è spesso associata a disfunzione diastolica ventricolare sinistra subclinica. I pazienti affetti da sindrome metabolica senza diabete mellito, senza malattia coronarica manifesta o cardiomiopatia ipertrofica possono rappresentare una popolazione target su cui effettuare programmi di screening, cambiamenti dello stile di vita e interventi farmacologici per prevenire l'insorgenza di insufficienza cardiaca.

Parole chiave: insulino-resistenza, sindrome metabolica, disfunzione diastolica subclinica

Background - Heart failure is a common disease hence it is important to identify subjects at risk and prevent the onset of clinically overt disease. The aim of our study was to evaluate if insulin resistance is a risk factor for heart failure in patients with metabolic syndrome without overt diabetes and without coronary artery disease.

Methods - 34 patients were enrolled 17 had metabolic syndrome and 17 did not. All patients underwent coronary angiography, echocardiography, and laboratory tests. Exclusion criteria were diabetes (fasting glucose greater than 126 mg/dl or treatment with insulin or oral hypoglycemic agents), coronary artery disease, creatinine > 1.5 mg/dl, left ventricular hypertrophy, valvular heart disease, ejection fraction < 50%, atrial fibrillation or other severe arrhythmias. The presence of insulin resistance was assessed by measurement of Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR). The presence of diastolic dysfunction was investigated by echocardiography. Echocardiographic evaluated parameters were: 1) the pulsed Doppler (PWD) by placing the sample volume at the distal end of the mitral leaflets in four rooms and by measuring the peak E wave,

A wave and E/A ratio; 2) the tissue Doppler at the septal and lateral mitral annulus with evaluation of wave E1, wave A1 and wave S; 3) and the index of Tei measured with the PWD and with the tissue Doppler.

Results - Patients with metabolic syndrome had mean levels of blood glucose (111.70 vs. 91.35 $p = 0.0062$) and insulin (22.81 ± 6.5 vs. 12.8 ± 2.91 $p = 0.0062$) statistically higher than controls. They also had all values of HOMA-IR increased (6.29 ± 1.82 vs. 2.81 ± 0.70). Distinguishing patients with insulin resistance based on the median value of HOMA-IR (< 4.06 and ≥ 4.06) we have observed that in the group with higher levels of HOMA-IR there were echocardiographic signs of subclinical diastolic dysfunction or subclinical systolic dysfunction statistically more frequent (E/A $p = 0.01$; E/e' $p = 0.001$; Tei index $p = 0.0029$; S wave $p = 0.0001$). **Conclusion** - Insulin resistance is frequently associated with subclinical left ventricular diastolic dysfunction. Patients with metabolic syndrome without diabetes mellitus, overt coronary artery disease, or hypertrophic cardiomyopathy may represent a target population on which to carry screening programs, changes in lifestyle and pharmacological interventions to prevent the onset of heart failure.

Keywords: insulin-resistance, metabolic syndrome, subclinical diastolic dysfunction

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scompenso cardiaco rappresenta una patologia, oggi, in continuo aumento con una prevalenza stimata intorno all'1-2%¹; pertanto è importante identificare i soggetti a rischio per prevenire l'instaurarsi della malattia conclamata. I sintomi e i segni di insufficienza cardiaca possono manifestarsi anche in pazienti che presentano una normale funzione sistolica del ventricolo sinistro²⁻³. La disfunzione diastolica costituisce un importante predittore di mortalità e morbilità cardiovascolare. L'insulino-resistenza può precedere il diabete di uno o più decenni, e si è dimostrata un predittore indipendente di malattia cardiovascolare nel diabete di tipo 2. Poco è conosciuto circa l'associazione tra insulino-resistenza e disfunzione ventricolare diastolica. Infatti, la disfunzione diastolica può precedere lo sviluppo del diabete, suggerendo che non è esclusivamente una complicanza del diabete, ma piuttosto una condizione coesistente. L'obiettivo dello studio è quello di valutare se sussiste una relazione tra insulino-resistenza e disfunzione ventricolare sinistra subclinica e, quindi, se l'insulino-resistenza costituisce un vero e proprio fattore di rischio per lo scompenso cardiaco.

METODI

Sono stati arruolati 34 pazienti consecutivi di cui 17 affetti da sindrome metabolica (SM) e 17 senza, riferiti alla nostra Unità operativa per il sospetto di

cardiopatia ischemica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a coronarografia, ecocardiogramma ed esami di laboratorio.

Tra i fattori di rischio cardiovascolari è stata considerata la presenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, diabete e tabagismo. Sono stati esclusi i pazienti diabetici (glicemia a digiuno superiore a 126 mg/dl o in terapia con insulina o farmaci ipoglicemizzanti orali), i pazienti con coronaropatia, con creatinina $>1,5$ mg/dl, i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra, valvulopatie più che lievi e frazione di eiezione $< 50\%$.

La diagnosi di sindrome metabolica è stata posta in accordo ai seguenti criteri: livelli di pressione arteriosa superiori a $130/85$ o pazienti in trattamento antipertensivo, glicemia a digiuno superiore a 100 mg/dl, circonferenza vita $>$ di 92 cm nell'uomo e di 88 cm nella donna, trigliceridi superiori a 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl nell'uomo e di 50 mg/dl nella donna. La presenza di almeno tre su cinque di questi criteri costituisce una diagnosi di sindrome metabolica, in accordo alla nuova definizione⁴.

La presenza di insulino-resistenza è stata valutata attraverso la misurazione dell'*homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR), un parametro surrogato di insulino-resistenza che mette in relazione glicemia e insulinemia basale secondo la formula proposta da Matthews et al.⁵⁻⁶: $\text{Insulina } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{Glicemia (mmol/l)} / 22,5$. È stata posta diagnosi di insulino-resistenza quando i valori di HOMA-IR erano superiori a 2, in accordo con Caccamo et al.⁷.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un prelievo

venoso dopo 12 ore di digiuno per la determinazione della glicemia e dell'insulinemia basali e a due ore dopo il pasto. I prelievi per il dosaggio della glicemia sono stati analizzati entro un'ora dalla campionatura, mentre i prelievi per il dosaggio dell'insulina sono stati stoccati a -20°C e analizzati in varie sedute. Sono stati esclusi i prelievi emolizzati in quanto l'emolisi produce enzimi che degradano l'insulina, causandone una drammatica sottostima.

La presenza di disfunzione diastolica è stata indagata mediante ecocardiografia. L'esame ecocardiografico è stato condotto con un apparecchio Acuson Sequoia con sonda multifrequenza seguendo le raccomandazioni dell'*American Society of Echocardiography* (ASE)⁸. Il flusso transmitralico è stato esplorato mediante il Doppler pulsato (PWD) posizionando il volume campione all'estremità distale dei lembi mitralici in quattro camere e sono state misurate il picco dell'onda E, dell'onda A e il rapporto E/A. Il Doppler tissutale è stato registrato a livello dell'anello mitralico settale e laterale e sono state valutate l'onda E1, l'onda A1 e l'onda S. La presenza di disfunzione diastolica è stata definita sulla base delle recenti raccomandazioni ASE/*European Association of Echocardiography* (EAE)⁹. L'indice di Tei è stato misurato con il PWD e con il

Doppler tissutale sommando il tempo di contrazione e di rilasciamento isovolumetrico e dividendolo per il tempo di eiezione ed è stato considerato aumentato quando superiore a 0,40. Tutti gli esami ecocardiografici sono stati effettuati in cieco da due ecocardiografisti circa lo stato del metabolismo del glucosio.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software Stview. I dati sono stati espressi come media $\pm$ deviazione standard per le variabili continue o come percentuale per le variabili categoriche. Le differenze tra i gruppi sono state analizzate con il test T di Student o con il test del Chi quadro. La significatività statistica è stata considerata raggiunta quando le differenze tra i gruppi raggiungevano un valore di $p < 0,05$. Le correlazioni tra le variabili sono state valutate mediante il test di Pearson's.

RISULTATI

Dei 34 soggetti arruolati 17 erano affetti da sindrome metabolica (M:F = 12:5) e 17 senza (M:F = 11:6). L'età media dei soggetti affetti da sindrome metabolica era di $65,23 \pm 9,96$, mentre quella dei controlli era di $57,06 \pm 10,90$ anni. La tabella 1 mostra le caratteri-

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche e di laboratorio della popolazione in studio

	Casi	Controlli	p
Età	$65,23 \pm 9,96$	$57,06 \pm 10,90$	0,01
Maschi	12	11	NS
Iperensione (%)	94,12	17,65	$< 0,0001$
IFG (%)	82,35	27,27	$< 0,05$
Ipertrigliceridemia (%)	41,17	1	$< 0,05$
Ridotte HDL (%)	53	18	$< 0,05$
Circonferenza vita aumentata (%)	82	41	$< 0,05$
Glicemia ore 8 (mg/dl)	$111,70 \pm 13,71$	$91,35 \pm 7,15$	$= 0,0062$
Glicemia ore 10 (mg/dl)	$138,94 \pm 18,2$	$107,35 \pm 18,7$	$= 2,10399 \times 10^{-5}$
Insulinemia ore 8 mIU/ml	$22,81 \pm 6,5$	$12,8 \pm 2,91$	$= 0,0062$
Insulinemia ore 10 mIU/ml	$41,07 \pm 14,25$	$23,08 \pm 9,54$	$= 0,0002$
HOMA-IR	$6,29 \pm 1,82$	$2,81 \pm 0,70$	$= 3,70043 \times 10^{-7}$

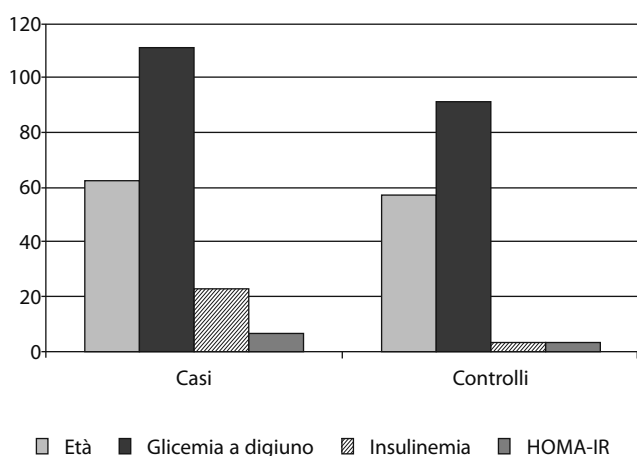


Figura 1 - Rappresentazione grafica dei valori relativi a età, glicemia a digiuno, insulinemia e HOMA-IR nei casi e nei controlli.

Tabella 2 - Dati ecocardiografici della popolazione in studio

	Casi	Controllo	p
FE	0,59 ± 0,07	0,59 ± 0,05	0,91
E/A	0,91 ± 0,22	1,15 ± 0,39	0,04
E/e ¹	16,14 ± 2,01	5,24 ± 1,39	2,51 × 10 ⁻¹⁷
Onda S	0,11 ± 0,03	0,11 ± 0,01	0,82
Tei index	0,50 ± 0,07	0,37 ± 0,07	4,22 × 10 ⁻⁶

stiche cliniche e di laboratorio della popolazione in studio, la figura 1 mostra l'istogramma relativo al metabolismo del glucosio nella popolazione in studio. Nella tabella 2 sono riassunte le principali caratteristiche della popolazione in studio. Tutti i pazienti avevano dimensioni ventricolari normali, l'atrio sinistro risultava in media di dimensioni aumentate

nella popolazione dei casi e normale nei controlli, la frazione di eiezione media era di $59 \pm 7\%$ nei casi e di $59 \pm 5\%$ nei controlli.

I casi avevano in media valori di glicemia ($111,70$ vs $91,35$; $p = 0,0062$) e di insulinemia ($22,81 \pm 6,5$ vs $12,8 \pm 2,91$; $p = 0,0062$) statisticamente superiori rispetto ai controlli.

I pazienti affetti da sindrome metabolica avevano tutti valori di HOMA-IR aumentati ($6,29 \pm 1,82$). L'HOMA-IR risultava aumentato in 15/17 pazienti del gruppo senza sindrome metabolica sebbene con valori medi più bassi ($2,81 \pm 0,70$).

Distinguendo i pazienti con insulino-resistenza in base al valore mediano di HOMA-IR ($< 4,06$ e $\geq 4,06$) abbiamo osservato che nel gruppo con livelli di HOMA-IR più elevati erano presenti i segni ecocardiografici di disfunzione diastolica e di disfunzione sistolica subclinica ed erano statisticamente più frequenti (tabella 3).

DISCUSSIONE

La sindrome metabolica è caratterizzata da un raggruppamento di fattori di rischio cardiovascolari che interessano circa il 22% della popolazione adulta nei Paesi industrializzati e oltre il 40% delle persone di età superiore ai cinquant'anni. Questi fattori di rischio hanno dimostrato di agire in modo sinergico, attraverso meccanismi poco definiti, per aumentare il rischio di eventi avversi cardiovascolari, tra cui la malattia coronarica (CAD) e l'insufficienza cardiaca congestizia (CHF), e sono associati a elevata morbilità e mortalità cardiovascolare^{7,10-13}.

Tabella 3 - Parametri ecocardiografici stratificati in base al valore mediano di HOMA-IR ($< e \geq 4,06$)

	HOMA-IR < 4,06	HOMA-IR ≥ 4,06	p
E/A	1,159 ± 0,33	0,871 ± 0,29	0,0136
E/e ¹	6,42 ± 4	15,52 ± 3,26	0,001
Tei index	0,393 ± 0,088	0,489 ± 0,079	0,0029
Onda S	0,112 ± 0,015	0,114 ± 0,027	0,0001

L'insulino-resistenza è considerata la componente essenziale della SM e, all'aumentare delle conoscenze sui meccanismi di azione molecolari dell'insulina, diventa sempre più evidente come l'insulino-resistenza possa essere alla base di molte delle alterazioni della SM. Tale dato è stato confermato anche nel nostro studio in cui i pazienti affetti da sindrome metabolica presentavano valori di HOMA-IR più elevati rispetto ai controlli.

Le segnalazioni in tema di sindrome metabolica e disfunzione cardiaca, seppur esigue, riportano nella maggior parte dei casi il riscontro di una compromissione diastolica¹⁴⁻¹⁵. Escludendo nel nostro studio pazienti affetti da coronaropatia, diabete mellito franco e altre condizioni predisponenti la disfunzione diastolica, come ipertrofia ventricolare sinistra o valvulopatie significative, valori più elevati di HOMA-IR si associavano a disfunzione diastolica. Pertanto, il nostro lavoro suggerisce che esiste un'associazione tra insulino-resistenza e disfunzione diastolica. L'insulino-resistenza può favorire la disfunzione diastolica mediante diversi meccanismi: alterazione del *signaling* insulinico, accentuata deposizione di prodotti finali della glicazione non enzimatica nella matrice extracellulare, aumento della deposizione miocardica di collagene con *down-regulation* delle metalloproteinasi (MMPs) e *up-regulation* dell'inibitore tissutale delle MMP¹⁶, alterazione del metabolismo degli acidi grassi¹⁷ e disfunzione endoteliale¹⁸. In particolare l'alterazione del metabolismo degli acidi grassi può contribuire allo sviluppo dell'alterato rilasciamento del ventricolo sinistro, inibendo l'ossidazione del glucosio e conseguentemente la disponibilità di ATP¹⁹.

Inoltre l'insulino-resistenza può favorire l'attivazione del sistema nervoso simpatico²⁰ e incrementare l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e, conseguentemente, la produzione di collagene²¹⁻²², che comporta fibrosi e disfunzione diastolica.

Le alterazioni funzionali da noi riscontrate appaiono come un segno anticipatore di una possibile cardiopatia che, nei pazienti affetti da sindrome metabolica esaminati, potrebbe essere destinata a manifestarsi dopo un lungo tempo. Il possibile risvolto clinico a un'indagine così fatta potrebbe essere la diagnosi precoce della

patologia con tempestivo intervento terapeutico. La correlazione tra gravità della sindrome metabolica e presenza di disfunzione diastolica è documentata²³⁻²⁵, come pure il fatto che il grado di disfunzione diastolica è associato con la gravità della sindrome metabolica²³⁻²⁶. Pertanto l'ipotesi che lo studio vuole avvalorare è la correlazione dello scompenso diastolico con un unico movente molecolare: l'insulino-resistenza e il conseguente iperinsulinismo.

La prevalenza dell'obesità è in aumento in tutto il mondo e rappresenta un rischio importante di morbidità e mortalità di malattie cardiovascolari. Alcuni studi precedenti hanno rilevato che l'obesità addominale contribuisce a provocare anomalie strutturali e funzionali cardiovascolari direttamente a causa dell'aumento sproporzionato della gittata cardiaca mediata da stimolazione adrenergica e indirettamente aumentando la massa ventricolare²⁷⁻²⁹.

I risultati del PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster*) studio, effettuato su un campione di 2754 maschi di età compresa tra 40-65 anni seguiti per un periodo di quattro anni, indicano che i pazienti che avevano solo ipertensione o solo diabete, avevano un rischio di 2,5 volte maggiore di morbidità cardiovascolare. I pazienti con diagnosi sia di diabete mellito sia di malattia ipertensiva avevano un rischio otto volte maggiore. Il rischio era venti volte maggiore nei pazienti affetti da diabete mellito e ipertensione associati ad aumentata circonferenza addominale³⁰. Pertanto, il rischio nella sindrome metabolica è direttamente proporzionale al numero di fattori di rischio presenti e i vari fattori associati inducono un aumento sinergico ed esponenziale del rischio. Nello *Strong Heart study*³¹ si rileva che non solo la malattia microvascolare svolge un ruolo nello sviluppo della riduzione della *compliance* ventricolare, ma anche l'alterazione del sistema autonomo e la fibrosi cardiaca sono coinvolti nella progressione verso la disfunzione diastolica. È stato anche documentato che l'ipertrigliceridemia è un fattore di rischio indipendente di disfunzione diastolica^{23-24,32}. È stato dimostrato, inoltre, da modelli sperimentali che l'accumulo di trigliceridi a livello dei miociti è correlato alla disfunzione diastolica in topi obesi³³. Tutto ciò, molecularmente, sembrerebbe essere

correlato a una deficienza acquisita nella capacità di utilizzazione degli acidi grassi stessi. In altri studi ancora, i bassi livelli di HDL sono stati associati con la disfunzione diastolica ventricolare sinistra²³, ma altri hanno dimostrato il contrario³⁴. Diversamente dal caso della disfunzione miocardica diabetica, da molte decenni oggetto di studio, solo recentemente si è iniziato a studiare la correlazione tra insulino-resistenza e sindrome metabolica con disfunzioni cardiache.

Solo un limitato numero di lavori in letteratura ha evidenziato la presenza di tale associazione³⁵⁻³⁶. Tuttavia, la maggior parte di questi studi presentava limiti metodologici quali la modalità di esecuzione della diagnosi di disfunzione diastolica e la mancata esclusione di coronaropatia, limiti che vengono superati dal nostro studio.

Un importante limite del nostro studio è, invece, costituito dall'esiguo numero di pazienti studiati e dal fatto che non abbiamo utilizzato il metodo *gold standard* per lo studio dell'insulino-resistenza (*glucose clamp*⁶); tuttavia, studi precedenti hanno dimostrato che l'HOMA-IR è un accurato *marker* surrogato di insulino-resistenza e correla con il metodo *glucose clamp*.

CONCLUSIONI

L'insulino-resistenza si associa frequentemente a disfunzione diastolica ventricolare sinistra subclinica. I pazienti affetti da sindrome metabolica, senza diabete mellito conclamato e senza malattia coronarica, potrebbero rappresentare un target di popolazione su cui effettuare programmi di *screening*, modifiche dello stile di vita e interventi farmacologici per prevenire l'insorgenza di scompenso cardiaco. In tutti i pazienti affetti da insulino-resistenza va perciò consigliata la riduzione del peso corporeo e l'attività fisica aerobica che possono migliorare la resistenza insulinica. Inoltre, farmaci che riducono l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e farmaci che aumentano la sensibilità insulinica e migliorano l'utilizzazione del glucosio potrebbero essere indicati precocemente nel gruppo con insulino-resistenza. In questi pazienti un intervento in fase subclinica potrebbe consentire la

reversibilità del danno e quindi evitare l'evoluzione verso la malattia clinicamente conclamata e spesso irreversibile. Uno studio prospettico randomizzato su ampi numeri è necessario per una conferma dei risultati ottenuti.

Bibliografia

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
2. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-9.
3. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-9.
4. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
5. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
6. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
7. Caccamo G, Bonura F, Bonura F, et al. Insulin resistance and acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 211: 672-5.
8. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Chamber quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-3.
9. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 2: 165-193.
10. Novo S, Peritore A, Guarneri FP, et al. Metabolic syndrome (MetS) predicts cardio and cerebrovascular events in a twenty years follow-up. A prospective study. *Atherosclerosis* 2012; 223: 468-72.
11. Antonini-Canterin F, La Carrubba S, Gullace G, et al.; Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography. Association between carotid atherosclerosis and metabolic syndrome: results from the ISMIR study. *Angiology* 2010; 61: 443-8.
12. Novo S, Balbarini A, Belch JJ, et al. Guidelines Committee of the International Union of Angiology; Scientific Committee of the

- International Union of Angiology; Council of Vascular Medicine of the International Union of Angiology. The metabolic syndrome: definition, diagnosis and management. *Int Angiol* 2008; 27: 220-31.
13. Novo G, Corrado E, Muratori I, et al. Markers of inflammation and prevalence of vascular disease in patients with metabolic syndrome. *Int Angiol* 2007; 26: 312-7.
 14. Hisashi M, Senda S, Goda F, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as assessed by echocardiography in metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2006; 29: 897-903.
 15. Dinh W, Lankisch M, Nickl W, et al. Metabolic syndrome with or without diabetes contributes to left ventricular diastolic dysfunction. *Acta Cardiol* 2011; 66: 167-74.
 16. Van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1966-73.
 17. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 25-33.
 18. Bronzwaer JG, Paulus WJ. Nitric oxide: the missing lusitrope in failing myocardium. *Eur Heart J* 2008; 29: 2453-5.
 19. Liedtke AJ, DeMaison L, Eggleston AM, Cohen LM, Nellis SH. Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium. *Circ Res* 1988; 62: 535-42.
 20. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-52.
 21. Gaboury CL, Simonson DC, Seely EW, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of pressor responsiveness to angiotensin II and insulin resistance in hypertension. *J Clin Invest* 1994; 94: 2295-300.
 22. Sartori M, Ceolotto G, Papparella I, et al. Effects of angiotensin II and insulin on ERK1/2 activation in fibroblasts from hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 604-10.
 23. Khan AR, Khan MQ. Association and pattern of diastolic dysfunction in patients of metabolic syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008; 20: 70-5.
 24. de las Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ, et al. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J* 2007; 28: 553-9.
 25. Barylski M, Cieciewicz J, Banach M, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in subjects with metabolic syndrome. *Atherosclerosis Suppl* 2008; 9: 232.
 26. Azevedo A, Bettencourt P, Almeida PB, et al. Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional abnormalities: cross-sectional study of the general population. *BMC Cardiovasc Disord* 2007; 7: 17.
 27. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2267-73.
 28. Ferrannini E. The haemodynamics of obesity: a theoretical analysis. *J Hypertens* 1992; 10: 1417-23.
 29. Lambert E, Sari CI, Dawood T, et al. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension* 2010; 56: 351-8.
 30. Nacionalni komitet za izradu Vodic klinicke prakse u Srbiji. Radna grupa za kardiovaskularne bolesti. Preporuke za prevenciju ishemijske bolesti SRCA, Nacionalni vodici klinicke prakse 2002; 149-150.
 31. Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101: 2271-6.
 32. de las Fuentes L, Waggoner AD, Brown AL, Dávila-Román VG. Plasma triglyceride level is an independent predictor of altered left ventricular relaxation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1285-91.
 33. Christoffersen C, Bollano E, Lindegaard MLS, et al. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice. *Endocrinology* 2003; 144: 3483-90.
 34. Horio T, Miyazato J, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 938-44.
 35. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010; 53: 1331-40.
 36. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: 214-23.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Marinella Pugliesi
via Tommaso Papa 56
91011 Alcamo (TP)
Tel.: 3200842995
fax: 0924514792
E-mail: 87marinella@live.it

DES vs BMS nei pazienti trattati con angioplastica primaria in corso di STEMI

DES vs BMS in patients treated with primary angioplasty during STEMI

Claudia Vicari, Davide Piraino, Giuseppe Inga, Vito Bonomo, Ambra Lupo,
Mariaconcetta Di Piazza, Salvatore Arrotti, Giuseppe Andolina,
Pasquale Assennato, Salvatore Novo

Unità operativa di Cardiologia, AOUP Paolo Giaccone, Palermo

Abstract

Attualmente le linee guida non forniscono chiare indicazioni sulla tipologia di stent da utilizzare nei pazienti con STEMI, la scelta resta pertanto al singolo operatore. Diversi RCT e metanalisi hanno dimostrato l'efficacia e sicurezza degli stent medicati (*drug eluting stents*, DES) in questo sottogruppo di pazienti dimostrando come questi dispositivi riducano la necessità di rivascolarizzazione delle lesioni target (*target vessel revascularization*, TVR). L'obiettivo che si propone il nostro studio è quello di analizzare la nostra esperienza in merito all'utilizzo degli stent medicati e metallici nei pazienti con STEMI ricoverati presso la nostra UTIC tra il 2009 e il 2011 mediante la valutazione al *follow-up* medio di un anno e mezzo. Il *follow-up* è stato eseguito mediante valutazione anamnestica, registrazione degli eventuali MACE (morte, trombosi intrastent, restenosi e TVR) e visita cardiologica con valutazione ecocardiografica. Il nostro campione è costituito da due gruppi di 50 pazienti ciascuno. L'analisi statistica ha messo in evidenza come i DES siano risultati superiori ai BMS in termini di MACE (morte, re-IMA, restenosi o trombosi intrastent, TVR) nel corso del *follow-up* di circa un anno e mezzo (12 vs 36%; $p = 0,01$).

All'interno di questa suddivisione dei MACE, le differenti percentuali di restenosi intrastent hanno mostrato una differenza statisticamente significativa (0 vs 20% rispettivamente; $p = 0,0027$).

Il numero di riospedalizzazioni è stato inferiore nel gruppo dei DES rispetto al gruppo dei BMS, 13 (26%) riospedalizzazioni nel primo gruppo contro 16 (32%) nel secondo.

L'utilizzo dei DES ha inoltre mostrato un migliore recupero funzionale in termini di Delta-ST (DES vs BMS, $p=0,0001$), recupero della frazione di eiezione al *follow-up* (DES vs BMS, $p<0,0001$), recupero del *wall motion score index* (tale valore non raggiunge significatività, poiché in percentuale i casi presentavano una buona cinesi all'ingresso). È stata inoltre osservata una significatività statistica esclusivamente nel gruppo dei DES, tra i valori di WMSI al *follow-up* e i MACE ($p < 0,044$).

In conclusione il nostro studio, in accordo con la letteratura internazionale, ha dimostrato che i DES sono superiori ai BMS in termini di MACE e che tra questi l'evento restenosi mantiene una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi anche se considerato singolarmente. Inoltre abbiamo osservato una differenza quantitativa nelle riospedalizzazioni a favore dei DES e un miglior recupero funzionale in termini di Delta-ST, FE e WMSI.

Parole chiave: DES, BMS, angioplastica primaria, STEMI.

The guidelines on myocardial revascularization do not offer a clear indication on the type of stent to be used for STEMI patients during primary angioplasty, thus leaving the choice to the cardiologist performing the procedure. Through a mean 18 months follow-up assessment, our study aimed at analysing the use of DES and BMS in STEMI patients who underwent primary angioplasty in our Cardiac Intensive Care Unit between 2009 and 2011. Follow-up was obtained through the analysis of the patients' medical history, occurrence of MACE (death, in-stent thrombosis, restenosis and TVR), cardiological examination and echocardiographic assessment, in a population of two groups of 50 patients each: the case group of DES patients and the control group of BMS patients. Statistical analysis showed that DES are more effective than BMS in terms of MACE (death, recurrent AMI, restenosis, in-stent thrombosis, TVR) at a mean 18 months follow-up (12 vs. 36%, $p = 0.01$).

Among MACE, the percentage of in-stent restenosis showed a statistically significant difference (0 vs. 20% respectively, $p = 0.0027$).

The use of DES was related with improved functional recovery in terms of Delta ST (DES vs. BMS, $p = 0.0001$), improvement of the ejection fraction at follow-up (DES vs. BMS, $p<0.0001$) and of the wall motion score index (this last value did not reach statistical significance, since a high percentage of patients presented with good contractility upon arrival). Statistical significance was also observed between values of WMSI at follow-up and incidence of MACE only in the DES group ($p < 0,044$).

Key words: DES, BMS, primary angioplasty, STEMI.

INTRODUZIONE

In accordo con le linee guida europee e le linee guida ACC/AHA, il *percutaneous coronary intervention* (PCI) primario rappresenta il trattamento di prima scelta nei pazienti affetti da *ST elevation myocardial infarction* (STEMI)¹⁻². Tale raccomandazione proviene da numerosi studi presenti in letteratura che hanno dimostrato l'utilità dell'utilizzo dei *bare-metal stent* (BMS) nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta (SCA).

Nonostante l'utilizzo dei *drug eluting stent* (DES) sia ampiamente entrato nella pratica clinica, risulta ancora oggi un punto di dibattito il loro utilizzo nei pazienti affetti da STEMI, anche se RCT e metanalisi hanno dimostrato come in tali pazienti i DES riducano la necessità di rivascolarizzazione della lesione target (*target vessel revascularization*, TVR), con la medesima incidenza di *major adverse cardiac events* (MACE, morte o infarto del miocardio). Dubbi permangono sulla sicurezza a lungo termine di tale tipologia di stent in relazione al maggior rischio di trombosi intrastent molto tardiva, rispetto ai BMS, rischio notevolmente ridotto per lo meno fintanto che il paziente rimane in doppia terapia antiaggregante.

Tale incidenza sembrerebbe essere maggiore nei pazienti affetti da STEMI rispetto a quelli con angina stabile^{1,3}.

La valutazione delle lesioni trattate in questo gruppo di pazienti tramite *Optical Coherence Tomography* (OCT) ha suggerito, come fattore responsabile, una malapposizione e un'incompleta riendotelizzazione dei DES rispetto ai BMS.

Gli studi autoptici, nel gruppo dei pazienti trattati con DES, confermano la presenza di una cronica infiammazione, di un persistente deposito di fibrina e di un gran numero di reti metalliche non riendotelizzate nei pazienti affetti da STEMI, rispetto ai pazienti con SCA stabile.

Questi fattori probabilmente si rendono manifesti tardivamente a causa dell'interruzione dopo 6-12 mesi della *dual anti-platelet therapy* (DAPT)⁴.

Non essendoci una chiara indicazione sulla tipologia di stent da utilizzare nelle angioplastiche primarie, in riferimento alle linee guida sulla rivascolarizza-

zione miocardica ed essendo la scelta esclusivamente dell'operatore, oltre che dipendente della tipologia di lesione e dal vaso da trattare, risulta tutt'oggi fonte di pieno dibattito comprendere se i DES possono essere utilizzati in corso di angioplastica primaria senza alcuna ulteriore riserva.

MATERIALI E METODI

Prendendo come riferimento i numerosi studi presenti in letteratura, abbiamo deciso di sviluppare un'esperienza relativa alla tipologia di stent utilizzata nel corso delle angioplastiche primarie. Abbiamo pertanto iniziato a raccogliere i dati relativi ai pazienti che sono stati ricoverati dal 2009 a tutto il 2011 presso la nostra UTIC con diagnosi di STEMI e sottoposti ad angioplastica primaria.

Non essendoci, come già discusso, una chiara indicazione sulla tipologia di stent da utilizzare nelle angioplastiche primarie ed essendo la scelta esclusivamente dell'operatore che esegue l'intervento, oltre che dipendente della tipologia di lesione e dal vaso da trattare, abbiamo deciso di raccogliere i dati relativi a 50 pazienti trattati con BMS e 50 pazienti trattati con DES in corso di angioplastica primaria (l'operatore ha scelto autonomamente la tipologia di stent da utilizzare in base alla sede coinvolta e alle controindicazioni cliniche relative all'utilizzo dei DES).

Tali pazienti, ricoverati per STEMI presso la nostra UTIC nel corso del 2009-2011, sono stati seguiti durante i giorni di ricovero, mediante prelievi ematici ed elettrocardiogrammi seriati pre- e postcoronarografia in urgenza, valutazione ecocardiografica e clinica.

I criteri d'inclusione sono stati:

- tipico dolore toracico con una durata maggiore a 30 minuti e resistente al trattamento con nitrati;
- sopraslivellamento del tratto ST > 0,2 mV in almeno due derivazioni elettrocardiografiche vicine;
- esecuzione di PCI primario entro 12 ore dell'insorgenza dei sintomi;
- flusso TIMI di grado 0 o 1 nell'arteria correlata all'infarto nella valutazione dell'angiogramma basale;

- adeguata riperfusione epicardica come valutato attraverso il grado 2 (successo subottimale) e il grado 3 (risultato ottimale) di flusso TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*).

Sono stati considerati tutti i pazienti indipendentemente dal vaso coinvolto.

Prima dell'intervento i pazienti sono stati trattati con 300 mg di clopidogrel per os, 250 mg di aspirina per via endovenosa, seguita da un bolo iniziale di eparina di 70 UI/kg, con boli addizionali durante la procedura per raggiungere un tempo di tromboplastina parziale attiva < 250 s.

L'utilizzo di abciximab intraprocedurale è avvenuto a discrezione dell'operatore con una somministrazione in bolo, secondo peso corporeo, a cui ha fatto seguito un'infusione per le successive 12 ore sotto stretto monitoraggio dei parametri emocoagulativi.

L'angiogramma finale è stato registrato a distanza di 15 minuti dal termine dell'angioplastica. Al termine della procedura, è stato completato il carico di clopidogrel, somministrando altri 300 mg per os e tutti i pazienti hanno proseguito l'assunzione di tale farmaco per almeno un mese/un anno, in base alla tipologia dello stent, al dosaggio di 75 mg/die, in aggiunta al trattamento con 100 mg/die di aspirina da proseguire indefinitamente.

Le immagini angiografiche digitali sono state acquisite mediante un angiografo Philips Integris 2000 o mediante angiografo Siemens, alla velocità di 12,5 frame/s, analizzandole *on-line* od *off-line* dopo archiviazione su supporto digitale per la valutazione dei parametri angiografici TIMI, il TIMI Fc e il BLUSH grade.

Analisi ecocardiografica

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a esame ecocardiografico, con apparecchio HP Sonos 5500, durante la fase acuta dell'infarto per la valutazione della frazione d'eiezione globale (LVEF %) e dei volumi ventricolari sinistri telediastolico e telesistolico (EDV ed ESV).

Il volume telediastolico e il volume telesistolico sono stati misurati secondo la formula di Simpson modificata dalla proiezione apicale quattro camere, quindi è stata misurata automaticamente la frazione di eiezione globale che è uno dei principali parametri predittivi di mortalità in pazienti che hanno subito un infarto miocardico acuto. È stata, quindi, valutata l'estensione iniziale dell'infarto, attraverso la valutazione della cinesi segmentaria e il calcolo del *wall motion score index* (WMSI).

Follow-up clinico, ecografico ed ecocardiografico

È stato eseguito un *follow-up*, per osservare se ci fossero differenze significative tra i due gruppi di pazienti in termini di MACE e dunque decessi intra ed extraospedalieri, trombosi e/o restenosi intrastent, con necessità di una nuova rivascolarizzazione nella sede trattata, re-IMA o evento ischemico in altra sede, riospedalizzazione, nonché ripresa funzionale della sede coinvolta dall'infarto.

Pertanto, tali pazienti sono stati contattati e sottoposti a visita cardiologica e a valutazione ecocardiografica (analisi della cinesi segmentaria, della frazione d'eiezione e del WMSI in riferimento ai dati ecocardiografici intraospedalieri), registrando tutte le informazioni relative agli *endpoint* prestabiliti, nel corso di un *follow-up* medio di circa un anno e mezzo (*follow-up* compreso tra un anno e due anni, in base alla data del ricovero).

Analisi statistica

I dati sono espressi come medie $\pm$ deviazione standard (SD) per le variabili continue e come frequenze assolute e relative per le variabili discrete.

Il confronto delle variabili continue tra due gruppi è stato eseguito mediante t-test di Student a due code e analisi della varianza. Le variabili dicotomiche sono state valutate mediante test chi-quadro oppure test di Fischer, come appropriato. I dati ricavati sono stati

analizzati mediante valutazione statistica (regressione lineare e multivariata, ROC curve e curve di Kaplan-Meier).

RISULTATI

Nel nostro campione, costituito da due gruppi di 50 pazienti ciascuno, il gruppo dei casi trattati con DES costituito da 33 uomini e 27 donne, con età media di 59,34 anni e il gruppo dei controlli trattati con BMS costituito invece 40 uomini e 10 donne, età media di 66,18 anni.

Nella figura 1 sono espressi i fattori di rischio analizzati in percentuale, confrontandoli tra i due gruppi.

Tutti fattori di rischio cardiovascolare presenti nella tabella 1 sono stati analizzati mediante regressione lineare in rapporto ai MACE per valutare che relazione ci fosse tra la presenza di questi fattori e la comparsa di eventi avversi nei due gruppi.

Tra questi fattori soltanto il diabete mellito, nel gruppo dei DES presenta un'associazione ai MACE statisticamente significativa ($p = 0,004$; figura 2), dato che, peraltro, concorda con i pochi dati presenti in letteratura; infatti, a causa dei pochi studi di piccole dimensioni disponibili o dei limiti delle analisi per sottogruppi, non esistono evidenze certe che l'uso di un particolare DES possa determinare un miglior *outcome* clinico nei pazienti diabetici⁴. Sempre per quanto

riguarda i pazienti diabetici è stata fatta, in relazione a quanto detto, un'analisi dell'incidenza dei MACE in entrambi i gruppi.

Nel gruppo dei DES vi erano tredici pazienti diabetici e tra questi cinque hanno avuto un evento (38%), nel gruppo dei BMS i diabetici erano quindici con un'incidenza di eventi di tre casi (20%); sebbene gli eventi siano numericamente maggiori nel gruppo dei DES, l'analisi delle proporzioni non ha mostrato significatività statistica ($p=0,500$).

Di tutti i pazienti appartenenti ad entrambi i gruppi sono stati presi in considerazione e valutati una serie di parametri ematici, ecocardiografici e clinici sia nel corso dei giorni di ricovero che al *follow-up*. Questi valori sono riportati nella tabella 1.

Per quanto riguarda la valutazione angiografica del vaso coinvolto in entrambi i gruppi, il vaso maggiormente interessato è stato l'interventricolare anteriore (DES 48%, BMS 58%). È stata anche effettuata una valutazione della tipologia di stent utilizzato, in base al diametro e alla lunghezza; questi dati sono indicati nella figura 3.

I dati ricavati da questa valutazione sono stati messi in relazione all'insorgenza di MACE nei due gruppi effettuando un'analisi statistica mediante ROC curve, la quale ha messo in evidenza come nel gruppo dei DES vi sia un maggior numero di eventi al *follow-up* in quei pazienti trattati con stent di diametro inferiore a tre millimetri (figura 4a: sensibilità 83,3; specificità

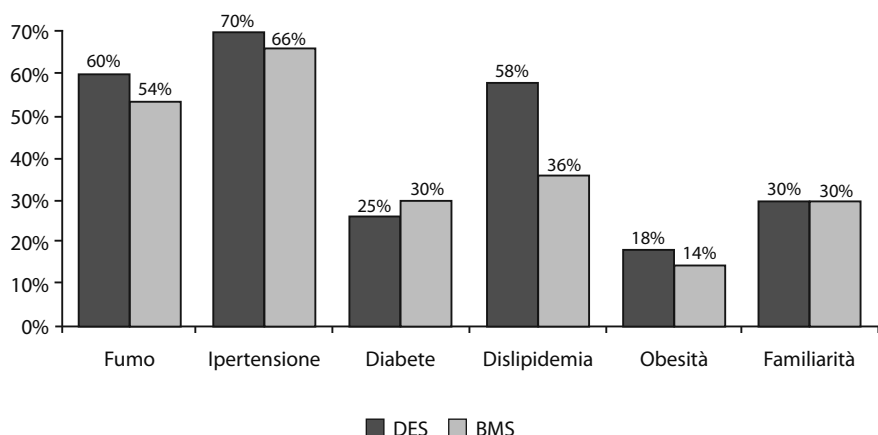


Figura 1 - Distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare nei due gruppi.

Tabella 1 - Parametri ematici, ecocardiografici e clinici nei due gruppi di pazienti

	DES	BMS
Età	66,18 ± 12,49	59,34 ± 11
MDRD	84,33 ± 5,67	91,73 ± 17,48
CREA	0,85 ± 0,18	1,06 ± 0,6
PCR	2,57 ± 3,27	4,26 ± 6,57
<i>Pain to Balloon</i>	278,5 ± 205,39	305 ± 200
<i>Door to Balloon</i>	80,83 ± 44,52	119 ± 70
WMSI Ingresso ⇒ <i>Follow-up</i>	1,28 ± 0,238 ⇒ 1,07 ± 0,23	1,42 ± 0,39 ⇒ 1,26 ± 0,34
FE Ingresso ⇒ <i>Follow-up</i>	51 ± 8% ⇒ 55 ± 7%	52,9 ± 10% ⇒ 50 ± 8%
ST pre	7,1 ± 6,1	7,58 ± 5,26
ST post	1,67 ± 1,23	2,29 ± 1,11
Restenosi-Trombosi intrastent	2 (4%)	13 (26%)
Insufficienza cardiaca	10 (20%)	6 (12%)
Re-IMA	2 (4%)	5 (10%)
Angina post-IMA	1 (2%)	6 (12%)
Ricoveri successivi	13 (26%)	17 (34%)
Pazienti deceduti intra/extraospedalieri	0/4 (8%)	4/1 (10%)

CREA, creatina sierica; MDRD, *Modification of diet in renal disease*; PCR, Proteina C-reattiva; WMSI, *Wall motion score index*.

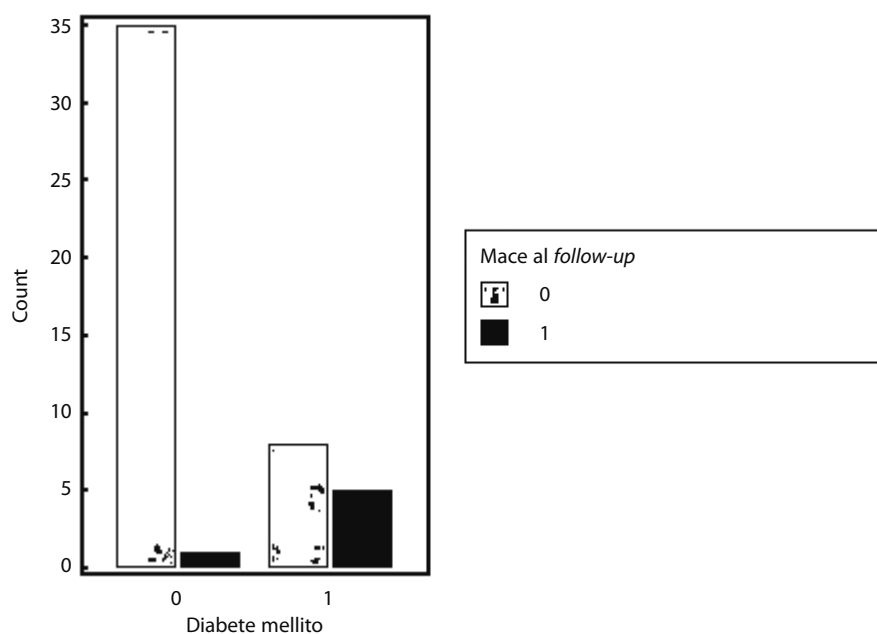
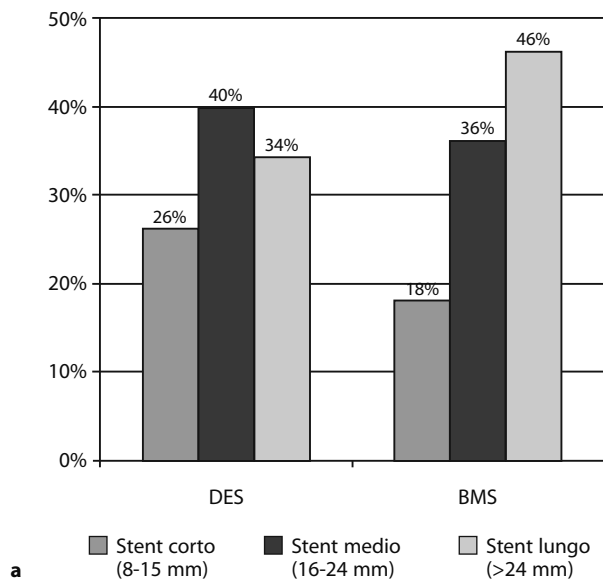
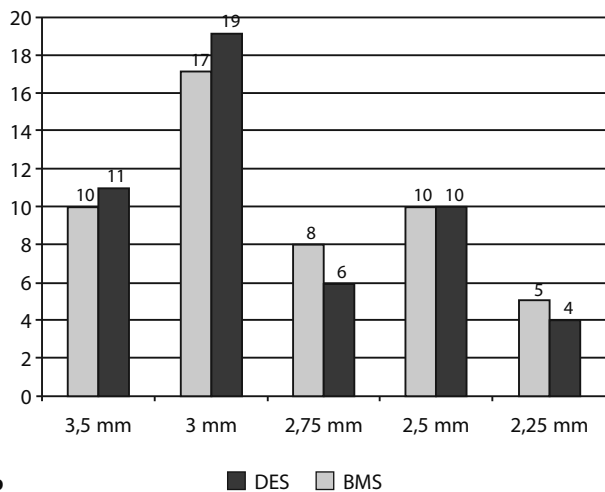


Figura 2 - Relazione tra diabete mellito (DM) e MACE nel gruppo dei DES.



a

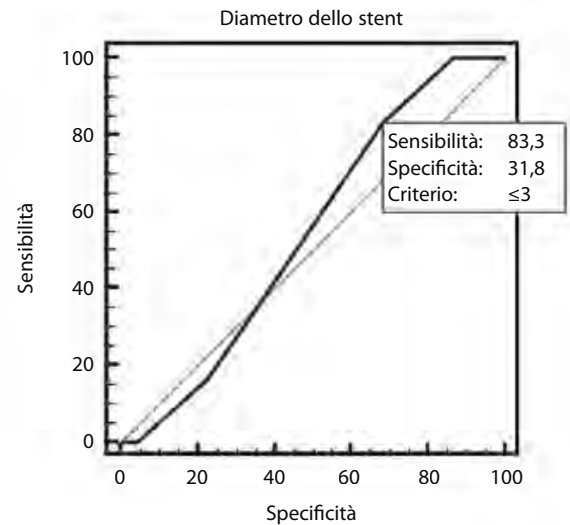


b

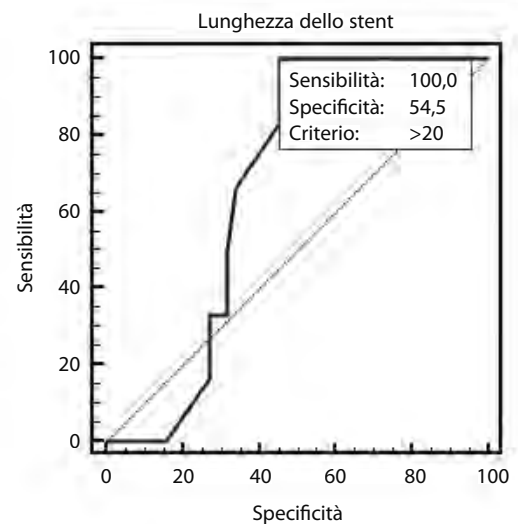
Figura 3 - Stent utilizzati: distribuzione per lunghezza (a) e per diametro (b).

31,8) e nei pazienti trattati con stent lunghi, ovvero maggiori di venti millimetri, essendo questi più facilmente esposti agli episodi di trombosi intrastent a causa della maggiore estensione della superficie endovascolare disepitelizzata (figura 4b: sensibilità 100, specificità 54,5).

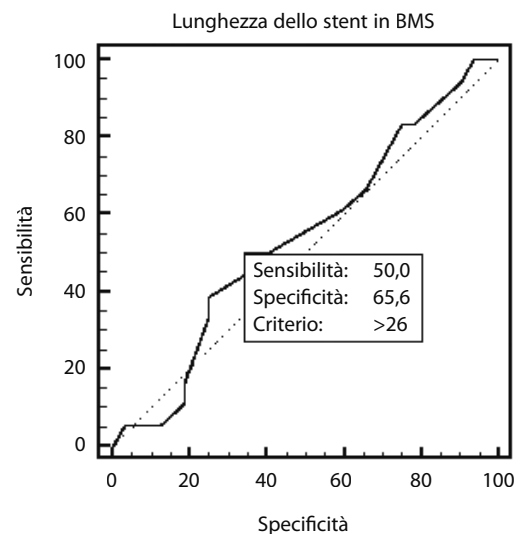
Figura 4 - ROC curve diametro/MACE (a); lunghezza/MACE (b) e ROC curve lunghezza/MACE nel gruppo dei BMS (c).



a



b



c

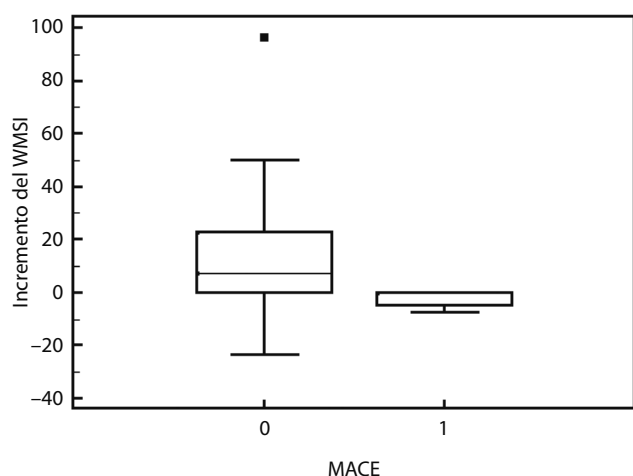
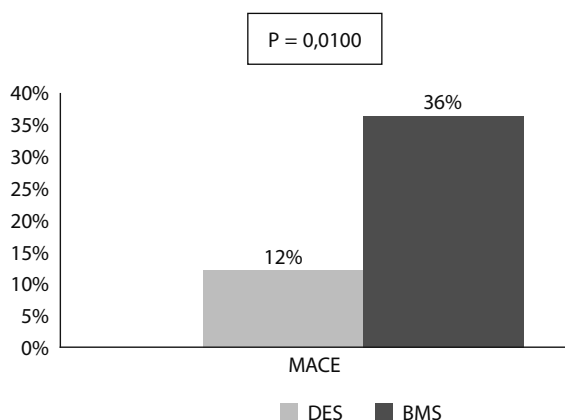


Figura 5 - Relazione tra recupero del WMSI e MACE nel gruppo dei DES.

È stata effettuata la stessa analisi per il gruppo dei BMS che però ha mostrato significatività soltanto nell'associazione tra insorgenza di eventi al *follow-up* e lunghezza dello *stent*, mostrando come per lunghezze maggiori di ventisei millimetri si abbia un incremento degli eventi avversi in questo gruppo (figura 4c: sensibilità 50; specificità 65,6).



Differenza	24,0%
Intervallo di confidenza (95%)	6% to 40,6%
Chi quadro	6,634
DF	1
Significatività	P = 0,0100

Figura 6 - MACE in entrambi i gruppi.

Il nostro studio ha previsto anche una valutazione ecocardiografica dei pazienti appartenenti ai due gruppi, effettuata sia durante le giornate di degenza sia al *follow-up*, con particolare attenzione agli indici di contrattilità (FE e WMSI) con l'intento di valutare l'entità della ripresa funzionale, direttamente correlata alla perfusione del territorio sede di pregresso IMA. Per la frazione di eiezione, l'analisi univariata nei due gruppi mostra come questa vada incontro a un maggiore incremento nel gruppo dei DES rispetto a quello dei BMS (95% CI 0,4576 vs 1,1824; t 4,4904; $p < 0,0001$), mettendo quindi in evidenza come in questo gruppo si sia assistito a un migliore e più precoce ripristino della funzione ventricolare sinistra. Nel gruppo dei DES è stato inoltre dimostrato come un miglioramento del WMSI sia associato a una minore insorgenza di eventi al *follow-up* ($p = 0,044$; figura 5), di contro la stessa analisi effettuata nel gruppo dei controlli non ha mostrato significatività statistica ($p = 0,134$):

È stata inoltre effettuata una valutazione degli ECG seriati registrati durante il periodo del ricovero, in particolare prima e dopo l'intervento di rivascolarizzazione percutanea, con l'intento di valutare l'entità della risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST (delta ST) dopo il ripristino del flusso coronarico, essendo tale fattore correlato a un migliore *outcome*, soprattutto in termini di mortalità⁶. Quest'analisi ha mostrato come i DES rispetto ai BMS diano un miglior risultato in termini di delta ST (95% CI 14,9668 vs 41,2692; t 4,2429; $p = 0,0001$).

In riferimento ai MACE, espressi come morte, re-IMA per trombosi o restenosi intrastent e necessità di una nuova rivascolarizzazione nella sede trattata, il confronto tra i due gruppi, in accordo a quanto riportato nella recente letteratura, mostra come vi sia una differenza significativa tra i due gruppi, a favore dei DES vs BMS (MACE nei DES 6/50-12%; MACE nei BMS 18/50-36%; figura 6). I MACE riscontrati sono così distribuiti: DES 6/50 pazienti (12%), di cui quattro (8%) pazienti deceduti (per malattia critica trivasale), due morti entro un mese, due a 8 mesi, e due (4%) trombosi intrastent, una a quattro mesi e una a sei mesi (figura 7a). Nel gruppo dei BMS sono stati registrati 18 eventi (36%): cinque (10%) decessi,

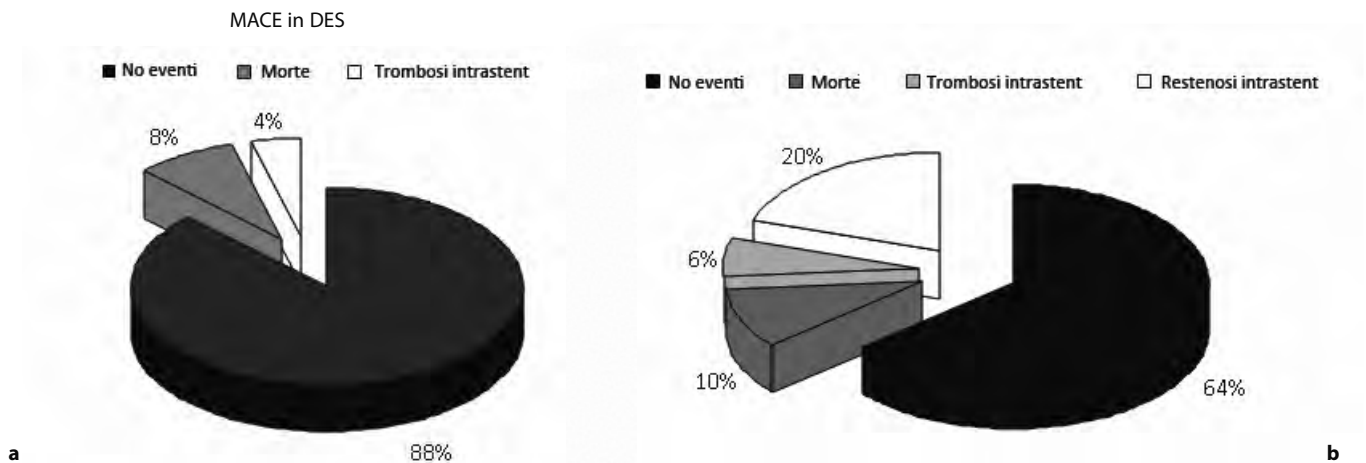


Figura 7 - MACE nel gruppo dei DES (a) e nel gruppo dei BMS (b).

quattro intra e una a dieci mesi (solo uno trivasale), tre (6%) trombosi intrastent (a uno, sei e undici mesi) e dieci (20%) restenosi distribuite tra uno e undici mesi (figura 7b).

È importante sottolineare come tra i MACE, in particolare la restenosi intrastent mantenga una differenza significativa tra i due gruppi, anche se considerata singolarmente (CI 95% 7,8 vs 33,7%; $p = 0,0027$).

Le riospedalizzazioni, nel corso del *follow-up* di un anno e mezzo circa, per cause cardiache (scompenso cardiaco, angina stabile, SCA eccetera) sono state tredici nel gruppo dei DES (26%) di cui un paziente due

volte e uno tre volte, e sedici nel gruppo dei BMS (32%) di cui un paziente quattro volte e quattro pazienti due volte (figura 8). Pur non mostrando una differenza statisticamente significativa, le riospedalizzazioni sono comunque quantitativamente inferiori nel gruppo dei DES rispetto a quello dei BMS.

Infine, è stata costituita la curva di Kaplan-Meier, utile nella valutazione temporale degli eventi che si sono presentati nel corso del *follow-up* (figura 9), che mostra, in accordo con la letteratura, come gli eventi sebbene inferiori in numero, si presentino più precocemente nel gruppo dei DES, anche se in relazione

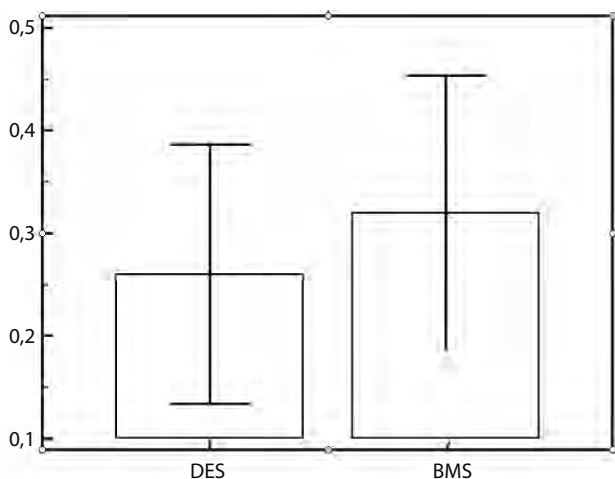


Figura 8 - Riospedalizzazioni in entrambi i gruppi.

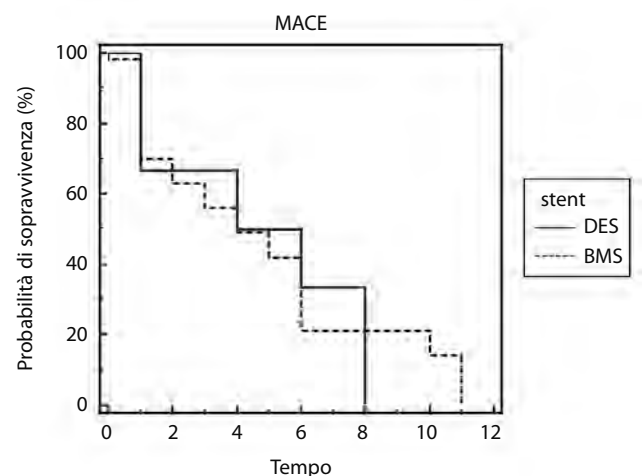


Figura 9 - Curva di Kaplan-Meier.

al nostro campione non vanno sottovalutate variabili quali una precoce interruzione o erronea somministrazione della DAPT o la presenza in un sottogruppo di pazienti con severa malattia trivale.

DISCUSSIONE

La scelta della tipologia di stent da utilizzare in corso di angioplastica primaria nei pazienti ricoverati per STEMI è tutt'ora lasciata all'operatore che esegue la procedura di rivascolarizzazione. Le linee guida ESC del 2011 sulla rivascolarizzazione miocardica citano numerosi studi di confronto tra DES e BMS, relazionando gli eventi avversi a cui vanno incontro i pazienti trattati nel corso dei *follow-up* eseguiti e dimostrando quantomeno la non inferiorità dei DES rispetto ai BMS, superando così le iniziali resistenze degli anni passati all'impiego degli *stent* medicati nelle procedure in urgenza.

Permangono controindicazioni cliniche all'utilizzo degli *stent* medicati (limitazioni previste in qualsiasi tipo di procedura e non solo nelle procedure effettuate in urgenza), oltre le quali, in base ai risultati degli studi clinici finora condotti, l'operatore può ritenersi libero di scegliere tranquillamente di utilizzare un DES anche nelle angioplastiche primarie.

Gli studi condotti nel corso degli anni e in particolar modo i più recenti, forniscono dati interessanti a tal proposito, documentando una sostanziale apertura verso i DES anche in corso di angioplastica primaria.

Tra i DES, gli *stent* a rilascio di *sirolimus* (SES) o *paclitaxel* (PES) hanno dimostrato una riduzione di TVR rispetto ai BMS nei pazienti con angina stabile e nei pazienti con NSTEMI⁷⁻⁹.

In una metanalisi eseguita da Kalesan et al.⁴ sono stati valutati un totale di 7867 pazienti confrontando l'utilizzo dei DES di nuova generazione rispetto ai BMS nei pazienti con STEMI, osservando le differenze tra i due gruppi in termini di TVR, IMA, morte e trombosi intrastent.

In considerazione della diversa durata del *follow-up* nei 15 trial presi in considerazione (da sette mesi a sei anni), è stata effettuata inizialmente un'analisi dei

risultati a un anno, che ha mostrato una riduzione della TVR nei pazienti trattati con DES e successivamente una seconda analisi con un *follow-up* medio di tre anni, che ha mostrato un incremento delle trombosi molto tardive nel gruppo dei DES mettendo in evidenza come il fattore tempo sia importante nell'insorgenza di questa complicanza.

Nello studio recentemente condotto da Wijnbergen et al.¹⁰, è stato valutato, oltre che la tipologia di stent (DES vs BMS) anche l'utilizzo degli inibitori delle GP IIb/IIIa (abciximab) in fase periprocedurale nei pazienti con STEMI trattati con PCI primaria.

Sono stati arruolati 960 pazienti, seguiti per un anno, considerando come *endpoint* primari morte, ictus, TVR e sanguinamento entro un anno e come *endpoint* secondario la trombosi intrastent. I risultati hanno mostrato in primo luogo la superiorità dei DES rispetto ai BMS utilizzati nella PCI primaria in corso di STEMI, in termini di MACE (16,5 vs 25,8%; $p = 0,001$) ma soprattutto in termini di riduzione di TVR entro un anno (8 vs 16,8%; $p = 0,003$). Non sono inoltre state evidenziate differenze significative tra i due gruppi in relazione all'incidenza di stroke e sanguinamenti significativi, così come in relazione alla trombosi intrastent, che è stata del 4% in entrambi i gruppi.

In riferimento all'utilizzo dell'abciximab è stata effettuata una valutazione di morte, IMA, TVR e sanguinamento a 30 giorni. Nel gruppo trattato con inibitore è stata osservata un'incidenza pari all'8,2% rispetto al 12,4% nel secondo gruppo ($p = 0,04$); in particolare in soli quattro pazienti del primo gruppo è stata osservata una trombosi dello stent (1%), rispetto ai 29 pazienti (6,7%) del secondo gruppo ($p < 0,001$), a discapito di un maggior sanguinamento (5,7 vs 2,8%; $p = 0,03$). A un anno di *follow-up* tali risultati sono stati mantenuti in termini sia d'incidenza di mortalità per tutte le cause sia d'incidenza di TVR.

Partendo da tali presupposti, è stato deciso di eseguire uno studio di confronto tra BMS e DES utilizzati in corso di angioplastica primaria in pazienti ricoverati presso la nostra UTIC per STEMI. Abbiamo pertanto raccolto i dati di 50 pazienti trattati con DES e 50 pazienti trattati con BMS, seguendoli nel corso dei giorni del ricovero, mediante valutazione clinica,

elettrocardiogrammi e prelievi ematici seriati, nonché valutazione ecocardiografica sia in urgenza sia alla dimissione.

Con questi due gruppi di pazienti è stato eseguito un *follow-up* di un anno e mezzo circa, per valutare come *endpoint* primario i MACE (morte, re-infarto e necessità di rivascolarizzare la sede coronarica coinvolta dall'evento ischemico), richiamando tali pazienti per una nuova valutazione clinica, elettrocardiografica ed ecocardiografica a distanza di un anno e mezzo circa dalla dimissione.

I dati raccolti sono stati completati con una valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare (tabagismo, familiarità per malattie cardiovascolari, ipertensione, obesità, diabete mellito, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia), della terapia eseguita da tali pazienti nel corso del *follow-up* e mediante una valutazione di eventuali successivi ricoveri (restenosi o trombosi intrastent, re-infarto con conseguente necessità di rivascolarizzazione della stessa sede trattata in urgenza o evento ischemico in altra sede, presenza di arteriopatia periferica con necessità o meno di rivascolarizzazione, altre patologie associate).

In accordo a quanto riportato in letteratura, anche nel nostro studio, i DES sono risultati superiori ai BMS in termini di MACE (morte, re-IMA, restenosi o trombosi intrastent, TVR) nel corso del *follow-up* di circa un anno e mezzo (12 vs 36%; $p = 0,01$).

I MACE nel gruppo dei DES sono stati sei, di cui quattro decessi e due episodi di trombosi intrastent con necessità di riospedalizzazione e rivascolarizzazione della sede inizialmente trattata (è stato necessario applicare un nuovo stent medicato sul precedente). I quattro pazienti deceduti erano tutti soggetti critici, con patologia trivasale, dei quali due sono deceduti nel corso del ricovero per l'aggravarsi delle condizioni cliniche nonostante la procedura di rivascolarizzazione sia stata eseguita con successo, mentre gli altri due sono deceduti alla dimissione, nei mesi successivi, sia per la patologia critica trivasale sia per le patologie associate. I due pazienti andati incontro a trombosi intrastent (uno a un mese e l'altro a quattro mesi) non hanno avuto un'adeguata *compliance* alla doppia terapia antiaggregante (procedura eseguita in pazienti in

stato di shock, intubati, senza assunzione di precarico di clopidogrel e con difficoltà nella somministrazione di una terapia di doppia antiaggregazione di mantenimento nei giorni successivi), fattore comprovato dal fatto che, dopo la seconda rivascolarizzazione e un'adeguata doppia terapia antiaggregante, non sono più andati incontro a episodi del genere nel corso del successivo *follow-up*.

Nel gruppo dei BMS, i MACE sono stati 18 (36% della popolazione), così suddivisi:

- cinque pazienti sono deceduti, di cui un solo paziente critico, trivasale;
- tre pazienti sono andati incontro a trombosi intrastent (un paziente a un mese, gli altri due nei mesi successivi, nonostante un'adeguata doppia terapia antiaggregante), con necessità di una nuova rivascolarizzazione e trattamento mediante utilizzo di uno stent medicato (non eventi successivi nel corso del *follow-up*);
- dieci pazienti sono andati incontro a restenosi critica intrastent (in un intervallo di tempo compreso tra un mese e dodici mesi), con necessità anche in questo caso di una nuova rivascolarizzazione mediante impianto di DES (non eventi successivi al *follow-up*).

All'interno dei MACE, l'incidenza di restenosi intrastent ha mostrato anche singolarmente una differenza statisticamente significativa (0% nei DES vs 20% nei BMS; $p = 0,0027$).

Anche il numero di riospedalizzazioni pertanto è stato inferiore nel gruppo dei DES rispetto al gruppo dei BMS, 13 riospedalizzazioni nel primo gruppo (26%) contro 16 nel secondo (32%) e, pur non presentando una differenza statisticamente significativa in termini assoluti, andando a valutare ogni singolo paziente abbiamo osservato come nel gruppo dei BMS, i pazienti che richiedevano un nuovo ricovero andavano incontro a numerose riospedalizzazioni (da due a quattro per paziente), denotando una peggior qualità di vita e un maggior peso economico.

In riferimento alla valutazione elettrocardiografica eseguita nel corso dei giorni di ricovero (ECG pre- e postprocedura), nonché alla valutazione ecocardiografica

grafica eseguita sia nel corso dei giorni di ricovero sia nel corso del *follow-up*, l'utilizzo dei DES ha mostrato un miglior recupero funzionale della funzionalità ventricolare sinistra:

- in termini di risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST al termine della procedura (Δ ST tra DES vs BMS; $p = 0,0001$);
- in termini di recupero della FE nel corso del *follow-up* (DES vs BMS; $p < 0,0001$);
- in termini di recupero del WMSI e dunque della cinesi segmentaria, anche se tale valore non raggiunge la significatività (in percentuale è stato osservato come i pazienti trattati con DES presentassero spesso un buon valore di WMSI all'ingresso in reparto, pertanto il recupero della cinesi e di tale valore, pur essendoci, non può raggiungere la significatività).

Inoltre, è stata osservata una significatività statistica esclusivamente nel gruppo dei DES, tra i valori di WMSI al *follow-up* e i MACE ($p < 0,0001$). Tali vantaggi dei DES si mantengono principalmente quando il diametro dello stent utilizzato è ≥ 3 mm e la lunghezza è ≤ 20 mm.

CONCLUSIONI

Le linee guida sulla rivascolarizzazione miocardica presentano ancora una zona d'ombra nella loro stesura: quale tipologia di stent utilizzare nel corso delle angioplastiche primarie?

Bisogna chiedersi se ciò sia più uno svantaggio o un vantaggio per l'operatore che in tale maniera, servendosi delle indicazioni date dagli studi più recenti, oltre che dal quadro clinico che gli si presenta in corso di una procedura in urgenza, può liberamente decidere quale stent utilizzare, consapevole che i DES hanno mostrato una maggior sicurezza in termini di MACE

e TVR, con notevoli benefici clinici e in termini di qualità della vita per il paziente.

Bibliografia

1. Silver S, Albertsson P, Alvares FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804.
2. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205-41.
3. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Task force on myocardial revascularization of the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 38 Suppl: S1-S2.
4. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 977-87.
5. Stettler C, Allemann S, Wandel S, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1331.
6. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 667-74.
7. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-9.
8. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
9. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353: 653-62.
10. Wijnbergen I, Helmes H, Tijssen J, et al. Comparison of drug-eluting and bare-metal stents for primary percutaneous coronary intervention with or without abciximab in ST-segment elevation myocardial infarction: DEBATER: the Eindhoven reperfusion study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(3): 313-22.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Claudia Vicari

c.so Calatafimi 249

90129 Palermo

E-mail: claudiavicari2003@libero.it

Insufficienza mitralica ischemica: implicazioni prognostiche

Ischemic mitral regurgitation: prognostic implications

Pietro Spatafora, Giuseppina Novo, Giuseppe Annino,
Nilla Manzullo, Fabiana Castellano, Vito Bonomo,
Mariaconcetta Di Piazza, Salvatore Novo

*Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche.
U.O. Complessa di Cardiologia, AOU Policlinico "P. Giaccone" Palermo.*

Abstract

Background - L'insufficienza mitralica ischemica funzionale è una frequente complicanza dell'infarto del miocardio, specie a sede inferiore. Il rigurgito è espressione del rimodellamento ventricolare sinistro che determina un'apicalizzazione dei muscoli papillari e una dilatazione dell'*anulus* con conseguente perdita della geometria valvolare e quindi alterata coaptazione dei lembi. È noto che l'insufficienza mitralica ischemica severa ha un impatto negativo sull'*outcome* e va corretta nel contesto del by-pass; meno chiaro è il comportamento da seguire per l'insufficienza moderata. Obiettivo del nostro studio è stato valutare l'impatto dell'insufficienza mitralica ischemica non emodinamicamente significativa ($ERO < 40 \text{ mm}^2$) sull'*outcome* dei pazienti con pregresso infarto.

Metodi - Sono stati arruolati 252 pazienti con storia di infarto del miocardio, 126 con insufficienza mitralica ischemica e 126 senza, appaiati per età e frazione d'eiezione. Tutti sono stati sottoposti ad anamnesi, esame obiettivo, esame ecocardiografico e coronarografia. Il *follow-up*, che è durato in media $3 \pm 0,6$ anni, è stato eseguito sottoponendo nuovamente i casi e i controlli a visita cardiologica completa e i casi a ecocardiografia. Sono stati considerati eventi avversi al *follow-up*: la morte cardiaca, il reinfarto, l'ospedalizzazione per CHF, l'insorgenza di fibrillazione atriale e la rivascularizzazione tramite PCI o BAC.

Risultati - Dai dati raccolti al *follow-up*, è emerso che le seguenti variabili presentavano una relazione statisticamente significativa con l'insorgenza di eventi avversi totali: insufficienza mitralica ($p < 0,001$); età ($p < 0,001$), sesso maschile ($p = 0,02$), classe NYHA III o IV ($p < 0,001$) e area dell'atrio sinistro ($p < 0,001$). All'analisi multivariata età ($p = 0,025$), classe NYHA III o IV ($p = 0,0087$) e insufficienza mitralica ($p = 0,0001$) sono risultate le variabili indipendentemente associate agli eventi totali. Costruendo le curve ROC, infine, si è identificato il valore di $ERO = 16 \text{ mm}^2$ come il più sensibile e specifico nel predire l'insorgenza di eventi.

Conclusioni - L'insufficienza mitralica ischemica anche di grado moderato è un fattore prognostico negativo nei pazienti con cardiopatia ischemica.

Parole chiave: insufficienza mitralica, ecocardiografia, ERO.

Background - Functional ischemic mitral regurgitation is a frequent complication of myocardial infarction, especially in the inferior wall. Regurgitation is an expression of left ventricular remodeling that determines outward shift of the papillary muscles and a dilation of the annulus with consequent loss of the valve geometry and then altered coaptation of the leaflets. The severe ischemic mitral regurgitation has a negative impact on outcome and should be appropriate in the context of the by-pass, the behavior to be followed to moderate regurgitation is less clear.

The aim of our study was to evaluate the impact of ischemic mitral regurgitation not hemodynamically significant ($ERO < 40 \text{ mm}^2$) on the outcome of patients with previous myocardial infarction.

Methods - We selected 252 patients with myocardial infarction's history, 126 with ischemic mitral regurgitation and 126 without, matched for age and ejection fraction.

They were all subjected to an anamnesis, physical examination, echocardiography and coronary angiography.

Follow-up was 3 ± 0.6 years. It was performed by subjecting the cases and controls to a complete cardiac, and cases to a echocardiography. Cardiac death, reinfarction, hospitalization for CHF, onset of atrial fibrillation and revascularization by PCI or BAC were considered adverse events at follow-up.

Results - From the data collected at the follow-up, it was showed that the following variables had a statistically significant relationship with total adverse events: mitral regurgitation ($p < 0.001$), age ($p < 0.001$), male gender ($p = 0.02$), NYHA class III or IV ($p < 0.001$) and left atrial area ($p < 0.001$). In multivariate analysis age ($p = 0.025$), NYHA class III or IV ($p = 0.0087$) and mitral regurgitation ($p = 0.0001$) were the variables independently associated with total events.

Finally, it was identified the value of $ERO = 16 \text{ mm}^2$, constructing ROC curves, as the most sensitive and specific in predicting the occurrence of events.

Conclusion - Moderate ischemic mitral regurgitation is a negative prognostic factor in patients with ischemic heart disease.

Key words: Mitralic regurgitation, ecocardiography, ERO

L'insufficienza mitralica ischemica è una comune complicanza della malattia coronarica e in particolare dell'infarto, specie in sede inferiore. Tale condizione quando severa ha profondo impatto sull'*outcome*. In considerazione di questa evidenza le linee guida della Società Europea di Cardiologia ne raccomandano la correzione nel contesto del by-pass¹.

Con riferimento al grado moderato, le evidenze in letteratura sul *management* sono invece poche e non univoche. Le linee guida europee consigliano la riparazione in pazienti che devono essere sottoposti a rivascolarizzazione in classe di evidenza IIa, mentre le linee guida americane non affrontano attualmente tale problematica. Sono quindi necessari ulteriori studi che mirino a chiarire meglio la storia naturale della malattia.

Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'impatto dell'insufficienza mitralica ischemica di grado lieve o moderato sulla prognosi dei pazienti con infarto miocardico.

METODI

La popolazione considerata nel nostro studio presenta una storia d'infarto del miocardio. Sono stati arruolati 252 pazienti, di cui 126 affetti da insufficienza mitralica ischemica (*effective regurgitant orifice* - ERO $> 10 \text{ mm}^2$) e 126 senza, appaiati per età e frazione d'eiezione.

Il rigurgito è stato considerato ischemico se causato da malattia coronarica in paziente con pregresso infarto miocardico, inferiore e/o anteriore, in presenza di un apparato valvolare mitralico anatomicamente normale prima dell'evento.

I pazienti che manifestano insufficienza da rottura o allungamento del muscolo papillare o ancora quelli che hanno subito infarto miocardico recente (< 15 giorni), considerando l'ischemia attiva come potenziale fonte

di errore nella quantificazione del rigurgito, sono stati esclusi. Soggetti esclusi sono stati anche quelli che manifestavano insufficienza mitralica ischemica severa ($ERO > 40 \text{ mm}^2$) e quanti sottoposti in precedenza a interventi di chirurgia valvolare o con concomitante valvulopatia aortica significativa.

Tutti sono stati sottoposti ad anamnesi con rilevazione accurata dei fattori di rischio cardiovascolari e comorbidità, esame obiettivo, esame ecocardiografico e studio coronarografico.

I due gruppi ottenuti sono stati stratificati secondo le seguenti variabili: età, sesso, fattori di rischio cardiovascolare, sede dell'infarto miocardico, numero dei vasi malati, funzione ventricolare sinistra, classe NYHA (*New York Heart Association*) e comparsa di eventi avversi durante il *follow-up*.

Il *follow-up*, che è durato in media $3 \pm 0,6$ anni, è stato eseguito sottoponendo nuovamente i casi e i controlli a visita cardiologica completa e i casi a ecocardiografia. Sono stati considerati eventi avversi al *follow-up*: la morte cardiaca, il reinfarto, l'ospedalizzazione per *congestive heart failure* (CHF), l'insorgenza di fibrillazione atriale e la rivascolarizzazione tramite PCI o BAC.

L'ecocardiogramma transtoracico (*transthoracic echocardiogram*, TTE) è stato effettuato secondo le linee guida dell'*American Society of Echocardiography* usando le finestre standard, con un ecografo "Acuson Sequoia" equipaggiato con una sonda da 2,5 MHz. Sono stati valutati e registrati i seguenti parametri: volumi e diametri telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro, frazione di eiezione (FE%), anomalie della cinesi segmentaria e grado dell'insufficienza mitralica².

L'insufficienza è stata quantificata misurando: *coaptation depth*, area di *tenting*, diametro dell'*anulus*, indice di sfericità e ERO (le linee guida dell'ASE definiscono il grado di insufficienza lieve con ERO tra 10 e 20 mm^2 , moderato con ERO compreso tra 20 e 40 mm^2 e severo con $ERO > 40 \text{ mm}^2$)².

I dati sono stati espressi come media e deviazione standard per le variabili continue e come percentuale per le variabili nominali.

Le differenze tra i gruppi sono state analizzate mediante il test del χ^2 per le variabili nominali e mediante il test del T di student per quelle numeriche. È stata effettuata l'analisi di regressione univariata per valutare l'associazione tra presenza o meno di insufficienza mitralica e l'insorgenza di eventi avversi al *follow-up*.

Successivamente è stata effettuata l'analisi multivariata (regressione logistica) per valutare se esistessero variabili cliniche o ecocardiografiche indipendentemente associate con gli eventi clinici registrati nel *follow-up*. Sono state inserite nell'analisi esclusivamente le variabili che avevano raggiunto la significatività statistica all'analisi univariata. È stato considerato come statisticamente significativo un valore $p < 0,05$.

Infine, sono state costruite le curve ROC (*Receiver-*

operating characteristic curves) ed è stata misurata l'area sotto la curva per identificare il valore di ERO che prediceva l'insorgenza di eventi con la migliore sensibilità e specificità.

RISULTATI

Nel nostro studio sono stati arruolati 252 pazienti, 126 casi e 126 controlli con età media rispettivamente di $73 \pm 9,99$ e $70 \pm 11,31$ anni. I pazienti di sesso maschile erano 85 nel gruppo dei casi e 92 nel gruppo dei controlli, la frazione di eiezione media rispettivamente $43 \pm 9,89$ e $44 \pm 9,81$.

Nella tabella 1 sono descritti i fattori di rischio cardiovascolare e le principali caratteristiche cliniche della popolazione con e senza insufficienza mitralica. I pazienti affetti da IM erano più anziani; non vi era invece una differenza significativa, tra i due gruppi,

Tabella 1 - Caratteristiche di base dei pazienti con e senza insufficienza mitralica ischemica

Caratteristiche	Pazienti affetti da IM (n=126)	Pazienti senza IM (n=126)	p value
Maschi (n)	85 (67,5%)	92 (74,6%)	0,53
Età (media+DS)	$73,09 \pm 9,99$	$70,06 \pm 11,31$	0,004
Diabete [n(%)]	62 (49,2%)	53 (42,1%)	0,35
Ipertensione [n(%)]	104 (82,5%)	93 (73,8%)	0,23
Insufficienza renale [n(%)]	37 (29,4%)	16 (12,7%)	0,91
Fumo [n(%)]	36 (28,6%)	62 (49,2%)	0,059
Dislipidemia [n(%)]	70 (55,6%)	71 (56,3%)	0,98
Familiarità [n(%)]	52 (41,3%)	48 (38,1%)	0,79
Obesità [n(%)]	27 (21,4%)	27 (21,4%)	0,15
Classe NYHA III o IV [n(%)]	38 (30,2%)	25 (22,7%)	0,26
IMA inferiore [n(%)]	86 (69,4%)	63 (50%)	0,84
IMA anteriore [n(%)]	57 (46%)	72 (57,1%)	0,75
IMA anteriore + inferiore [n(%)]	20 (16,1%)	10 (8%)	0,96
PCI o BAC [n(%)]	92 (73%)	94 (75,8%)	0,12

IM, insufficienza mitralica; NYHA, New York Heart Association; PCI (BAC), Percutaneous Coronary Intervention (Bypass Aorto-Coronarico).

Tabella 2 - Dati ecocardiografici dei pazienti con e senza insufficienza mitralica ischemica

Variabili (media+DS)	Pazienti affetti da IM (n=126)	Pazienti senza IM (n=126)	p value
DTD	50,62 ± 5,91	46,51 ± 3,46	0,0039
VTD	117,73 ± 44,75	99,03 ± 28,41	0,0001
FE	43,32 ± 9,89	44,17 ± 9,81	0,05
Area atrio sinistro	33,70 ± 11,58	28,53 ± 11,91	<0,0001

DTD, diametro telediastolico; FE, frazione di eiezione; IM, insufficienza mitralica; VTD, volume tele diastolico.

per quanto riguarda la classe NYHA, la frequenza di avvenuta rivascolarizzazione miocardica, il sesso, la sede dell'infarto e i diversi fattori di rischio.

La tabella 2 mostra i principali dati ecocardiografici della popolazione in studio. I pazienti affetti da IM avevano in media dimensioni atriali e ventricolari maggiori, mentre la frazione di eiezione non differiva significativamente tra i due gruppi. La tabella 3 riassume i dati ecocardiografici relativi alla quantificazione dell'IM nel gruppo dei casi.

Il *follow-up* medio è stato per il gruppo dei casi di $3 \pm 0,4$ anni, mentre per quello dei controlli $3 \pm 0,7$ anni. Sono stati registrati 84 eventi nel gruppo affetto da IM e, in particolare, 32 decessi, 22 ospedalizzazioni, 6 re-infarti, 20 fibrillazioni atriali e 4 rivascolarizzazioni tramite angioplastica o bypass aortocoronarico. Nel gruppo senza IM invece gli eventi totali sono stati

56 e, in particolare, 19 decessi, 15 ospedalizzazioni, 3 re-infarti e 19 rivascolarizzazioni.

All'analisi univariata è stata osservata una relazione tra eventi totali e le seguenti variabili: IM ($p < 0,001$), età ($p < 0,001$), sesso maschile ($p = 0,02$), diabete mellito ($p = 0,008$), classe NYHA ($p < 0,001$), insufficienza renale (0,04), obesità ($p = 0,025$), area dell'atrio sinistro ($p < 0,001$).

Analizzando singolarmente gli eventi è stata osservata una relazione tra morte e le seguenti variabili: diabete ($p = 0,001$), insufficienza renale ($p = 0,017$), classe NYHA ($p = 0,004$), IM ($p = 0,045$), rivascolarizzazione ($p = 0,001$), età ($p < 0,001$), diametro telediastolico ($p = 0,033$). Per quanto riguarda l'evento ospedalizzazione è stata osservata una relazione con classe NYHA ($p = 0,001$) ed età ($p = 0,011$). Nessuna variabile è risultata correlata al reinfarto. Erano associate all'evento avverso necessità di rivascolarizzazione l'età ($p = 0,017$) e l'IM ($p = 0,002$), mentre all'evento fibrillazione atriale la classe NYHA ($p = 0,003$), rivascolarizzazione ($p = 0,03$), IM ($p < 0,001$) e area dell'atrio sinistro ($p = 0,001$; tabella 4).

All'analisi multivariata è stata valutata la relazione tra la variabile indipendente eventi avversi e le variabili cliniche risultate significative all'analisi univariata ed è emerso che le variabili indipendentemente associate agli eventi totali erano l'età ($p = 0,025$), la classe NYHA ($p = 0,0087$) e l'IM ($p = 0,0001$; tabella 5). L'unica variabile indipendentemente associata a morte era il diametro telediastolico (DTD; $p = 0,0251$), al limite della significatività si collocava la variabile rivascolarizzazione ($p = 0,055$). Solo la classe NYHA ($p = 0,054$) presentava una tendenza a essere associata

Tabella 3 - Parametri ecocardiografici di stima dell'insufficienza mitralica

Variabili (media+DS)	Pazienti affetti da IM (n=126)
ERO	21,97 ± 10,77
AT	2,13 ± 0,68
CD	8,95 ± 2,50
IS	0,89 ± 0,0,49
Anello	36,51 ± 7,79

AT, area di tenting; CD, coaptation depth; ERO, orificio rigurgitante effettivo; IM, insufficienza mitralica; IS, indice di sfericità.

Tabella 4 - Relazione tra i diversi eventi e le variabili cliniche ed ecocardiografiche

Variabili	Eventi avversi (p value)	Ospedalizzazione per CHF (p value)	Morte (p value)	Re-infarto (p value)	FA (p value)	PCI o BAC successivo (p value)
IM	< 0,001	= 0,29	= 0,045	= 0,50	< 0,001	= 0,002
Età	< 0,001	= 0,011	< 0,001	= 0,377	0 0,319	= 0,0177
Sesso	= 0,02	= 0,31	= 0,11	= 0,68	= 0,86	= 0,80
Classe NYHA III o IV	< 0,001	= 0,001	= 0,004	= 0,64	= 0,003	= 0,66
Diabete	= 0,008	= 0,52	= 0,001	= 0,95	= 0,61	= 0,80
Dislipidemia	= 0,305	= 0,90	= 0,028	= 0,50	= 0,023	= 0,34
Familiarità	= 0,72	= 0,53	= 0,46	= 0,69	= 0,99	= 0,031
Fumo	= 0,100	= 0,60	= 0,06	= 0,72	= 0,07	= 0,65
Ipertensione	= 0,32	= 0,08	= 0,95	= 0,98	= 0,63	= 0,93
Obesità	= 0,025	= 0,63	= 0,14	= 0,98	= 0,89	= 0,095
Insufficienza renale	= 0,04	= 0,60	= 0,017	= 0,36	= 0,11	= 0,32
IMA anteriore	= 0,49	= 0,72	= 0,39	= 0,67	= 0,56	= 0,94
IMA inferiore	= 0,60	= 0,30	= 0,73	= 0,26	= 0,50	= 0,32
IMA anteriore e inferiore	= 0,14	= 0,05	= 0,32	= 0,34	= 0,82	= 0,11
PCI o BAC	= 0,59	= 0,58	= 0,001	= 0,18	= 0,03	= 0,92
DTD	= 0,095	= 0,064	= 0,033	= 0,656	= 0,05	= 0,337
VTD	= 0,59	= 0,064	= 0,647	= 0,643	= 0,096	= 0,274
Area atrio sinistro	< 0,001	= 0,877	= 0,198	= 0,836	= 0,001	= 0,78
FE	= 0,115	= 0,29	= 0,113	= 0,94	= 0,285	= 0,42

DTD, diametro telediastolico; FE, frazione di eiezione; IM, insufficienza mitralica; NYHA, New York Heart Association; PCI (BAC), *Percutaneous Coronary Intervention* (Bypass Aorto-Coronarico); VTD, volume telediastolico.

all'evento fibrillazione atriale e l'età ($p = 0,059$) all'evento ospedalizzazione.

Sempre all'analisi multivariata è stato osservato che tra i parametri ecocardiografici analizzati all'analisi univariata solo le dimensioni atriali sinistre risultavano indipendentemente associate alla presenza di IM (tabella 6).

Un valore di 16 mm² ha presentato la migliore

sensibilità (41%) e specificità (78%) nel predire l'insorgenza di eventi avversi al *follow-up* (intervallo di confidenza compreso tra 0,46 e 0,68, area sottesa alla curva 0,57: figura 1).

A conferma di quanto detto, dividendo il gruppo dei casi in pazienti con ERO < 16 mm² (sottogruppo A) e con ERO > 16 mm² (sottogruppo B), questi presentavano più frequentemente eventi ($p < 0,0001$; figura 2).

Tabella 5 - Relazione fra eventi avversi e variabili significative all'analisi uni variata (Analisi di Regressione Logistica)

Eventi totali	P value	Odds Ratio	95% Confidence Intervals
Età	0,0253	1,0411	1,0050 to 1,0784
Atrio sinistro	0,4911	1,0113	0,9795 to 1,0440
Insufficienza renale	0,9093	0,9526	0,4129 to 2,1975
Obesità	0,0853	2,1573	0,8987 to 5,1785
Classe NYHA III o IV	0,0087	2,8586	1,3036 to 6,2685
IM	0,0001	4,8642	2,1627 to 10,9401
Diabete	0,3960	1,3557	0,6714 to 2,7376
Sesso maschile	0,9663	1,0169	0,4682 to 2,2087
<i>Morte</i>			
IM	0,9934	1,02	0,9787 to 2,7432
Età	0,2868	1,0351	0,9715 to 1,1028
Diabete	0,1243	2,6725	0,7630 to 9,3606
Classe NYHA III o IV	0,0637	0,2056	0,0386 to 1,0944
Dislipidemia	0,7393	0,8119	0,2379 to 2,7708
Insufficienza renale	0,8677	0,8799	0,1951 to 3,9679
PCI o by pass	0,0555	0,2918	0,0827 to 1,0294
DTD	0,0251	0,8503	0,7377 to 0,9800
<i>FA</i>			
IM	0,9942	1,262	0,5746 to 3,4598
Classe NYHA III o IV	0,0543	2,8248	0,9810 to 8,1343
Dislipidemia	0,0729	3,0626	0,9012 to 10,4071
PCI o by pass	0,1807	4,2702	0,5098 to 35,7643
Atrio sinistro	0,1126	1,0396	0,9909 to 1,0908
<i>Ospedalizzazione</i>			
IM	0,7645	1,1302	0,5074 to 2,5175
Età	0,0598	1,0412	0,9983 to 1,0859
Familiarità	0,5966	0,8083	0,3675 to 1,7777

DTD, diametro telediastolico; IM, insufficienza mitralica; NYHA, New York Heart Association; PCI, Percutaneous Coronary Intervention

Tabella 6 - Relazione tra rimodellamento cardiaco e insufficienza mitralica (Analisi di Regressione Logistica)

Variabili	p value	Odds Ratio (IC)	95% Confidence Intervals
DTD	0,1914	1,0978	0,9544 to 1,2627
Area atrio sinistro	<0,0001	1,5272	1,2857 to 1,8142
VTD	0,1980	0,9844	0,9611 to 1,0083
FE	0,8259	0,9923	0,9262 to 1,0631

DTD, diametro telediastolico; FE, frazione di eiezione (con FE>40%=1); VTD, volume telediastolico

DISCUSSIONE

Il rigurgito mitralico di natura ischemica è molto frequente nei soggetti affetti da cardiopatia ischemica ed è espressione del processo di rimodellamento del ventricolo sinistro. Le alterazioni anatomiche che si possono evidenziare sono comunque diverse. Esse insieme alla natura funzionale dell'insufficienza che giustifica variazioni anche per cause emodinamiche, contribuiscono a rendere la popolazione interessata altamente disomogenea. Nonostante quanto detto, si è comunque complessivamente verificato che l'*outcome* dei pazienti con rigurgito è peggiore rispetto agli infartuati senza l'incontinenza valvolare³⁻⁵.

Queste evidenze hanno portato allo sviluppo di linee guida nelle quali, in caso di IM severa e malattia multivasale, è raccomandato un intervento di rivascolarizzazione mediante by-pass con concomitante correzione del vizio valvolare come migliore approccio per modificare in maniera efficace la prognosi⁶. Diverso è invece il caso dell'IM moderato: in questa condizione vi è ancora difficoltà a trovare una linea di intervento condivisa. Le linee guida americane non prendono posizione sull'argomento, mentre le linee guida europee ne raccomandano la correzione nel contesto del by-pass (classe IIa livello di evidenza C)^{1,6}.

Secondo alcuni studi presenti in letteratura la correzione nel contesto del by-pass è consigliabile, specie nei pazienti che hanno una cicatrice infartuale estesa, importante rimodellamento ventricolare e dilatazione anulare perché ritengono che possa favorire lo sviluppo dei sintomi di insufficienza cardiaca⁷⁻¹⁰.

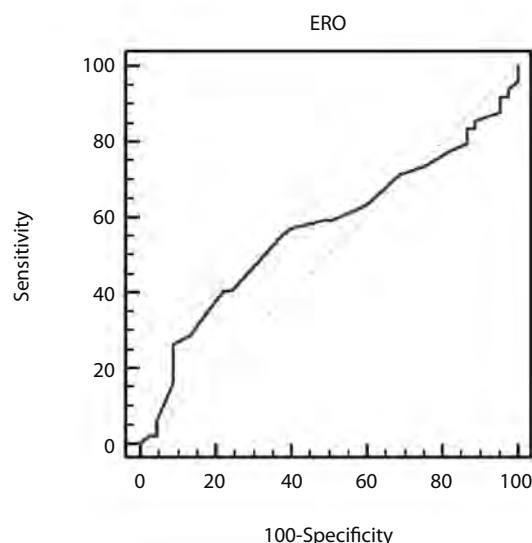


Figura 1 - Curva ROC relativa al valore di ERO che ha mostrato di predire meglio l'insorgenza di eventi al follow-up.

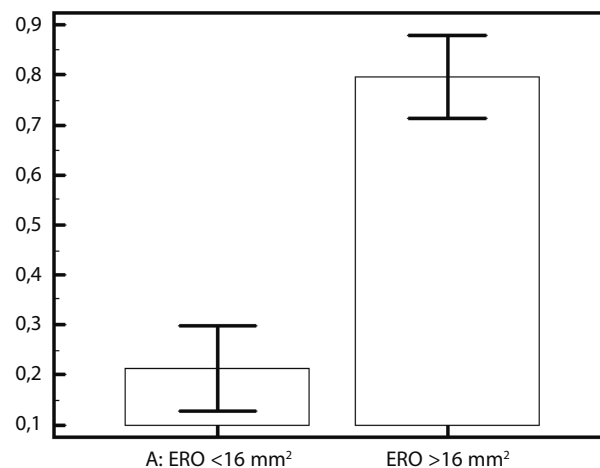


Figura 2 - Frequenza degli eventi nei sottogruppi con ERO < 16 mm² e con ERO > 16 mm² (p < 0,0001).

Altri Autori, invece, propongono un approccio conservativo poiché ritengono che il miglioramento della perfusione conseguente al by-pass, e quindi della cinesi ventricolare, possa di per sé avere un effetto favorevole sull'insufficienza¹¹ e far sì che questa non impatti sulla sopravvivenza e sulla capacità funzionale¹². Osservano ancora, che non sempre è stato evidenziato un miglioramento della sopravvivenza con una correzione associata rispetto al bypass coronarico isolato¹³.

Ritengono inoltre che la correzione chirurgica dell'insufficienza nel contesto della rivascolarizzazione aumenti ingiustificatamente il rischio operatorio¹⁴⁻¹⁶. In realtà l'elevato tasso di mortalità operatoria per la chirurgia combinata intervento valvolare-BAC (by-pass aorto-coronarico) riportato in letteratura è abbastanza datato e riguarda prevalentemente pazienti che vanno incontro a sostituzione valvolare mitralica¹⁷⁻¹⁸.

I risultati controversi alla base di tali divergenze possono essere spiegati, oltre che per l'assenza di studi randomizzati, anche per l'eterogeneità delle caratteristiche clinico-funzionali dei pazienti arruolati nei vari studi.

In attesa del loro compimento, molte difficoltà interventistiche, sottolineate dagli Autori che prediligono l'approccio più conservativo, vengono superate alla luce di nuove tecniche che introducono il concetto di riparazione della valvola. L'anuloplastica, associata alla rivascolarizzazione, si è dimostrata capace di migliorare la sopravvivenza libera da eventi sia a breve sia a lungo termine¹⁹, soprattutto nei pazienti con severa disfunzione del ventricolo sinistro e classe NYHA avanzata²⁰⁻²¹. Uno studio del 2012 condotto da Jeong et al., che ha confrontato la rivascolarizzazione isolata a quest'associata all'anuloplastica in particolare in caso di IM moderata, ha mostrato, specie nei pazienti con frazione d'eiezione < 40%, una significativa maggiore efficacia dell'approccio combinato²². La riparazione, anche paragonata alla sostituzione chirurgica, si è rivelata valida come di recente confermato da una metanalisi condotta da Vassileva et al²³.

Oltre a queste tecniche meno invasive, a spingere ancor di più verso un approccio non conservativo anche in caso di insufficienza mitralica moderata, vi

sono nuovi studi che mostrano associazioni significative tra rigurgito ischemico moderato ed eventi avversi^{17,24-25}. In queste condizioni è stato anche osservato in diversi lavori, un peggioramento della classe NYHA²⁶⁻²⁸.

Anche nel nostro studio condotto, in linea con i dati della letteratura, è stato rilevato, in un *follow-up* medio di $3 \pm 0,6$ anni, un'associazione statisticamente significativa tra eventi avversi e presenza di rigurgito (ERO > 10-40 mm²).

Dai dati raccolti nel nostro studio e da quelli della letteratura, appare legittimo chiedersi se, in considerazione dell'elevato numero di eventi avversi associati alla presenza di insufficienza mitralica ischemica moderata, non sia opportuno abbandonare un approccio conservativo, favorendone uno interventistico. Un approccio interventistico dovrebbe a nostro avviso non essere comunque riservato a tutti i casi di insufficienza non emodinamicamente significativa, ma soltanto ai casi con ERO (orificio rigurgitante effettivo) > 16 mm² sull'evidenza del *cut-off* da noi individuato.

CONCLUSIONI

Dalla nostra analisi appare giustificato ricorrere alla correzione dell'insufficienza mitralica moderata nel contesto del by-pass²¹. Il vizio valvolare infatti è un fattore prognostico negativo nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Per confermare tale indicazione comunque sono necessari studi clinici più ampi, multicentrici e randomizzati.

Bibliografia

1. Vahanian A, Baumgartner H, Box, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): guidelines on the management of valvular heart disease: the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 230-68.
2. Zoghbi WA, Enriquez Sarano M, Foster E, et al. American society of echocardiography report recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2003; 13: 782-6.
3. Adams DH, Chen RH, Byrne JG, Improving outcomes in patients with moderate ischemic mitral regurgitation undergoing combined CABG and mitral annuloplasty. Circulation 2000; 102 (Suppl II): II-462.
4. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the

- threshold of a solution - from paradoxes to unifying concepts. *Circulation* 2005; 112(5): 745-58.
5. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation. Long-term outcome and prognostic implications with quantitative doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759-64.
 6. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K; for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 1-148.
 7. Czer LS, Maurer G, Trento A, et al. Comparative efficacy of ring and suture annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 1992; 86 (5 Suppl): II46-II52.
 8. Bax JJ, Braun J, Somer ST, et al. Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling. *Circulation* 2004; 110 (Suppl 2): 103-8.
 9. Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier LH, et al. Current prognosis of ischemic mitral regurgitation. Implications for future management. *Circulation* 1988; 78 (3 Pt2): 151-9.
 10. Adler DS, Goldman L, O'Neil A, et al. Long-term survival of more than 2000 patients after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1986; 58: 195-202.
 11. Christenson JT, Simonet F, Bloch A, et al. Should a mild to moderate ischemic mitral valve regurgitation in patients with poor left ventricular function be repaired or not? *J Heart Valve Dis* 1995; 4: 484-8.
 12. Duarte IG, Shen Y, MacDonald MJ, et al. Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: Late results. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 426-30.
 13. Benedetto U, Melina G, Roscitano A, et al. Does combined mitral valve surgery improve survival when compared to revascularization alone in patients with ischemic mitral regurgitation? A meta-analysis on 2479 patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009; 10: 109-14.
 14. Arcidi JM, Hebel RF, Craver JM, et al. Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 951-9.
 15. Dion R, Benetis R, Elias B, et al. Mitral valve procedures in ischemic regurgitation. *J Heart Valve Dis* 1995; 4 (Suppl 2): 124-9.
 16. Stein JH. *Medicina interna*. P. Puddu (edizione italiana). Bologna: Vincenzo Grasso editore, 1991.
 17. Lam BK, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Importance of moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 462-70.
 18. Ranganathan N, Lam JH, Wigle ED. Morphology of the human mitral valve, II: the valva leaflets. *Circulation* 1970; 41: 459.
 19. Kang DH, Sun BJ, Kim DH, et al. Percutaneous versus surgical revascularization in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2011; 124(11 Suppl): S156.
 20. Di Donato M, Dabic P, Castelvechio S, et al. Left ventricular geometry in normal and post-anterior myocardial infarction patients: sphericity index e new conicity index comparisons. *Eur J Cardiothorac Surgery* 2006; 295: S225-30.
 21. Fattouch K, Sampognaro R, Speziale G, et al. Impact of moderate ischemic mitral regurgitation after isolated coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1187-94.
 22. Jeong DS, Lee HY, Kim WS, et al. Off pump coronary artery bypass versus mitral annuloplasty in moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 18 (4): 322-30.
 23. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(3): 295.
 24. Grossi EA, Crooke GA, Di Giorgi PL, et al. Impact of moderate functional mitral insufficiency in patients undergoing surgical revascularization. *Circulation* 2006; 114 (1 Suppl): I573-6.
 25. Srivastava AR, Banerjee AI. Should patients undergoing coronary artery bypass grafting with mild to moderate ischemic mitral regurgitation also undergo mitral valve repair or replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 538-46.
 26. Mallidi HR, Pelletier MP, Lamb J, Desai N, Sever J. Late outcomes in patients with uncorrected mild to moderate mitral regurgitation at the time of isolated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 636-44.
 27. Barra S, Providencia R, Paiva L, et al. Mitral regurgitation during a myocardial infarction. New predictors and prognostic significance at two years of follow-up. *Acute Card. Care* 2012; 14(1): 27-33.
 28. Agricola E, D'Amato R, Stella S, et al. Effect of mild ischemic mitral regurgitation on ventricular remodeling and its contribution to congestive heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24(12): 1376-82.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Pietro Spatafora

Tel.: 3280315810

E-mail: pietro.spatafora@libero.it

La valutazione della stiffness locale attraverso il segnale in radiofrequenza è più sensibile della misura dello spessore medio intimale carotideo?

Is local stiffness, as measured by radio frequency, more sensitive than intima-media thickness?

Riccardo Di Miceli, Giuseppina Novo, Marinella Pugliesi,
Marianna Fiore, Salvatore Novo

Cattedra di Malattie Cardiovascolari, Centro per la diagnosi precoce dell'aterosclerosi preclinica e multifocale, Sezione di Cardioangiologia, Dipartimento di Medicina Interna e di Malattie cardiovascolari, Ospedale universitario "Paolo Giaccone", Palermo, Italia.

Abstract

Background - L'irrigidimento delle arterie è il risultato di alterazioni precoci delle pareti vascolari. La valutazione della stiffness delle pareti vasali carotidee, con sistemi eco basati sulla radio frequenza, è innovativa e potrebbe migliorare la predizione del rischio oltre la semplice misura dell'IMT.

Scopo - Lo scopo del nostro studio è stato valutare le variazioni dello spessore medio intimale carotideo (CCA IMT) e della stiffness locale per descrivere, in modo non invasivo, la presenza di malattia vascolare precoce in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare e normale IMT carotideo ($< 0,9$ mm).

Metodi - Abbiamo studiato 50 pazienti (età media $42 \text{ anni} \pm 14$), senza storia di eventi cardiovascolari e "normale" IMT. Abbiamo valutato i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, l'IMT carotideo e la rigidità arteriosa locale con tecnologia *Quality Arterial Stiffness*, basata sul segnale in radio frequenza (RFQAS - ESAOTE, Italia). Sono stati misurati il coefficiente di distensibilità (CD), il coefficiente di *compliance* (CC), la velocità dell'onda di polso (PWV), i parametri α e β in pazienti con e senza i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. 25 soggetti con fattori di rischio (età media 49 ± 13) sono stati confrontati con 25 controlli senza fattori di rischio cardiovascolare (età media 36 ± 12).

Risultati - I valori medi di CD ($0,030 \text{ 1/kPa} \pm 0,014$ vs $0,022 \text{ 1/kPa} \pm 0,016$; $p < 0,05$) e CC ($1,087 \text{ mm}^2/\text{kPa} \pm 0,47$ vs $0,864 \text{ mm}^2/\text{kPa} \pm 0,41$; $p < 0,05$), erano significativamente inferiori, mentre il PWV ($6,21 \text{ m/s} \pm 1,74$ vs $7,68 \text{ m/s} \pm 2,07$; $p < 0,05$) e β ($7,67 \text{ m/s} \pm 4,09$ vs $10,45 \text{ m/s} \pm 5,58$; $p < 0,05$) erano significativamente più alti nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare rispetto ai controlli. Non abbiamo osservato alcuna differenza significativa nelle misure di IMT tra i due gruppi ($0,530 \pm 0,99$ vs $0,626 \pm 0,127$; $p = 5,68$).

Conclusioni - Le alterazioni della distensibilità vascolare potrebbero preannunciare l'insorgenza della malattia vascolare prima della manifestazione dei sintomi o del rilevamento delle lesioni aterosclerotiche.

Parole chiave: rigidità arteriosa, radio frequenza, spessore medio intimale carotideo.

Introduction - Increased stiffness is a result of early change of the arterial wall. The assessment of the properties of carotid walls, by RFQAS measurements, is innovative and could improve risk prediction beyond the carotid arterial intima-media thickness (CCA IMT).

Aim - The aim of our study was to explore the changes in CCA IMT and local arterial stiffness to evaluate, non-invasively, early vascular disease in patients with cardiovascular (CV) risk factors and "normal" carotid IMT (< 0.9 mm).

Methods - We studied 50 patients (mean age $42 \text{ years} \pm 14$), with no history of cardio-cerebrovascular events and "normal" IMT. We assessed the traditional cardiovascular risk factors, the CCA IMT, and the local stiffness with *Quality Arterial Stiffness* technology, based on Radio frequency signal (RFQAS - ESAOTE, Italy). CCA distensibility coefficient (DC), compliance coefficient (CC), pulse wave velocity (PWV) and β parameter were measured in patients, with and without traditional cardiovascular risk factors. 25 subjects with risk factors (mean age 49 ± 13) were compared with 25 normal controls (mean age 36 ± 12).

Results - The mean DC ($0.030 \text{ 1/kPa} \pm 0.014$ vs $0.022 \text{ 1/kPa} \pm 0.016$; $p < 0.05$) and CC ($1.087 \text{ mm}^2/\text{kPa} \pm 0.47$ vs $0.864 \text{ mm}^2/\text{kPa} \pm 0.41$; $p < 0.05$), were significantly lower, while PWV ($6.21 \text{ m/s} \pm 1.74$ vs $7.68 \text{ m/s} \pm 2.07$; $p < 0.05$) and β ($7.67 \text{ m/s} \pm$

4.09 vs. 10.45 m/s $\pm$ 5.58; $p < 0.05$) were significantly higher in subjects with CV risk factors. We did not find any significant differences in the IMT measurement among the two groups (0.530 mm $\pm$ 0.99 vs. 0.626 mm $\pm$ 0.127; $p = 5.68$).

Conclusions- Arterial functional changes and distention alterations may herald the onset of vascular disease before manifestation of symptoms or detection of atherosclerotic lesions.

Key words: arterial stiffness, radio frequency, intima-media thickness.

INTRODUZIONE

L'irrigidimento della parete arteriosa è stato associato a varie condizioni fisiopatologiche¹⁻⁴. In particolare, la rigidità delle arterie centrali, valutata con la misura della velocità dell'onda di polso aortica (*pulse wave velocity*, PWV) e della distensibilità carotidea, ha mostrato avere un valore predittivo indipendente per eventi cardiovascolari nella popolazione adulta generale⁵⁻⁶, negli anziani⁷, negli adulti affetti da ipertensione⁸⁻¹⁰, nei pazienti che manifestano insufficienza renale in fase terminale¹¹⁻¹⁴ e nei soggetti con scarsa tolleranza al glucosio¹⁵. Le misure della rigidità arteriosa più comunemente studiate sono la PWV e l'analisi dell'onda di polso, come l'indice di *augmentation* aortico, una frazione della pressione differenziale centrale¹⁶. La PWV è generalmente misurata mediante tonometria ad appianazione, ma può anche essere misurata mediante eco-color Doppler o risonanza magnetica (MRI). I sistemi ecografici di monitoraggio permettono una precisa valutazione dell'IMT e della rigidità arteriosa locale, che inoltre è misurata in tempo reale e non richiede alcuna assunzione da modelli di circolazione¹. Lo sviluppo tecnologico ha portato alla nascita di sistemi semiautomatici di misurazione dell'IMT e dell'elasticità delle arterie, basati sulla tecnologia a radiofrequenza (RF-dati). La tecnologia a RF garantisce i vantaggi della visualizzazione in B-mode e fornisce una valutazione integrata delle proprietà delle pareti dei vasi sanguigni con un *feedback* in tempo reale sulla qualità della misura. Lo scopo del presente studio è stato quello di misurare la rigidità locale della parete arteriosa per valutare, in modo non invasivo, la presenza di malattia vascolare precoce in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare e IMT normale ($< 0,9$ mm).

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto su 50 pazienti da agosto 2011 a marzo 2012 nell'ambulatorio del "Centro per la Diagnosi Precoce di Aterosclerosi preclinica e Multifocale e per la Prevenzione Secondaria delle malattie Cardiovascolari dell'Unità di Cardiologia dell'Ospedale universitario Paolo Giaccone", Palermo. I soggetti avevano un IMT carotideo "normale" ($< 0,9$ mm), secondo le linee guida congiunte dell'*European Society of Hypertension* (ESH)/*Europeans Society of Cardiology* (ESC), erano esenti da malattie cardiache e avevano diversi fattori di rischio cardiovascolare: diabete mellito, iperlipoproteinemia, tabagismo, età, sesso, ipertensione e familiarità. La pressione arteriosa brachiale è stata ottenuta in posizione supina (con una media di tre misure), dopo un riposo di 10 minuti. I soggetti sono stati sottoposti all'esame ultrasonografico con My Lab 70 (Esaote Medical Systems, Italia) attraverso una sonda lineare ad alta risoluzione 7-10 MHz. La misurazione dell'IMT è stata eseguita, secondo il protocollo ASE¹⁸, al centimetro distale della carotide comune sul piano longitudinale e sulla parete più lontana, in tre proiezioni per lato: anteriore, laterale e posteriore. È stato ricavato il valore medio di IMT. La misurazione della rigidità locale è stata eseguita con tecnologia *Quality Arterial Stiffness*, basata sul segnale in radiofrequenza (RFQAS - ESAOTE, Italia), al cm distale della carotide comune appena prossimale al bulbo. Il software RFQAS utilizza un algoritmo complesso che può elaborare tutti i dati provenienti dalla lesione come segnali in radiofrequenza. Durante l'esame, l'esaminatore riceveva dei feedback, in tempo reale, sulla qualità della misurazione per ottimizzare la posizione della sonda e avere un migliore piano di scansione rispetto alla parete distale della carotide (figura 1).

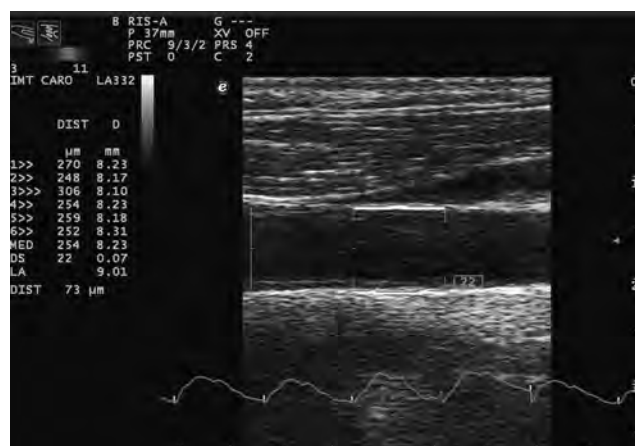


Figura 1 - Esempio di misura in radiofrequenza.

Tabella 1 - Stiffness locale e IMT medio della popolazione studiata

	CCA SINISTRA	CCA DESTRA
IMT	0,584 ± 0,124	0,572 ± 0,121
CC	0,94 ± 0,46	1,00 ± 0,44
CD	0,026 ± 0,016	0,025 ± 0,014
PWV	6,96 ± 1,97	6,92 ± 2,08
Diametro	7,14 ± 0,74	7,35 ± 0,76
α	4,41 ± 2,23	4,45 ± 2,76
β	9,01 ± 4,49	9,09 ± 5,53

IMT, intima media thickness; CD, coefficiente di distensibilità; CC, coefficiente di compliance; PWV, pulse wave velocity; CCA, common carotid artery.

Tabella 2 - Differenze tra i due gruppi

	0 FDR	VARI FDR	p
CD	0,03 ± 0,014	0,02 ± 0,016	0,010557
CC	1,09 ± 0,47	0,86 ± 0,41	0,012872
β	7,67 ± 4,09	10,45 ± 5,58	0,005519
PWV	6,21 ± 1,74	7,68 ± 2,07	0,00023
IMT	0,53 ± 0,99	0,63 ± 0,127	5,68

IMT, intima media thickness; CD, coefficiente di distensibilità; CC, coefficiente di compliance; PWV, pulse wave velocity; FDR, flow debt repayment.

La rigidità del vaso sanguigno è stata espressa con i parametri: velocità locale dell'onda di polso, coefficiente di compliance (CC), coefficiente di distensibilità (DC) e il parametro β .

Analisi statistica

Tutti i valori sono espressi come media ± deviazione standard. Il test t di Student è stato considerato significativo per $p < 0,05$. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software MedCalc 12.0 per Windows.

RISULTATI

Nella nostra popolazione di studio, l'età media era 42 ± 14 , 26 (52%) maschi e 24 (48%) femmine, 13 (26%) soffrivano d'ipertensione, 7 (14%) avevano dislipidemia, 7 (14%) erano fumatori, 9 (18%) avevano storia familiare positiva per malattie cardiovascolari. I valori medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica erano $121 \text{ mmHg} \pm 17$ e $75 \text{ mmHg} \pm 12$; i valori medi dell'IMT, del coefficiente di distensibilità (CD), del coefficiente di compliance (CC), della velocità dell'onda di polso (PWV), del parametro β e del diametro nelle carotidi comuni di sinistra e destra sono riassunti nella tabella 1.

I soggetti sono stati suddivisi in due categorie: il gruppo di soggetti privo di fattori di rischio ($n = 25$, età media 36 ± 12 , M/F: 11/24) e il gruppo con diversi fattori di rischio ($n = 25$, età media 48 ± 13 ; M/F: 15/20). Le differenze dei parametri tra i due gruppi sono state analizzate (tabella 2).

Le medie di CD ($0,030 \pm 0,014$ vs $1/\text{kPa}$ $1/\text{kPa}$ $0,022 \pm 0,016$, $p < 0,05$) e CC ($1,087 \text{ mm}^2/\text{kPa} \pm 0,47$ vs $0,864 \text{ millimetri}^2/\text{kPa} \pm 0,41$, $p < 0,05$), erano significativamente più basse, mentre la PWV ($6,21 \text{ m/s} \pm 1,74$ vs $7,68 \text{ m/s} \pm 2,07$, $p < 0,05$) e il β ($7,67 \text{ m/s} \pm 4,09$ vs $10,45 \text{ m/s} \pm 5,58$, $p < 0,05$) erano significativamente più alti nei soggetti con fattori di rischio CV. Non sono state trovate differenze significative nella misurazione dell'IMT tra i due gruppi ($0,530 \pm 0,99$ vs $0,626 \pm 0,127$, $p = 5,68$).

DISCUSSIONE

Come noto, la valutazione dell'IMT è particolarmente utile nei pazienti a rischio intermedio, in cui i metodi convenzionali sottostimano il rischio¹⁹⁻²⁰. L'irrigidimento arterioso può preannunciare l'insorgenza di malattie cardiovascolari, come prima manifestazione dei sintomi e precedere la rilevazione delle lesioni aterosclerotiche²¹⁻²².

Claridge et al. hanno riportato variazioni indici di rigidità arteriosa più elevati rispetto ai cambiamenti dell'IMT e del diametro in soggetti con malattia vascolare periferica²³. La velocità dell'onda di polso e l'indice di *augmentation*, ma non lo spessore medio intinale, erano indicatori precoci di danno vascolare nei bambini con ipercolesterolemia; l'analisi di regressione multipla ha mostrato una significativa associazione dei valori di rigidità arteriosa con i livelli di colesterolo plasmatico ($p < 0,05$)²⁴. Tuttavia i risultati sulla relazione tra PWV e IMT carotideo sono contraddittori²⁵⁻³². Così, è poco chiaro se l'irrigidimento arterioso, almeno nelle sue fasi iniziali, riflette il processo aterosclerotico o una patologia alternativa della parete arteriosa³³. Koivisto et al.³⁴ hanno dimostrato che, nei giovani adulti, la PWV descrive un aspetto diverso del danno vascolare rispetto alla valutazione non invasiva della funzione endoteliale o rispetto alla misura dell'IMT, mentre nei soggetti più anziani le informazioni fornite dalla PWV e dall'IMT possono essere, in una certa misura, simili per quanto riguarda il danno vascolare subclinico.

Al fine di utilizzare nella pratica clinica le misure di rigidità arteriosa, i protocolli di misura dovrebbero essere standardizzati e dovrebbero essere definiti precisi valori di rischio¹.

La tecnologia semiautomatica rileva la variazione della rigidità arteriosa locale in una fase iniziale con un feedback in tempo reale sulla qualità della misura.

Nel nostro studio, abbiamo osservato che il CD e CC medi erano significativamente inferiori, mentre la PWV e β erano significativamente superiori nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare. Non abbiamo trovato differenze significative nella misurazione dell'IMT tra i due gruppi.

CONCLUSIONI

L'incremento della PWV e la riduzione del coefficiente di distensibilità e di *compliance*, misurati con la tecnologia QAS, potrebbero preannunciare la comparsa delle malattie cardiovascolari prima della manifestazione dei sintomi o prima della rilevazione di lesioni aterosclerotiche.

Bibliografia

1. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
2. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002; 95: 67-74.
3. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 554-66.
4. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-43.
5. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005; 69: 259-64.
6. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-70.
7. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384-90.
8. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-5.
9. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
10. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203-6.
11. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570-4.
12. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
13. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2117-24.
14. Barenbrock M, Kosch M, Joster E, et al. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. *J Hypertens* 2002; 20: 79-84.
15. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085-90.
16. Kullo IJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1413-26.

17. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines 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). *Eur Heart J* 2007; 28(12): 1462-536.
18. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111.
19. Novo S, Carità P, Corrado E, et al. Preclinical carotid atherosclerosis enhances the global cardiovascular risk and increases the rate of cerebro and cardiovascular events in a five-year follow-up. *Atherosclerosis* 2010; 211: 287-90.
20. Novo S, Visconti CL, Amoroso GR, et al. Asymptomatic carotid lesions add to CV risk prediction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 514-8.
21. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 2001; 38: 914-21.
22. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens* 1997; 10: 1175-89.
23. Claridge MW, Bate GR, Hoskins PR, et al. Measurement of arterial stiffness in subjects with vascular disease. *Atherosclerosis* 2009; 205(2): 477-80.
24. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(3): 250-7.
25. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 949-54.
26. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454-60.
27. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, et al. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004; 173: 13-8.
28. Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C, et al. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens* 2002; 20: 85-93.
29. Soltész P, Dér H, Kerekes G, et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 655-62.
30. Nigam A, Mitchell GF, Lambert J, Tardif JC. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 395-9.
31. Liang YL, Teede H, Kotsopoulos D, et al. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clin Sci (Lond)* 1998; 95: 669-79.
32. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, et al. Relationship between intima media thickness of the common carotid artery and arterial stiffness in subjects with and without type 2 diabetes: a case series report. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 3.
33. Cecelja M, Chowienzyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension* 2009; 54: 1328-36.
34. Koivisto T, Virtanen M, Hutri-Kähönen N, et al. Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis* 2012; 220(2): 387-93.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Riccardo Di Miceli
Via Rocco Chinnici 10
90018 Termini Imerese (PA)
E-mail: dimiceliriccardo@libero.it

Infarto miocardico correlato alla sindrome paraneoplastica

Salvatore Evola, Davide Piraino, Marinella Pugliesi, Marianna Fiore, Clara Emanuela Bertolino, Giuseppe Fonte, Giuseppina Novo, Marco Caruso, Giuseppe Andolina, Riccardo Di Miceli, Salvatore Novo

Cattedra e Scuola di specializzazione in Malattie Cardiovascolari, Dipartimento di Medicina interna e specialistica, AOU Policlinico "P. Giaccone" Palermo

BACKGROUND

Le sindromi paraneoplastiche possono determinare modifiche del profilo emocoagulativo con manifestazioni eterogenee dello stato d'ipercoagulabilità in quanto le medesime neoplasie spesso interagiscono sia con gli elementi corpuscolati del sangue sia con il sistema emocoagulativo. Le complicanze cliniche tromboemboliche sono correlate a una prognosi peggiore: infatti rappresentano la seconda causa di morte in pazienti con neoplasia nota. Presentiamo il caso di un uomo con sindrome paraneoplastica responsabile dell'alterazione dello stato emocoagulativo, della comparsa di trombosi della vena femorale e safena, nonché responsabile di trombosi dell'arteria polmonare destra e della presenza di un importante trombo occludente il tratto medio e distale dell'arteria discendente anteriore nonostante terapia anticoagulante.

SINDROME PARANEOPLASTICA

I carcinomi sono composti da cellule epiteliali neoplastiche che costituiscono il "cuore" del tumore, da vari tipi di cellule mesenchimali e da componenti della matrice extracellulare che costituiscono lo stroma tumorale, spesso denominato microambiente. Le controparti normali delle cellule stromali sembrano poter limitare la crescita del tumore, al contrario le

cellule stromali associate al tumore promuovono attivamente la progressione della neoplasia tramite complesse interazioni eterotipiche con le vicine cellule di carcinoma. Studi più recenti hanno rivelato che le interazioni tumore-ospite vanno ben oltre il microambiente del tessuto locale e che i tumori non solo rispondono attivamente agli organi coinvolti, ma insediano anche sedi anatomiche distanti. Ciò indica che molti aspetti della biologia dei tumori possono essere spiegati solo da una comprensione dettagliata delle interazioni locali e sistemiche¹.

Le sindromi paraneoplastiche (PS, *paraneoplastic syndrome*) comprendono una serie di segni e sintomi simili in organi o tessuti con danni distanti dal sito di origine del tumore maligno, non dovuti a metastasi, ma a una combinazione complessa ed eterogenea di fattori², in gran parte attribuibile alla capacità delle cellule neoplastiche di acquisire caratteristiche normalmente osservate nei tessuti altamente specializzati a produrre sostanze capaci di interagire con i recettori situati in organi lontani dal tumore. La PS può essere associata a presenza di anticorpi onconeurali. Questi anticorpi sono il risultato di una risposta immunitaria contro un tumore che ectopicamente esprime un antigene neuronale. I "classici" anticorpi onconeurali (anti-Hu, Yo, MA2, CRMP-5, anfifisina e Ri) sono diretti contro antigeni intracellulari e sono fortemente associati a neoplasia³.

Tra i diversi meccanismi che possono determinare

la comparsa di PS, quello più accreditato e studiato è correlato alla produzione di autoanticorpi da parte del tumore o di sostanze che imitano gli ormoni fisiologici e che interferiscono con proteine circolanti.

La reale incidenza di questi eventi è difficile da giudicare, perché è spesso mascherata da una malattia neoplastica o da un'altra concomitante malattia.

L'incidenza deve essere correlata al tipo di cancro responsabile e ai conseguenti eventi di tipo reumatologico,ematologico, renale, cutaneo e connettivo.

I tumori che spesso determinano manifestazioni paraneoplastiche sono il cancro dei polmoni, in particolare il cancro del polmone a piccole cellule (SCLC, *small cell lung cancer*), i tumori urogenitali (della vescica, della prostata, del testicolo, del rene, dell'utero, dell'ovaio), il tumore gastrointestinale (dello stomaco, del colon, del fegato e del pancreas), i tumori del sangue (leucemie, linfomi, mielomi), il tumore della mammella e i tumori timici⁴⁻⁵.

Modifiche del profilo emocoagulativo si verificano nel 92% dei pazienti affetti da cancro⁶. I malati di cancro sono ad aumentato rischio di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV). Il verificarsi di TEV è indice di una prognosi peggiore nei pazienti affetti da tumore: si consideri che la sopravvivenza a un anno nei pazienti affetti da tumore in assenza di trombosi è del 36% e nei pazienti con TEV è del 12%. La gestione della TEV nei pazienti oncologici è difficile, perché il trattamento anticoagulante in questi pazienti può essere meno efficace e provocare una considerevole morbidità⁷. Le manifestazioni più frequenti dello stato d'ipercoagulabilità in pazienti neoplastici sono: trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi arteriosa e trombosi coronarica; quest'ultima in particolare è una complicanza rara di PS e la letteratura riguardo l'infarto miocardico acuto (IMA) durante la malattia neoplastica è piuttosto limitata⁸. Lo stato trombofilico nella malattia neoplastica avanzata può manifestarsi con alterazione trombotica nella circolazione sia arteriosa sia venosa. L'infarto miocardico è una rara, ma possibile manifestazione. La malattia neoplastica può influenzare significativamente, in positivo o in negativo, la produzione della parte corpuscolata del sangue (eritrocitosi, anemia,

trombocitosi, trombocitopenia) attraverso la secrezione di fattori di crescita [eritropoietina, G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*), interleuchina 3] o di citochine che interferiscono con la funzionalità del midollo osseo. I tumori maligni spesso interagiscono sia con gli elementi corpuscolati del sangue sia con il sistema emocoagulativo. La patogenesi delle sindromi associate al tumore ematologico è dovuta a un meccanismo autoimmune o alla produzione ectopica di sostanze. I fenomeni tromboembolici e di coagulazione sono promossi dalla secrezione di fattori pro-coagulanti (per esempio, il cancro procoagulante, associata a trombosi) e citochine da parte delle cellule tumorali o cellule infiammatorie (per esempio IL-5, associato con eosinofilia, o in combinazione con eritropoietina poliglobulia) o da aggregazione piastrinica⁹.

L'aumento del fibrinogeno e della fibrina determina lo stato procoagulante e i sintomi accrescono in relazione a questo fenomeno vascolare, favorito dal rilascio in circolo di tromboplastina tessutale e di mucina da parte di enzimi proteolitici delle cellule neoplastiche. Il tromboembolismo venoso si verifica nel 20-30% dei pazienti affetti da glioma maligno. Nel giugno 2010 un importante studio ha testato l'efficacia a lungo termine della deltaeparina, eparina a basso peso molecolare (EBPM), per la prevenzione del tromboembolismo venoso in questi pazienti. I *trend* suggerivano che si riduceva il TEV e si osservava una maggiore emorragia intracranica nel gruppo trattato con EBPM per la tromboprofilassi. Il ruolo della tromboprofilassi anticoagulante in pazienti con tumori cerebrali a lungo termine rimane tuttora incerto¹⁰. A volte, in base al tipo di tumore, lo scopo della tromboprofilassi è quello di fornire un aumento degli elementi figurativi nel sangue.

Nel carcinoma renale, epatico, negli emangiomi cerebellari e raramente nei seminomi testicolari, si può osservare una poliglobulia il cui meccanismo non è stato ancora chiaramente identificato¹¹. L'ipercoagulabilità (coagulazione intravascolare disseminata, CID) è un'alterazione ematologica a eziologia variabile caratterizzata da eventi trombotici ed emorragici a carico di vari organi, che spesso possono complicare una malattia tumorale¹². Lo stato di ipercoagulabilità è legato alla produzione da parte delle cellule

tumorali di fattori attivanti la tromboplastina tissutale, che promuovono sia la coagulazione, sia alterazioni fisiologiche endoteliali (riduzione di trombomodulina espressa da piccoli vasi e capillari) osservate in questi pazienti. Clinicamente, la sindrome si manifesta con trombosi e diatesi emorragica causata dal consumo dei fattori della coagulazione¹³.

Alcune forme di anemia, trombocitopenia e granulocitopenia sono associate, tuttavia, a un calo degli elementi figurativi del sangue, con un meccanismo autoimmune come nel caso dell'anemia emolitica autoimmune dovuta alla produzione di anticorpi attivi a temperatura corporea (anticorpi caldi) diretti contro le cellule rosse del paziente o alla deposizione di immunocomplessi su eritrociti e/o altre cellule del sangue¹⁴.

Le complicanze cliniche tromboemboliche sono correlate a una prognosi peggiore perché rappresentano la seconda causa nota di morte nei pazienti con neoplasie. Le principali alterazioni che causano la comparsa di trombosi venosa profonda sono la stasi del sangue, l'emostasi e le alterazioni della parete vascolare (triade di Virchow).

PRESENTAZIONE DEL CASO

Presentiamo il caso di un uomo di 62 anni, iperteso, pervenuto alla nostra osservazione per comparsa di intenso dolore toracico a riposo, di natura costrittiva, irradiato a entrambe le braccia. Il paziente non presentava positività per storia di malattie cardiovascolari. Nel febbraio 2008 si era rilevato un carcinoma del colon-retto metastatico già al fegato e al polmone. Era stato pertanto sottoposto (aprile 2008) a intervento di colectomia con anastomosi ileocolica. Nel maggio 2008 una TC spirale del torace mostrava più noduli polmonari e trombosi quasi completa dell'arteria polmonare, trombosi parziale dell'arteria destra del lobo inferiore e dei rami segmentari associati e lieve versamento pleurico. All'ecocolorDoppler era stata rilevata trombosi venosa profonda della vena femorale e della safena. Al momento del ricovero presso la nostra Unità di Terapia intensiva e coronarica (ICCU)

era in trattamento con eparina e mostrava il seguente stato coagulativo: aPTT 71 secondi; INR 1,22 secondi.

La valutazione clinica e strumentale mostrava all'ECG un esteso innalzamento del tratto ST anteriore; tachicardia sinusale 130 bpm, blocco bifascicolare (BBdx + ESA), pressione arteriosa omerale (OAP): 130/90 mmHg.

Abbiamo iniziato l'infusione di nitrati, metoprololo 5 mg ev, aspirina 250 mg ev e omeprazolo 40 mg, 4000 UI di eparina sodica e abcximab in bolo ev seguito da infusione e, infine, è stato eseguito un intervento percutaneo coronarico (PCI, *percutaneous coronary intervention*). L'angiografia coronarica (CA, *coronary angiography*) mostrava un importante trombo che occludeva il tratto medio e distale dell'arteria discendente anteriore (figura 1), dopo ripetute aspirazioni del trombo e dopo aver inserito lo stent, appariva un tratto più sano fino al tratto apicale (figura 2). Non è stata rilevata stenosi significativa, ulcerazione della placca o qualsiasi altra alterazione significativa della parete valutabile angiograficamente. Inoltre, non sono state trovate alterazioni dei rami diagonali o dell'arteria coronaria circonflessa e della coronaria destra.

Dopo PCI, l'elettrocardiogramma mostrava una significativa riduzione del sopraslivellamento del tratto ST.

Il controllo seguente (14 maggio) non ha evidenziato variazioni alla coronarografia.

I valori ematologici di ammissione erano: CK-MB massa: 1,37 ng/ml; cTnI: 1,01 ng/ml; MDRD 91 ml/min/1,73 mq.

Il picco degli enzimi miocardici erano: CK-MB massa 109 ng/ml; cTnI 4,8 ng/ml.

È stata iniziata terapia anticoagulante orale con warfarin in seguito al tipo di occlusione trombotica coronarica e trombosi arteriosa polmonare.

L'ecocardiogramma all'ammissione mostrava: acinesia del setto interventricolare (SIV), dell'apice e della parete anteriore distale, frazione di eiezione pari al 40%, WMSI (*wall motion score index*) 1,82. Durante l'ospedalizzazione, è stata rilevata la presenza di un terzo tono cardiaco, questo si è poi risolto contemporaneamente con il miglioramento della funzionalità cardiaca, come mostrato dall'ecocardiografia.

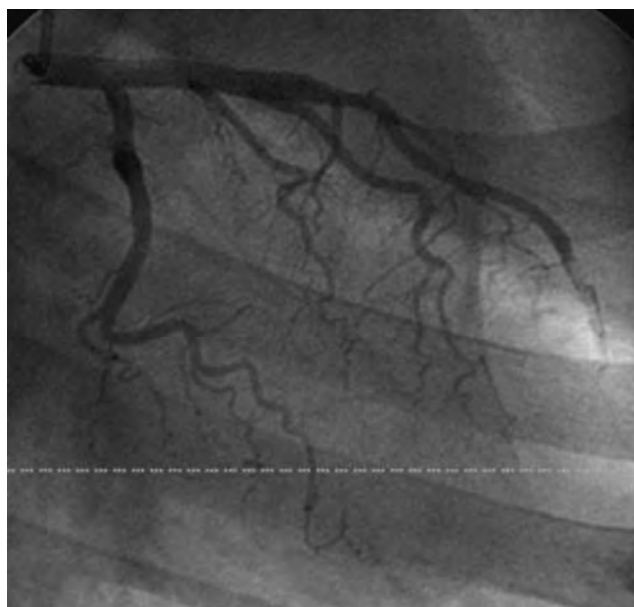


Figura 1 - Trombo occludente il tratto medio e distale dell'arteria discendente anteriore.

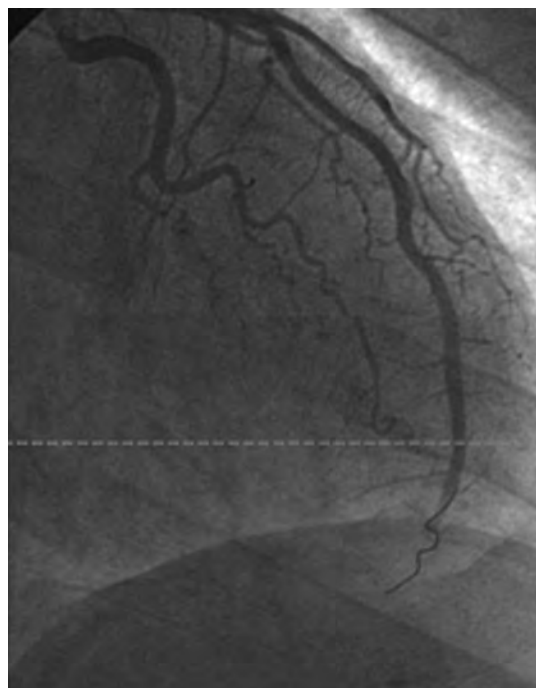


Figura 2 - Tratto sano dell'arteria discendente anteriore.

L'ecocardiogramma alla dimissione mostrava: acinesia della parete anteriore distale, FE 50%, WMSI 1,47.

Il paziente è stato dimesso in terapia con: Tiklopidin 250 mg die, Coumadin, carvedilolo 6,25 mg die, rami-

pril 10 mg die, furosemide 25 mg die, prednisone 25 mg die, omeprazolo 20 mg die.

DISCUSSIONE

La letteratura riguardo all'infarto miocardico correlato alla sindrome paraneoplastica è piuttosto limitata. Vari studi sono stati condotti sulla relazione tra infarto miocardico acuto e neoplasie ematologiche¹⁵, ma sono pochi gli studi che valutano l'infarto miocardico acuto in relazione ai tumori solidi. I fattori di rischio dell'infarto miocardico acuto e delle malattie neoplastiche sono generalmente ben conosciuti, ma meno nota è l'eziopatogenesi potenzialmente comune a entrambe le malattie: talvolta la PS può potenziare l'impatto dei fattori di rischio classici. La tossicità cardiaca è un effetto collaterale noto di chemioterapici quali il 5-fluorouracile (5-FU) o il cisplatino. In letteratura sono stati descritti vari sintomi quali il dolore toracico con alterazioni all'ECG, aritmie, IMA, insufficienza cardiaca e morte improvvisa.

Nel 2010 uno studio ha rivelato che l'IMA può verificarsi durante la chemioterapia con idrossiurea nei pazienti senza malattia cardiaca precedente. La patogenesi di questo fenomeno rimane ancora poco chiara: diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare tale effetto collaterale dell'idrossiurea quale lo spasmo dell'arteria coronarica, la presenza di lesioni endoteliali e disturbi della coagulazione¹⁶. Pazienti affetti da leucemia acuta possono presentarsi con iperleucocitosi, che può provocare diminuita perfusione tissutale e conseguente IMA e ictus. Questi eventi talvolta possono rappresentare la manifestazione iniziale della malattia leucemica. L'identificazione rapida e il trattamento dell'iperleucocitosi può prevenire queste complicanze¹⁷.

Studi che riguardano la relazione tra IMA e neoplasie ematologiche mettono in evidenza quattro meccanismi di innesco:

- infiltrazione leucemica nel miocardio o nel pericardio;
- effetti della terapia antileucemica, come per esempio la chemioterapia o la radioterapia;

- occlusione di un'arteria coronarica minore da parte di un trombo leucemico;
- disordine secondario dello stato di coagulazione dovuto al processo leucemico¹⁸.

Ci sono *case report* invece in cui l'IMA è segnalato come prima manifestazione di malattia neoplastica¹⁷⁻¹⁸.

Si potrebbe pensare che nel nostro caso l'infarto miocardico sia probabilmente una conseguenza del cancro del colon-retto.

Questo tipo di tumore si è manifestato come una sindrome paraneoplastica probabilmente responsabile dei disordini della coagulazione che determinano trombosi dell'arteria polmonare e della coronaria discendente anteriore; infatti l'angiografia coronarica non mostrava né stenosi significativa, né ulcerazione della placca né qualsiasi altra alterazione significativa della parete arteriosa valutabile angiograficamente. La presenza di uno stato protrombotico, come la tromboembolia venosa o polmonare, è in grado di prevedere l'insorgenza di altre manifestazioni cliniche come l'IMA che può complicare in modo sfavorevole il decorso clinico dei pazienti oncologici e la loro prognosi.

Sembra che la terapia anticoagulante tradizionale non offra una sufficiente protezione del paziente oncologico, soprattutto in pazienti che abbiano presentato manifestazioni tromboemboliche in precedenza. È quindi necessario avviare una vera e propria terapia personalizzata.

Tuttavia sono necessari ulteriori studi al fine di stabilire quale sia la terapia più idonea per questo tipo di pazienti (antiaggregante e/o anticoagulante) e il dosaggio appropriato per prevenire le complicanze della sindrome paraneoplastica e dello stato di ipercoagulabilità determinato da tale patologia.

Bibliografia

1. McAllister SS, Weinberg RA. Tumor-host interactions: a far-reaching relationship. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4022-8.
2. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543-54.
3. Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Pract Neurol* 2010; 10: 260-70.
4. Minai FN, Monem A. Paraneoplastic syndrome of renal cell carcinoma. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16: 81-2.
5. Zuffa M. [Myocardial infarction and malignant diseases] [Article in Slovak]. *Vnitr Lek* 2004; 50: 768-70.
6. Lowitz BB. Paraneoplastic syndromes. In: CM Haskell (ed) *Cancer treatment*. Philadelphia (PA):WB Saunders Company; 1990: 841-9.
7. Panova-Noeva M, Falanga A. Treatment of thromboembolism in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2049-58.
8. Zuffa M, Devecka D, Rusnak I, Ujcova B, Dorociakova E. [Myocardial infarction paraneoplastically facilitated?] [Article in Slovak]. *Bratisl Lek Listy* 2005; 106: 324-6.
9. Staszewski H. Hematological paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997; 24: 329-33.
10. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1959-65.
11. Kaito K, Otsubo H, Usui N, Kobayashi M. Secondary polycythemia as a paraneoplastic syndrome of testicular seminoma. *Ann Hematol* 2004; 83: 55-7.
12. Higuchi I, Niiyama T, Uchida Y, et al. Microvascular endothelial abnormality in skeletal muscle from a patient with gastric cancer without dermatomyositis. *Acta Neuropathol* 2000; 100: 718-22.
13. Handien RI. Difetti della coagulazione e trombosi. In: DL Longo et al. (eds) *Harrison - Principi di medicina interna*. Milano: McGraw-Hill Italia; 1999: 850-8.
14. Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 2083-92.
15. Sharma S, Marini. Acute myocardial infarction with chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1996; 72: 152-4.
16. Kälisch H, Wieneke H, Erbel R. Acute myocardial infarction in a patient with chronic myelocytic leukemia during chemotherapy with hydroxyurea. *Herz* 2010; 35: 420-2.
17. Muñoz AE. Myocardial infarction and stroke as the presenting symptoms of acute myeloid leukaemia. *J Emerg Med* 2009; 42: 651-4.
18. Shulman LM, Braunwald E, Rosenthal DS. Hematological-oncological disorders and heart disease. In: E Braunwald (ed) *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia (PA):WB Saunders Company; 1997: 1786-809.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Salvatore Evola

Piazza F. Chopin 16

90144 Palermo

E-mail: salvoevola2@libero.it

Rivascolarizzazione periferica ibrida nel piede ischemico critico: caso clinico

Francesco Rosselli¹, Cristian Baraldi³, Giovanni Grossi²,
Giacinto Calculli¹, Damiano Cardinale⁴, Cataldo Loiodice¹

¹Unità Operativa complessa di cardiologia, Presidio ospedaliero Madonna delle Grazie di Matera

² Servizio di Diabetologia, Presidio ospedaliero "S. Francesco" di Paola

³Chirurgo vascolare, Catanzaro

⁴Studente in Medicina, Università di Bari

INTRODUZIONE

Le procedure chirurgiche tradizionali sono il trattamento migliore della malattia aterosclerotica nel distretto infrainguinale, così come importanti casistiche dimostrano la fattibilità dell'angioplastica sulle arterie tibiali con ottimi risultati in termini di salvataggio d'arto nella popolazione dei soggetti affetti da diabete con ischemia critica. Uno scarso *run-in* o un inadeguato *run-off* sono i responsabili della maggioranza dei fallimenti dei *by pass* nei primi 30 giorni; tuttavia la scelta di trattare con angioplastica le lesioni periferiche della poplitea e delle arterie tibiali che condizionano il *run-off* rimane ancora controversa.

STORIA CLINICA

Uomo di 68 anni con esiti di *by pass* aortocoronarico, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e diabete mellito di tipo II. Il paziente presenta ischemia critica arto inferiore destro con ulcera ischemica periungueale (Wagner 1 – stadio 2 D della *Texas University*), ed è classificato in IV classe di Fontaine. La TcPO₂ a livello del dorso del piede destro è di 25 mmHg, mentre l'indice pressorio caviglia/braccio è di 0,4. L'ecoColor Doppler mostra una severa arteriopatia obliterante sia dei tratti prossimali sia dei segmenti distali.

Angiografia all'arto inferiore destro

Evidenza di stenosi significativa con placca dissecata e ulcerata con gradiente pressorio significativo dell'arteria iliaca comune; arteria femorale superficiale occlusa tratto prossimale e riabilitata nel suo tratto distale dall'arteria femorale profonda; arteria poplitea calcifica senza stenosi significative; tronco tibioperoniero calcifico con stenosi critica prima della biforcazione; le arterie tibiale anteriore e posteriore risultano anch'esse coinvolte da diffuse placche calcifiche e da subocclusioni segmentarie lungo tutto il suo decorso; l'arteria tibiale posteriore in parte viene riabilitata dalla interossea, mentre l'arteria tibiale anteriore non si opacizza.

Procedura

In questo caso la scelta di una rivascolarizzazione ibrida con *by pass* prossimale e angioplastica tibiale è dovuta a un'alta probabilità di insuccesso dell'angioplastica sul tratto prossimale, alla presenza di un segmento ricevente non adeguato e a un elevato *score* del *run-off* secondo Rutherford.

In un primo momento è stata trattata l'arteria iliaca comune destra con approccio retrogrado destro,

introdotto 8F corto, guida terumo 0.35" e utilizzo di stent autoespandibile 9.0 x 40 mm e post espanso con catetere dilatatore pallone 8.0 x 20 mm.

A distanza di un mese il paziente è stato sottoposto nella stessa seduta a intervento di by pass femoro-popliteo sopragenicolare con protesi armata in PTFE 8 mm, per mancanza di vena, utilizzata in passato per by pass aorto-coronarico, e ad angioplastica delle arterie tibiale anteriore, posteriore e tronco tibioperoniero, previa preparazione dell'anastomosi distale e introdotto 6F nel tratto prossimale della protesi.

Si posizionano due guide idrofiliche, una da 0.18" in arteria tibiale anteriore e l'altra da 0.14" in arteria tibiale posteriore, e si eseguono numerose dilatazioni su tutto il tratto delle arterie tibiali anteriore e posteriore con catetere a palloncino 2.5 x 80 mm e 2.5 x 100 mm a basse atmosfere e tempi di gonfiaggio prolungati; si impianta stent coronarico metallico 3.0 x 18 mm su stenosi significativa calcifica del tronco tibioperoniero; si completa la procedura con confezionamento dell'anastomosi prossimale su femorale comune, con buon risultato immediato post-procedurale dei segmenti distali dell'arto inferiore destro.

Risultati

Il controllo a 30 giorni dalla procedura di rivascolarizzazione ibrida di by pass femoro-popliteo e angioplastica delle arterie tibiali ha mostrato un netto miglioramento delle condizioni cliniche del paziente, con scomparsa del dolore a riposo, miglioramento della *claudicatio* e completa guarigione delle lesioni cutanee del piede.

A sei e a dodici mesi si conferma la persistenza del buon risultato della procedura all'ecoColor doppler e l'assenza di lesioni trofiche cutanee.

DISCUSSIONE

La presenza di un valido *outflow* delle arterie tibiali in tutta la loro lunghezza ha un'importanza significativa nel determinare il successo della procedura di rivascolarizzazione anche a lungo termine ed evitare un'amputazione chirurgica dove la mortalità varia da un minimo del 5% a un massimo del 20%, ben superiore a quella relativa all'intervento di by pass e a quella relativa all'angioplastica periferica.

Pochi sono gli studi in letteratura che si occupano dell'uso dell'angioplastica transluminale per incrementare il *run-off*, associata a rivascolarizzazione prossimale mediante by pass. L'opzione terapeutica rimane la rivascolarizzazione chirurgica, ma l'assenza di un *graft* venoso e la presenza di arterie tibiali diffusamente compromesse devono far prendere in considerazione anche la possibilità di un approccio combinato con un buon successo dell'angioplastica a livello tibiale e l'assenza di complicanze maggiori correlate alla metodica.

CONCLUSIONI

Nella nostra esperienza l'angioplastica del territorio tibiale, come procedura isolata di rivascolarizzazione, può essere considerata una procedura fattibile e con ottimi risultati clinici a medio e lungo termine nel trattamento dell'ischemia critica cronica del soggetto affetto da diabete; la sua associazione con la chirurgia offre una possibilità in più di poter trattare pazienti candidati sicuramente a un'amputazione primaria e di ridurre così il rischio di mortalità associata all'amputazione chirurgica di un arto. Un'attenta selezione del paziente e un buon controllo dei fattori di rischio cardiovascolari nel tempo sono condizioni importanti e necessarie per ottenere un buon risultato a medio e a lungo termine.

Bibliografia

1. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 2002; 252: 225-32.
2. Lofberg A.M, Karacagil S, et al. Distal percutaneous transluminal angioplasty through infrainguinal bypass grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 212-9.
3. Avino AJ, Bandik DE et al. Surgical and endovascular intervention for infrainguinal vein graft stenosis. *J Vasc Surg* 1999; 29: 60-71.
4. Rutherford RB, Baker DB, Porter JM, et al. Recommended standards for reporters dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517-38.
5. Kald A, Carlsson R, Nilsson E. Major amputation in a defined population: incidence, mortality and results of treatment. *Br J Surg* 1989; 76: 308-10.
6. Plecha FR, Bertin VJ, Plecha EJ, et al. The early results of vascular surgery in patients 75 years of age and older: an analysis of 3259 cases. *J Vasc Surg* 1985; 2: 769-74.
7. Hasson JE, Acher CW, Wojtowycz M, et al. Lower extremity percutaneous transluminal angioplasty: multifactorial analysis of morbidity and mortality. *Surgery* 1990; 108: 748-54.
8. Tonessen KH, Holstein P, Rordam L, et al. Early results of percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of failing below knee bypass grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 51-562.

Pause ventricolari dal meccanismo insolito

Pauses from an unusual mechanism

Vincenzo Carbone¹, Giuseppe Di Maso², Michele Adolfo Tedesco³

¹ARCA Campania, Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS

²UO di Cardiologia e UTIC Ospedale Amico "G. Fucito", Mercato San Severino (SA)

³UOC di Cardiologia - Seconda Università di Napoli

La figura 1 è parte di una registrazione Holter eseguita in un paziente di 48 anni che lamentava cardiopalmo extrasistolico ricorrente. Il sistema di monitoraggio utilizzato è un Del Mar Avionics K90B con registratore a nastro magnetico CardioCorder, modello 459. Nel corso della registrazione venivano rilevate circa 38000 extrasistoli ventricolari monomorfe, spesso a distribuzione alloritmica prevalentemente bigemina e trigemina.

Le due strip presentate nella figura 1, riferite a diversi momenti della giornata, documentano, oltre alla presenza di extrasistoli ventricolari con le caratteristiche sopra menzionate, due pause R-R relativamente prolungate e a prima vista inspiegabili. La pausa che si osserva nella striscia **a** interviene dopo un battito sinusale e ha una durata di 2100 millisecondi (ms); la pausa della striscia **b**, lunga circa 2550 ms, si verifica dopo un'extrasistole ventricolare. In entrambi i casi

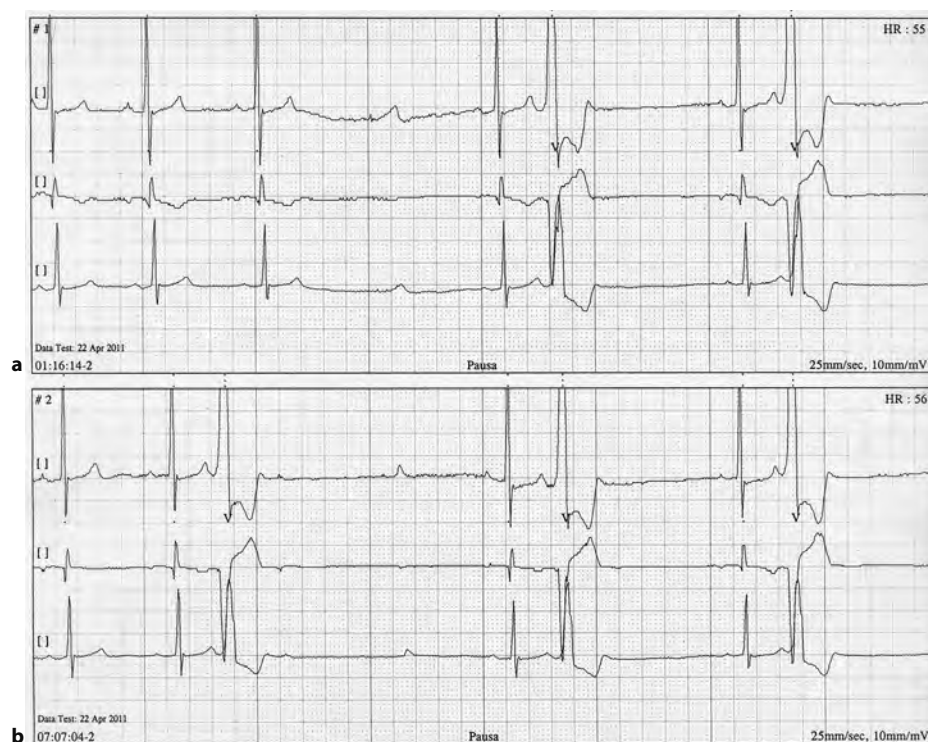


Figura 1 - Strisce non continue di una registrazione Holter a 3 canali. Si osservano extrasistoli ventricolari monomorfe bigemine/trigemine e due pause ventricolari. **a**, registrazione eseguita alle ore 01:16; **b**, registrazione eseguita alle ore 07:07.



Figura 2 - Dettaglio del I canale della striscia superiore della figura 1 (a).

il ciclo ventricolare prolungato si conclude con un battito sinusale.

QUAL È IL MECCANISMO PIÙ PROBABILE ALLA BASE DELLE PAUSE?

L'osservazione dei tracciati rivela che nel lungo intervallo R-R sono presenti deflessioni di polarità positiva nei canali I e III e debolmente negativa nel canale II, riferibili, in prima istanza, a onde P sinusali non condotte. Tuttavia, un'attenta analisi smentisce quest'ipotesi. Infatti, la morfologia delle deflessioni è molto diversa da quella che caratterizza le onde P sinusali; inoltre, gli intervalli che separano le suddette deflessioni dalla precedente onda P sono ben più lunghi di un ciclo sinusale, mentre tra ciascuna deflessione e la P sinusale seguente intercorre un intervallo minore del ciclo P-P di base.

Il ciclo sinusale mostra, in entrambe le strisce, una durata di circa 1000 ms. L'intervallo P-deflessione misura 1360 ms nella striscia a e 1200 ms in quella b; l'intervallo deflessione-P, invece, ha una durata di circa 800 ms nella striscia a e di 760 ms nella striscia b. Non è possibile, pertanto, delineare una precisa continuità cronologica nell'attività elettrica atriale, il cui riscontro consentirebbe di formulare la diagnosi di blocco atrio-ventricolare di II grado. Anche il blocco A-V da ipertono vagale parossistico può essere escluso, sia perché le "onde P bloccate" hanno una morfologia francamente diversa da quella degli atriogrammi

sinusali, sia perché il ciclo atriale che le segue risulta addirittura più breve del ciclo automatico del nodo del seno, mentre in condizioni di ipervagotonia acuta uno o più intervalli P-P successivo/i all'impulso non condotto mostra/mostrano quasi invariabilmente una durata pari o maggiore del ciclo sinusale di base. Neppure il blocco seno-atriale appare sostenibile come causa delle lunghe pause R-R, poiché non è presente il classico reperto di "mancanza di onda P", ma le pause contengono "deflessioni atriali" morfologicamente diverse dalle P sinusali; inoltre, l'intervallo tra la P sinusale e la successiva deflessione atipica è inferiore al doppio del ciclo P-P precedente senza che sia documentabile, peraltro, alcun accorciamento progressivo degli intervalli P-P prima della pausa: tale circostanza esclude tassativamente il blocco seno-atriale di II grado tipo Wenckebach. Infine, la diagnosi di extrasistolia atriale non condotta, che potrebbe essere suggerita dalla morfologia anomala delle deflessioni visibili all'interno delle pause, è assolutamente incompatibile con il reperto elettrocardiografico di "onde P" tardive, anziché precoci, rispetto al ciclo sinusale basale.

Un'osservazione meticolosa della striscia a rivela che, in realtà, la deflessione inscritta nella pausa non è né un'onda P né un artefatto, ma un complesso ST-T non preceduto da QRS. Ciò risulta ben evidente nella figura 2, che riporta un dettaglio della traccia del I canale della striscia a. Il confronto con la fase di ripolarizzazione dei complessi sinusali conferma che la deflessione osservata nell'ambito della pausa non è altro che un'onda T preceduta dal tratto ST; immediatamente prima di questo si trova inscritta una piccola

Figura 3 - Dettaglio del I canale della striscia inferiore della figura 1 (b).

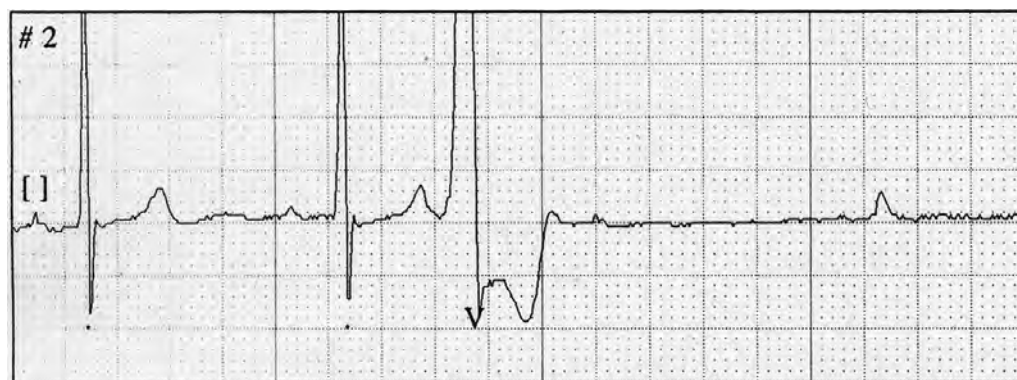


Figura 4 - Ricostruzione del tracciato. Le linee tratteggiate rappresentano componenti del segnale elettrocardiografico la cui mancata registrazione è responsabile delle apparenti pause ventricolari. Spiegazioni nel testo.



onda J, che è, peraltro, ben visibile al termine di tutti i complessi QRS sinusali della striscia. Risulta ora chiaro che la pausa R-R documentata all'Holter è l'espressione di un'omessa registrazione del complesso QRS e di una parziale registrazione dell'onda P sinusale.

Ancor più clamoroso è il reperto che si rileva nella striscia inferiore (figura 3), nella quale la deflessione presente nella pausa R-R esprime caratteristiche

morfologiche diverse rispetto alle onde T, apparendo sensibilmente più stretta e con branca ascendente ripida. In questo caso è ipotizzabile che, oltre alla mancata rilevazione dell'onda P e del complesso QRS, manchi anche l'espressione grafica del tratto ST e della branca ascendente dell'onda T, che viene sostituita da una linea verticale (un artefatto) di congiunzione dell'isoelettica con la residuale porzione di onda T

(apice e branca discendente) effettivamente registrata.

Nella figura 4 viene proposta una ricostruzione del tracciato, basata sugli elementi grafici presenti e su quanto ipotizzabile (parte tratteggiata) alla luce dell'osservazione dei battiti correttamente registrati.

In definitiva, le pause ventricolari che si osservano nel tracciato in discussione non derivano da un'alte-
razione della formazione o della conduzione dell'im-
pulso, ma sono l'espressione di malfunzionamento o
di cattiva pulizia della testina del registratore, che ha
comportato l'omessa rilevazione di componenti più o
meno ampie del segnale elettrocardiografico.

Bibliografia

Noble RJ, Prystowsky EN. Tecniche di registrazione elettrocardiografica continua. Artefatti ed errori. pp. 1117-24. In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds): Hurst. Il cuore. Milano: McGraw- Hill, 2005.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vincenzo Carbone

Via Ceschelli traversa Torino 8/3

80047 S. Giuseppe Vesuviano (NA)

E-mail: vcarbone@cardionet.it

Diagnosi ecocardiografica di endocardite infettiva: presentazione di un caso clinico

Role of the echocardiography in infective endocarditis diagnosis: presentation of a case study

Federica del Giudice¹, Sergio del Giudice², Anna Nori³

¹Medico Chirurgo

²Medico Chirurgo specialista in Cardiologia

³Medico Chirurgo specialista in Cardiologia

Ospedale civile di Codogno, Azienda Ospedaliera di Lodi

Abstract

L'endocardite infettiva (EI) è una malattia gravata da elevata mortalità e morbidità. L'incidenza non è facilmente valutabile poiché l'accertamento diagnostico è tuttora difficoltoso. L'ecocardiografia (transtoracica e transesofagea) consente non solo d'identificare le vegetazioni endocarditiche, ma anche di stratificare il rischio embolico da esse derivante e di decidere quindi la strategia medico-chirurgica più adeguata.

Parole chiave: Endocardite infettiva, ecografia transtoracica, ecografia transesofagea, vegetazioni endocarditiche, emocoltura.

Infective endocarditis (IE) is a complex cardiovascular infection with the potential for multiorgan complications. Transthoracic and transoesophageal echocardiography (TTE/TEE) are now ubiquitous and their fundamental importance in diagnosis, management, and follow-up of IE is clearly recognized.

Key words: Infective endocarditis, transthoracic echocardiography, transoesophageal echocardiography, vegetation, blood cultures.

INTRODUZIONE

Con il termine di endocardite infettiva (EI) sono indicati i processi infettivi di origine batterica e micotica che si sviluppano sull'endocardio valvolare e parietale del cuore o su strutture protesiche intracardiache o intravascolari. Si tratta di una malattia grave, con mortalità ospedaliera tuttora compresa tra l'11 e il 26%. Stafilococchi, streptococchi orali ed enterococchi sono i microorganismi responsabili dell'infezione nella maggioranza dei casi (circa l'80%).

In questo lavoro presentiamo il caso di un paziente maschio caucasico, anni 72, giunto alla nostra osservazione per comparsa di edemi declivi agli arti inferiori e con riscontro ecocardiografico di endocardite sulla

valvola aortica e tricuspidale con vegetazioni di circa 1 cm.

CASO CLINICO

È giunto alla nostra osservazione, presso il laboratorio di ecocardiografia, un paziente maschio caucasico di anni 72 con storia clinica contrassegnata da recente comparsa di edemi declivi agli arti inferiori e calo ponderale di circa 5 kg nel mese precedente in assenza di febbre o sintomatologia simil-influenzale. In anamnesi non era documentabile alcun precedente cardiologico di rilievo. L'anamnesi patologica remota rilevava recente intervento chirurgico di timpanopla-

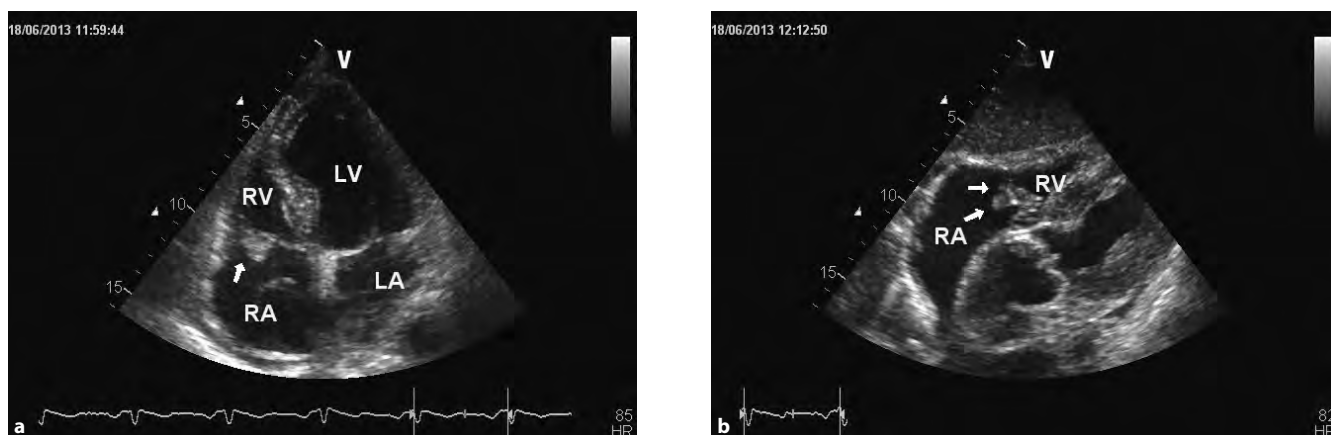


Figura 1 - Proiezione 4c apicale (a): evidenza di masserella ecodensa adesa al lembo libero della valvola tricuspide, sul versante atriale di dimensioni di circa 15 mm. Approccio sottocostale (b): conferma di masserella ecodensa al lembo libero della valvola tricuspide compatibile con vegetazione endocarditica. RV, ventricolo destro; RA, atrio destro; LV, ventricolo sinistro; LA, atrio sinistro.

stica sinistra per otite (aprile 2013). All'esame obiettivo si presentava vigile, collaborante, eupnoico a riposo; PA di 130/85 mmHg. Toni cardiaci ritmici, normofrequenti con soffio diastolico 3/6 al margine sternale superiore sinistro. Al torace murmure vescicolare normotrasmeso. Il paziente eseguiva successivamente esame ecocardiografico transtoracico con riscontro di due masserelle mobili di circa 1 cm adese al versante ventricolare delle cuspidi valvolari aortiche prolassanti in diastole in tratto di efflusso, condizionanti insufficienza valvolare aortica di grado verosimilmente rilevante e in prima ipotesi riferibili a possibili vegetazioni

endocarditiche. Si riscontrava inoltre una masserella ecodensa adesa al lembo anteriore della valvola tricuspide, sul versante atriale, di aspetto rotondeggiante e di dimensioni di circa 15 mm, condizionante insufficienza tricuspide di grado moderato con moderata ipertensione polmonare (PAPS 50 mmHg) anch'essa compatibile con vegetazione endocarditica (figura 1).

Discretamente conservata la funzione sistolica del ventricolo sinistro (FE 58%). Per una migliore definizione diagnostica si decideva di eseguire ecotransesofageo che ha permesso di definire il meccanismo e la severità del vizio valvolare aortico (figure 2 e 3).

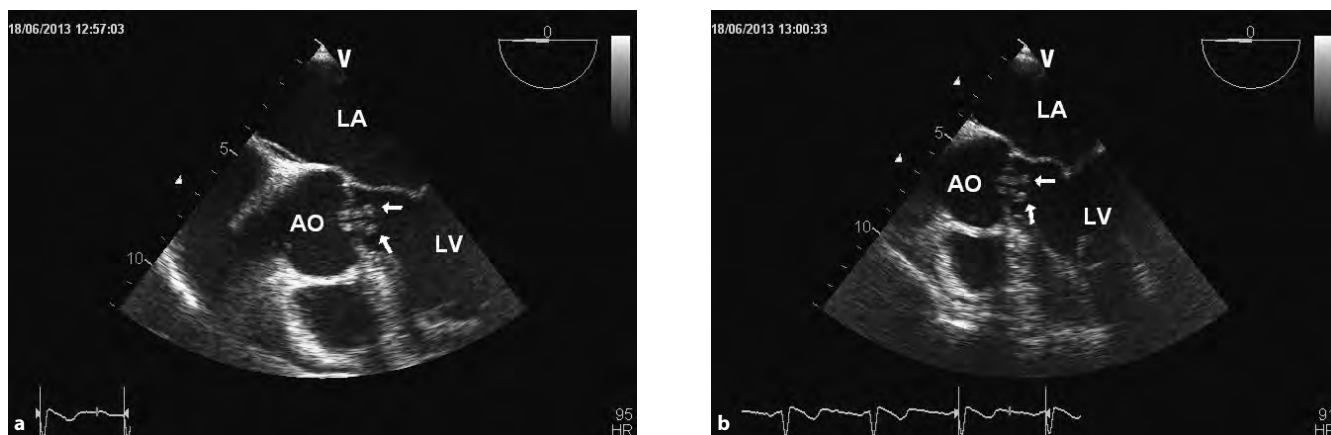


Figura 2 - Approccio transesofageo: evidenza di due masserelle mobili adese al versante ventricolare delle cuspidi valvolari aortiche da endocardite batterica. AO, aorta; LA, atrio sinistro; LV, ventricolo sinistro.

Si decideva pertanto il ricovero presso la nostra struttura ospedaliera, nell'attesa di valutazione cardiocirurgica. Si impostava, nel frattempo, terapia antibiotica empirica con oxycillina, amoxicillina e gentamicina ev secondo consulenza infettivologica. Durante la degenza il paziente ha presentato episodi febbrili e le prime emocolture sono risultate positive per *streptococcus hyointestinalis*. Il paziente veniva quindi successivamente trasferito presso l'Unità operativa di Cardiocirurgia dove è stato sottoposto a intervento di sostituzione valvolare aortica (protesi biologica di Perimount n. 23) e tricuspide (protesi biologica di Perimount n. 31). Decorso post-operatorio regolare, privo di complicanze di rilievo.

DISCUSSIONE

Con il termine di endocardite infettiva (EI) sono indicati i processi infetti di origine batterica e micotica che si sviluppano sull'endocardio valvolare e parietale del cuore o su strutture protesiche intracardiache o intravascolari. Si tratta di una malattia gravata da mortalità e morbidità elevate, sostenuta nella maggior parte dei casi (80%) da stafilococchi, streptococchi orali ed enterococchi. La vegetazione è la lesione anatomico-patologica più specifica dell'EI e anche quella che si riscontra con maggior frequenza. Si tratta di formazioni impiantate sull'endocardio valvolare di aspetto verrucoso, friabili, di dimensioni variabili da pochi millimetri a diversi centimetri.

In circa il 75% dei casi, l'EI interessa apparati valvolari già strutturalmente alterati. L'epidemiologia della malattia, attualmente, è mutata rispetto al passato. Difatti, mentre prima venivano colpiti soprattutto soggetti relativamente giovani, con precedenti noti di valvulopatia reumatica o portatori di alterazioni congenite cardiovascolari, oggi l'incidenza della patologia aumenta nettamente con l'avanzare dell'età dei pazienti, tanto da mostrare un picco di 14,5 casi/100.000 pazienti-anno nella fascia di età tra 70 e 80 anni.

La presentazione iniziale della malattia è spesso dominata dalle complicanze. La diagnosi precoce è

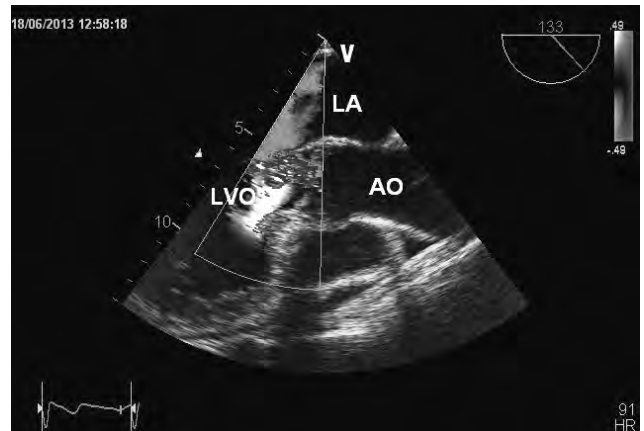


Figura 3 - Approccio transesofageo: riscontro di insufficienza valvolare aortica di grado severo (vena contracta 10 mm) da endocardite batterica. AO: aorta; LV: ventricolo sinistro; LVOT: tratto di efflusso ventricolo sinistro.

dunque una sfida per migliorare la prognosi. Questa dipende dal sospetto clinico, che deve sorgere in presenza di sintomi e segni suggestivi nei gruppi di pazienti a rischio: accanto alle cardiopatie predisponenti (cardiopatie cardiogene non riparate, difetti riparati con materiale protesico o *device*, shunt sistemici o polmonari costruite chirurgicamente, protesi valvolari), vanno considerati i soggetti tossicodipendenti attivi, gli anziani, gli immunodepressi, i dializzati, i diabetici, chi si sottopone a cure mediche con porte di ingresso in ospedale o fuori da esso, pazienti con infezioni da microrganismi tipici della EI. In generale, il sospetto di EI deve sorgere in presenza d'iperpiressia senza causa evidente e soffio cardiaco, soprattutto nei soggetti a rischio oltre che nel caso di embolizzazione sistemica o scompenso cardiaco acuto senza causa evidente, in presenza di iperpiressia e/o incremento degli indici di flogosi. La febbre è il sintomo più frequente, ma può non essere presente. Essa generalmente si accompagna ad astenia, pallore, calo ponderale, dolori osteoarticolari, sudorazione, inappetenza. Talvolta l'andamento è fulminante con shock, embolizzazioni sistemiche e scompenso cardiaco severo. I segni obiettivi sono di per sé limitatamente sensibili e sostanzialmente aspecifici, ma possono divenire diagnostici se correttamente integrati al quadro clinico e al risultato

di esami di laboratorio. Un soffio cardiaco di nuovo riscontro è generalmente il segno più frequente e deve indurre a ricercare ogni altro segno clinico suggestivo di EI. Splenomegalia e i classici segni cutanei (petecchie cutanee, mucose o congiuntivali, noduli di Osler, lesioni di Janeway) sono visti meno frequentemente che in passato. Alcuni esami di laboratorio, di semplice e comune esecuzione, sono di estrema utilità per la diagnosi e per il controllo della terapia e decorso clinico della EI. Quasi sempre VES e PCR sono aumentate, mentre il fattore reumatoide è meno frequentemente aumentato. Si osservano inoltre alterazioni aspecifiche quali leucocitosi, anemia ed ematuria microscopica. Data la presentazione clinica atipica e altamente variabile, la diagnosi di EI è supportata dall'uso clinico di criteri diagnostici dati dall'integrazione di dati clinici, laboratoristici, infettivologici ed ecocardiografici; i più diffusi sono quelli di Duke, modificati da Li del 2000. I cardini diagnostici della EI sono le emocolture e l'ecocardiogramma. Criteri minori sono considerati la patologia cardiaca predisponente o tossicodipendenza ev, febbre > a 38 e fenomeni vascolari.

Fra gli esami strumentali non invasivi l'elettrocardiogramma e la radiografia standard del torace non aggiungono informazioni utili a scopo diagnostico, ma contribuiscono a integrare la valutazione clinica complessiva. L'ecocardiografia è invece l'esame strumentale dotato di più elevata specificità e sensibilità per la diagnosi di EI. Oltre a fornire informazioni diagnostiche, esso consente il monitoraggio dell'andamento clinico durante la terapia medica, consente di stabilire l'eventuale indicazione chirurgica e permette la valutazione funzionale e morfologica degli apparati valvolari. L'ecocardiografia è considerata positiva in presenza di tipiche vegetazioni, ascesso endomiocardico, distacco *ex novo* di protesi valvolare. La tecnica transtoracica è da considerarsi molto utile perché prontamente disponibile e in grado di avere immagini di qualità elevata grazie ai miglioramenti della tecnologia. Tuttavia, trattandosi di un malattia a elevata mortalità e morbilità, bisogna compiere ogni sforzo per arrivare alla diagnosi e l'esame transesofageo conserva una sensibilità superiore al 90%, molto più alta di quella ottenuta con il transtoracico. Per questo

motivo, il ricorso alla modalità TEE è raccomandato se l'esame ecotranstoracico iniziale non si è dimostrato sufficiente per confermare o per escludere la diagnosi oppure se il sospetto di EI riguarda un paziente portatore di protesi intracardiaca. In questi ultimi casi, infatti, la qualità dell'esame transtoracico è quasi inevitabilmente bassa, anche a causa di mascheramenti e riverberi. Il cardine della terapia medica in corso di EI consiste nella somministrazione di farmaci antibiotici. Di regola, devono essere impiegati farmaci battericidi in dose e con modalità che assicurino la distruzione dei germi. La scelta dell'antibiotico è guidata dai risultati dell'emocoltura e dell'antibiogramma. In ogni caso essi devono essere somministrati per periodi di tempo prolungati (4-6 settimane) e per via parenterale. Quando vi è la necessità di iniziare il trattamento antibiotico tempestivamente, non appena eseguite le emocolture e prima ancora di conoscerne il risultato, la terapia antibiotica può essere empiricamente indirizzata verso i microrganismi più probabili, tenendo presenti alcune variabili quali l'età, la presenza di materiale protesico, l'epidemiologia clinica e le caratteristiche attuali della malattia. In circa il 50 % dei casi, comunque, si ricorre all'intervento cardiocirurgico. Vengono indirizzati all'intervento i pazienti con EI non eradicabile tramite antibioticotераpia e che non abbiano un rischio operatorio proibitivo, pazienti con scompenso cardiaco (più frequentemente da insufficienza valvolare aortica o mitralica), pazienti con infezione non controllata o in prevenzione di complicanze emboliche. Obiettivi principali dell'intervento cardiocirurgico sono la rimozione dei tessuti infetti e la ricostruzione della morfologia cardiaca, preferendo quando possibile tecniche riparative soprattutto a livello mitralico e tricuspidale.

In conclusione, la diagnosi precoce è la sfida per migliorare la prognosi dell'EI. Essa deve procedere a partire dal sospetto clinico e, successivamente, deve trovare conferma oggettiva negli esami di laboratorio, nell'ecocardiografia e nell'emocoltura, integrati al quadro clinico. Una stretta collaborazione multidisciplinare tra cardiologo, infettivologo e cardiocirurgo riveste in tale ambito, un ruolo di primaria importanza.

Bibliografia

1. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (2009). Eur Heart J 2009; 30: 2369-413.
2. Moreillon P, Yok-Ai Q. Infective endocarditis. Lancet 2004; 363: 139-49.
3. Wilson W, Taubert KA. et al. Prevention of infective endocarditis- Guidelines from the American Heart Association. Circulation 2007; 116: 1736-54.
4. Cecchi E, Imazio M, Trinchero R. Infective endocarditis: diagnostic issues and practical clinical approach based on echocardiography. J Cardiovasc Med 2008; 9: 414-8.
5. Cecchi E. Infective endocarditis: transesophageal echocardiography in all or in selected cases? When is echocardiography highly predictive for complications? It Heart J 2004; 5: 656-62.
6. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009). Eur Heart J 2009; 30: 2369-413.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Sergio del Giudice

Via Stradella 35/a

29121 Piacenza

E-mail: sergio.delgiudice@ao.lodi.it

Pubblicate le linee guida ESH/ESC 2013 per l'ipertensione arteriosa

Giuliano Pinna

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)

Journal of Hypertension 2013; 31:1281-357.

Dopo la pubblicazione del 2003, l'aggiornamento del 2007 e la rivalutazione nel 2009, sono state presentate al Congresso Europeo dell'Ipertensione le nuove Linee Guida (LG) 2013 ESH/ESC, che hanno impegnato gli esperti di entrambe le Società per più di un anno e mezzo e sono state pubblicate in contemporanea nel *Journal of Hypertension*, in *Blood Pressure* e nell'*European Heart Journal*.

Purtroppo dal 2003 nulla è cambiato in termini d'incidenza e prevalenza dell'ipertensione arteriosa e la patologia continua ad affliggere dal 30 al 45% della popolazione europea.

Fatta questa premessa, forse la più importante novità delle nuove LG è che per la prima volta le indicazioni vengono date in accordo alle classi di raccomandazione e ai livelli di evidenza e per il lettore si rivelano molto utili gli schemi riassuntivi in base proprio all'evidenza.

Si propone un *update* sul significato prognostico della pressione giorno-notte, ancora non unanimemente definito. Naturalmente si affronta il problema della *white coat hypertension* (WCH) e dell'ipertensione mascherata: si conferma la non completa innocenza della prima (anche se una recente metanalisi non ha riscontrato significative differenze con la normotensione se i dati vengono aggiustati per età, genere e altre covariate) e la sostanziale pericolosità della seconda (rischio CV vicino a quello dell'ipertensione sostenuta), soprattutto nei pazienti diabetici e nella forma notturna d'ipertensione mascherata, per il maggior rischio di nefropatia che essa comporta.

Inoltre ancora di più delle precedenti edizioni, le LG 2013 insistono:

- sul cambiamento dello stile di vita con abolizione del fumo, diminuzione del sale, dell'alcool, maggiore attività fisica, controllo del peso corporeo;
- sul miglioramento del rapporto medico/paziente, al fine di evitare quell'inerzia terapeutica presente in entrambi e che porta alla ben nota scarsa aderenza alla terapia, vero punto debole del trattamento antipertensivo.

Queste LG puntualizzano un altro concetto, che già emergeva nella rivalutazione del 2009: consigliano di raggiungere un singolo target di 140 mmHg in pressoché tutti i pazienti, a differenza delle LG del 2007 che proponevano un target <140/90 mmHg nei soggetti a rischio medio-basso e <130/80 mmHg nei soggetti

a rischio elevato. Si è pervenuti a un compromesso, perché è estremamente difficile raggiungere quei target e non c'è sufficiente evidenza per giustificare tentativi affannosi per raggiungerli.

Infine, la classificazione è rimasta immodificata rispetto a quella del 2003 e a differenza delle LG americane del JNC-7, le ESH/ESC 2013 non riconoscono ancora il termine "preipertensione" e parlano sempre di "pressione normale-alta", per la quale non consigliano il trattamento farmacologico.

A proposito del trattamento farmacologico non si esprimono preferenze per le terapie singole in fase iniziale: veramente importante è abbassare la pressione e piuttosto che indicare schemi terapeutici generali, si preferisce modulare la terapia sul singolo malato.

Altre novità sono:

- un maggiore ruolo delle rilevazioni *out-of-office*, domiciliari (HBPM) e ambulatorie delle 24 h (ABPM): la corrispondenza tra le due metodiche è accettabile, ma bisogna, naturalmente, istruire bene il paziente e utilizzare apparecchi validati secondo i protocolli internazionali (esistono siti web dedicati); gli apparecchi vanno inoltre tarati periodicamente, ogni 6 mesi;
- un maggiore interesse sulla totalità dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari e non solo; il diabete, il danno d'organo e altri fattori di rischio cardiovascolari vanno considerati globalmente, prima di iniziare il trattamento e nel *follow-up*; a proposito dei fattori di rischio, anche (e forse di più, viste le risorse sempre più limitate) queste LG si scontrano con il fatto che si fa riferimento quasi sempre al rischio assoluto, mentre ogni soglia per definire i fattori di rischio è arbitraria, per cui soggetti giovani con importanti fattori di rischio vengono esclusi dal trattamento intensivo, mentre magari vengono inserite le persone ultrasettantenni con un rischio relativo di poco aumentato;
- speciale attenzione verso gruppi particolari: giovani (non se ne parlava nelle LG 2007), diabetici, anziani e grandi anziani (queste LG sono state molto influenzate dai risultati controversi dello studio HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*), che consiglia

un abbassamento della PAS <150 mmHg ma che ha utilizzato una popolazione "quasi" sana);

- il rene, come sempre, gode di un'attenzione di riguardo nell'ipertensione. Quando riscontrata, l'insufficienza renale cronica viene classificata secondo il eGFR, calcolato con la formula MDRD (*modification of diet in renal disease*) o quella di Cockcroft-Gault. In queste LG si fa cenno anche alla più recente formula CKD-EPI (*chronic kidney disease epidemiology collaboration*). Naturalmente viene confermata l'importanza della microalbuminuria nel predire il danno d'organo;
- per quanto riguarda il cuore, si confermano le indicazioni delle precedenti LG; l'ecocardiogramma dovrebbe essere eseguito routinariamente, ma in epoca di risparmi bisogna valutare la disponibilità dell'esame e il costo. Un paragrafo a parte viene dedicato, a differenza delle precedenti LG, all'ischemia miocardica nell'ipertensione: specifiche procedure sono riservate per la diagnosi di ischemia miocardica nei pazienti ipertesi con IVS. Anche perché l'ipertensione abbassa la specificità dell'ECG da sforzo. Possono essere quindi necessari approfondimenti con stress-RM, ECO stress e/o scintigrafia perfusionale, ma non sono certo esami di routine. Si è visto che una riserva del flusso coronarico <1,91 è un fattore prognostico sfavorevole indipendente nell'ipertensione;
- per quanto riguarda le arterie, non ci sono grandi novità sull'importanza della valutazione dello spessore intima media (IMT) della carotide, della rigidità arteriosa (velocità dell'onda di polso, *augmentation-index*), indice caviglia-braccio (ABI) <0,9. Un cenno viene anche fatto a nuove procedure non certamente routinarie, quali la biopsia glutea per evidenziare un aumento del rapporto parete-lume delle piccole arterie, utili nella microangiopatia diabetica;
- ancora maggiore attenzione viene dedicata alla donna con le sue peculiarità: la pillola, la terapia ormonale, la gravidanza;
- sono state affrontate anche le prospettive aperte dalla stimolazione barocettoriale e soprattutto dalla denervazione renale nell'ipertensione resistente. La denervazione renale è stata definita metodica pro-

mettente, nonostante manchino ancora delle evidenze inoppugnabili.
Gli esami di laboratorio rispecchiano sostanzial-

mente quelli delle precedenti edizioni, anche se viene introdotta la determinazione dell'HbA1C invece della curva da carico nei casi di glicemia >102 mg%.

IPERTENSIONE: TERAPIE SECONDO L'EVIDENZA NELLE SINGOLE CATEGORIE

WCH

Oltre al cambiamento dello stile di vita, va presa in considerazione la terapia farmacologica:

- caso per caso con un accurato *follow-up* se non vi sono rischi addizionali (IIa C);
- in ogni caso se vi sono fattori di rischio addizionali (IIb C).

Ipertensione mascherata

Oltre al cambiamento dello stile di vita, va sempre presa in considerazione la terapia farmacologica (IIa C).

Anziano

Sono raccomandati tutti gli agenti antipertensivi, nonostante i diuretici e i calcioantagonisti siano da preferirsi nell'ipertensione sistolica isolata (I A).

Giovani adulti

A differenza dell'anziano, il rischio di mortalità totale e cardiovascolare è più relazionata alla PAD, con una soglia di 90 mmHg. Da ricordare che in certe condizioni (PAS elevata e PAD bassa) può esserci una pressione centrale normale: questi pazienti non vanno trattati.

Donne

Gravidanza:

- ipertensione severa: trattare (I C);,
- ipertensione meno severa: prendere in considerazione il trattamento in presenza di ipertensione gestazionale, danno d'organo subclinico o se ipertensione sintomatica (IIb C).

Aspirina: trattare se rischio di preeclampsia (IIb B).

Allattamento:

- evitare i betablocanti (III C)
- in gravidanza sono da preferire la metildopa, la nifedipina e il labetalolo (IIa B).

Diabete

Abbassare la pressione < 140/85 mmHg. Tutti i farmaci sono indicati (I A), secondo criteri di associazioni razionali. Attenzione però all'associazione di due inibitori del RAS: può essere pericoloso (III B).

Sindrome metabolica

Molte riserve vengono espresse sui betabloccanti (non quelli con proprietà vasodilatatrici di ultima generazione) e sui diuretici: sono considerati come farmaci addizionali, non di prima scelta. I diuretici tiazidici vanno usati in associazione con i risparmiatori di potassio (IIa C).

Nefropatia

- Abbassare la PA <140 mmHg (IIa B) o, in caso di proteinuria, <130 mmHg (IIb B). I farmaci di prima scelta rimangono quelli che agiscono sul RAS (I A), ma sono quasi sempre necessarie le associazioni (I A).
- Sostanzialmente sconsigliata l'associazione tra due inibitori del RAS, nonostante il potenziale buon effetto sulla proteinuria (III A). Per rischio di iperpotassiemia non associare gli inibitori del RAS con i risparmiatori di potassio.

Vasculopatia cerebrale

Si possono utilizzare tutti i farmaci, pur di abbassare la pressione (I A). Possibilmente scendere sotto i 140 mmHg di PAS (IIa B).

Cardiopatie

Recente infarto del miocardio: farmaci di prima scelta sono i betabloccanti e calcioantagonisti (I A).

Scompenso cardiaco: diuretici, betabloccanti, ACEI, ARBs, e/o antialdosteronici, in base al grado di scompenso e alla disfunzione sinistra.

Aterosclerosi, arteriolosclerosi, arteriopatie periferiche

Abbassare la PA <140/90 mmHg (I A).

Iperensione resistente: non ci sono raccomandazioni di grado I A. In linea di massima si cerca di abbassarla con le varie associazioni, purché siano razionali.

ASSOCIAZIONI

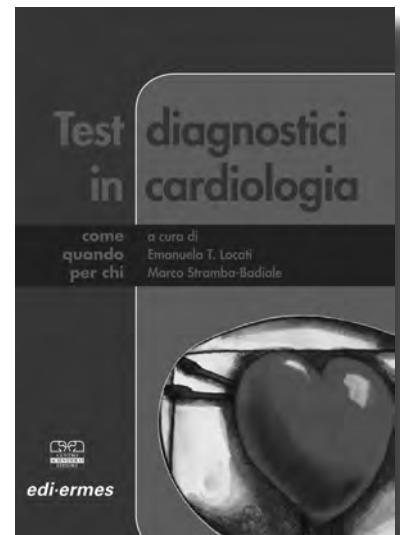
Non ci soffermiamo sulle associazioni, perché vengono riproposte quelle delle precedenti LG con il ben noto esagono, ma con la particolarità che l'associazione ACEI-ARBs ha una linea rossa: sconsigliata.

Molto interesse viene dedicato alle associazioni fisse (già prese in considerazione nelle precedenti LG per una maggiore *compliance*, soprattutto nella popolazione anziana), anche perché si stanno immettendo in commercio associazioni fisse a dosaggi diversi, che permettono una maggiore flessibilità.



Opera in due volumi
Formato 19 x 26 cm, cartonato olandese
Pagine totali 900, riccamente illustrato
 ISBN 978-88-7640-724-6
 € 148,00

Formato 17 x 24 cm,
cartonato olandese
Pagine totali 584,
riccamente illustrato
 ISBN 978-88-7640-854-0
 € 80,00



Spettabile Ufficio Abbonamenti **Edi.Ermes** Viale E. Forlanini 65 - 20134 Milano

 **Ordini telefonici al numero**
02.70.21.12.74
 (segreteria telefonica attiva durante la chiusura degli uffici)



per telefax 24 ore su 24
02.70.21.12.83



per posta c.c.p.
n. 51059202



E-mail
eeinfo@eenet.it



On line
www.ediermes.it

Abbonamento annuale

- ☐ **Cardiologia ambulatoriale - Persone fisiche € 50,00**
- ☐ **Cardiologia ambulatoriale - Enti e Società € 60,00**

DAL CATALOGO

- ☐ Cacciatore, Miceli - Infermiere e scompenso cardiaco - € 28,50
- ☐ Cirrincione - Appropriata in cardiologia: percorsi pratici - € 38,00
- ☐ D'Cruz - Atlante di anatomia ecocardiografica - € 123,95
- ☐ Gaita, Oreto - La sindrome di Wolff-Parkinson-White - € 23,24
- ☐ Galati, Vigorito - Riabilitazione cardiologica - € 40,00
- ☐ Garcia, Holtz - ECG. L'arte dell'interpretazione - € 24,00
- ☐ Giammaria - Dizionario degli algoritmi dei pacemaker
 Manuale per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00

- ☐ Lenzi et al. - Fibrillazione atriale - Scelte, strategie e trattamenti.
 Dalle domande più frequenti alle risposte più attuali - € 15,00
- ☐ Locati, Stramba-Badiale - Test diagnostici in cardiologia - Come, quando, per chi - € 80,00
- ☐ Oreto - I disturbi del ritmo cardiaco - € 145,00
- ☐ Oreto - L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere - € 148,00
- ☐ Santini, Ricci - Diagnosi e terapia elettrica delle aritmie cardiache - Manuale
 per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00
- ☐ Santini, Ricci - Manuale di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca -
 Per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00
- ☐ Stein - Le aritmie - Manuale di autoapprendimento - € 29,50
- ☐ Topol - Cardiologia interventistica - € 123,95
- ☐ Tozzi - Manuale di accreditamento professionale all'eccellenza delle strutture
 cardiologiche - € 22,72
- ☐ Vergara - Il seno coronarico ed i suoi rami tributari - Da collettori venosi
 a nuova frontiera in cardiologia - € 30,98

Spese di spedizione DA AGGIUNGERE A QUALSIASI ORDINE: € 7,00 (esclusi gli abbonamenti pagati anticipatamente)

- ☐ *Allego assegno n. _____
 - ☐ *Pago anticipatamente attraverso **c.c.p. n. 51059202** (Allego ricevuta)
 - ☐ *Bonifico bancario: Bancoposta IBAN IT40A076010160000051059202
 intestato a Edi.Ermes s.r.l.
 - ☐ *Bonifico bancario: Intesa San Paolo Spa, Rete San Paolo IMI, filiale 04,
 IBAN: IT10 Q0306901604100000012831 intestato a Edi.Ermes s.r.l.
 - ☐ *Addebitate l'importo sulla mia carta di credito:
☐ American Express ☐ Visa ☐ Carta Si ☐ Diners
 n. _____ data di scadenza _____
 autorizzando l'organizzazione emittente all'addebito sul mio conto
- Fattura ☐ SÌ ☐ NO ☐
 C.F. _____
 P. IVA _____
 (entrambi necessari se richiesta fattura)

☐ *Contrassegno

***Aggiungere al totale dell'acquisto € 7,00 per le spese di spedizione**
 (gli ordini senza il contributo delle spese non saranno evasi)

Nome o ragione sociale _____
 C/o (ragione sociale o persona interessata) _____
 Indirizzo (via e n.) _____
 Città + Provincia _____
 C.A.P. _____ Pref. + Telefono _____
 e-mail _____
 Data di nascita _____ gg _____ mm _____ aa _____ Firma _____
 QUALIFICA
☐ Medico, specialità _____
☐ Studente in _____
☐ Altro (specificare) _____

Consento che i miei dati siano utilizzati per l'invio di comunicazioni della Casa Editrice
 e di altre operazioni di marketing; i dati saranno trattati nel rispetto
 del DL n. 196/2003 - Codice della privacy.
 Barri questa casella solo se intende **rinunciare** a questa opportunità ☐

I prezzi indicati sono soggetti a variazioni: pertanto farà fede l'ultima proposta pubblicata

Diritto di recesso. L'acquirente ha la facoltà di revocare gli ordini di libri unicamente mediante l'invio di una lettera raccomandata, datata e firmata dall'acquirente,
 con ricevuta di ritorno o telefax o telegramma (confermato con raccomandata con ricevuta di ritorno entro le successive 48 ore) atti a consentire l'identificazione del cliente e dell'ordine
 (merce, data, luogo, ecc.) al seguente indirizzo: Edi.Ermes s.r.l. Viale E. Forlanini, 65 - 20134 Milano. La disdetta deve essere spedita entro e non oltre il settimo giorno
 successivo alla data di sottoscrizione dell'ordine del ricevimento dei volumi richiesti quando trattasi di prodotti editoriali.