

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 22 N. 1 MARZO 2014

ISSN 1971-6818

EDITORS

Ettore Antoncecchi
Enrico Orsini

PAST EDITORS

Vittorio Fabbrocini
Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Alfio Bianchi (Milano)
Tonino Bullitta (Sassari)
Vincenzo Carbone (Napoli)
Scipione Carerj (Messina)
Alberico Catapano (Milano)
Salvatore Cocuzza (Caltanissetta)
Franco Cosmi (Perugia)
Antonio Curnis (Brescia)
Achille Dato (Catania)
Matteo Di Biase (Foggia)
Angelo Gadducci (Pisa)
Giovanni Gazale (Sassari)
Annamaria Gori (Firenze)

Luigi Mansi (Napoli)
Mario Marzilli (Pisa)
Igor Monducci (Reggio Emilia)
Alessio Monterecci (Firenze)
Stefano Nistri (Venezia)
Ugo Oliviero (Napoli)
Ketty Savino (Perugia)
Bruno Trimarco (Napoli)
Michele Vacca (Bari)
Mario Verza (Napoli)
Massimo Volpe (Roma)
Alfonso Zito (Palermo)

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 Bellisari

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. 22 N. 1 MARZO 2014

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- I IL FUTURO DI CARDIOLOGIA AMBULATORIALE**
E. Antoncechi, E. Orsini

RICERCA CLINICA ARCA

- 4 PROFILO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E STILI DI VITA IN UNA COORTE DI CARDIOLOGI ITALIANI. RISULTATI DELLA SURVEY SOCRATES (SURVEY ON CARDIAC RISK PROFILE AND LIFESTYLE HABITS IN A COHORT OF ITALIAN CARDIOLOGISTS)**
G. B. Zito, P. L. Temporelli, P. Faggiano
- 13 LA RICERCA DEL DANNO D'ORGANO IN PAZIENTI AFFETTI DA IPERTENSIONE ARTERIOSA: UNA FOTOGRAFIA DELLA REALTÀ ITALIANA**
E. Antoncechi, A. Leone, V. Carbone, A. Dato, I. Monducci, A. Monterecci, S. Nistri, E. Orsini, G. B. Zito

RASSEGNE

- 21 STRATEGIE DI RIPERFUSIONE OTTIMALE NELL'INFARTO MIOCARDICO ACUTO**
D. Morrone
- 26 I SENSORI INTRACELLULARI DEI LIPIDI: PRESENTE E FUTURO DEL TRATTAMENTO NELLA SINDROME METABOLICA**
R. Salvia, M. Vacca, S. D'Amore, A. Moschetta

ARTICOLI ORIGINALI

- 40 TERAPIE NON CONVENZIONALI DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA: STILE DI VITA E VITAMINA D. DALLA LETTERATURA ALLA PRATICA CLINICA**
A. Leone, F. Monterecci, L. Bracci, A. Monterecci

- 47 TROPONINA AD ALTA SENSIBILITÀ. TROPPO SENSIBILE PER LA DIAGNOSI DI INFARTO?**
E. Orsini, V. Santonato, A. Leone, P. Caravelli, F. L. Dini, M. Marzilli

CASISTICA CLINICA

- 56 MIOTOSSICITÀ DA STATINA: UN CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA**
R. Rovetta, G. Levi, M. Magatelli, E. Pezzotti, F. Quinzani, G. Aloisi, R. Danesi, A. Madureri, M. Metra
- 62 MIOCARDITE ACUTA DA VIRUS DI EBSTEIN BARR IN UNA GIOVANE PAZIENTE IMMUNOCOMPETENTE**
A. Lillo, V. Antoncechi, F. Napoli

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 68 UN BLOCCO ATRIO-VENTRICOLARE: QUAL È LA DIAGNOSI CORRETTA?**
V. Carbone

ECOCARDIOGRAFIA

- 72 SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI ED EMBOLIA POLMONARE RECIDIVANTE: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO**
F. del Giudice, S. del Giudice

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: 745-51.

Friedberg DH, Schamroth L. Atrial Parasystole. *Br Heart J* 1970; 32: 172-80.

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: 530-7.

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 futuro di Cardiologia Ambulatoriale

Ettore Antoncetti, Enrico Orsini

Editors di Cardiologia ambulatoriale

Nell'editoriale che ha aperto il numero 4 del mese di dicembre 2013 di *Cardiologia Ambulatoriale*, Sandro Fontana ha preso commiato dai lettori, annunciando le sue dimissioni da *editor* della rivista. Sandro Fontana ha diretto ininterrottamente la rivista delle Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA) dal 2005 a oggi, raccogliendo l'eredità di Vittorio Fabbrocini e firmando trentasei numeri e diversi supplementi del Giornale. In questi nove anni, *Cardiologia Ambulatoriale* ha vissuto e testimoniato alla comunità scientifica la crescita e la definitiva maturazione di ARCA, che ha raggiunto una precisa collocazione, al fianco della cardiologia ospedaliera e universitaria, nel panorama cardiologico italiano.

L'*Editor* di questi nove anni consegna nelle nostre mani, e soprattutto nelle mani dei lettori, una rivista in buone condizioni di salute, con una fisionomia ben tracciata e con una serie di collaborazioni di egregio livello scientifico. Non possiamo che essergliene grati.

Come nuovi Direttori scientifici di *Cardiologia Ambulatoriale* intendiamo dunque ripartire da qui, utilizzando al meglio le risorse già acquisite, ma facendo contemporaneamente un'analisi tesa a individuare eventuali margini di miglioramento e a tracciare un percorso di crescita futura, per affrontare anche le criticità che affliggono l'intera editoria scientifica.

Si dice, infatti, che l'editoria medico-scientifica stia attraversando, ormai da anni, una crisi profonda di valori e di qualità, che si è tradotta in una progressiva involuzione degli investimenti finanziari e intellettuali. Tale affermazione rimarrebbe generica e sterile se non analizzata in dettaglio.

In realtà, la crisi dell'editoria medica non è globale, ma colpisce soprattutto le riviste che hanno un livello qualitativo, mediatico e di diffusione medio-basso e non interessa i pochi giornali (non più di tre-quattro testate per ogni area medica) che detengono la *leadership* nella formazione e nella circolazione delle conoscenze.

Uno dei motivi più frequentemente chiamati in causa per spiegare la crisi dell'editoria medica è la concorrenza spietata esercitata da Internet nella circolazione delle idee. Con la sua rapidità, capillarità e interattività, il Web è uno strumento formidabile di comunicazione e di diffusione dell'informazione, anche se la frenetica e incontrollata immissione di informazioni, la cui qualità non è sempre garantita, ne rappresenta un punto debole. Riteniamo che *Cardiologia Ambulatoriale* dovrà non soltanto potenziare la sua presenza e la sua accessibilità *on-line*, ma stimolare i propri lettori, abituali od occasionali, con ogni forma di iniziative (per esempio la formazione a distanza, già adottata da molte Società Scientifiche attraverso gli specifici strumenti mediatici). La presenza *on-line*, con tutti i vantaggi della rete, garantendo tuttavia la certezza dell'informazione attraverso lo stretto legame a una rivista e a un'associazione che rappresentano per il cardiologo ambulatoriale (e non solo) garanzia di qualità, è un'occasione che dovrà essere colta e perseguita con determinazione.

Requisito essenziale per potersi collocare tra le fonti bibliografiche consultabili in rete è essere inclusi in un elenco riconosciuto a livello internazionale: il cosiddetto *Citation Index*. Tale metodologia di indi-

cizzazione, proposta per la prima volta da Garfield nel 1955, ha portato negli anni alla creazione di una istituzione (ISI, *Institute for Scientific Information*) che, a livello internazionale, si occupa della gestione delle informazioni medico-scientifiche in Internet, attraverso PubMed.

PubMed è il sistema di recupero delle informazioni presenti in Medline (versione informatizzata) e nell'Index Medicus (versione cartacea) della più grande biblioteca medico-scientifica mondiale, la *National Library of Medicine*. Una rivista è "indicizzata" se è presente in PubMed, ma essere inseriti in questo elenco è tuttavia estremamente difficile a causa di criteri di accesso rigorosi ed estremamente selettivi. Fortunatamente esistono in rete, in particolare a livello europeo, altri "indici" più facilmente accessibili, meno prestigiosi ma ugualmente importanti. È nostra intenzione riprendere il percorso di indicizzazione di *Cardiologia Ambulatoriale*, già iniziato in passato e interrotto non per la mancanza dei requisiti, ma per la cessazione di attività del precedente editore della rivista.

Nonostante l'indubbia importanza della presenza in rete, riteniamo tuttavia che non sia ancora giunto il momento di rinunciare definitivamente alla vecchia carta stampata. Il fascino della rivista portata sotto il braccio, tenuta sulla scrivania dello studio o nella libreria, sfogliata, evidenziata, sottolineata e appuntata a margine con la penna, è ancora troppo importante per i cardiologi della nostra generazione.

Un altro motivo di crisi dell'editoria scientifica è senza dubbio quello economico, a cui spesso consegue anche una crisi di idee, che – per vari motivi – trovano nella disponibilità finanziaria la possibilità di espressione. L'industria privata ha fino a oggi sostenuto gran parte della ricerca biomedica, della formazione medica e dell'aggiornamento culturale, attraverso la promozione degli studi clinici, la produzione bibliografica e l'organizzazione congressuale. In questo momento di crisi economica e di cambiamento dell'informazione e non ultimo per un lieve calo di interesse del settore cardiologico a vantaggio di altri settori, l'industria ha progressivamente distolto la propria attenzione dall'editoria, continuando a sostenere soltanto riviste di particolare prestigio. Ma se è vero che riviste a basso

indice di diffusione non potranno mai ospitare i risultati dei grandi trial internazionali, la collaborazione tra industria e società scientifiche nazionali si potrebbe comunque realizzare nella pianificazione di progetti formativi e di ricerca clinica di comune interesse, a carattere nazionale o regionale. Da questo punto di vista ARCA, con la sua struttura regionale e la sua forte collocazione sul territorio, offre un'occasione irripetibile per rilanciare una tipologia e una metodologia di ricerca medica (osservazionale, prospettica, controllata eccetera) di ampie dimensioni e di lungo termine, spesso impossibile nei centri ospedalieri.

Se ARCA sarà in grado di cogliere questa formidabile opportunità, attraverso iniziative nazionali o locali, *Cardiologia Ambulatoriale* sarà sempre pronta a collaborare per la diffusione delle conoscenze prodotte. In questo modo la nostra rivista potrà occupare uno spazio unico e del tutto singolare nel panorama editoriale cardiologico italiano, quello della *practice cardiology*. Ovviamente è indispensabile che gli organi istituzionali dell'Associazione e ogni singolo socio si impegnino per la realizzazione di questo progetto.

Il nostro appello è rivolto in primo luogo ai giovani ricercatori, per cui *Cardiologia Ambulatoriale* può rappresentare una "palestra di esercizio" proiettato al futuro. Sfolgiando gli indici dei precedenti numeri della Rivista, chiunque potrebbe constatare che molti articoli originali, rassegne, editoriali, casi clinici e rubriche di indubbio spessore scientifico, sono stati firmati da giovani Autori.

Per quanto riguarda il *format* della rivista, riteniamo che *Cardiologia Ambulatoriale* debba mantenere la struttura attuale, frutto di un sapiente equilibrio maturato negli anni. Pertanto riteniamo che un numero "ideale" dovrebbe avere questa composizione: uno o due editoriali che interpretino le tendenze e le tematiche generali della cardiologia ambulatoriale o commentino lavori di particolare interesse; alcune rassegne tematiche su argomenti di particolare importanza; un buon numero di articoli originali, che testimonino l'attività scientifica originale di Autori che hanno ritenuto di trovare nella nostra rivista la giusta collocazione; pochi casi clinici di indubbio interesse, che stimolino il lettore a una riflessione sui percorsi diagnostici e

terapeutici: l'esperienza insegna che un eccesso di casistiche cliniche è spesso utilizzato per colmare altre lacune editoriali; rubriche di elettrocardiografia, ecocardiografia, ipertensione arteriosa e di cardiologia forense, che da anni forniscono ai lettori di *Cardiologia Ambulatoriale* spunti di riflessione particolarmente dotti e fra cui, in particolare, la rubrica di cardiologia forense è un contributo unico che ARCA fornisce con puntualità a tutta la comunità cardiologica italiana; a queste vorremmo aggiungere un'altra rubrica, "Dalle regioni", un contributo periodico tratto da Congressi o iniziative Regionali ARCA, proposto direttamente dai rispettivi Presidenti Regionali, che offra uno spaccato delle attività e delle organizzazioni locali, spesso estremamente originali e interessanti, che concorra a formare un puzzle della multiforme realtà cardiologica italiana.

Intendiamo a questo punto proporre una riflessione finale. La vera crisi dell'editoria medica è imputabile soltanto a Internet o alla mancanza di investimenti? Non potrebbe essere invece una crisi di contenuti e di idee su come diffonderli?

Il nostro sogno è invece quello di poter selezionare lavori con contenuti di buona qualità e con una precisa connotazione pratica e di saperli proporre in una rivista capace di rappresentare gli indirizzi, le tendenze scientifiche e la realtà clinica della cardiologia ambulatoriale italiana, al fine di destare l'interesse dei lettori e di fornire loro uno strumento realmente utile nella pratica professionale.

Per ora non possiamo che ringraziare il Presidente Nazionale, Giovanni Battista Zito, e il Consiglio Direttivo per la fiducia che hanno ritenuto di conferirci nell'interesse di ARCA.

Profilo di rischio cardiovascolare e stili di vita in una coorte di cardiologi italiani Risultati della survey SOCRATES (Survey on Cardiac Risk Profile and Lifestyle Habits in a Cohort of Italian Cardiologists)

*Cardiovascular risk profile and lifestyle habits
in a cohort of Italian cardiologists*

*The SOCRATES (Survey on Cardiac Risk Profile and Lifestyle Habits
in a Cohort of Italian Cardiologists) survey*

Giovanni B. Zito¹, Pier Luigi Temporelli², Pompilio Faggiano³

¹Ambulatorio di Cardiologia, Distretto 58 Pompei, ASL Napoli 3 Sud

²Divisione di Cardiologia, Fondazione "Salvatore Maugeri", IRCCS, Veruno

³Divisione di Cardiologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Abstract

Introduzione - I cardiologi hanno un ruolo fondamentale nella prevenzione cardiovascolare, sia per le indicazioni sui corretti stili di vita, sia come modello comportamentale verso i propri pazienti. Il profilo di rischio cardiovascolare e gli stili di vita dei cardiologi non sono tuttavia noti.

Scopo dello studio - Lo studio SOCRATES (Survey on Cardiac Risk Profile and Lifestyle Habits in a Cohort of Italian Cardiologists) è stato progettato per valutare gli stili di vita e il rischio cardiovascolare dei cardiologi italiani.

Metodi - È stato chiesto ai cardiologi iscritti a tre Società scientifiche (ANMCO, ARCA e GICR-IACPR) di compilare, in forma anonima, un questionario elettronico, accessibile attraverso un sito Web dedicato. Il questionario era suddiviso in quattro sezioni: caratteristiche generali dei soggetti, anamnesi patologica e fattori di rischio cardiovascolare, stili di vita, terapia farmacologica.

Risultati - Nei tre mesi di durata dell'indagine, 1770 dei 5240 cardiologi contattati (33,7%; età media 52,7±8,9 anni) hanno partecipato allo studio. L'ipercolesterolemia (35%) e l'ipertensione arteriosa (23%) sono risultati i fattori di rischio prevalenti. Il 40% dei cardiologi si è dichiarato fumatore attivo o pregresso e il 39% praticante minima o nessuna attività fisica. Oltre il 49% dei soggetti presentava almeno uno dei cinque fattori di rischio maggiori e più del 28% due o più fattori di rischio. Il 5,2% dei partecipanti ha inoltre riferito un pregresso evento cardiocerebrovascolare. Solo il 22% dei cardiologi non presentava alcun fattore di rischio cardiovascolare e poteva essere quindi considerato, sulla base delle attuali evidenze, a rischio intermedio-basso. Nonostante il profilo complessivo emergente dai dati, più del 90% dei cardiologi si classificava invece a rischio intermedio-basso.

Conclusioni - Il rischio cardiovascolare globale dei cardiologi italiani è tutt'altro che ottimale ed è oltretutto associato a un basso livello di consapevolezza, non sostenuta dalle evidenze oggettive.

Parole chiave: prevenzione cardiovascolare, fattori di rischio, rischio cardiovascolare globale

Background - The role of cardiologists in cardiovascular risk prevention and management is well established. However, no information on cardiologists' risk profile and lifestyle habits is available worldwide.

Aim of the study - The SOCRATES (Survey on Cardiac Risk Profile and Lifestyle Habits in a Cohort of Italian Cardiologists) survey was undertaken to investigate the risk profile and personal health habits of Italian cardiologists.

Methods - Cardiologists from three Italian Scientific Societies (ANMCO, ARCA, GICR-IACPR) were asked to complete a Web-based electronic self-reported survey, organized into 4 sections: baseline characteristics, cardiovascular risk factors and internal diseases, lifestyle habits, medication use.

Results - During the 3-month period of the survey, 1,770 out of 5,240 cardiologists contacted (33.7%; mean age 52.7±8.9 yrs), participated in the study. Hypercholesterolemia (35%) and hypertension (23%) resulted by far the most frequent risk factors. Forty percent of cardiologists declared himself active or previous smokers and 39% practiced minimal or no physical activity. More than 49% of the participants had 1 of the 5 major risk factors and more than 28% had ≥2 risk factors. Moreover, 5.2% of subjects had a previous cardiovascular or cerebrovascular event. Only 22% of cardiologists had no risk factors. Despite these findings, over 90% of cardiologists considered himself at low-intermediate cardiovascular risk.

Conclusions - Global cardiovascular profile of Italian cardiologists is unlikely to be considered ideal or even favorable, despite a different, non-evidence based auto perception.

Key words: cardiovascular prevention, risk factors, global cardiovascular risk

SOCRATES Investigators

Giovanni B. Zito (Pompei), Pier Luigi Temporelli (Veruno), Pompilio Faggiano (Brescia),
Francesco Bovenzi (Lucca), Furio Colivicchi (Roma), Francesco Fattirolli (Firenze),
Cesare Greco (Roma), Gianfrancesco Mureddu (Roma), Carmine Riccio (Caserta),
Marino Scherillo (Benevento), Massimo Uguccioni (Roma)

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari (MCV) sono la principale causa di morte nei Paesi sviluppati¹. L'elemento fondamentale nella prevenzione delle MCV è la promozione e diffusione di un corretto stile di vita insieme all'identificazione e al trattamento dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (FRC). Di fatto, sempre più numerose sono le evidenze in letteratura sull'impatto a lungo termine di semplici modifiche dello stile di vita nell'ambito della prevenzione primaria e secondaria². I medici, e in particolare i cardiologi, giocano un ruolo chiave nella prevenzione cardiovascolare, sia come modello comportamentale sia attraverso indicazioni ai loro pazienti su un corretto stile di vita (abolizione del fumo, dieta ipolipidica e iposodica, regolare attività fisica)³⁻⁴. È pertanto ipotizzabile che i cardiologi che conoscono il proprio profilo di rischio cardiovascolare (RCV) siano più attenti e aderenti alle linee guida nella gestione dei loro pazienti. Tuttavia, a livello internazionale i dati in letteratura sul profilo di rischio cardiovascolare (CV) e sullo stile di vita dei cardiologi sono scarsi. Uno studio americano ha mostrato che i cardiologi sembrano avere un minor numero di FRC e sembrano seguire uno stile di vita più salutare rispetto alla popolazione generale⁵. Attualmente non sono disponibili dati analoghi riguardanti i cardiologi dell'Europa mediterranea. Per cercare di colmare

questa lacuna è stato ideato il progetto SOCRATES (*Survey on Cardiac Risk Profile and Lifestyle Habits in a Cohort of Italian Cardiologists*).

MATERIALI E METODI

Popolazione dello studio e raccolta dati

Gli iscritti a tre Società scientifiche nazionali, ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri), ARCA (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali) e GICR-IACPR (*Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation and Epidemiology*), sono stati individuati come campione rappresentativo dei cardiologi italiani in attività.

Ai partecipanti è stato chiesto di compilare, in forma anonima, un questionario elettronico accessibile attraverso un sito dedicato, i cui dati venivano elettronicamente trasferiti in un *database* centrale. Il questionario era suddiviso in quattro sezioni: caratteristiche generali, anamnesi patologica con particolare attenzione ai FRC (risposta sì/no), stile di vita (risposta multipla) e anamnesi farmacologica (figura 1). Le caratteristiche demografiche di base includevano età, sesso, altezza, peso, indice di massa corporea (BMI) e circonferenza vita (*waist circumference*, WC). Oltre alle informazioni sulla presenza di MCV, pregresse o

I riquadro: dati antropometrici e clinici e stili di vita					
Iniziali:					
Cardiologo clinico	Sì	No			
Emodinamista/elettrofisiologo	Sì	No			
Riabilitatore	Sì	No			
Altro (specificare)					
In che regione lavori:					
Età					
Sesso	M	F			
Peso (Kg)					
Altezza (cm)					
Circonferenza vita (cm)					
Frequenza cardiaca a riposo					
Hai storia di: infarto/angina/TIA/stroke/clausicatio/angioplastica/Bypass aorto-coronarico	Sì	No			
Fumo	Mai	Ex	Anni dalla sospensione	Sì	Numero/die
Hai storia di:					
ipertensione arteriosa	Sì	No			
ipercolesterolemia	Sì	No			
diabete mellito	Sì	No			
Hai familiarità per aterosclerosi precoce (parenti di I grado uomini <55 anni/donne <65 anni)					
Attività fisica: (rispondi solo a una domanda)					
Fai attività fisica molto di rado o addirittura mai			Sì	No	
Fai attività fisica leggera ma non tutte le settimane			Sì	No	
Fai attività fisica leggera ogni settimana			Sì	No	
Fai attività fisica moderata, ma meno di 30 minuti al giorno o meno di 5 giorni alla settimana			Sì	No	
Fai attività fisica intensa, ma meno di 20 minuti al giorno o meno di 3 giorni alla settimana			Sì	No	
Fai 30 minuti di attività fisica moderata, 5 giorni alla settimana o più			Sì	No	
Faccio 20 minuti di attività fisica intensa, 3 giorni alla settimana o più			Sì	No	
NOTA: Attività leggera: il cuore batte appena più velocemente del normale, mentre si svolge l'attività si riesce a parlare senza particolari problemi. Attività moderata: il cuore batte più velocemente del normale, mentre si svolge l'attività, si può ancora parlare ma con un po' di affanno. Attività intensa: il cuore batte molto più velocemente del normale, mentre si svolge l'attività è difficile parlare.					
Dieta:					
Consumo di:	mai/saltuariamente	2/3 volte alla settimana	una volta al giorno	più di una volta al giorno	
Frutta e verdura					
Pesce					
Olio d'oliva					
Formaggio					
Consideri la tua una dieta mediterranea?	Sì		No		
<u>Stress</u>	mai	raramente	spesso	quasi sempre	
Sono irritabile, ansioso, ho difficoltà a dormire, per problemi del lavoro					
Sono irritabile, ansioso, ho difficoltà a dormire, per problemi a casa					

Figura 1 - La survey SOCRATES : il questionario inviato ai cardiologi italiani.

(segue)

Il riquadro: anamnesi personale e parametri strumentali

Pressione arteriosa

abitualmente la tua pressione arteriosa è:	≤140/90	≤ 130/80	>160/90
quando hai misurato la PA l'ultima volta?	<12 mesi	>12 mesi	
<i>Ultimo valore di PA misurato (mmHg)</i>			

Profilo lipidico

quando hai misurato il profilo lipidico l'ultima volta?	<12 mesi	>12 mesi
Ultimo valore di Col. T disponibile (mg/dl)		
<i>Ultimo valore di Col. HDL disponibile (mg/dl)</i>		
<i>Ultimo valore di trigliceridi disponibile (mg/dl)</i>		

Profilo metabolico

hai mai eseguito l'emoglobina glicata?	Sì	No
quando hai misurato la glicemia l'ultima volta?	<12 mesi	>12 mesi
<i>Ultimo valore di glicemia disponibile (mg/dl)</i>		
<i>Ultimo valore di creatininemia disponibile (mg/dl)</i>		

III riquadro: assunti farmaci cardioprotettivi?

ACE-inibitori	Sì	No
Sartani	Sì	No
Calcio-antagonisti	Sì	No
Beta-bloccanti	Sì	No
Anti-aldosteronici	Sì	No
Statine	Sì	No
Fibrati/Acido Nicotinico/PUFA	Sì	No
Nitrati	Sì	No
Aspirina	Sì	No
Altro antiaggregante piastrinico	Sì	No
Ipoglicemizzanti/insulina	Sì	No

IV riquadro: esami strumentali e di laboratorio

Hai mai riscontrato ?	Sì	No	Non so
Ipertrofia ventricolare sinistra			
Microalbuminuria			
Riduzione della <i>clearance</i> creatinina			
Placche ateromasiche carotidee			
Arteriopatia periferica			

V riquadro: rischio cardiovascolare globale

Se dovessi autostimare il RCT, come lo definiresti:	alto	intermedio	basso
---	------	------------	-------

Figura 1 - (seguito)

in atto, su ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e diabete mellito, sono stati acquisiti dati su parametri fisici, quali pressione arteriosa e frequenza cardiaca, e biochimici, quali colesterolo totale e frazionato (LDL e HDL), trigliceridi, creatinina e glicemia. Veniva inoltre

richiesto di specificare quando erano stati eseguiti tali esami ematochimici (entro 12 mesi o oltre). Sono stati inoltre valutati l'abitudine tabagica, la sedentarietà e/o la regolare esecuzione di attività fisica e il consumo di frutta, verdura e grassi. In aggiunta erano presenti

domande per verificare il grado di stress quotidiano, sul lavoro e nella vita privata, a cui era sottoposta la popolazione in esame. Infine, veniva chiesta un'autovalutazione del proprio profilo di RCV (basso, intermedio, alto). I questionari sono stati strutturati con sezioni a risposta multipla e dei parametri obbligatori per ridurre al minimo eventuali *bias* di compilazione.

La *survey* è stata condotta attraverso il sito internet dedicato www.socrates.qbggroup.it. Nel mese di gennaio 2012, utilizzando i dati presenti nei *database* elettronici, sono stati contattati tramite e-mail 5240 cardiologi (età media 53 anni, *range* 28-89 anni, 26% donne) iscritti ad ANMCO, ARCA e GICR-IACPR. In questa e-mail era descritto lo scopo della ricerca ed era presente un link al sito Internet dedicato per la compilazione dei questionari. Nella lettera veniva inoltre spiegato che la compilazione dei questionari implicava il consenso all'utilizzo dei dati ottenuti, sotto la garanzia del più completo anonimato. Il tempo richiesto per la compilazione del questionario era di 8-10 minuti. Ai cardiologi contattati veniva chiesto di compilare il questionario entro tre mesi dal ricevimento della prima lettera. Per massimizzare l'adesione, ogni 10-14 giorni veniva spedita un'e-mail per ricordare, a coloro che non lo avevano ancora fatto, di compilare il questionario.

Analisi statistica

Per le caratteristiche demografiche dei singoli soggetti sono state utilizzate alcune statistiche descrittive. Valori assoluti e percentuali sono stati utilizzati per le variabili qualitative; media, deviazione standard, intervallo, mediana e quartili sono stati utilizzati per rappresentare le variabili quantitative.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SAS® software (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Risultati

Dei 5240 cardiologi contattati, 1770 (33,7%) hanno partecipato e compilato una o più parti del questionario nei tre mesi di durata dell'indagine. La maggior parte dei medici che ha partecipato ha risposto entro 24 ore dalla ricezione della prima mail o di uno dei successivi inviti di sollecito; la risposta dopo 24 ore a ciascun sollecito è stata piuttosto scarsa. Non sono state documentate differenze tra le diverse regioni italiane nel tasso di risposta e pertanto questi dati possono essere considerati rappresentativi della situazione dei cardiologi italiani.

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche professionali dei cardiologi (n = 1763)

	Media ± DS o n (%)
Femmine/Maschi	465 (26,5%)/1288 (73,5%)
Età (anni)	52,7 ± 8,9
Distribuzione in base all'età	
<40 anni	181 (10,3%)
40-65 anni	1490 (85 %)
>65 anni	83 (4,7%)
Distribuzione di maschi e femmine in base all'età	
– femmine/maschi <40 anni	95/83
– femmine/maschi 40-65 anni	365/1119
– femmine/maschi >65 anni	1/82
Attività	1316 (74,7)
Cardiologia clinica	232 (13,2)
Emodinamica	114 (6,4)
Prevenzione/Riabilitazione	100 (5,7)
Altro	

Le percentuali sono calcolate in base al numero totale di risposta per ogni parametro (i dati mancanti sono stati esclusi)

Le caratteristiche demografiche sono riportate nella tabella 1. La maggior parte dei cardiologi che hanno risposto ha un'età compresa fra 40 e 65 anni, con un decimo della popolazione di età <40 anni e il 4,7% con età >65 anni. Le donne costituiscono circa un quarto della popolazione e sono particolarmente numerose (> 50%) quelle con <40 anni di età.

La tabella 2 mostra la prevalenza dei FRC e dei differenti stili di vita. Almeno un quinto dei partecipanti è risultato affetto da ipertensione arteriosa e oltre un terzo ha riferito storia di ipercolesterolemia. La presenza di diabete mellito è scarsa, mentre più frequente il fumo di sigaretta, la presenza di stress sul lavoro e uno stile di vita sedentario (definito sul questionario come attività fisica "leggera" o assente, figura 1). Inoltre, la maggior parte dei cardiologi ha riferito di seguire una dieta mediterranea. Infine, il 5,2% ha riportato un pregresso evento cardiocerebrovascolare.

Nella tabella 3 sono mostrati i dati sulle caratteristiche fisiche e sugli esami ematochimici. Indipendentemente dall'anamnesi positiva per ipertensione arteriosa e/o dall'utilizzo di farmaci antipertensivi, circa un decimo dei partecipanti ha riportato valori di pressione arteriosa superiori al normale; inoltre, più del 45% dei cardiologi è risultato essere in sovrappeso o obeso, e quasi il 20% ha mostrato valori patologici di circonferenza vita, indipendentemente dal sesso. Il 76% dei partecipanti aveva eseguito esami ematochimici negli ultimi 12 mesi: più della metà dei cardiologi è risultato avere un livello di colesterolo maggiore di 190 mg/dl, nonostante il 27% di loro non riferisse storia di ipercolesterolemia; inoltre, tra coloro che non risultavano affetti da diabete mellito, l'1,6% presentava una glicemia a digiuno superiore a 126 mg/dl. Il 9,3% dei soggetti era affetto da sindrome metabolica secondo i criteri ATP III, anche se la reale prevalenza potrebbe essere sottostimata per il concomitante utilizzo di farmaci antipertensivi e di statine. Infine, una lieve riduzione della funzione renale, espressa come velocità di filtrazione glomerulare stimata <60 ml/min/1.73 m², era presente nel 4% dei cardiologi intervistati.

Un danno d'organo, definito come ipertrofia ven-

Tabella 2 - Prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari e caratteristiche dello stile di vita (n = 1754)

Fattori di rischio cardiovascolari	%
Iperensione arteriosa	23,3
Diabete mellito	3,2
Ipercolesterolemia	35,0
Fumo di sigaretta: - attivo - pregresso	12,4 27,5
Familiarità per coronaropatia	13,4
Pregressi eventi cardiovascolari	5,2
Attività fisica: - minima o nessuna attività - lieve-moderata - intensa	39,4 45,5 15,1
Dieta mediterranea	83,5
Stress sul lavoro/in casa	27,3/14,3

Le percentuali sono calcolate in base al numero totale di risposta per ogni parametro (i dati mancanti sono stati esclusi)

tricolare sinistra o microalbuminuria, era presente rispettivamente nel 3 e 1,4% degli intervistati, mentre aterosclerosi subclinica, quale presenza di placche carotidee asintomatiche o di arteriopatia periferica, era riportata rispettivamente dal 4,4% e dallo 0,3% dei cardiologi. Una percentuale compresa tra il 5,6 e il 27,1% dei soggetti che hanno risposto non era a conoscenza di queste informazioni, o non le ha riportate.

Infine, nella tabella 4 è riportata la prevalenza di uso di farmaci per modificare i FRC.

Per poter meglio valutare lo stato di salute dei cardiologi italiani tra i 40 e i 65 anni rispetto alla popolazione generale, i dati riguardanti diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, fumo di sigaretta, BMI sono stati confrontati con quelli di 1011 soggetti di età e livello socioculturale analoghi valutati nei quattro anni precedenti nell'ambito del Progetto Cuore dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC)⁶. I risultati sono mostrati nella figura 2: indicano una più bassa prevalenza dei tradizionali FRC nei cardiologi italiani rispetto alla popolazione generale.

Tabella 3 - Informazioni di base e parametri biochimici (rilevati negli ultimi 12 mesi) (n = 1619)

	Media $\pm$ DS o n (%)
Pressione arteriosa (mmHg)	122 $\pm$ 11/77 $\pm$ 7,5
Soggetti con pressione sistolica $\geq$ 140 mmHg e/o pressione diastolica $\geq$ 90 mmHg	9,7%
Body mass index (kg/m ²)	24,9 $\pm$ 3,3
Prevalenza di sovrappeso (BMI 25 – 29,9)	38,4%
Prevalenza di obesità (BMI $\geq$ 30)	7,2%
Circonferenza vita (cm) >102 cm (maschi) >88 cm (femmine)	90,8 $\pm$ 12,8 19,9% 20%
Colesterolo totale (mg/dl)	197,6 $\pm$ 34,8
Prevalenza di colesterolo totale >190 mg/dl	54,5%
Prevalenza di livelli di colesterolo totale >190 in soggetti senza ipercolesterolemia anamnestic	27%
Colesterolo LDL (mg/dl)	115 $\pm$ 31
Colesterolo HDL (mg/dl)	53,6 $\pm$ 11,5
Soggetti con colesterolo HDL <40 mg/dl (maschi) <45 mg/dl (femmine)	9,9% 10,3%
Trigliceridi (mg/dl)	122 $\pm$ 47
Glicemia (mg/dl)	92 $\pm$ 13
Prevalenza di glicemia >126 mg/dl in soggetti senza diabete mellito anamnestic	1,6%
Prevalenza di sindrome metabolica (secondo ATP III)*	9,3%
Creatininemia (mg/dl)	0,9 $\pm$ 0,3
Velocità di filtrazione glomerulare (metodo CKD-EPI) (ml/min)	88,5 $\pm$ 17
Prevalenza di velocità di filtrazione glomerulare <60 ml/min/1.73m ²	4%

BMI, *body mass index*; HDL, lipoproteina ad alta densità; LDL, lipoproteina a bassa densità. *La prevalenza di sindrome metabolica può essere sottostimata dalla concomitante assunzione di farmaci ipotensivanti e ipolipidemizzanti. Le percentuali sono calcolate in base al numero totale di risposta per ogni parametro (i dati mancanti sono stati esclusi)

Aspetto interessante, più del 95% dei cardiologi intervistati si è posizionato fra i soggetti a rischio basso o intermedio. Tuttavia dall'analisi della distribuzione dei FRC maggiori (cioè ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo di sigaretta, pregressi eventi cardiovascolari) solo il 12% dei cardiologi con due o più FRC si considerava ad alto rischio.

DISCUSSIONE

I risultati di quest'indagine su un ampio campione di cardiologi residenti nell'area mediterranea mostrano una rilevante prevalenza dei tradizionali FRC, seppur leggermente inferiore a quella della popolazione adulta italiana di pari età e livello socioculturale.

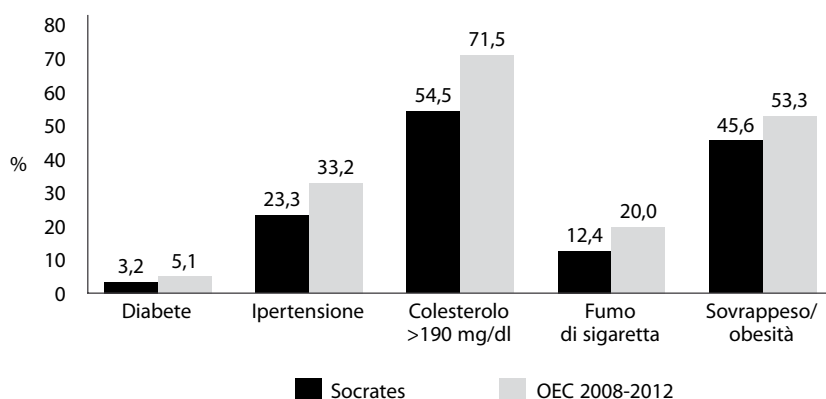


Figura 2 - Confronto tra i tassi dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare tra SOCRATES e l'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) – Progetto Cuore. Vedi il testo per i dettagli.

Sorprendentemente, nonostante la conoscenza del ruolo dei FRC nella patogenesi dell'aterosclerosi e nella mortalità e morbidità CV, più del 49% dei cardiologi partecipanti presentava almeno uno dei cinque classici FRC (per esempio, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo di sigaretta, pregressi eventi cardiovascolari) e più del 28% aveva due o più FRC. Soltanto il 22,1% dei partecipanti non presentava FRC e in base all'età e al sesso poteva essere considerato a rischio intermedio-basso; ciononostante, più del 90% dei cardiologi che hanno risposto si classificava come a rischio basso o intermedio (figura 2). Inoltre il sovrappeso, l'obesità, la sedentarietà e la presenza di stress lavorativo o domestico erano frequentemente riportati, così come risultavano relativamente sottoutilizzati farmaci quali l'aspirina e le statine (tabella 4). Pertanto il profilo di RCV dei cardiologi italiani non può essere considerato ottimale, in accordo a quanto stabilito dalle principali società scientifiche internazionali⁷⁻⁸ e vi è spazio per un ampio miglioramento.

Pochi sono i dati attualmente disponibili in letteratura riguardo al profilo di RCV di altre comunità cardiologiche⁴⁻⁵. Abuissa et al.⁵ hanno valutato 800 cardiologi americani mediante un questionario cartaceo: il tasso di partecipazione è stato del 59%, maggiore rispetto al nostro, ma il periodo di raccolta dati era di cinque mesi, mentre nell'indagine italiana era di soli tre mesi. Anche in quello studio la prevalenza di FRC è importante, seppur inferiore a quella della popolazione generale, con valori simili a quelli del nostro studio. Di particolare interesse è la differenza tra il fumo di sigaretta nei cardiologi americani e quelli

italiani (1,7 vs 12,4%). I cardiologi americani risultano "più sportivi" rispetto ai colleghi italiani, praticando attività fisica più volte alla settimana (89 vs 60,6%). Infine i cardiologi americani sono più propensi all'assunzione di aspirina e statina in prevenzione (37 vs 7,1% e 30 vs 16,3%, rispettivamente).

Limitazioni

Soltanto il 33,7% dei cardiologi contattati ha completato e rispedito il questionario e il loro comportamento potrebbe differire da quello di chi non ha risposto. È ipotizzabile, sebbene non provato, che i cardiologi con uno stile di vita meno "sano" fossero meno inclini a partecipare all'indagine. Tuttavia, poiché i dati erano

Tabella 4 - Prevalenza dell'uso di farmaci (n = 1564)

Farmaco	%
Aspirina	7,1
Altri antiaggreganti	1,7
ACE-I/ARB	14,2/7
Beta-bloccanti	11,2
Calcio-antagonisti	4,5
Statine	16,3
Fibrati	2,8
Ipoglicemizzanti orali/insulina	2,5

ACE-I, Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina II; ARB, antagonisti del recettore dell'angiotensina II. I dati sono espressi come valore percentuale rispetto al numero totale di risposte.

anonimi, non è possibile confrontare le caratteristiche generali di chi ha partecipato e chi non ha partecipato alla *survey*.

CONCLUSIONI

In quest'indagine su base nazionale sono stati evidenziati le abitudini personali e lo stile di vita di un ampio gruppo di cardiologi. Come gruppo, i cardiologi italiani sembrano aver una minor prevalenza dei tradizionali FRC rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, il profilo di RCV della popolazione esaminata è ben lungi dal potersi considerare ideale, specialmente pensando al ruolo di modello comportamentale che i medici dovrebbero avere per i loro pazienti. È pertanto auspicabile che le campagne di educazione, prevenzione e promozione della salute mirino non solo a sensibilizzare i pazienti, ma anche a una maggior presa di coscienza dei cardiologi in prima persona.

RINGRAZIAMENTI

SOCRATES è stato supportato da A. Menarini con un grant di ricerca senza restrizioni. La fonte del finanziamento non ha avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella conduzione, nella raccolta, analisi, e/o interpretazione dei dati, né nella stesura, revisione e approvazione del manoscritto. Un ringraziamento sentito va fatto ai cardiologi italiani che hanno accettato di aderire alla *survey*. Gli Autori ringraziano la Dr.ssa Giovanna Magni per il contributo determinante all'analisi statistica dei dati ottenuti, e la Dr.ssa Simona

Giampaoli dell'Istituto Superiore di Sanità per aver fornito i dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare – Progetto Cuore.

Bibliografia

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 188-97.
2. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292: 1433-9.
3. O'Kelly S, Andersen K, Capewell S, Rydén L. Bringing prevention to the population: an important role for cardiologists in policy-making. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1964-7.
4. Aboyans V, Pinet P, Lacroix P, Laskar M. Knowledge and management of smoking-cessation strategies among cardiologists in France: a nationwide survey. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102: 193-9.
5. Abuissa H, Lavie C, Spertus J, O'Keefe J Jr. Personal health habits of American cardiologists. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1093-6.
6. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. www.cuore.iss.it
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
8. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 Update: A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458-73.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giovanni. B. Zito
Ambulatorio di Cardiologia
Distretto 58 Pompei
ASL Napoli 3 Sud
E-mail: giovannizito@alice.it

La ricerca del danno d'organo in pazienti affetti da ipertensione arteriosa: una fotografia della realtà italiana

*Research of hypertension organ damage:
focus on the Italian reality*

Ettore Antoncetti¹, Alessandra Leone², Vincenzo Carbone³,
Achille Dato⁴, Igor Monducci⁵, Alessio Monterecci²,
Stefano Nistri⁶, Enrico Orsini⁷, Giovanni Battista Zito³

¹ASL 9 BA Modugno, Bari

²Cardiologia S. Luca, Dipartimento del Cuore e dei Vasi, AOU Careggi, Firenze

³Cardiologia Ambulatoriale, ASL Napoli 3 Sud, Napoli

⁴Centro di Diagnostica Cardiovascolare, Paternò (CT)

⁵Cardiologia, Centro Medico Privato Lazzaro Spallanzani, Reggio Emilia

⁶Cardiologia Ambulatoriale, CMSR-Veneto Medica, Altavilla Vicentina (VI)

⁷Dipartimento Cardioracico e Vascolare, AOU Pisana, Pisa

Abstract

Introduzione - Una corretta gestione terapeutica dell'ipertensione arteriosa prevede una valutazione del rischio cardiovascolare globale del paziente e un'accurata ricerca del danno d'organo. In molti casi però la ricerca del danno d'organo risulta essere ancora inadeguata, sia in ambiente specialistico sia nell'ambito della medicina generale.

Materiali e metodi - Sono stati valutati 2008 pazienti provenienti da 110 strutture ambulatoriali specialistiche del territorio nazionale, valutando la ricerca del danno d'organo eseguita in previsione della visita specialistica o successivamente alla visita stessa. Inoltre, la ricerca del danno d'organo è stata stratificata secondo la presenza e il tipo di fattori di rischio cardiovascolari aggiunti.

Risultati - Sono stati valutati 1192 pazienti affetti da ipertensione. La ricerca del danno d'organo si è dimostrata più frequente in ambito specialistico che non in medicina generale. In entrambi gli ambiti risulta avere un ruolo predominante la ricerca del danno d'organo cardiaco, mentre il danno d'organo vascolare e soprattutto renale risultano avere un ruolo marginale. Tale distribuzione è stata confermata stratificando i dati per i fattori di rischio analizzati, evidenziando valori molto bassi per la microalbuminuria (14-41%) a valori molto più elevati per l'ecocardiogramma (72-91%). Tale comportamento risulta essere più evidente nelle regioni del Nord-Italia.

Conclusioni - La ricerca del danno d'organo in pazienti affetti da ipertensione arteriosa risulta spesso ancora inadeguata, soprattutto in ambito non specialistico. La valutazione del danno d'organo vascolare e soprattutto renale risulta essere poco diffusa sia tra i medici di medicina generale sia tra gli specialisti cardiologi.

Parole chiave: ipertensione arteriosa, danno d'organo, microalbuminuria

Introduction - An appropriate therapeutic management of arterial hypertension expects a comprehensive evaluation of the cardiovascular risk of the patient and an accurate research of the organ damage. In many cases the search for the organ damage is inadequate both in the specialist and in the general medicine fields.

Methods - We evaluated 2008 patients from 110 specialist outpatient facilities over the national territory, in order to evaluate the search of the organ damage before or right after the specialist examination. In addition we stratified the search of the organ damage in accordance with the presence and type of cardiovascular additional risks.

Results - We evaluated 1192 hypertensive patients. The research of the organ damage was more frequent in the specialist field than in the general medicine one. In both cases the research of the cardiac organ damage has a predominant role, whereas the vascular and renal organ damages have a minor role. This distribution has been confirmed through the stratification of the data for the analyzed risk factors, showing lower levels for the microalbuminuria (14-41%) and higher levels for the eco-Doppler evaluation (72-91%). This trend is more evident in the northern part of Italy.

Conclusion - The research of the organ damage in hypertensive patients is still inadequate, especially in the general medicine field. The evaluation of the vascular and renal organ damage is not spread yet among both general medical practitioners and cardiologist.

Key words: arterial hypertension, organ damage, microalbuminuria

INTRODUZIONE

Come è noto la gestione terapeutica di pazienti affetti da ipertensione arteriosa (IA) prevede un'accurata valutazione del profilo di rischio individuale complessivo¹⁻². Più recentemente, le Linee Guida hanno sottolineato l'importanza dei fattori coinvolti nella stratificazione prognostica del paziente iperteso, focalizzando l'attenzione sulla presenza di danno d'organo clinicamente manifesto o ancora a uno stadio subclinico.

Nella pratica clinica quotidiana tuttavia l'importanza della presenza di danno d'organo viene spesso sottovalutata, e la scarsa aderenza alle Linee Guida si evidenzia sia negli ambienti specialistici cardiologici sia nell'ambito della medicina generale.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è stato quello di verificare l'aderenza alle Linee Guida da parte degli specialisti cardiologi e da parte dei medici di medicina generale (MMG) valutando l'effettiva ricerca di danno d'organo in pazienti affetti da IA e la conseguente stratificazione del rischio cardiovascolare.

MATERIALI E METODI

Tra i mesi di gennaio e marzo 2009, il Centro Studi di Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA) ha avviato un'indagine di ricerca a livello nazionale con l'obiettivo di costituire una sorta di *database* dei pazienti trattati negli ambulatori aderenti all'Associazione. Su segnalazione dei Presidenti regionali ARCA sono stati arruolati un numero limitato di ricercatori volontari provenienti da ambulatori

cardiologici distribuiti sul territorio nazionale. Il numero totale di ricercatori arruolati è stato di 110 e la distribuzione su territorio nazionale è stata di 34 ricercatori nel Nord-Italia, 29 nel Centro-Italia e 47 nel Sud-Italia e isole, per un totale di 15 regioni coinvolte (nello specifico, Piemonte, Liguria, Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Marche, Umbria, Lazio, Abruzzo, Campania, Puglia, Calabria, Sicilia e Sardegna). Ciascun ricercatore ha contribuito alla creazione del *database* arruolando i primi 20 pazienti consecutivamente afferenti al proprio ambulatorio.

Per ciascun paziente arruolato, il medico specialista ha compilato un questionario a risposta multipla, specificando la tipologia della visita (prima visita o visita di controllo), la motivazione della richiesta da parte del MMG, la presenza di eventuali sintomi cardiologici e fattori di rischio, la presenza di eventuali esami diagnostici eseguiti in precedenza o richiesti durante la visita, e infine la diagnosi effettuata a fine della visita ambulatoriale. Il questionario è stato redatto dall'intero gruppo di ricercatori in piena collaborazione, ed è stato progettato in forma assolutamente anonima per impedire l'identificazione dei pazienti reclutati; a tal fine ogni questionario riporta il codice del ricercatore che lo ha compilato (figura 1). I questionari e le istruzioni per la compilazione sono stati distribuiti ai ricercatori attraverso posta elettronica a tutti coloro che si sono dichiarati in grado di gestire lo studio *on-line*. Tuttavia, per estendere l'adesione allo studio anche ai ricercatori sprovvisti degli strumenti informatici necessari, è stato permesso di compilare i questionari anche su modelli cartacei distribuiti *pro manibus* attraverso i Direttivi regionali e da restituire attraverso gli stessi canali.

La ricerca ha posto l'attenzione sul numero di pazienti con diagnosi finale di IA sottoposti da parte dello specialista cardiologo a indagini per la valutazione del danno d'organo e, parimenti, sul numero

Codice Ricercatore (segr ARCA):			
Iniziali paziente:	Età:	Sesso:	
Prima Visita ()	Visita di controllo ()		
Il medico di famiglia ha inviato la motivazione della richiesta della visita?		Si	No
Il paziente ha portato la documentazione clinica precedente?		Si	No
Il paziente sa riferire o ha documentato la terapia in corso?		Si	No
Il paziente ha già una diagnosi cardiologica prima di effettuare la visita?		Si	No
Per quale motivo o sintomi effettua la visita?			
<i>(inserire solo il campo prevalente oppure 1 o più sintomi)</i>			
Per routine non avendola mai effettuata prima		()	
Per controllo dopo una visita cardiologica precedente		()	
Per idoneità a esami diagnostici o interventi chirurgici		()	
Per idoneità ad attività sportiva		()	
Per controllo di terapie cardiologiche (p.es. beta-bloccanti ecc.)		()	
Per controllo di terapie non cardiologiche (p.es. psichiatriche, oncologiche ecc.)		()	
Per ipertensione arteriosa		()	
Rischio cardiovascolare elevato		()	
<i>Per uno o più dei seguenti sintomi:</i>			
Cardiopalmo ()	Dispnea ()	Dolore toracico ()	
Sincopi o lipotimie ()			
Quale/i diagnosi emerge/emergono dalla visita?			
<i>(possibili risposte multiple)</i>			
Iperensione arteriosa ()	Diabete mellito ()	Dislipidemia ()	
Card. congenita ()	Card. ischemica ()	Aritmia ()	
Scompenso cardiaco ()	Valvulopatia ()	Art. periferica ()	
Altra diagnosi non CV ()	Altra diagnosi CV ()	Sogg. Sano ()	
Diagnostica			
<i>Per i seguenti esami elencati sottolineare o barrare la lettera P se il paziente li ha già eseguiti prima della visita, la lettera D se li hai prescritti durante la presente visita, la lettera R se il paziente li ha già eseguiti ma li hai richiesti un'altra volta, la lettera N se il paziente non li ha mai eseguiti né li hai richiesti ora:</i>			
EcocardioTT	P D R N	EcocardioTE	P D R N
EcoStress	P D R N	Holter ECG	P D R N
Test ergometrico	P D R N	Holter PA	P D R N
EsElettrofis TE	P D R N	EsElettrofis IC	P D R N
Tilt up Test	P D R N	Ecodoppler vascolare	P D R N
TC/RMN cardiaca	P D R N	TC/RM aorta	P D R N
Scintigrafia mioc.	P D R N	Coronarografia	P D R N
Impianto PM	P D R N	Controllo PM	P D R N
Angioplastica	P D R N	Cardiochirurgia	P D R N
Ablazioni	P D R N	BNP	P D R N
Microalbuminuria	P D R N	Omocisteina	P D R N
hs-PCR	P D R N		

Figura 1 - Scheda raccolta dati.

di pazienti che avevano eseguito le suddette indagini su consiglio del MMG in previsione della visita cardiologica.

Ai fini dello studio sono stati valutati come pazienti affetti da IA tutti i pazienti con pressione arteriosa maggiore 140/90 mmHg alla visita ambulatoriale (media eseguita su due misurazioni a inizio e fine visita), i pazienti in terapia farmacologica antipertensiva e infine i pazienti inviati dal MMG con diagnosi di IA

confermata poi alla visita specialistica. I dati ottenuti sono stati stratificati secondo la presenza e il numero dei fattori di rischio associati quali diabete mellito (DM) e dislipidemia (DL).

L'analisi statistica è stata eseguita per il confronto di variabili continue a distribuzione normale mediante t-test di Student, per le variabili non continue mediante test del χ^2 ed eventuale correzione di Yates. I valori di p sono stati considerati significativi se $<0,05$.

Tabella 1 - Età, sesso e fattori di rischio nella popolazione arruolata

	Totale pazienti arruolati : 2008	
	Maschi	Femmine
Numero	1003 (49,94%)	1005 (50,06%)
Età (anni)	63 ± 17	65 ± 17
	Totale pazienti ipertesi : 1192	
	Maschi	Femmine
Numero	583 (48,9%)	609 (51,1%)
Età (anni)	66,4 ± 12	69,5 ± 12
	Distribuzione FR nei pazienti ipertesi	
	Maschi	Femmine
Diabete mellito (n.)	54	64
Dislipidemia (n.)	146	144
DM + DL (n.)	128	112
Nessun FR (n.)	255	289

DM, diabete mellito; DL, dislipidemia. FR, fattori di rischio cardiovascolari

RISULTATI

La popolazione esaminata è stata di 2008 pazienti totali, di cui 1192 (59,4%) soggetti affetti da ipertensione. Nella popolazione ipertesa, 118 pazienti (9,90%) erano anche diabetici, 290 (24,33%) erano anche dislipidemici, 240 (20,13%) erano sia diabetici sia dislipidemici e 544 (45,64%) non avevano alcuno dei precedenti fattori di rischio. Ai fini dello studio non sono stati presi in considerazione gli altri fattori di rischio cardiovascolari quali obesità, fumo di sigaretta e sedentarietà. Le caratteristiche di base dei pazienti sono evidenziate nella tabella 1.

Un totale di 177 pazienti (8,81%) è stato inviato dal MMG allo specialista per IA e su questi pazienti è stato valutato il comportamento dei MMG. La diagnosi del MMG è stata confermata dallo specialista nel 91% dei casi per un totale di 161 pazienti.

Lo specialista cardiologo ha posto diagnosi finale di IA in un totale di 1192 pazienti, di cui 368 (30,87%) alla prima visita e 824 (69,13%) a una visita successiva. Per ognuna delle due visite è stato valutato il numero e il tipo di esame richiesto.

Il confronto tra numero e tipologia di esami diagnostici richiesti dal MMG in previsione della visita specialistica ed esami richiesti dallo specialista cardiologo si è dimostrato statisticamente significativo per tutte le indagini valutate, con una più frequente richiesta di esami da parte dello specialista. I risultati evidenziano una maggior attenzione da parte dei MMG alla valutazione del danno d'organo cardiaco mediante indagine ecocardiografica (EcoC), mentre il danno d'organo vascolare e, in particolar modo, renale risultano essere meno indagati. In ambito specialistico si è evidenziata una significativa differenza confrontando gli esami richiesti durante la prima visita e le successive visite di controllo, denotando una maggior richiesta di indagini diagnostiche già al primo contatto con il paziente. Tuttavia anche in ambito cardiologico la valutazione del danno renale riveste un ruolo marginale.

Il numero e la percentuale di esami diagnostici per la ricerca di danno d'organo richiesti dai MMG e dagli specialisti cardiologi sono evidenziati nella tabella 2.

Analizzando nello specifico i diversi fattori di rischio cardiovascolari, la percentuale globale di esami

Tabella 2 - Numero e percentuale di nuovi esami richiesti a ogni tipo di visita

	Pazienti ipertesi MMG	p MMG-VC1	Pazienti ipertesi VC1	p VC1-VC2	Pazienti ipertesi VCc	Totale Pazienti dopo VCc
Totale	177 (8%)	–	368 (31%)	–	824 (69%)	
MAU	5 (3%)	<0,001	55 (15%)	<0,001	60 (7%)	25%
Eco V	17 (10%)	<0,001	76 (21%)	<0,001	64 (8%)	39%
Eco C	42 (24%)	<0,001	162 (44%)	<0,001	158 (19%)	87%

MAU, microalbuminuria; EcoV, ecografia vascolare; EcoC, ecocardiogramma; MMG, medici medicina generale; VC1, prima visita cardiologica; VCc, visita cardiologica di controllo.

Tabella 3 - Percentuale di esami richiesti ai pazienti secondo il tipo e il numero di fattori di rischio

	IA	IA + DL	IA + DM	IA + 2FR	IA + 1FR
MAU %	14	24	34	41	27
EcoV %	24	43	43	60	43
EcoC %	72	81	79	91	80
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

IA, ipertensione arteriosa; DL, dislipidemia; DM, diabete mellito; FR, fattore di rischio; MAU, microalbuminuria; EcoV, ecografia vascolare; EcoC, ecocardiogramma

richiesti dal MMG e dallo specialista cardiologo ha dimostrato una differenza statisticamente significativa nelle varie categorie di pazienti. Tale percentuale è risultata proporzionale al numero di fattori di rischio presenti nel singolo paziente, con una distribuzione ancora una volta molto disomogenea, evidenziando valori molto bassi per la microalbuminuria (MAU) (14-41%) e valori molto elevati per l'EcoC (72-91%). Nella tabella 3 si prendono in considerazione quattro diversi gruppi di pazienti in funzione dell'associazione singola di IA al DM, alla DL o a entrambi i fattori di rischio; è stata poi considerata una quarta categoria di

pazienti tenendo conto dell'associazione tra IA e uno qualsiasi dei due suddetti fattori di rischio. Dai dati si evince che, per ciò che concerne la richiesta di EcoV ed EcoC, la percentuale di esami richiesti non sembra essere particolarmente influenzata dal tipo di fattore di rischio associato all'IA. Diverso è invece il comportamento di MMG e cardiologi per ciò che concerne la ricerca della MAU dove la percentuale di esami richiesti aumenta in quei pazienti che presentano l'associazione IA e DM.

Durante l'analisi è stata infine valutata l'eventuale presenza di differenze prescrittive nelle diverse aree

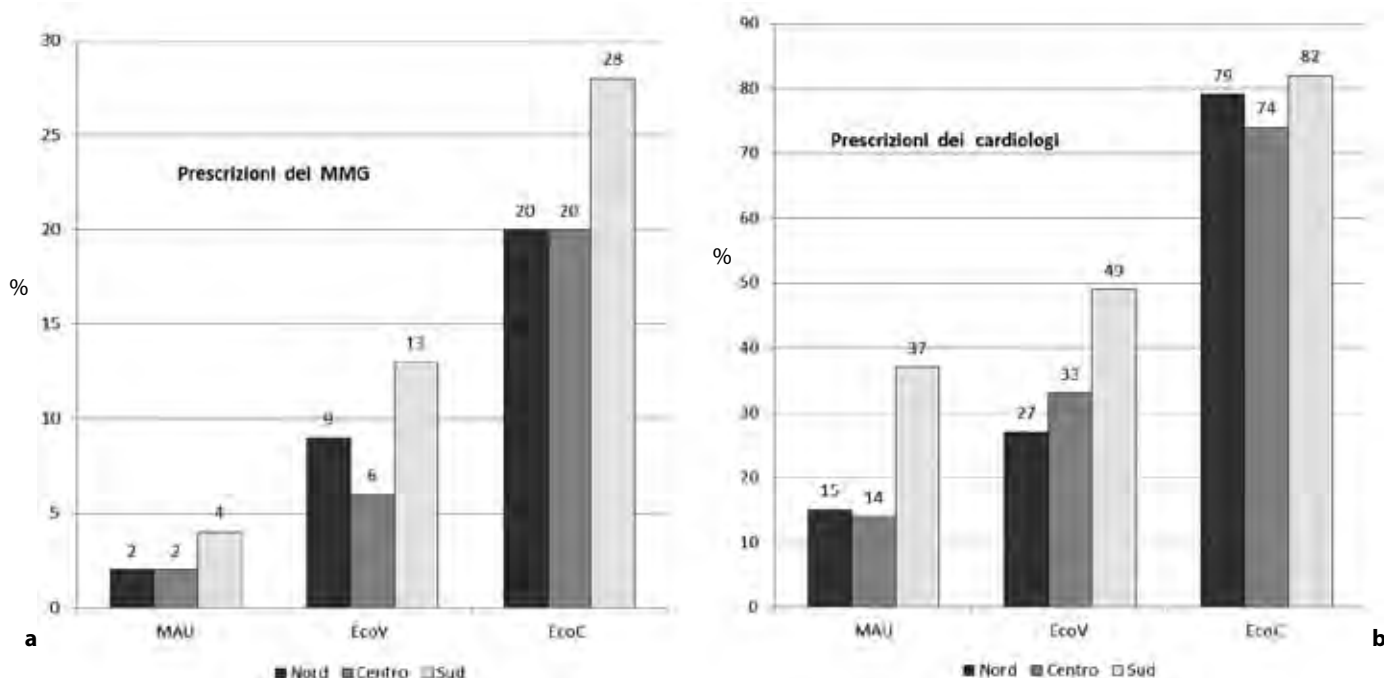


Figura 2 - Differenze prescrittive in macroaree geografiche: prescrizioni dei MMG (a), prescrizioni dei cardiologi (b). MMG, medici di medicina generale; MAU, microalbuminuria; EcoV, ecografia vascolare; EcoC ecocardiogramma.

geografiche suddivise in Nord, Centro e Sud Italia e isole. La prevalenza dell'IA nelle diverse aree risultava essere rispettivamente del 64, 54 e 60%, con differenze statisticamente significative (Nord *vs* Centro $p < 0,001$; Nord *vs* Sud non significativo; Centro *vs* Sud $p < 0,05$). Dal suddetto confronto si evince che per quanto concerne i MMG la richiesta di indagini diagnostiche per la ricerca di danno d'organo è maggiore nel Sud Italia rispetto al Centro e al Nord Italia; tale differenza non è però risultata statisticamente significativa (figura 2a) (MAU: Sud *vs* Nord $p = 0,487$; Sud *vs* Centro $p = 0,522$. EcoV: Sud *vs* Nord $p = 0,271$; Sud *vs* Centro $p = 0,177$; EcoTT: Sud *vs* Nord $p = 0,508$; Sud *vs* Centro $p = 0,165$).

Analogamente le prescrizioni diagnostiche risultano maggiori nel Sud Italia anche per quanto concerne l'ambito specialistico cardiologico dove si evidenzia però una differenza statisticamente significativa (figura 2b) (MAU: Sud *vs* Nord $p = 0,0001$; Sud *vs* Centro $p = 0,0001$; EcoV: Sud *vs* Nord $p = 0,0001$; Sud *vs* Centro $p = 0,0001$; EcoC: Sud *vs* Nord $p = 0,093$; Sud *vs* Centro $p = 0,004$).

DISCUSSIONE

Le Linee Guida internazionali sottolineano come la valutazione di danno d'organo assuma un ruolo fondamentale ai fini della gestione terapeutica del paziente iperteso. Le indagini diagnostiche raccomandate sono molteplici ma, in considerazione del favorevole rapporto costo/valore predittivo, assumono un ruolo determinante l'ecocardiografia, l'ecografia vascolare con il calcolo dello spessore intima-media, e la ricerca della MAU. In particolare, la ricerca della proteinuria e della MAU ha dimostrato un'associazione con le malattie cardiovascolari indipendentemente dalla comorbidità con il DM^{5,9} e fornisce insieme alla valutazione della velocità di filtrazione glomerulare un *marker* prognostico altamente predittivo per l'evoluzione della malattia renale e per gli eventi cardiovascolari.

Una MAU compresa tra 20 e 200 mg/l (o tra 30 e 300 mg/24 ore) è un *marker* precoce di danno d'organo e correla con la comparsa di complicanze renali e cardiovascolari¹⁰⁻¹¹. Rispetto alla popolazione generale i valori

di MAU aumentano progressivamente nei pazienti ipertesi e nei diabetici, raggiungendo i valori più elevati nei pazienti diabetici-ipertesi¹²⁻¹³. Per tali motivi la ricerca della proteinuria e della MAU viene raccomandata in tutti i soggetti affetti da ipertensione e nei pazienti con pressione normale-alta e sindrome metabolica.

I dati riportati nel presente lavoro evidenziano una forte discrepanza tra MMG e specialista cardiologo per ciò che concerne la ricerca del danno d'organo, con una notevole differenza, peraltro comune a entrambi, nella tipologia di indagine richiesta e una scarsa ricerca della MAU. I risultati ottenuti con il nostro studio sono in linea con il comportamento di MMG e specialisti d'Europa, come confermato dalle risposte date dai 1.700 medici, tra cardiologi (450), diabetologi (450) e MMG (800), di cinque Paesi Europei (Francia, Germania, Italia, Regno Unito e Spagna) interpellati nell'ambito dell'indagine effettuata per conto dell'*European Society of Hypertension* (ESH) e presentata nell'anno 2009 nel corso del simposio "*Microalbuminuria and its correlation to organ damage: a real world picture*". In tale occasione è emerso come in pazienti diabetici e ipertesi la ricerca della MAU risulti essere inadeguata, seppur lievemente superiore rispetto ai pazienti con elevato rischio cardiovascolare dovuto ad altre patologie quali ipercolesterolemia, obesità e fumo di sigaretta. Si sottolineava anche in questo caso la scarsa attitudine dei MMG a richiedere tale indagine diagnostica che viene effettuata in media solo nel 24,8% dei propri pazienti contro il 35,5% richiesto dai cardiologi. Questi dati evidenziano come la determinazione della MAU sia perciò molto spesso tardiva e frequentemente effettuata solo dopo la rilevazione del danno d'organo mediante altre indagini diagnostiche, non sfruttando così l'elevato potere diagnostico e prognostico del test. L'ESH poneva inoltre l'attenzione sulla scarsa conoscenza dell'ambiente medico in merito alla metodologia di raccolta del campione, evidenziando come quasi un medico europeo su tre (32,9%) ritenga che il test vada effettuato sulle urine delle 24 ore piuttosto che su singolo campione del mattino. In aggiunta il 46% dei medici intervistati ritiene che l'esame vada ripetuto più volte l'anno, dimenticando che per un buon monitoraggio del danno d'organo renale basta una singola valutazione annuale.

Il presente studio pone anche l'attenzione sulla gestione terapeutica dell'IA da parte dei MMG che talvolta risulta essere ancora inadeguata. In considerazione dell'elevata prevalenza la malattia ipertensiva dovrebbe infatti essere trattata principalmente dal MMG e affidata allo specialista cardiologo nei casi di resistenza alla terapia, sospetta secondarietà e approfondimenti diagnostici. Tuttavia dal nostro studio si evince come da parte del MMG vi sia una forte tendenza a demandare la gestione dell'IA allo specialista con conseguente scarsa ricerca e valutazione del danno d'organo associato. L'ecocardiografia si distingue dagli altri tipi di esami diagnostici: risulta essere l'esame maggiormente prescritto sia dal MMG sia - ancor più - dallo specialista. In generale, la prescrizione d'indagini diagnostiche risulta essere maggiore nell'ambito specialistico dove si denota una richiesta superiore di esami già alla prima visita; nonostante questo, anche in ambito cardiologico va sottolineata una scarsa valutazione del danno renale mediante ricerca della MAU, nonostante l'importanza delle correlazioni con gli eventi cardiovascolari avversi. La ricerca della MAU sembra però essere maggiormente frequente laddove il paziente presenti DM in associazione all'IA.

In base a questi risultati si può concludere che, nonostante l'attività formativa proposta negli ultimi anni, volta a sottolineare la necessità di valutare il rischio cardiovascolare globale, tale pratica non è ancora radicata e diffusa, con gestioni terapeutiche talvolta non pienamente adeguate. Tuttavia una più completa valutazione diagnostica si evidenzia in quei pazienti con comorbidità note dove la ricerca del danno d'organo risulta essere più frequente. D'altra parte anche in quest'ultimo caso la ricerca della MAU rappresenta il fanalino di coda denotando una scarsa attenzione al danno d'organo renale peraltro frequentemente presente nei pazienti ipertesi-diabetici.

CONCLUSIONI

La ricerca del danno d'organo in pazienti affetti da IA risulta spesso ancora inadeguata, soprattutto in ambito non specialistico, nonostante essa costituisca

un importante metodo di stratificazione diagnostica e prognostica purtroppo spesso sottovalutato. Una maggior predilezione si delinea per ciò che concerne la ricerca del danno d'organo cardiaco mediante ecocardiografia, trascurando invece la ricerca del danno precoce a livello vascolare e in particolar modo renale. La valutazione del danno renale mediante ricerca della MAU, nonostante il basso costo e la semplicità di esecuzione, risulta infatti essere poco diffusa sia tra i MMG sia tra gli specialisti cardiologi.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i Colleghi soci ARCA che hanno collaborato alla raccolta dei dati per la realizzazione dello studio: Aloisio Angelo, Alyassini Kamal, Antoncetti Ettore, Aprile Sergio, Attinà Antonino, Attinà Attilio, Bianchi Daniele, Bonaccorso Orazio, Bonati Pier Luigi, Boschetti Bernardo, Buccolieri Massimo, Bullitta Tonino, Caccavale Severino, Calarco Domenico, Canciani Bruno, Canclini Silvana, Carbone Vincenzo, Cardone Andrea, Carella Giovanni Pio, Caruzzo Enrico, Chiuini Emilia, Cigna Giuseppe, Cipriani Maurizio, Cocuzza Salvatore, Coletti Moia Elena, Conti Umberto, Corsetti Silvio, Cozzi Fulvio, Crisafulli Virginia, Dato Achille, Dattola Nicola, De Blasi Mario, De Maria Elia, Delle Donne Maria Grazia, Delnevo Giovanni, Di Pietrantonio Luigi, Ferretti M. Cristina, Ferrigno Vincenzo, Fimiani Biagio, Franceschetti Paola, Frattini Claudio, Fucili Alessandro, Furloni Roberto, Galiotto Stefano, Gebbin Annalisa, Gerardi Paolo, Greco Francesco, Grova Gianfilippo, Iero Claudio, Lattanzi Fabio, Levantesi Daniele, Licata Sergio, Madureri Alberto, Magliaro Angela, Malengo Simona, Mammola Michele, Mancinetti Federico, Marchiori Maura, Mengoli Pietro, Milano Antonio, Minafra Francesco, Mocerino Rosa, Monducci Igor, Mori Armando, Nistri Stefano, Offidani Massimo, Olivares Maurizio, Oliviero Ugo, Opportuno Aldo, Orsini Enrico, Pagnoni Nicola, Palagi Caterina, Panzera Giuseppe, Parato Vito Maurizio, Parise Gianfranco, Parisi Carmela, Pasquale Fabiano, Pistone Domenico, Prestifilippo Filippo, Puggioni Anna Antonietta, Putorti Giuseppe, Ramadori Sandro, Rampazzo Carlo, Reverberi Claudio, Riccamboni Roberto, Rizzo Umberto, Roccati Paolo, Rossini Arturo, Roti Sergio, Russi Ciro, Savino Ketty, Scaldalai Emanuela, Scarnato Luigi, Sciascia Paolo, Siena Giovanni, Soliman Laura, Sorbo Massimo, Soreca Silvia, Spagnolo Diego, Stella Brienza Luigi, Strati Maria, Susco Giacomo, Tibaldi Marco, Travia Giovanni, Valentini Mario, Vastano Luisa, Verza Mario, Vitolo Alberto, Wee Alexander, Zito Alfonso.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
5. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903.
6. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2459-64.
7. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
8. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
9. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 901-6.
10. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-24.
11. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325-33.
12. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
13. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43(Suppl 1): S16-33.
14. Mancia G, Laurent S, Agabiti Rosei E, et al. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension Management: a European Society of Hypertension Task Force Document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: s4-36.
16. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445-59.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Ettore Antoncetti
c/o DSS 9 ASL Bari
Via Paradiso 18
70026 Modugno (BA)
Tel.: 0805843118
E-mail: ea.cecchi@fastwebnet.it

Strategie di riperfusione ottimale nell'infarto miocardico acuto

Optimal reperfusion strategies in acute myocardial infarction

Doralisa Morrone

*Unità Operativa di Malattie Cardiovascolari 1 Universitaria
Dipartimento Cardioracico e Vascolare
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa*

Abstract

Una precoce ed efficace riapertura della coronaria occlusa è fondamentale per limitare l'estensione dell'infarto e ridurre la morbidità e la mortalità a lungo termine. Purtroppo il ripristino del flusso, se da un lato aiuta a ridurre l'area infartuata, dall'altro rischia di causare un danno addizionale legato alla riperfusione stessa (danno da riperfusione). Pertanto la protezione del miocardio a rischio prima che l'arteria venga riaperta è una strategia terapeutica di fondamentale importanza, che dovrebbe essere attuata in ogni procedura di angioplastica coronarica primaria. Questa rassegna focalizza l'attenzione soprattutto su due strategie di protezione del miocardio, l'adenosina e il post-condizionamento ischemico.

Parole chiave: infarto miocardico acuto, angioplastica primaria, microcircolo coronarico, adenosina, post-condizionamento ischemico

Early and successful coronary reperfusion is mandatory to limit infarct size and reduce long-term morbidity and mortality. However, myocardial reperfusion has the potential to induce additional damage to the ischemic myocardium, through the so called reperfusion injury. For this reason myocardial protection should have a key role in the setting of myocardial infarction and primary coronary intervention. This review particularly focuses on two strategies of myocardial protection, adenosine and ischemic postconditioning.

Key words: acute myocardial infarction, primary coronary intervention, coronary microcirculation, adenosine, ischemic post-conditioning

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco è la principale causa di morte nei Paesi industrializzati. I pazienti che hanno esperienza di tale patologia sono soggetti a essere ricoverati più di una volta all'anno con pesanti conseguenze socioeconomiche¹. Nella maggior parte dei soggetti anziani lo scompenso cardiaco riconosce un'eziologia ischemica che va sotto il nome di cardiomiopia postinfartuale. Pertanto, qualunque strategia terapeutica che miri alla prevenzione di tale patologia dovrebbe essere in primo luogo indirizzata alla fase acuta dell'infarto miocardico, per limitarne l'estensione e i danni miocardici strutturali a esso legati².

Negli anni recenti le strategie di trattamento dell'infarto miocardico hanno subito un'evoluzione impressionante. Il primo obiettivo del trattamento è interrompere rapidamente la progressione della necrosi miocardica, mediante tecniche di ricanalizzazione coronarica precoci ed efficaci, per limitare l'area infartuata e prevenire gli eventi catastrofici che ne derivano³. Ciò che tuttavia condiziona il successo del trattamento non è semplicemente la ricanalizzazione coronarica, bensì la riperfusione miocardica. Molti meccanismi possono condizionare l'efficacia della riperfusione miocardica e il conseguente recupero della funzione cardiaca, come, per esempio il tempo di occlusione coronarica, una precoce riocclusione della coronaria riaperta e il danno da riperfusione⁴.

Il fallimento nel ripristino di una perfusione miocardica adeguata dopo la ricanalizzazione coronarica epicardica è un fattore prognostico negativo e si correla a un peggiore recupero della funzione contrattile. Al contrario la presenza e la persistenza di flusso antero-grado nella coronaria ostruita prima della riperfusione si traduce in una maggiore possibilità di salvataggio del muscolo cardiaco e in un miglior recupero funzionale del miocardio stordito. Il *follow-up* a lungo termine ha infatti evidenziato che i pazienti con evidenza di ricanalizzazione prima dell'intervento meccanico di angioplastica hanno un decorso più favorevole, caratterizzato da una minore estensione dell'area infartuata, da una riduzione di mortalità e da minore incidenza di shock cardiogeno⁵.

Nonostante numerose strategie siano state proposte per preservare il muscolo cardiaco ischemico durante infarto acuto, l'incertezza dei risultati di tali strategie è da attribuire all'incompleta comprensione del fenomeno che porta alla morte cellulare e della finestra di tempo entro il quale il danno miocardico è ancora reversibile e quindi può essere ridotto.

Numerosi studi hanno dimostrato che lo stato del microcircolo coronarico gioca un ruolo fondamentale nella riperfusione miocardica, nella possibilità di recupero della funzione contrattile dopo ricanalizzazione coronarica e nella prognosi dei pazienti con infarto miocardico acuto⁶.

DANNO DA RIPERFUSIONE

Il danno da riperfusione è stato descritto per la prima volta da Jennings nel 1960⁷. Secondo questo Autore il quadro istopatologico del danno da riperfusione era caratterizzato, nel modello animale, da edema cellulare, contrattura delle miofibrille, distruzione del sarcolemma ed evidente danno mitocondriale.

Dal punto di vista fisiopatologico e clinico, il danno da riperfusione può manifestarsi secondo diversi quadri. Il primo è il cosiddetto *miocardio stordito*, termine che caratterizza la persistenza di disfunzione meccanica successiva alla riperfusione, nonostante il ripristino del flusso. Il miocardio stordito in genere

recupera la funzione meccanica in giorni o settimane. Il secondo tipo di danno miocardico è il *danno da no-reflow*, che è stato definito come un'inabilità di riperfondere le regioni ischemiche, nonostante la ricanalizzazione della coronaria originariamente occlusa. Studi sperimentali hanno dimostrato che la riperfusione del miocardio ischemico genera stress ossidativo. Lo stress ossidativo riduce la biodisponibilità di molecole intracellulari quali l'ossido nitrico, privando quindi la cellula dei loro effetti cardioprotettivi, consistenti nell'inibizione dell'accumulo dei neutrofili, nell'inattivazione dei radicali superossidi e nel miglioramento del flusso coronarico. Un altro meccanismo che interviene durante la riperfusione è l'*overload* di calcio. Durante la riperfusione, infatti, lo stress ossidativo danneggia la membrana del reticolo sarcoplasmatico, con un conseguente accumulo di calcio intracellulare. Quest'eccesso di calcio (mitocondriale e sarcoplasmatico) provoca la necrosi cellulare, caratterizzata da ipercontrattura dell'apparato contrattile, apertura dei pori di transizione mitocondriali e successivo rilascio di proteine proapoptotiche citoplasmatiche⁷.

Il danno da riperfusione e il fenomeno del *no-reflow* interessano circa un terzo dei pazienti con infarto miocardico acuto trattato con procedure di rivascolarizzazione. In circa il 30% dei pazienti, infatti, la ricanalizzazione del vaso non si traduce in un'efficace perfusione dell'area miocardica interessata. La riperfusione incompleta è predittiva di eventi cardiaci avversi, rimodellamento ventricolare e scompenso cardiaco. Pertanto, nel trattamento dell'infarto acuto si rende necessaria non solo una terapia riperfusiva precoce, ma anche una protezione del miocardio a rischio⁸.

PROTEZIONE DEL MICROCIRCOLO: ADENOSINA E POST-CONDIZIONAMENTO ISCHEMICO

In condizioni fisiologiche la cellula miocardica ricava la sua energia (adenosintrifosfato, ATP) dalla fosforilazione ossidativa. In condizioni di ischemia, lo stress ossidativo provoca un *overload* di calcio e la

deplezione di ATP, che si traduce nella formazione di pori di transizione (mPTP) sulla membrana mitocondriale, con conseguente distruzione della stessa e rilascio di proteine pro-apoptotiche nel citoplasma. Questa cascata di eventi, che si verifica in situazioni patologiche e, in particolare, quando s'instaura il danno da riperfusione, è il bersaglio comune di vari farmaci o di strategie di cardioprotezione proposte nell'infarto miocardico acuto.

Molti agenti sono stati proposti con lo scopo di proteggere il muscolo cardiaco dal danno da riperfusione. Tra questi, sicuramente, l'adenosina gioca un ruolo centrale nella protezione miocardica. Sono stati identificati molti recettori adenosinici e anche se il loro ruolo non è ancora del tutto chiarito, è noto in letteratura che i recettori A1 e A3, quando stimolati dall'adenosina o dai suoi agonisti prima dell'ischemia letale, giocano un ruolo determinante nell'instaurare il così detto stato di preconditionamento, che si traduce nell'inibizione della formazione dei pori di transizione mitocondriali⁹. Studi sperimentali hanno dimostrato l'efficacia dell'adenosina nel ridurre le dimensioni dell'infarto se somministrata prima della riapertura del vaso¹⁰.

Nell'uomo, il ruolo dell'adenosina è stato valutato in trial clinici su larga scala⁶. Uno dei primi trial che hanno valutato l'utilizzo dell'adenosina nell'infarto acuto è stato l'AMISTAD I, pubblicato nel 1999, che evidenziava una riduzione del 33% della dimensione dell'area infartuata nei pazienti trattati con adenosina¹¹. Dati i sorprendenti risultati del primo trial, nel 2005 è stato pubblicato l'AMISTAD II che si proponeva di valutare la somministrazione di adenosina come terapia aggiuntiva alla PCI (*percutaneous coronary intervention*) primaria o alla trombolisi¹². In questo trial, 2118 pazienti sono stati randomizzati a ricevere: somministrazione endovenosa di adenosina a bassi dosaggi (50 mcg/kg/min), a elevati dosaggi (70 mcg/kg/min) o placebo prima della pPCI o 15 minuti dall'inizio della fibrinolisi. Purtroppo, i risultati sono stati deludenti in quanto non sono state evidenziate differenze fra i tre gruppi in termini di *endpoint* compositi (morte, nuovo episodio di scompenso cardiaco, reospedalizzazione entro sei mesi), anche se il gruppo che aveva

ricevuto dosaggi elevati di adenosina mostrava una riduzione significativa dell'area infartuata rispetto ai controlli. È tuttavia da sottolineare che un sottostudio dell'AMISTAD II, pubblicato successivamente da Kloner, ha mostrato una significativa riduzione della mortalità nei soggetti trattati con adenosina entro tre ore dall'insorgenza dei sintomi¹³. La somministrazione di adenosina è stata valutata in altri trial clinici, che hanno fornito risultati variabili, mostrando però un *trend* a favore del suo utilizzo solo se impiegata entro sei ore dall'insorgenza dei sintomi di infarto.

Oltre all'adenosina, una delle più promettenti tecniche di protezione miocardica nell'infarto acuto è il cosiddetto *post-condizionamento*¹⁴⁻¹⁵. Questa tecnica trae in realtà le proprie basi fisiopatologiche da un fenomeno noto da molti anni, il preconditionamento ischemico, che sul piano clinico trova un suo corrispettivo nell'angina preinfartuale. Il preconditionamento ischemico è una strategia di intervento meccanico descritta circa venti anni fa, secondo la quale brevi periodi di ischemia-riperfusione prima dell'insulto ischemico sembrano attivare meccanismi protettivi endogeni contro il danno da riperfusione¹⁶. Ovviamente, il preconditionamento ischemico non è utilizzabile come strategia terapeutica, in quanto dovrebbe essere attuato prima dell'occlusione coronarica irreversibile che dà origine all'infarto acuto. Dati derivanti da sperimentazioni cliniche hanno tuttavia evidenziato che cicli di ischemia-riperfusione possono migliorare l'*outcome* dei pazienti con infarto acuto anche se iniziati al momento della riapertura del vaso. A questa tecnica è stato appunto dato il nome di post-condizionamento.

Il post-condizionamento prevede brevi cicli di ischemia (quattro cicli), realizzati con insufflazione a bassa pressione del pallone da angioplastica (<6 atmosfere per 1 minuto), intervallati da brevi periodi di riperfusione (sgonfiaggio del pallone per 1 minuto), prima della riapertura definitiva del vaso¹⁷.

I meccanismi fisiopatologici attraverso i quali questa tecnica è in grado di proteggere il miocardio sono rappresentati da: ritardo nel consumo di ATP; riduzione del consumo di ossigeno; ritardo o riduzione della formazione dei pori di transizione sulle membrane

mitocondriali. A tutto ciò consegue la prevenzione della lisi cellulare, il ritardo nella progressione della necrosi e la riduzione dell'area infartuata¹⁸. Altri effetti del post-condizionamento includono la formazione e il rilascio di autacoidi e citochine, che si traduce in mantenimento dell'acidosi durante la riperfusione, attivazione di proteinkinasi che contribuiscono a preservare la funzione mitocondriale e attenuazione della formazione di pori di transizione sulla membrana mitocondriale¹⁸. È stato inoltre dimostrato che il post-condizionamento riduce l'accumulo di neutrofili e il danno endoteliale.

Diversi studi clinici sono stati pubblicati con l'intento di evidenziare gli effetti benefici di questa metodica. Alcuni studi hanno mostrato una riduzione dell'area infartuata, il miglioramento della funzione ventricolare sinistra e la riduzione del sopraslivellamento del tratto ST a 30 minuti dall'evento acuto. Nel 2005 Staat et al., in uno studio prospettico randomizzato, hanno dimostrato per la prima volta l'efficacia del post-condizionamento nell'uomo come coadiuvante della terapia riperfusiva primaria¹⁹.

Dal 2005 a oggi sono stati pubblicati numerosi studi sul post-condizionamento. Nel 2010 Longborg et al. non hanno evidenziato alcuna differenza sul rilascio degli enzimi di miocardiocitonecrosi e sulla frazione d'eiezione fra i pazienti trattati e i controlli. I pazienti sottoposti a post-condizionamento ischemico, tuttavia, hanno mostrato una riduzione dell'area infartuata a tre mesi (valutata con la risonanza magnetica) e sono andati incontro meno frequentemente a scompenso cardiaco nel *follow-up*²⁰. Nel 2010 Sorensson et al. hanno evidenziato un beneficio del post-condizionamento sulla funzione cardiaca solo nei pazienti con un'area a rischio particolarmente estesa²¹. Fra gli ultimi studi pubblicati, è da ricordare quello di Hahn et al., che hanno dimostrato l'assenza di benefici del post-condizionamento se eseguito dopo la riapertura del vaso¹⁷. In questo studio, 700 pazienti ricoverati per STEMI entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi sono stati randomizzati a ricevere post-condizionamento ischemico o PCI classica. In entrambi i casi i pazienti erano sottoposti a tromboaspirazione e somministrazione di inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa. I

pazienti trattati con post-condizionamento non hanno mostrato alcun beneficio in termini di riduzione del sopraslivellamento del tratto ST o in termini di eventi cardiaci maggiori.

I risultati non omogenei dei diversi studi sono da attribuire a diversi fattori. Alcuni di questi sono stati ampiamente evidenziati da Hausenloy et al. in una *position paper* pubblicata dal *Working group of cellular biology* della Società Europea di Cardiologia²². In questo documento è infatti sottolineato che le strategie terapeutiche riperfusive dell'infarto miocardico sono soggette a vari fattori confondenti che potrebbero essere eliminati o almeno controllati con un'attenta selezione dei pazienti. Fra i vari fattori confondenti (TIMI *flow* prima della riperfusione, presenza di circoli collaterali, valutazione dell'area a rischio) assume un'importanza critica il timing dell'intervento (cioè la finestra temporale entro la quale la strategia riperfusiva ottimale è in grado di apportare un beneficio reale) e la modalità di intervento (cioè l'esecuzione della pPCI con aggiunta di tromboaspirazione, predilatazione o uso degli inibitori IIb/IIIa). Sembra infatti che gli effetti positivi del post-condizionamento siano evidenziabili solo se questa tecnica è associata a pPCI eseguita mediante *stenting* diretto. In altre parole, il post-condizionamento è efficace solo se attuato prima della riapertura del vaso o immediatamente dopo, per prevenire le conseguenze del danno da riperfusione. Il danno da riperfusione s'innesci infatti al ripristino del flusso, raggiungendo il picco già a 2-5 minuti dalla riapertura del vaso. Pertanto, qualunque agente o strategia protettiva, per essere efficace, deve essere attuato prima del ripristino del flusso.

CONCLUSIONI

Molte tecniche sono state proposte per prevenire il danno microvascolare che invariabilmente si verifica nell'infarto miocardico e molti *trial* sono stati pubblicati a tal proposito. Pochi studi hanno mostrato un chiaro beneficio delle varie tecniche riperfusive. Infatti, se da un lato è difficile trasferire nell'uomo i risultati ottenuti nell'animale, dall'altro mancano chiare linee guida da

seguire nella selezione dei pazienti. Hausenloy et al. hanno proposto raccomandazioni da applicare per la progettazione di *trial* che si propongano di valutare una strategia riperfusiva, così da eliminare l'influenza dei fattori confondenti enunciati in precedenza²².

Un'evidenza è tuttavia consolidata al di là di ogni incertezza. Qualunque tecnica utilizzata può dare risultati positivi solo se messa in pratica il più precocemente possibile e su pazienti che hanno raggiunto il laboratorio di emodinamica entro sei ore dall'insorgenza dei sintomi. Il danno ischemico, infatti, è dipendente dal tempo e si completa in poche ore dall'occlusione del vaso. La sopravvivenza del miocardio ischemico può essere prolungata, ma sicuramente è inferiore a 12 ore. Il danno da riperfusione si somma al danno ischemico se la riperfusione è effettuata quando gran parte del miocardio è ancora vitale, quindi nelle prime due ore dall'inizio dell'ischemia. Se la riapertura del vaso è successiva a questa finestra temporale la morte cellulare è in gran parte completa e il danno da riperfusione avrà un peso relativo inferiore, rispetto al danno ischemico, sulle dimensioni finali dell'infarto.

BIBLIOGRAFIA

1. American Heart Association statistical update. Heart and stroke Statistic -2013 update. A report From The American Heart Association.
2. Braunwald E. Reduction of myocardial-infarct size. *N Engl J Med* 1974; 291: 525-6.
3. Kloner R, Rude R, Carlson N, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation*. 1980; 62: 945-2.
4. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. I. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-94.
5. Shereif H, Rezkalla, MD; Robert A. Kloner. No reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105: 656-62.
6. Kloner RA, Rezkalla SH.. Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (2): 276-86.
7. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960; 70: 68-78.
8. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 1121-35.
9. Van der Heide RS, Reimer KA. Effect of adenosine therapy at reperfusion on myocardial infarct size in dogs. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 711.

10. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, et al. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2154-9.
11. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (6): 1711-20.
12. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (11): 1775-80.
13. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, et al. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J* 2007; 20: 2400-5.
14. Laskey WK, Schevchuck A. Postconditioning during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: continued difficulty in translation. *Circulation* 2013; 128: 1858-60.
15. Thibault H, Piot C, Staat P, et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008; 117 (8): 1037-39.
16. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285 (2): H579-88.
17. Hahn JY, Song YB, Kim EK, et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial. *Circulation*. 2013; 128(17): 1889-96.
18. Hausenloy DJ, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 339-41.
19. Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112: 2143-8.
20. Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup N, et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 34-41.
21. Sorensson P, Saleh N, Bouvier F, et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2010; 96: 1710-5.
22. Hausenloy DJ, Bøtker HE, Condorelli G, et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular Research* 2013; 98: 7-27.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Doralisa Morrone

U.O. Malattie Cardiovascolari 1 Universitaria

Dipartimento Cardioracico e Vascolare

Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Via Paradisa, 2 56124 - Pisa

Tel.: 050 995317

E-mail: dory821101@msn.com

I sensori intracellulari dei lipidi: presente e futuro del trattamento nella sindrome metabolica

Intracellular lipid sensors: present and future approaches to the treatment of metabolic syndrome

Roberto Salvia^{1,2}, Michele Vacca^{1,3}, Simona D'Amore^{1,2,3}, Antonio Moschetta²

¹ Clinica Medica "Augusto Murri", Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

² Ospedale Oncologico IRCCS "Giovanni Paolo II", Bari

³ Laboratorio del Metabolismo Lipidico e Tumorale, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

Abstract

La sindrome metabolica (SM) è una patologia complessa caratterizzata da obesità centrale, dislipidemia, insulinoresistenza e ipertensione che si associano a uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico. Note complicate della SM sono il diabete di tipo 2, le malattie cardiovascolari e le neoplasie. La revisione dietetica e degli stili di vita costituisce l'approccio più adeguato alla gestione della SM, ma la *compliance* dei pazienti è spesso bassa e ne limita l'utilità a fini terapeutici. Di contro, la terapia farmacologica a oggi disponibile dimostra spesso un'efficacia incompleta nella prevenzione della progressione del diabete e delle malattie cardiovascolari, sebbene sia in grado di migliorare il quadro ematochimico dei pazienti. Al fine di sviluppare nuovi approcci terapeutici, è quindi necessario incrementare le conoscenze sulla fisiopatologia della SM. In questa rassegna discuteremo il ruolo dei recettori nucleari (NRs), sensori dei lipidi nello stato di salute e malattia. Poiché i NRs agiscono come modulatori trascrizionali dell'omeostasi glicidica e lipidica, questi fattori di trascrizione sono considerati bersagli terapeutici ideali per la gestione clinica della SM. Classificheremo quindi in maniera sistematica le potenzialità attuali (fibrati e tiazolidinedioni) e future della prevenzione e del trattamento della SM grazie alla modulazione dei NRs.

Parole chiave: sindrome metabolica, recettori nucleari, metabolismo, colesterolo, acidi grassi

Metabolic syndrome (MS) is a complex disease characterized by central obesity, dyslipidemia, impaired glucose metabolism and hypertension, together with a pro-inflammatory and pro-thrombotic state. MS also leads to an increased risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. Diet and lifestyle modifications are the most effective therapeutic approaches to the management of MS, but the compliance of patients is often low thus reducing beneficial outcomes. On the other hand, the pharmacological therapy shows an incomplete effectiveness in preventing the progression of diabetes and cardiovascular disease, even if improving patient's metabolic profiles. To develop novel therapeutic approaches, a more detailed knowledge of MS pathophysiology is thus mandatory. In this review, we discuss the role of lipid-sensing nuclear receptors (NRs) in health and disease. In fact, being master transcriptional regulators of glucose and lipid homeostasis, NRs are ideal targets for the management of MS. We will focus on present (fibrates and thiazolidinediones) and future NRs-based approaches in the prevention and treatment of MS.

Key words: metabolic syndrome, nuclear receptors, metabolism, cholesterol, fatty acids

SINDROME METABOLICA

La sindrome metabolica (SM) è una patologia complessa caratterizzata dalla presenza di più fattori di rischio quali obesità viscerale, ipertensione arteriosa,

dislipidemia aterogena (ipertrigliceridemia e bassi livelli circolanti di colesterolo HDL) e alterazioni del metabolismo glicidico (alterata glicemia a digiuno, intolleranza glicidica e diabete di tipo 2), associati a uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico¹⁻². La

SM si associa a un aumentato rischio di complicanze cardio- e cerebrovascolari e, più in generale, a un'elevata mortalità per tutte le cause. Negli anni sono stati sviluppati diversi sistemi di classificazione per definire questa associazione di fattori di rischio^{1,3-6}: i criteri diagnostici più utilizzati e più accurati, seppur datati, sono quelli proposti dal *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII). Secondo NCEP-ATPIII, perché si configuri la diagnosi di SM, devono essere presenti almeno tre dei seguenti criteri: circonferenza vita >102 cm (nell'uomo) e >88 cm (nella donna), trigliceridi (TG) >150 mg/dl (o terapia per l'ipertrigliceridemia), colesterolo HDL <40 mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna (o trattamento farmacologico per ipocolesterolemia HDL), pressione arteriosa >130/85 mmHg (o terapia antipertensiva) e glicemia a digiuno >100 mg/dl (o terapia ipoglicemizzante)^{1,4}.

La SM è una patologia multifattoriale: la predisposizione genetica e uno stile di vita poco salutare (attività fisica insufficiente, aumentato introito calorico, dieta "western style", fumo di sigaretta eccetera) contribuiscono allo sviluppo di questa condizione clinica e delle sue complicanze². La correzione degli stili di vita rappresenta quindi l'approccio terapeutico più efficace nella gestione della SM e nella prevenzione delle complicanze. A questo riguardo, è importante sottolineare che i numerosi approcci terapeutici a oggi utilizzati nel trattamento della SM e delle sue componenti [metformina, tiazolidinedioni (TDZ), antipertensivi, statine, ezetimibe e fibrati] presentano un'efficacia potenziata nei soggetti che associano a tale terapia farmacologica una revisione dello stile di vita e dell'attività fisica. Tuttavia, il grado relativamente basso di *compliance* alle raccomandazioni comportamentali, associato alla scarsa efficacia delle attuali terapie farmacologiche nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, ne limita l'applicabilità e le potenzialità nel lungo termine.

Appare quindi evidente la necessità di ampliare la nostra conoscenza degli eventi fisiopatologici alla base della SM, allo scopo di identificare nuovi ed efficaci approcci farmacologici nella terapia di questa condizione clinica. A questo proposito, i recettori

nucleari (*nuclear receptors*, NRs) sono considerati *target* terapeutici ideali dalla comunità scientifica: essi, infatti, svolgono un ruolo chiave nella modulazione del metabolismo. Lo scopo di questa rassegna è di approfondire il meccanismo di azione e il ruolo delle vie metaboliche attivate dai "sensori intracellulari dei lipidi", i *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs) e i *liver X receptors* (LXRs), al fine di caratterizzarli come possibili bersagli terapeutici nella futura gestione della SM.

RECETTORI NUCLEARI

I NRs sono fattori di trascrizione coinvolti nella regolazione di diversi processi dell'organismo quali lo sviluppo embrionale, il metabolismo, la crescita e il differenziamento cellulare e la regolazione dei ritmi circadiani⁷⁻⁸. Nel genoma umano sono stati identificati 48 NRs (49 nei roditori)⁷. Si distinguono NRs ligando-dipendenti e ligando-indipendenti (i cosiddetti NRs "orfani veri")⁹⁻¹⁰. I NRs ligando-dipendenti sono generalmente regolati da piccoli ligandi lipofili quali ormoni, vitamine, lipidi di origine alimentare, acidi biliari, xenobiotici e altri composti¹⁰⁻¹². Di alcuni NRs non si conoscono ancora i ligandi naturali e/o la funzione (sono quindi chiamati "orfani"), mentre di altri, definiti "orfani adottati", sono stati identificati i ligandi endogeni e i meccanismi di azione^{11,13}.

I NRs funzionano come veri e propri interruttori trascrizionali grazie alla loro peculiare struttura tridimensionale: sono, infatti, caratterizzati da un dominio di legame al DNA (DBD, che si lega a sequenze del DNA di specifici geni)¹⁴⁻¹⁵, da un dominio di attivazione (AF-1) e da una regione specifica che permette al NR di promuovere la trascrizione genica. In assenza del ligando specifico, i NRs sono legati a proteine inibitorie (i così detti co-repressori) che causano il silenziamento genico. Il legame del NRs al proprio ligando induce una variazione della conformazione tridimensionale del NRs, con dissociazione dei co-repressori, reclutamento di co-regolatori^{7,9-10}, e conseguente attivazione di specifici e coerenti programmi genetici atti a modulare la fisiologia cellulare.

Questa rassegna focalizza l'attenzione sui recettori "orfani adottati" dei lipidi, i sensori degli acidi grassi (PPARs) e quelli del colesterolo (LXR).

Nella tabella 1 sono riassunte le principali funzioni metaboliche di questi fattori di trascrizione: essa fornisce una panoramica delle funzioni dei recettori nucleari nei tessuti, degli agonisti noti e delle funzioni biologiche più rilevanti per la fisiopatologia e il trattamento della sindrome metabolica.

SENSORI DEI LIPIDI

Sensori del colesterolo

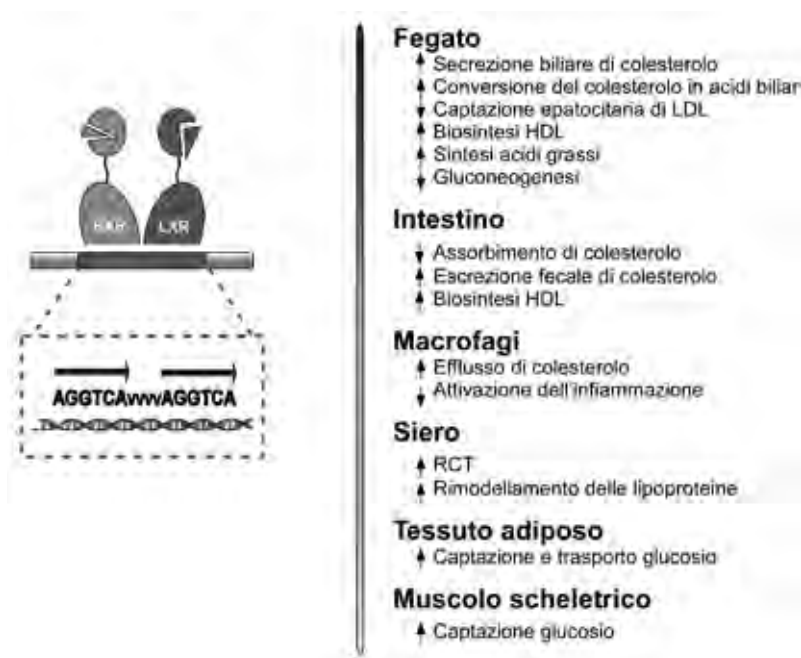
Identificati per la prima volta nel 1994, i LXRs sono stati inizialmente classificati come "orfani"¹⁶⁻¹⁷ e "adottati" in seguito alla scoperta dei loro ligandi naturali, gli ossisteroli (derivati del metabolismo del colesterolo)¹⁷⁻¹⁸. Nei mammiferi esistono due isoforme di LXRs, LXR- α e - β , espressi entrambi a titolo elevato

Tabella 1 - Importanza dei recettori nucleari nella sindrome metabolica

	LXR	PPAR α	PPAR β/δ	PPAR γ
Agonisti endogeni e nutrizionali	Ossisteroli	Acidi grassi (PUFA omega-3) Eicosanoidi	Acidi grassi (PUFA omega-3, acido linoleico) Acido arachidonico Acido eicosapentaenoico Prostaciclina Prostaglandine	Acidi grassi (PUFA omega-3) Curcuma Eicosanoidi Prostanoidi
Agonisti sintetici approvati	No (solo sperimentali)	Clofibrato Fenofibrato	No (solo sperimentali)	Pioglitazone Rosiglitazone
Indicazioni cliniche	/	Ipertrigliceridemia Dislipidemia mista	/	Diabete tipo 2
Peso corporeo	=	=/↓	↓↓	↑
Steatosi epatica	↑	↓	↓	↓
Glicemia a digiuno	↓	=	↓	↓↓
Insulino-resistenza	↓	=	↓↓	↓↓
Acidi grassi liberi plasmatici	↑	↓↓	↓	↓
Trigliceridemia	↑↑	↓↓	↓	(Pioglitazone) ↓ (Rosiglitazone) =
LDL-c	↓	=	↓	(Pioglitazone) = (Rosiglitazone) ↑
HDL-c	↑↑	↑	↑↑	↑
Trasporto inverso del colesterolo	↑↑	↑	↑↑	↑
Infiammazione	↓	↓	↓	↓

ARA, acido arachidonico; BAT, tessuto adiposo bruno; CA, acido colico; CDCA, acido chenodesossicolico; 6 α -ECDCA, acido 6 α -etil-chenodeossicolico; EPA, acido eicosapentaenoico; FA, acidi grassi; FFA, acidi grassi liberi; 16:00/18:0-GPC, palmitoil-2-oleil-sn-glicerolo-3-fosfocolina; HODE, acido idrossioctadecanoico; IGP, prostaciclina; LDL, lipoproteine a bassa densità; HDL, lipoproteine ad alta densità; PG, prostaglandine; RCT, trasporto inverso del colesterolo; SPARM, modulatore selettivo PPAR; TZD, tiazolidinedioni; TG, trigliceridi; WAT, tessuto adiposo bianco. "↑" aumento; "=" nessuna variazione; "↓" riduzione.

Figura 1 - Rappresentazione schematica dell'attivazione trascrizionale di LXR (sinistra): come eterodimero di RXR, LXR lega gli elementi di risposta a LXR (LXRE). Effetti di attivazione di LXR in tessuti coinvolti nell'omeostasi metabolica (destra): i LXR sono i regolatori del metabolismo del colesterolo. Nel fegato LXR promuove la secrezione di colesterolo nella bile e la sua conversione in acidi biliari (BA) e inibisce l'assorbimento del colesterolo LDL. Nell'intestino LXR inibisce l'assorbimento del colesterolo, promuovendo al contempo la sua secrezione. LXR promuove anche il trasporto inverso del colesterolo attraverso un meccanismo integrato che coinvolge il fegato e l'intestino (aumento della sintesi di HDL), i macrofagi (aumentato efflusso di colesterolo) e siero (maggiore trasporto inverso del colesterolo e rimodellamento delle lipoproteine). L'attivazione di LXR riduce anche la glicemia (inibizione della gluconeogenesi epatica e aumento dell'assorbimento del glucosio nel muscolo e nel tessuto adiposo) e aumenta la trigliceridemia (incremento della sintesi epatica degli acidi grassi). Infine, LXR inibisce la risposta infiammatoria nei macrofagi.



nel fegato e nell'intestino¹⁹. LXR α (NRS1H3) è espresso anche nel tessuto adiposo bianco (*white adipose tissue*, WAT), nei macrofagi, nei reni, nelle ghiandole surrenali, nei polmoni e nella milza, mentre LXR β (NRS1H2) è ubiquitario.

La funzione principale di LXR è di proteggere la cellula dall'accumulo eccessivo di colesterolo. Quando la concentrazione intracellulare degli ossisteroli aumenta, la conformazione tridimensionale di questo fattore trascrizionale si modifica, attivando così la trascrizione di geni bersaglio fondamentali nella regolazione del metabolismo del colesterolo, di altre vie metaboliche (acidi grassi, acidi biliari, glucosio), e dell'infiammazione^{18,20-25}. LXR è quindi uno degli attori principali della modulazione dell'omeostasi energetica del nostro organismo (figura 1).

Nel fegato LXR promuove la detossificazione epatica dal colesterolo, da un lato inibendone la captazione plasmatica [induce la degradazione del recettore per le *low density lipoprotein* (LDL) e per le *very low density lipoprotein* (VLDL)²⁶⁻²⁷], dall'altro stimolandone la conversione in acidi biliari e l'escrezione nella bile (attiva la trascrizione genica dei trasportatori del colesterolo *ATP-binding cassette transporter* ABCA1, ABCG1, ABCG5 e ABCG8^{22,28-32}. Mutazioni dei geni

ABCG5 e/o ABCG8 sono associate allo sviluppo della β -sitosterolemia, una malattia genetica caratterizzata da un aumentato assorbimento di colesterolo e steroli vegetali, e da una ridotta secrezione biliare degli stessi, xantomi e xantelasmi e aumentato rischio cardiovascolare³³⁻³⁵. LXR modula anche il metabolismo epatico degli acidi grassi²², mediante la promozione della biosintesi degli acidi grassi stessi e dei TG attraverso la cascata trascrizionale modulata dalla *sterol regulatory element-binding protein 1* (SREBP-1c)³⁶. A causa di ciò, gli agonisti sistemici di LXR presentano effetti collaterali quali l'ipertrigliceridemia e la steatosi epatica, fatto che ne ha particolarmente limitato l'applicabilità clinica³⁷⁻³⁸.

LXR è espresso anche nelle cellule pancreatiche dove promuove la secrezione insulinica in risposta ai livelli circolanti di glucosio plasmatico³⁹. Il ruolo di LXR nell'omeostasi glucidica è, inoltre, garantito da una repressione del processo di gluconeogenesi epatica e da un'aumentata captazione di glucosio da parte del tessuto muscolare scheletrico e adiposo mediante stimolazione dell'espressione del trasportatore del glucosio *glucose transporter type 4* (GLUT-4)⁴⁰⁻⁴¹.

A livello dei macrofagi, LXR svolge diverse funzioni preventive dall'insorgenza della placca aterosclerotica⁴²:

sopprime i meccanismi pro-infiammatori coinvolti nella fisiopatologia dell'aterosclerosi [*nuclear factor-κB* (NF-κB), ciclossigenasi 2 (COX2), *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), interleuchine IL6 e IL1β, chemiochine MCP1 e MCP3, *matrix metalloproteinase* 9 (MMP9)]⁴³⁻⁴⁷, promuove il trasferimento del colesterolo dalla cellula alle HDL nascenti (lipoproteine povere in lipidi in grado di promuovere il trasporto inverso del colesterolo) mediante la trascrizione di ABCA1 e ABCG1^{11,28}. Le mutazioni di ABCA1 causano la malattia di Tangier, una rara patologia genetica caratterizzata da bassi livelli di HDL nel plasma, accumulo di colesterolo nei macrofagi e aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari⁴⁸⁻⁵¹. Sia nei macrofagi sia nel fegato, LXR promuove inoltre la trascrizione dell'*apolipoprotein E* (ApoE), proteina fondamentale per la captazione dei chilomicroni *remnants*, le *very low density lipoprotein* (VLDL) e le HDL²¹. L'aumento della concentrazione di HDL riscontrato dopo attivazione di LXR è, inoltre, il risultato di una regolazione trascrizionale coordinata di una serie di proteine coinvolte nella formazione di HDL e nel rimodellamento delle lipoproteine, come la lipoproteina lipasi (LPL), la proteina di trasferimento dei fosfolipidi (PLTP) e la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (colesteril-ester-trasferasi, CETP)^{19,21,52-54}.

Uno studio del nostro gruppo ha dimostrato che l'attivazione intestinale di LXR è più efficace nel prevenire lo sviluppo della malattia aterosclerotica rispetto all'attivazione epatica⁵⁵. A livello intestinale, infatti, LXR inibisce l'assorbimento di colesterolo (ridotta espressione della proteina *Niemann-Pick C1-Like 1*, NPC1L1, il bersaglio terapeutico dell'ezetimibe)⁵⁶, e ne aumenta l'escrezione fecale. L'attivazione intestinale di LXR è inoltre associata a un aumento della sintesi di particelle pre-β HDL, che costituiscono la componente delle HDL che meglio agisce come accettore di colesterolo, con una conseguente ridotta progressione della malattia aterosclerotica^{35,55,57-58}. Il futuro della terapia dell'ipercolesterolemia potrebbe quindi essere caratterizzato dallo sviluppo di agonisti selettivi intestinali di LXR che, stando ai dati provenienti dalla ricerca di base, proteggerebbero dall'aterosclerosi in assenza degli effetti collaterali sistemici precedentemente descritti⁵⁵.

In conclusione, la rilevanza clinica dell'uso degli agonisti del LXR per il trattamento delle malattie cardiovascolari richiede ulteriori approfondimenti nel modello umano, soprattutto in considerazione delle differenze specie-specifiche del metabolismo^{42,59-60} e dei potenziali effetti collaterali associati alla promozione dell'ipertrigliceridemia e della steatosi epatica. Seppur preliminari, i dati nel modello murino chiariscono che l'attivazione selettiva di LXR a livello intestinale potrebbe costituire una strategia terapeutica innovativa nel trattamento dell'ipercolesterolemia, con un potenziale beneficio nella prevenzione degli eventi cardiovascolari. Questi dati, seppur promettenti, vanno confermati nel modello umano.

SENSORI DEGLI ACIDI GRASSI

I sensori degli acidi grassi (*peroxisome proliferator-activated receptors*, PPARs) sono i sensori intracellulari degli acidi grassi e hanno la funzione di regolare il metabolismo energetico⁶¹. I PPARs formano eterodimeri obbligati con RXR e si legano a siti specifici del DNA denominati elementi di risposta ai PPARs (PPREs), in corrispondenza del promotore dei geni bersaglio. Rispetto ad altri NRs, la tasca di legame del PPAR è insolitamente grande e può ospitare una grande varietà di composti naturali e sintetici, compresi acidi grassi, eicosanoidi, derivati degli acidi grassi polinsaturi, fibrati e tiazolidinedioni (TZD)⁶²⁻⁶⁸. Nei mammiferi, esistono tre isotipi di PPARs: PPARα (NRS1C1), PPARβ/δ (NRS1C2) e PPARγ (NRS1C3). Anche se i tre sottotipi di PPAR condividono un alto grado di omologia di sequenza e struttura, sono caratterizzati da una distribuzione tissutale specifica e da funzioni fisiologiche peculiari⁶⁹. Nei paragrafi seguenti segue la trattazione delle funzioni fisiologiche dei sottotipi dei PPARs, con particolare attenzione alle implicazioni nella SM.

PPARα

PPARα, primo membro della famiglia dei PPARs a essere clonato nel 1990⁷⁰, rappresenta un regolatore

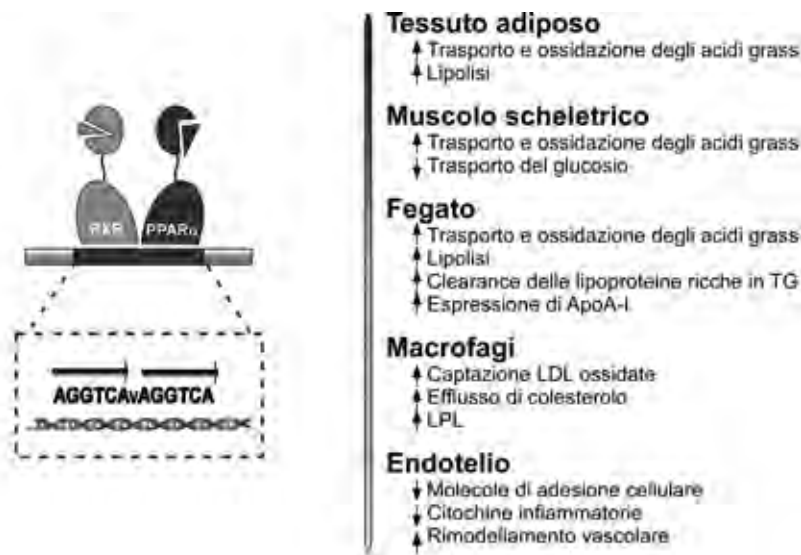
chiave del metabolismo degli acidi grassi ed è espresso prevalentemente nel fegato e in misura minore nel tessuto adiposo bruno (*brown adipose tissue*, BAT), cuore, tessuto muscolare scheletrico, intestino tenue, rene, cellule immunitarie ed endotelio⁷¹⁻⁷². I fibrati, agonisti selettivi di PPAR α (scarsamente affini per PPAR γ e PPAR β/δ) sono attualmente impiegati per la gestione dell'ipertrigliceridemia primaria, dell'iperlipemia combinata, della disbetalipoproteinemia di tipo 3 e, data la loro capacità di modulare sia le concentrazioni dei TG sia il metabolismo delle HDL, delle dislipidemie associate a diabete di tipo 2 e alla SM⁷³⁻⁷⁵.

La funzione fisiologica principale di PPAR α è di modulare il metabolismo degli acidi grassi⁷⁶: questo NR è presente prevalentemente nei tessuti che metabolizzano gli acidi grassi quali fegato, cuore e muscoli (figura 2)⁷⁷⁻⁸¹. Nel modello murino, l'ablazione di PPAR α è associata a steatosi epatica, accumulo di lipidi nel sottocutaneo, ipertrofia degli adipociti e obesità (nonostante un apporto calorico stabile)⁸²⁻⁸⁴. L'attivazione di PPAR α è invece associata a una marcata riduzione della trigliceridemia dovuta a un'aumentata lipolisi, un incremento della *clearance* delle lipoproteine ricche in TG (mediante l'attivazione della LPL e l'inibizione dell'apolipoproteina C-III, ApoC-III) e a una ridotta disponibilità di acidi grassi liberi per la biosintesi dei TG (grazie alla stimolazione della β -ossidazione degli acidi grassi e al loro conseguente

consumo)⁸⁵. PPAR α riveste un ruolo anche nel metabolismo del colesterolo, poiché influenza i livelli circolanti delle apolipoproteine B-100 (ApoB-100, mediante un aumentato catabolismo delle VLDL) e altera il profilo di distribuzione delle lipoproteine riducendo le concentrazioni delle LDL piccole e dense (aterogene) a favore delle LDL grandi e leggere⁸⁶⁻⁸⁷. L'attivazione di PPAR α inoltre determina un aumento della trascrizione dei geni che codificano per le apolipoproteine epatiche ApoA-I e ApoA-II e promuove l'efflusso di colesterolo dalle cellule periferiche e il suo assorbimento nel fegato (aumentando l'espressione del trasportatore di membrana ABCA1 nei macrofagi). Inoltre, PPAR α riduce i livelli della proteina CEPT, responsabile del trasferimento di esteri di colesterolo dalle HDL ad altre frazioni lipoproteiche, determinando un aumento del colesterolo HDL e una diminuzione del colesterolo presente nelle LDL^{73,88}.

I fibrati, assunti in monoterapia o in combinazione con le statine (inibitori della HMG-CoA-reduttasi) o con l'ezetimibe (inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo), hanno mostrato discreta efficacia sia nella riduzione dei TG sia nell'incremento delle HDL⁸⁹⁻⁹². Tuttavia questi farmaci (al momento gli unici disponibili) si legano debolmente a PPAR α , per cui sono in corso studi volti a identificare nuovi agonisti altamente selettivi dei PPARs, gli SPPARSM (*selective PPAR modulators*) che hanno dimostrato effetti molto promettenti nel

Figura 2 - Rappresentazione schematica dell'attivazione trascrizionale di PPAR α (sinistra): come eterodimero di RXR, PPAR α lega gli elementi di risposta a PPAR (PPREs). Effetti dell'attivazione di PPAR α nei tessuti coinvolti nell'omeostasi metabolica (destra): PPAR α riduce i livelli dei trigliceridi plasmatici (TG) inducendo il trasporto e l'ossidazione degli acidi grassi (FA) nel fegato, nel tessuto adiposo e muscolare. Inoltre, PPAR α induce lipolisi negli adipociti ed epatociti. PPAR α modula il metabolismo delle lipoproteine sia nel fegato, dove induce l'espressione di ApoA-I e aumenta il consumo delle lipoproteine ricche di TG, sia nei macrofagi, dove promuove l'efflusso di colesterolo, la captazione di LDL ossidate e l'espressione della lipoproteina lipasi (LPL). Nell'endotelio, PPAR α esercita proprietà protettiva nei confronti dei processi aterosclerotici, inibendo il rilascio di molecole di adesione e citochine infiammatorie e riducendo il rimodellamento vascolare.



trattamento delle dislipidemie. Per esempio, la molecola LY518674 (tremila volte più potente del fenofibrato) è in grado di ridurre i TG plasmatici e migliorare il profilo del colesterolo nei pazienti con ipercolesterolemia⁹³; nei soggetti con SM, invece, LY518674 ha indotto una riduzione della trigliceridemia (del 23%) ma nessun cambiamento nella concentrazione delle HDL⁹⁴.

Oltre a controllare i processi metabolici, PPAR α svolge importanti funzioni nella modulazione della risposta infiammatoria. PPAR α è, infatti, espresso in numerose cellule coinvolte nella patogenesi del processo aterosclerotico, come le cellule endoteliali, i monociti, i macrofagi differenziati, i linfociti e le cellule della muscolatura liscia vasale (VSMCs). A oggi, esistono controversie sul ruolo di questo NR a livello vascolare, essendo stati dimostrati effetti sia pro- sia anti-aterogeni. L'attivazione di PPAR α a livello endoteliale riduce l'espressione di molecole di adesione [*vascular cell adhesion protein 1* (VCAM1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM1)] e di segnali chemiotattici (MCP1), interferendo con il reclutamento di cellule infiammatorie e con la loro adesione sull'endotelio⁹⁵⁻⁹⁶. Di contro, gli stessi meccanismi infiammatori sono in grado di inibire l'espressione e la funzione di PPAR α ^{25,27}. A questo proposito, uno studio del nostro gruppo ha evidenziato che i livelli di espressione genica dei PPARs (α , δ , γ) sono soppressi nelle cellule infiammatorie circolanti (linfomonociti) dei soggetti con SM (caratterizzati da uno stato pro-infiammatorio cronico di basso grado), e che tali livelli di espressione correlano negativamente con i biomarker sistemici d'infiammazione⁹⁷. La rilevanza clinica dell'utilizzo dei fibrati nel diabete di tipo 2 e nella SM è ancora in discussione e richiede ulteriori indagini. Sebbene il fenofibrato sia apparso efficace nel contrastare la progressione della malattia microvascolare correlata al diabete negli studi clinici che hanno coinvolto pazienti affetti da diabete di tipo 2, come il *Diabetes Atherosclerosis Study Intervention* (DAIS) e il *Fenofibrate Intervention and Event lowering in Diabetes* (FIELD), non è chiaro se esso da solo sia in grado di agire efficacemente sulla dislipidemia associata alla SM o se, nella gestione del rischio cardiovascolare di tali pazienti, debba essere sempre raccomandata la sua combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti

(statine) e/o insulino-sensibilizzanti (metformina)⁹⁸. L'avvento dei nuovi agonisti ultrasensibili dei PPARs darà sicuramente nuove speranze in una più efficace gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da SM e diabete di tipo 2.

PPAR β/δ

Clonato nel 1992⁹⁹⁻¹⁰⁰, PPAR β/δ è stato oggetto di un minor numero di studi, se comparato agli altri membri della famiglia¹⁰¹. PPAR β/δ ha una distribuzione ubiquitaria nei vari tessuti, ma i livelli di espressione più elevati si riscontrano in quegli organi caratterizzati da un intenso metabolismo lipidico e ossidativo (fegato, muscolo scheletrico e cardiaco, intestino tenue e tessuto adiposo)¹⁰². I ligandi naturali di PPAR β/δ sono gli acidi grassi polinsaturi (l'acido eicosapentaenoico, l'acido arachidonico), le prostaglandine e le prostacicline e questi, a differenza dei ligandi di PPAR α , attivano il loro recettore anche a basse concentrazioni¹⁰³. Sono poche le mutazioni umane caratterizzate nel gene PPAR β/δ e l'unico polimorfismo scoperto (rs2016520) è associato a un incremento delle LDL circolanti e a una ridotta concentrazione di HDL. Tale dato suggerisce pertanto un ruolo attivo di questo NR nel metabolismo del colesterolo¹⁰⁴. Di recente, ma ancora in fase sperimentale, sono stati sviluppati agonisti sintetici selettivi di PPAR β/δ , quali GW501516 e GW0742, il cui impiego clinico potrebbe essere limitato da una potenziale promozione della carcinogenesi¹⁰⁵.

PPAR β/δ è espresso nel tessuto adiposo sia bruno sia bianco, dove controlla la termogenesi, il trasporto e l'ossidazione degli acidi grassi attraverso l'attivazione dei suoi geni *target* [*medium-chain acyl-CoA dehydrogenase* (MCAD), CPT1, acil-CoA sintetasi (ACS) e *uncoupling protein-1* (UCP-1)]^{101,106-107}. Nei topi sottoposti a dieta iperlipidica, l'attivazione di PPAR β/δ ha dimostrato un potente effetto antiobesità, associato a una protezione dall'ipertrigliceridemia e dalla steatosi epatica¹⁰⁶. PPAR β/δ sembra inoltre essere coinvolto nella regolazione del trasporto inverso del colesterolo in quanto in grado di promuovere l'espressione di ABCA1. Il trattamento con l'agonista GW610742 è, infatti, in grado

di aumentare del 50% i livelli di colesterolemia HDL e di ridurre l'assorbimento intestinale di colesterolo (grazie all'inibizione dell'espressione del trasportatore del colesterolo NPC1L1)¹⁰⁸. Nei primati (scimmie *rhesus*) obesi e insulino-resistenti, l'agonista GW501516 ha invece mostrato un significativo miglioramento del profilo lipidico (notevole aumento della colesterolemia HDL e una riduzione significativa dei livelli plasmatici di colesterolo LDL e dei TG) e dell'insulinemia, già dopo quattro settimane di trattamento¹⁰⁹.

Il muscolo scheletrico è un tessuto metabolico fortemente insulino-dipendente e, rispetto al fegato e al tessuto adiposo, è sottoposto a un flusso quasi unidirezionale degli acidi grassi con loro β -ossidazione piuttosto che immagazzinamento e/o esportazione. È già noto in letteratura che sia l'obesità sia l'insulino-resistenza sono collegate a una diminuzione percentuale di fibre muscolari a contrazione lenta di tipo ossidativo (tipo 1)¹¹⁰⁻¹¹¹. Nel muscolo scheletrico la concentrazione di PPAR β/δ è circa 10-50 volte superiore rispetto a quella di PPAR α o PPAR γ ed è stata riscontrata solo nelle fibre di tipo 1 che utilizzano la fosforilazione ossidativa come principale fonte energetica¹¹²⁻¹¹³. Modelli murini con delezione del gene PPAR β/δ nel muscolo scheletrico presentano aumento di peso, insulino-resistenza e ridotta ossidazione degli acidi grassi¹¹⁴. Al contrario un'*over*-espressione dello stesso gene protegge i roditori dall'obesità alimentare e si accompagna al rimodellamento muscolare con

miglioramento dell'insulino-sensibilità (aumento di fibre lente di tipo 1) e della *performance* muscolare¹¹². Per tale ragione, il composto GW501516 è stato incluso nei registri delle sostanze dopanti vietate dalle federazioni sportive internazionali. Nonostante alcuni studi pilota abbiano dimostrato che la somministrazione di GW501516 sia in grado di determinare un incremento dei livelli di colesterolo HDL¹¹⁵⁻¹¹⁶, gli effetti sull'uomo di tali terapie sono ancora oggetto di studio.

Oltre agli effetti sul metabolismo lipidico, PPAR β/δ riveste un ruolo chiave nella regolazione dell'infiammazione. PPAR β/δ è espresso nella parete vascolare e in particolar modo nelle cellule endoteliali, nei monociti/macrofagi e nelle VSMCs. Studi condotti *in vitro* e *in vivo* hanno mostrato che i ligandi sintetici di PPAR β/δ (GW0742 e GW501516) possiedono potenti effetti antinfiammatori e che inibiscono l'espressione di molecole di adesione da parte delle cellule endoteliali e, quindi, il reclutamento di leucociti^{95-96,117}. Non è invece chiaro se PPAR β/δ abbia un'azione promotrice o inibitrice sulla proliferazione delle cellule endoteliali e sulle VSMCs^{95-96,117}, così come il suo ruolo nell'angiogenesi e nella formazione della placca aterosclerotica^{95-96,117}.

Alla luce di questi dati e del ruolo che PPAR β/δ riveste nella regolazione del metabolismo lipidico, della risposta infiammatoria e nella fisiologia del muscolo scheletrico, questo NR è considerato un possibile *target* per futuri interventi terapeutici nella SM (figura 3), ma gli enormi dubbi sulla potenziale

Figura 3 - Rappresentazione schematica dell'attivazione trascrizionale di PPAR β/δ (sinistra): come eterodimero di RXR, PPAR β/δ lega gli elementi di risposta a PPAR (PPREs). Effetti dell'attivazione di PPAR β/δ nei tessuti coinvolti nell'omeostasi metabolica (destra): nel tessuto adiposo e muscolare PPAR β/δ induce il trasporto e l'ossidazione degli acidi grassi (FA), l'attività mitocondriale e la termogenesi, aumentando così la spesa energetica. Nel muscolo l'attivazione PPAR β/δ migliora la capacità di resistenza e la β -ossidazione. Nel fegato PPAR β/δ inibisce la gluconeogenesi, contribuendo così all'omeostasi glicidica. Inoltre, PPAR β/δ induce un aumento dei livelli di HDL nel siero, incrementando il trasporto inverso del colesterolo e riducendo la risposta infiammatoria nei macrofagi. Questi effetti potrebbero promuovere ulteriormente una prevenzione cardiovascolare PPAR β/δ -mediata.



carcinogenicità e sull'effettivo beneficio nella fisiopatologia della placca aterosclerotica hanno rallentato l'immissione in commercio degli agonisti sintetici di questo promettente NR.

PPAR γ

PPAR γ è stato clonato nel 1994¹¹⁸. I suoi agonisti endogeni sono gli acidi grassi mono- e polinsaturi, alcuni eicosanoidi [l'acido 13-idrossioctadecanoico (13-HODE), e l'acido 9-idrossioctadecanoico (9-HODE)] e i prostanoidi. Gli agonisti sintetici di PPAR γ sono stati classificati come farmaci insulino-sensibilizzanti nella classe dei TDZ nel 1995¹¹⁹. Nell'organismo esistono due differenti isoforme di questo recettore nucleare: PPAR γ 1, espresso nelle cellule del sistema immunitario, nel colon, nel fegato e nel rene, e PPAR γ 2, presente esclusivamente nel tessuto adiposo bianco e bruno. I ligandi di PPAR γ maggiormente studiati sono il pioglitazone e il rosiglitazone, già approvati negli USA per l'uso clinico nel diabete mellito di tipo 2 sin dal 1997 (il meccanismo d'azione dell'attivazione di PPAR γ è schematizzato nella figura 4).

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che PPAR γ regola il differenziamento adipocitario, promuovendo la formazione di nuovi adipociti piccoli e insulino-sensibili con conseguente miglioramento dell'insulino-

resistenza associata all'obesità¹²⁰⁻¹²¹. Le mutazioni spontanee di PPAR γ che si riscontrano nell'uomo supportano il ruolo fondamentale che questo NR svolge nello sviluppo e distribuzione del tessuto adiposo: pazienti con delezioni per il gene PPAR γ mostrano lipodistrofia parziale di tipo 3 (FPLD3) con severa insulino-resistenza, ipertrigliceridemia, ipocolerolemia HDL e insorgenza precoce d'ipertensione arteriosa¹²²⁻¹²⁴. Nel modello murino l'attivazione selettiva dei PPAR γ negli adipociti è sufficiente ad assicurarne una potente insulino-sensibilizzazione¹²⁵⁻¹²⁷. L'attivazione di PPAR γ comporta un movimento di acidi grassi liberi e TG dal muscolo scheletrico e dal fegato al tessuto adiposo e una redistribuzione del tessuto adiposo stesso, con aumento della componente sottocutanea rispetto a quella viscerale e conseguente aumento di peso¹²⁸⁻¹²⁹. Inoltre, l'attivazione di PPAR γ nel tessuto adiposo porta a un aumento della produzione di adiponectina¹³⁰, con conseguente promozione dell'ossidazione degli acidi grassi liberi e dell'insulino-sensibilità. PPAR γ è infine espresso nelle cellule infiammatorie, soprattutto nei macrofagi differenziati, dove svolge un ruolo chiave nel processo antiaterosclerotico: promuove, infatti, l'espressione di ABCA1 (e quindi l'efflusso e il trasporto inverso del colesterolo), e inibisce la sintesi di geni pro-infiammatori [MCP1, VCAM1, ICAM1 e TNF α ¹³¹⁻¹³³]. La scoperta che i TDZ agiscono come agonisti ad alta affinità per PPAR γ , migliorando

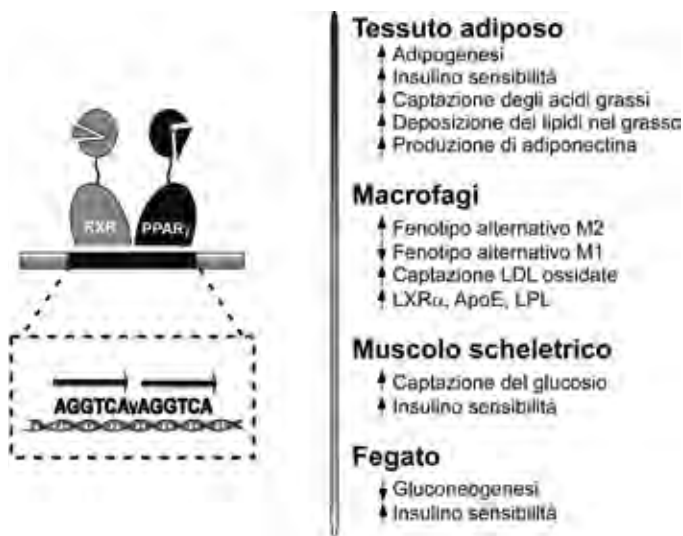


Figura 4 - Rappresentazione schematica dell'attivazione trascrizionale di PPAR γ (sinistra): come eterodimero di RXR, PPAR γ lega gli elementi di risposta a PPAR (PPREs). Effetti dell'attivazione di PPAR γ nei tessuti coinvolti nell'omeostasi metabolica (destra): l'attivazione di PPAR γ migliora la sensibilità all'insulina nel fegato, nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo, aumentando l'assorbimento di glucosio da parte del muscolo e riducendo la gluconeogenesi epatica. Nel tessuto adiposo PPAR γ induce la captazione degli acidi grassi (FA) e l'adipogenesi, determinando una maggior deposizione di tessuto adiposo, oltre a una migliore ripartizione dei lipidi negli adipociti con formazione di nuove cellule adipose più piccole e metabolicamente attive. Tuttavia, PPAR γ aumenta la produzione di adiponectina da parte degli adipociti stessi con peggioramento degli squilibri metabolici tipici della SM. Nei macrofagi PPAR γ induce anche un aumento del rapporto M2/M1 (inibendo quindi infiammazione) e contribuisce a una maggiore captazione delle LDL ossidate. Inoltre, PPAR γ regola la trascrizione del recettore X epatico (LXR), della lipoproteina lipasi (LPL) e dell'apolipoproteina E (ApoE), proteggendo così dal processo aterosclerotico.

l'insulino-sensibilità, ha spianato la strada all'utilizzo di queste molecole nella gestione e nel trattamento dei pazienti affetti da SM¹³⁴. Il meccanismo d'azione con cui si manifesta quest'azione insulino-sensibilizzante prevede, infatti, un'aumentata captazione degli acidi grassi liberi e dei trigliceridi da parte degli adipociti, una ridotta gluconeogenesi epatica, una maggiore captazione periferica di glucosio e un maggior consumo energetico¹³⁴⁻¹³⁷.

Sebbene ampiamente utilizzati nei diabetici di tipo 2, i TZD non sono completamente privi di effetti collaterali: aumento di peso (circa 2-3 kg ogni punto percentuale di emoglobina glicata in meno), anemia, edema polmonare, insufficienza cardiaca congestizia e l'aumento del rischio di infarto del miocardio¹³⁸. Questi effetti collaterali ne limitano l'utilizzo clinico; è quindi necessario tentare di sviluppare approcci terapeutici in grado di attivare selettivamente PPAR γ nel tessuto adiposo tentando di limitarne gli effetti sistemici. Anche in questo caso, vi è grande attesa nei confronti dei nuovi modulatori selettivi dei PPARs (SPPARSM) che hanno dimostrato di poter migliorare la sensibilità all'insulina senza causare incremento ponderale¹³⁹⁻¹⁴¹.

CONCLUSIONI

La rapida diffusione di obesità e di SM e delle complicanze a esse associate richiede un'attenta valutazione dell'efficacia delle terapie attualmente disponibili. Tra i diversi approcci terapeutici utilizzati nel corso degli ultimi decenni solo la correzione degli stili di vita (riduzione dell'introito calorico e promozione dell'attività fisica) e la metformina sono considerati veramente efficaci nel migliorare il quadro clinico della SM. I NRs, essendo i reostati dell'omeostasi metabolica, sono considerati bersagli ideali per la modulazione farmacologica dei disordini metabolici. Due classi di agonisti sintetici dei PPARs, gli agonisti di PPAR α (fibrati) e gli agonisti di PPAR γ (TZD), sono già largamente utilizzati nel trattamento della dislipidemia e del diabete di tipo 2. I loro benefici a lungo termine sono tuttavia ancora fonte di discussione. In un prossimo futuro sarà possibile avvalersi

di nuovi *target* per il trattamento della SM: i ligandi di LXR sono considerati promettenti nel trattamento della dislipidemia, poiché in grado di ridurre i livelli di colesterolo totale e aumentare la sintesi di HDL, incrementando così il trasporto inverso del colesterolo. L'attivazione tessuto-specifica intestinale di tale NR potrebbe costituire un futuro approccio terapeutico per l'ipercolesterolemia prevenendo la lipogenesi epatica e, quindi, gli effetti collaterali discussi (steatosi epatica e ipertrigliceridemia). Inoltre, altre classi di molecole potrebbero rapidamente entrare nella pratica clinica: gli SPPARSM e gli agonisti di PPAR β/δ . Questi ultimi hanno destato particolare entusiasmo poiché agiscono come mimetici dell'esercizio fisico (incrementano la resistenza fisica, il dispendio energetico e il trasporto inverso del colesterolo) ed è opinione comune che queste molecole possano apportare un concreto beneficio nella prevenzione del rischio cardiometabolico; purtroppo i sospetti sulla sicurezza di questi farmaci, che deve ancora essere accertata in maniera definitiva, ne hanno limitato l'immissione in commercio e le applicazioni terapeutiche.

In conclusione, dati gli effetti benefici sul calo ponderale, sul metabolismo lipidico e glicidico e sull'infiammazione, molti degli agonisti dei NRs in fase di sperimentazione potrebbero rivoluzionare a breve il trattamento della SM.

Bibliografia

1. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285(19): 2486-97.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365(9468): 1415-28.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15(7): 539-53.
4. Grundy SM, Cleeman Jr, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112(17): 2735-52.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new world-wide definition. Lancet 2005; 366(9491): 1059-62.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide

- definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469-80.
7. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83(6): 835-9.
 8. Bookout AL, Jeong Y, Downes M, et al. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. *Cell* 2006; 126(4): 789-99.
 9. Lonard DM, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: judges, juries, and executioners of cellular regulation. *Mol Cell* 2007; 27(5): 691-700.
 10. McKenna NJ, O'Malley BW. Nuclear receptors, coregulators, ligands, and selective receptor modulators: making sense of the patchwork quilt. *Ann NY Acad Sci* 2001; 949: 3-5.
 11. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001; 294(5548): 1866-70.
 12. McKenna NJ, O'Malley BW. Minireview: nuclear receptor coactivators--an update. *Endocrinology* 2002; 143(7): 2461-5.
 13. Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell* 1995; 83(6): 841-50.
 14. Lanz RB, McKenna NJ, Onate SA, et al. A steroid receptor coactivator, SRA, functions as an RNA and is present in an SRC-1 complex. *Cell* 1999; 97(1): 17-27.
 15. Onate SA, Boonyaratankornit V, Spencer TE, et al. The steroid receptor coactivator-1 contains multiple receptor interacting and activation domains that cooperatively enhance the activation function 1 (AF1) and AF2 domains of steroid receptors. *J Biol Chem* 1998; 273(20): 12101-8.
 16. Apfel R, Benbrook D, Lernhardt E, et al. A novel orphan receptor specific for a subset of thyroid hormone-responsive elements and its interaction with the retinoid/thyroid hormone receptor subfamily. *Mol Cell Biol* 1994; 14(10): 7025-35.
 17. Willy PJ, Umesono K, Ong ES, et al. LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. *Genes Dev* 1995; 9(9): 1033-45.
 18. Janowski BA, Willy PJ, Devi TR, et al. An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR alpha. *Nature* 1996; 383(6602): 728-31.
 19. Zhang Y, Repa JJ, Gauthier K, Mangelsdorf DJ. Regulation of lipoprotein lipase by the oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *J Biol Chem* 2001; 276(46): 43018-24.
 20. Tontonoz P, Mangelsdorf DJ. Liver X receptor: signaling pathways in cardiovascular disease. *Mol Endocrinol* 2003; 17(6): 985-93.
 21. Laffitte BA, Repa JJ, Joseph SB, et al. LXRs control lipid-inducible expression of the apolipoprotein E gene in macrophages and adipocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(2): 507-12.
 22. Repa JJ, Liang G, Ou J, et al. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *Genes Dev* 2000; 14(22): 2819-30.
 23. Korach-Andre M, Parini P, Larsson L, et al. Separate and overlapping metabolic functions of LXRalpha and LXRbeta in C57Bl/6 female mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298(2): E167-78.
 24. Glass CK, Rosenfeld MG. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. *Genes Dev* 2000; 14(2): 121-41.
 25. Zelcer N, Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. *J Clin Invest* 2006; 116(3): 607-14.
 26. Hong C, Duit S, Jalonen P, et al. The E3-ubiquitin ligase idola induces the degradation of the low-density lipoprotein receptor family members VLDLR and APOER2. *J Biol Chem* 2010; 285(26): 19720-6.
 27. Zelcer N, Hong C, Boyadjian R, Tontonoz P. LXR regulates cholesterol uptake through Idola-dependent ubiquitination of the LDL receptor. *Science* 2009; 325(5936): 100-4.
 28. Sabol SL, Brewer HB, Jr., Santamarina-Fojo S. The human ABCG1 gene: identification of LXR response elements that modulate expression in macrophages and liver. *J Lipid Res* 2005; 46(10): 2151-67.
 29. Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, et al. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem* 2002; 277(21): 18793-800.
 30. Graf GA, Li WP, Gerard RD, et al. Coexpression of ATP-binding cassette proteins ABCG5 and ABCG8 permits their transport to the apical surface. *J Clin Invest* 2002; 110(5): 659-69.
 31. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, et al. Disruption of Abcg5 and Abcg8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(25): 16237-42.
 32. Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JA, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000; 289(5484): 1524-9.
 33. Lee MH, Lu K, Patel SB. Genetic basis of sitosterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(2): 141-9.
 34. Lee MH, Lu K, Hazard S, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet* 2001; 27(1): 79-83.
 35. Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290(5497): 1771-5.
 36. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: transcriptional mediators of lipid homeostasis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2002; 67: 491-498.
 37. Denechaud PD, Bossard P, Lobaccaro JM, et al. ChREBP, but not LXRs, is required for the induction of glucose-regulated genes in mouse liver. *J Clin Invest* 2008; 118(3): 956-64.
 38. Cha JY, Repa JJ. The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J Biol Chem* 2007; 282(1): 743-51.
 39. Chuang JC, Cha JY, Garmey JC, et al. Research resource: nuclear hormone receptor expression in the endocrine pancreas. *Mol Endocrinol* 2008; 22(10): 2353-63.
 40. Cao G, Liang Y, Broderick CL, et al. Antidiabetic action of a liver x receptor agonist mediated by inhibition of hepatic gluconeogenesis. *J Biol Chem* 2003; 278(2): 1131-36.
 41. Laffitte BA, Chao LC, Li J, et al. Activation of liver X receptor improves glucose tolerance through coordinate regulation of glucose metabolism in liver and adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(9): 5419-24.
 42. Tangirala RK, Bischoff ED, Joseph SB, et al. Identification of macrophage liver X receptors as inhibitors of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(18): 11896-901.
 43. Castrillo A, Joseph SB, Marathe C, et al. Liver X receptor-dependent repression of matrix metalloproteinase-9 expression in macrophages. *J Biol Chem* 2003; 278(12): 10443-9.
 44. Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA, et al. Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat Med* 2003; 9(2): 213-9.
 45. Ogawa D, Stone JF, Takata Y, et al. Liver x receptor agonists inhibit cytokine-induced osteopontin expression in macrophages through interference with activator protein-1 signaling pathways. *Circ Res* 2005; 96(7): e59-e67.
 46. Terasaka N, Hiroshima A, Ariga A, et al. Liver X receptor agonists inhibit tissue factor expression in macrophages. *FEBS J* 2005; 272(6): 1546-56.
 47. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001; 104(4): 503-16.
 48. Bodzioch M, Orso E, Klucken J, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 1999; 22(4): 347-51.
 49. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, et al. Mutations in ABC1 in Tangier

- disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 1999; 22(4): 336-45.
50. Rust S, Rosier M, Funke H, et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999; 22(4): 352-5.
 51. Singaraja RR, Brunham LR, Visscher H, et al. Efflux and atherosclerosis: the clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(8): 1322-32.
 52. Jakel H, Nowak M, Moitrot E, et al. The liver X receptor ligand T0901317 down-regulates APOA5 gene expression through activation of SREBP-1c. *J Biol Chem* 2004; 279(44): 45462-9.
 53. Costet P, Luo Y, Wang N, Tall AR. Sterol-dependent transactivation of the ABCA1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. *J Biol Chem* 2000; 275(36): 28240-5.
 54. Curtiss LK, Boisvert WA. Apolipoprotein E and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11(3): 243-51.
 55. LoSasso G, Murzilli S, Salvatore L, et al. Intestinal specific LXR activation stimulates reverse cholesterol transport and protects from atherosclerosis. *Cell Metab* 2010; 12(2): 187-93.
 56. Duval C, Touche V, Tailleux A, et al. Niemann-Pick C1 like 1 gene expression is down-regulated by LXR activators in the intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340(4): 1259-63.
 57. Peng D, Hiipakka RA, Dai Q, et al. Antiatherosclerotic effects of a novel synthetic tissue-selective steroidal liver X receptor agonist in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327(2): 332-42.
 58. Yasuda T, Grillot D, Billheimer JT, et al. Tissue-specific liver X receptor activation promotes macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(4): 781-6.
 59. Joseph SB, McKilligin E, Pei L, et al. Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(11): 7604-9.
 60. Beaven SW, Tontonoz P. Nuclear receptors in lipid metabolism: targeting the heart of dyslipidemia. *Annu Rev Med* 2006; 57: 313-29.
 61. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 289-312.
 62. Nolte RT, Wisely GB, Westin S, et al. Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Nature* 1998; 395(6698): 137-43.
 63. Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47(4): 507-14.
 64. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, et al. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995; 83(5): 803-12.
 65. Kliewer SA, Forman BM, Blumberg B, et al. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(15): 7355-9.
 66. Kliewer SA, Umesono K, Noonan DJ, et al. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature* 1992; 358(6389): 771-4.
 67. Gottlicher M, Widmark E, Li Q, Gustafsson JA. Fatty acids activate a chimera of the clofibrate acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(10): 4653-7.
 68. Sohda T, Momose Y, Meguro K, et al. Studies on antidiabetic agents. Synthesis and hypoglycemic activity of 5-[4-(pyridylalkoxy)benzyl]-2,4-thiazolidinediones. *Arzneimittelforschung* 1990; 40(1): 37-42.
 69. Wang YX. PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. *Cell Res* 2010; 20(2): 124-37.
 70. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990; 347(6294): 645-50.
 71. Fruchart JC. Novel peroxisome proliferator activated receptor-alpha agonists. *Am J Cardiol* 2007; 100(11A): n41-6.
 72. Tobin JF, Freedman LP. Nuclear receptors as drug targets in metabolic diseases: new approaches to therapy. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17(7): 284-90.
 73. Shah A, Rader DJ, Millar JS. The effect of PPAR-alpha agonism on apolipoprotein metabolism in humans. *Atherosclerosis* 2010; 210(1): 35-40.
 74. Fruchart JC. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2009; 205(1): 1-8.
 75. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98(19): 2088-93.
 76. Tugwood JD, Issemann I, Anderson RG, et al. The mouse peroxisome proliferator activated receptor recognizes a response element in the 5' flanking sequence of the rat acyl CoA oxidase gene. *EMBO J* 1992; 11(2): 433-9.
 77. Erol E, Kumar LS, Cline GW, et al. Liver fatty acid binding protein is required for high rates of hepatic fatty acid oxidation but not for the action of PPARalpha in fasting mice. *FASEB J* 2004; 18(2): 347-9.
 78. Hsu MH, Savas U, Griffin KJ, Johnson EF. Identification of peroxisome proliferator-responsive human genes by elevated expression of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in HepG2 cells. *J Biol Chem* 2001; 276(30): 27950-8.
 79. Wolfrum C, Borrmann CM, Borchers T, Spener F. Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors alpha- and gamma-mediated gene expression via liver fatty acid binding protein: a signaling path to the nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(5): 2323-8.
 80. Motojima K, Passilly P, Peters JM, et al. Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma activators in a tissue- and inducer-specific manner. *J Biol Chem* 1998; 273(27): 16710-4.
 81. Martin G, Schoonjans K, Lefebvre AM, et al. Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transport protein and acyl-CoA synthetase genes by PPARalpha and PPARgamma activators. *J Biol Chem* 1997; 272(45): 28210-7.
 82. Costet P, Legendre C, More J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis. *J Biol Chem* 1998; 273(45): 29577-85.
 83. Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in the cellular fasting response: the PPARalpha-null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(13): 7473-8.
 84. Peters JM, Hennuyer N, Staels B, et al. Alterations in lipoprotein metabolism in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice. *J Biol Chem* 1997; 272(43): 27307-12.
 85. Vacca M, Degirolamo C, Mariani-Costantini R, et al. Lipid-sensing nuclear receptors in the pathophysiology and treatment of the metabolic syndrome. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2011; 3(5): 562-587.
 86. Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis* 2003; 171(1): 1-13.
 87. Hiukka A, Fruchart-Najib J, Leinonen E, et al. Alterations of lipids and apolipoprotein CIII in very low density lipoprotein subspecies in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(6): 1207-15.
 88. Steiner G. Fenofibrate for cardiovascular disease prevention in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2008; 102(12A): 28L-33L.
 89. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165(10): 1154-1160.

90. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102(1): 21-27.
91. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500): 1849-61.
92. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(12): 1585-91.
93. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effects of a potent and selective PPAR-alpha agonist in patients with atherogenic dyslipidemia or hypercholesterolemia: two randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297(12): 1362-73.
94. Millar JS, Duffy D, Gadi R, et al. Potent and selective PPAR-alpha agonist LY518674 upregulates both ApoA-I production and catabolism in human subjects with the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(1): 140-6.
95. Hamblin M, Chang L, Fan Y, et al. PPARs and the cardiovascular system. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11(6): 1415-52.
96. Robinson E, Grieve DJ. Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system in health and disease. *Pharmacol Ther* 2009; 122(3): 246-63.
97. D'Amore S, Vacca M, Graziano G, et al. Nuclear receptors expression chart in peripheral blood mononuclear cells identifies patients with Metabolic Syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(12): 2289-301.
98. Sacks FM. After the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: implications for fenofibrate. *Am J Cardiol* 2008; 102(12A): 34L-40L.
99. Schmidt A, Endo N, Rutledge SJ, et al. Identification of a new member of the steroid hormone receptor superfamily that is activated by a peroxisome proliferator and fatty acids. *Mol Endocrinol* 1992; 6(10): 1634-41.
100. Dreyer C, Krey G, Keller H, et al. Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell* 1992; 68(5): 879-87.
101. Bedu E, Wahli W, Desvergne B. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta as a therapeutic target for metabolic diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2005; 9(4): 861-73.
102. Barish GD, Narkar VA, Evans RM. PPAR delta: a dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116(3): 590-97.
103. Grimaldi PA. Regulatory functions of PPARbeta in metabolism: implications for the treatment of metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771(8): 983-90.
104. Skogsberg J, Kannisto K, Cassel TN, et al. Evidence that peroxisome proliferator-activated receptor delta influences cholesterol metabolism in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(4): 637-43.
105. Berger J, Leibowitz MD, Doebber TW, et al. Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma and PPARdelta ligands produce distinct biological effects. *J Biol Chem* 1999; 274(10): 6718-25.
106. Wang YX, Lee CH, Tiep S, et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* 2003; 113(2): 159-70.
107. Kang K, Hatano B, Lee CH. PPAR delta agonists and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9(1): 72-7.
108. van der Veen JN, Kruit JK, Havinga R, et al. Reduced cholesterol absorption upon PPARdelta activation coincides with decreased intestinal expression of NPC1L1. *J Lipid Res* 2005; 46(3): 526-34.
109. Oliver WR, Jr., Shenk JL, Snaith MR, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(9): 5306-11.
110. Kriketos AD, Pan DA, Lillioja S, et al. Interrelationships between muscle morphology, insulin action, and adiposity. *Am J Physiol* 1996; 270(6 Pt 2): R1332-9.
111. Hickey MS, Carey JO, Azevedo JL, et al. Skeletal muscle fiber composition is related to adiposity and in vitro glucose transport rate in humans. *Am J Physiol* 1995; 268(3 Pt 1): E453-7.
112. Wang YX, Zhang CL, Yu RT, et al. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARdelta. *PLoS Biol* 2004; 2(10): e294.
113. Braissant O, Foulle F, Scotto C, et al. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology* 1996; 137(1): 354-66.
114. Schuler M, Ali F, Chambon C, et al. PGC1alpha expression is controlled in skeletal muscles by PPARbeta, whose ablation results in fiber-type switching, obesity, and type 2 diabetes. *Cell Metab* 2006; 4(5): 407-14.
115. Riserus U, Sprecher D, Johnson T, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)delta promotes reversal of multiple metabolic abnormalities, reduces oxidative stress, and increases fatty acid oxidation in moderately obese men. *Diabetes* 2008; 57(2): 332-39.
116. Sprecher DL, Massien C, Pearce G, et al. Triglyceride: high-density lipoprotein cholesterol effects in healthy subjects administered a peroxisome proliferator activated receptor delta agonist. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(2): 359-65.
117. Bishop-Bailey D, Bystrom J. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta in inflammation. *Pharmacol Ther* 2009; 124(2): 141-50.
118. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, et al. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 1994; 8(10): 1224-34.
119. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem* 1995; 270(22): 12953-6.
120. Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab* 2006; 4(4): 263-73.
121. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(12): 885-96.
122. Agostini M, Schoenmakers E, Mitchell C, et al. Non-DNA binding, dominant-negative, human PPARgamma mutations cause lipodystrophic insulin resistance. *Cell Metab* 2006; 4(4): 303-11.
123. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999; 402(6764): 880-3.
124. Semple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest* 2006; 116(3): 581-9.
125. Lefterova MI, Steger DJ, Zhuo D, et al. Cell-specific determinants of peroxisome proliferator-activated receptor gamma function in adipocytes and macrophages. *Mol Cell Biol* 2010; 30(9): 2078-89.
126. Sugii S, Olson P, Sears DD, et al. PPARgamma activation in adipocytes is sufficient for systemic insulin sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(52): 22504-9.
127. Choi JH, Banks AS, Estall JL, et al. Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPARgamma by Cdk5. *Nature* 2010; 466(7305): 451-6.
128. Mori Y, Murakawa Y, Okada K, et al. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22(6): 908-12.
129. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean ME. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(2): 288-93.
130. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50(9): 2094-9.

131. Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2010; 6(5): 657-91.
132. Li AC, Binder CJ, Gutierrez A, et al. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma. *J Clin Invest* 2004; 114(11): 1564-76.
133. Shibasaki M, Takahashi K, Itou T, et al. A PPAR agonist improves TNF-alpha-induced insulin resistance of adipose tissue in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309(2): 419-24.
134. Shulman AI, Mangelsdorf DJ. Retinoid x receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353(6): 604-15.
135. Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, et al. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000; 106(10): 1221-8.
136. He W, Barak Y, Hevener A, et al. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(26): 15712-7.
137. Jones JR, Barrick C, Kim KA, et al. Deletion of PPARgamma in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(17): 6207-12.
138. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005; 172(2): 213-26.
139. Knouff C, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology. *Endocr Rev* 2004; 25(6): 899-918.
140. Schupp M, Clemenz M, Gineste R, et al. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes* 2005; 54(12): 3442-52.
141. Feldman PL, Lambert MH, Henke BR. PPAR modulators and PPAR pan agonists for metabolic diseases: the next generation of drugs targeting peroxisome proliferator-activated receptors? *Curr Top Med Chem* 2008; 8(9): 728-49.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Michele Vacca
 Laboratorio del Metabolismo Lipidico e Tumorale
 Consorzio Mario Negri Sud e Clinica Medica
 "Augusto Murri"
 Università degli Studi di Bari
 66030, Santa Maria Imbaro (CH)
 Tel.: 0872570339
 Fax: 0872570229
 E-mail: vaccamichele1979@gmail.com

Terapie non convenzionali dell'ipertensione arteriosa: stile di vita e vitamina D. Dalla letteratura alla pratica clinica

*Unconventional therapies of hypertension:
healthy lifestyle and vitamin D.
From literature to clinical practice*

Alessandra Leone, Francesco Monterecci,
Lucia Bracci, Alessio Monterecci

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

Abstract

L'ipertensione arteriosa è un importante fattore di rischio cardiovascolare maggiore e le recenti Linee Guida sottolineano l'importanza delle modifiche dello stile di vita per un controllo ottimale della malattia. In associazione a tale approccio, sono state proposte nuove strategie terapeutiche, quali le così dette "terapie alternative" (yoga, ipnosi, musicoterapia) e la supplementazione alimentare con microelementi e vitamina D.

In accordo con i suggerimenti delle Linee Guida e con i dati presenti in letteratura è stata valutata l'efficacia della terapia non farmacologica dell'ipertensione arteriosa nella pratica clinica quotidiana. L'adozione di un corretto stile di vita mediante dieta ed attività fisica ha evidenziato un netto beneficio in termini di controllo pressorio; analoghi risultati sono stati ottenuti attraverso il supplemento di calcidolo in pazienti affetti da ipovitaminosi D.

I risultati si sono dimostrati ampiamente in linea con i dati riportati in letteratura, evidenziando una buona riproducibilità di tali approcci terapeutici non convenzionali nella pratica clinica quotidiana.

Parole chiave: ipertensione arteriosa, terapia non farmacologica dell'ipertensione, vitamina D

Arterial hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease and recent Guidelines emphasize the importance of lifestyle changes for optimal control of blood pressure. Nowadays, in association with this approach new strategies such as the so-called "alternative therapies" (eg, yoga, hypnosis, music therapy) and food supplementation with micronutrients and vitamin D, are proposed. In accordance with the recommendations of the Guidelines and with the data available in the literature, the effectiveness of non-pharmacological therapy of arterial hypertension in daily clinical practice was evaluated. The adoption of a healthy lifestyle by means of diet and physical activity showed a clear benefit in terms of blood pressure control. Similar results were obtained by the supplement of calcidiol in patients with hypovitaminosis D.

Our results confirm the data reported in the literature, highlighting a good reproducibility of these non-conventional therapeutic approaches in clinical practice.

Keywords: hypertension, non-drug therapy of hypertension, vitamin D

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa (IA) è un importante fattore di rischio cardiovascolare maggiore e le recenti Linee Guida sottolineano il ruolo essenziale di questa patologia nella predisposizione alla malattia coronarica, allo scompenso cardiaco, alla fibrillazione atriale,

all'insufficienza renale cronica e alle patologie cerebrovascolari¹. A oggi, pur disponendo di una vasta gamma di farmaci antipertensivi, il controllo dell'IA è spesso scarso o subottimale². Tale dato è in parte riconducibile all'estrema varietà di fattori coinvolti nella patogenesi dell'IA, a cui dovrebbe conseguire un approccio terapeutico multidisciplinare.

La terapia non farmacologica dell'IA riveste un ruolo fondamentale nel controllo della malattia. Le Linee Guida definiscono le modifiche dello stile di vita "la pietra angolare" della terapia antipertensiva³. Tale approccio comprende numerose strategie d'intervento quali l'incremento dell'attività fisica, la cessazione del fumo, la riduzione del peso corporeo e l'adozione di un corretto regime dietetico. In associazione agli ormai consolidati interventi sullo stile di vita, sono state proposte oggi nuove strategie terapeutiche non convenzionali quali le così dette "terapie alternative" (agopuntura, ipnosi, yoga, musicoterapica eccetera) e la supplementazione alimentare con microelementi e vitamina D (vitD).

Sulla base dell'evidenza dei dati presenti in letteratura, è stato valutato l'impatto della terapia non farmacologica dell'IA nel nostro ambulatorio dedicato, con lo scopo di dimostrare l'efficacia di tali interventi nella pratica clinica quotidiana.

“LIFESTYLE CHANGES”

Uno sguardo alla letteratura

Le attuali Linee Guida per il controllo dell'IA raccomandano ciascuna modifiche dello stile di vita in classe I livello A, pur sottolineando come queste non debbano ritardare l'introduzione di una terapia farmacologica in caso di IA severa e/o complicata³. L'obesità gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'IA, in particolar modo per ciò che concerne l'obesità viscerale. I meccanismi patogenetici implicati sono molteplici: liberazione di citochine pro-infiammatorie, incremento delle catecolammine circolanti, attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), effetto diretto mediato dal tessuto adiposo perirenale⁴⁻⁶. Numerosi studi hanno dimostrato come la perdita di peso corporeo correli con una riduzione dei valori pressori nelle 24 ore e una metanalisi condotta su soggetti obesi ha dimostrato come un *calo ponderale* medio di soli 5 kg si associ a una riduzione significativa dei valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD)⁷⁻⁸. È però opportuno sotto-

lineare che tali risultati sono fortemente condizionati dalla modalità con cui avviene il calo ponderale. Un recente studio ha infatti evidenziato che la perdita di peso ottenuta attraverso un *regime dietetico* comporta una riduzione di PAS di 6 mmHg, a fronte di una riduzione di soli 2,5 mmHg quando il medesimo calo ponderale è ottenuto mediante terapia farmacologica con orlistat⁹. L'attuazione di un corretto regime dietetico (*intake* di sodio <3 g/die, basso apporto di grassi, elevato apporto di fibre, frutta e verdura), associato a una *regolare attività fisica*, restano quindi i metodi più efficaci per ottenere il controllo dei valori pressori. A tal proposito è opportuno sottolineare che l'attività fisica aerobica regolare riduce la pressione arteriosa in modo indipendente dal peso corporeo, favorendo una riduzione dei valori pressori sia in soggetti in sovrappeso/obesi sia in soggetti normopeso¹⁰. Tra i meccanismi patogenetici coinvolti sembrano essere rilevanti la riduzione del tono adrenergico e la vasodilatazione mediata dal rilascio di ossido nitrico.

In ultima analisi è opportuno ricordare che la *cessazione dell'abitudine al fumo* e un moderato consumo di alcool (<140 g/settimana per l'uomo, <80 g/settimana per la donna) completano il quadro delle modifiche dello stile di vita da attuare per un efficace controllo dell'IA.

La pratica clinica

In accordo con le suddette evidenze scientifiche è stato realizzato presso il nostro ambulatorio un progetto di intervento multidisciplinare, ideando un percorso di educazione sanitaria volto a un gruppo di pazienti ipertesi. Tale progetto ha coinvolto multiple figure professionali quali medici, infermieri, dietisti e fisioterapisti. L'obiettivo è stato quello di verificare l'efficacia di un intervento educativo multidisciplinare rispetto al solo approccio terapeutico tradizionale.

Sono stati valutati 275 pazienti affetti da IA essenziale suddivisi in due gruppi omogenei: "Gruppo di Intervento" (133 pazienti) e "Gruppo di Controllo" (142 pazienti). Le caratteristiche dei due gruppi sono riportate nella tabella 1.

Tabella 1 - Pazienti affetti da IA essenziale: caratteristiche di base

	GI	GC	p
Età (anni)	60,6 ± 8,96	62 ± 12,6	ns
Peso (kg)	86,5 ± 13,3	83 ± 12,1	ns
BMI (kg/m ²)	30,7 ± 3,29	29,7 ± 3,1	ns
Circonferenza Vita (cm)	102,7 ± 10,5	99,9 ± 9,2	ns
PAS (mmHg)	148,4 ± 16,1	151 ± 13,3	ns
PAD (mmHg)	87,4 ± 9,2	90,8 ± 12,2	ns
PP (mmHg)	60,4 ± 14,5	60,3 ± 13,4	ns
Glicemia (g/l)	0,96 ± 0,20	0,99 ± 0,23	ns
Creatininemia (mg/dl)	0,96 ± 0,22	1,02 ± 0,44	ns
Uricemia (mg/dl)	5,8 ± 1,5	5,7 ± 1,21	ns
Azotemia (mg/dl)	38,6 ± 9,0	43,7 ± 17,2	ns
Trigliceridi (mg/dl)	151,4 ± 84,4	143,9 ± 99,3	ns
Colesterolo totale (mg/dl)	219,1 ± 40,3	218,7 ± 42,9	ns
Colesterolo LDL (mg/dl)	138,5 ± 36,3	135,7 ± 34,3	ns
Colesterolo HDL (mg/dl)	51,3 ± 13,15	52,7 ± 12,8	ns

GI, Gruppo di Intervento; GC, Gruppo di Controllo; BMI: *Body Mass Index*; PAS, Pressione Arteriosa Sistolica; PAD, Pressione Arteriosa Diastolica; PP, Pressione pulsatoria.

I pazienti arruolati nel Gruppo di Intervento sono stati sottoposti a terapia farmacologica associata a un percorso di educazione sanitaria. Tale percorso prevedeva quattro incontri con infermieri, dietisti e fisioterapisti. Il Gruppo di Controllo è stato invece trattato esclusivamente con terapia farmacologica.

Entrambi i Gruppi sono stati rivalutati dopo un *follow-up* di 3 e 6 mesi durante il quale la terapia farmacologica non è stata modificata. I risultati in termini di riduzione dei valori pressori sono stati maggiormente soddisfacenti nel Gruppo di Intervento, dove si è registrato un calo pressorio medio pari a 13,8 mmHg per la pressione sistolica (PAS), 6,4 mmHg per la pressione diastolica (PAD) e 6,5 mmHg per la Pressione Pulsatoria (PP), a fronte di una riduzione rispettivamente di 5,2 mmHg per la PAS ($p < 0,001$), di 5,1 mmHg per la PAD ($p = 0,008$) e di soli 0,2 mmHg per la PP ($p < 0,001$) nel Gruppo di Controllo (figura 1)¹¹.

Analogamente, anche la riduzione del *body mass*

index (BMI) è stata maggiore nel Gruppo di Intervento passando da 30,7 a 29,9, a fronte di un più modesto risultato nel Gruppo di Controllo dove il BMI si è ridotto da 29,7 a 29,3. La circonferenza vita si è ridotta esclusivamente nel Gruppo di Intervento passando da 102,7 cm a 98,2 cm (figura 1).

Conclusioni

I nostri dati, in accordo con le evidenze scientifiche, dimostrano che un corretto stile di vita è in grado di garantire risultati ottimali, talvolta equivalenti ai risultati ottenibili con una monoterapia farmacologica¹². Ovviamente si intuisce che il principale limite di questa strategia terapeutica risiede nella difficile *compliance* del paziente. Un recente studio ha infatti dimostrato che i risultati sul controllo pressorio e sul calo ponderale, ottenuti durante 16 settimane di

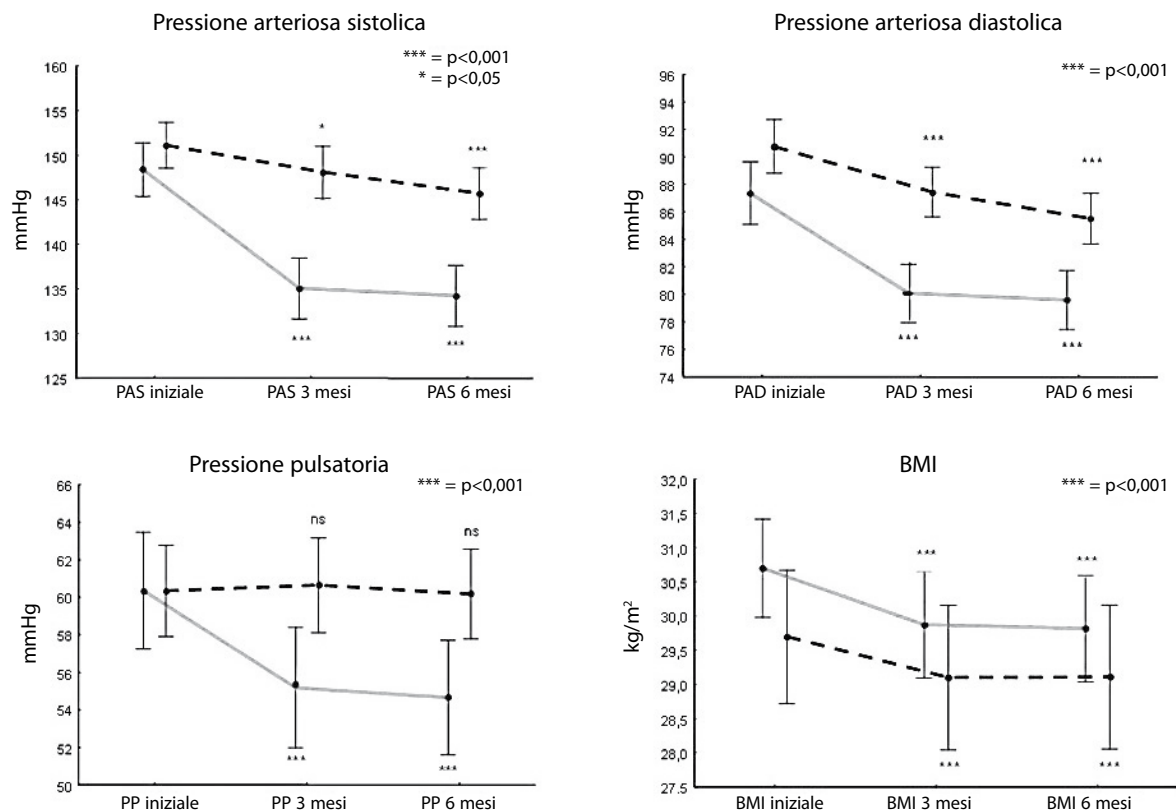


Figura 1 - Andamento della pressione arteriosa e del BMI nei due Gruppi. Linea grigia continua: gruppo di intervento; linea nera tratteggiata: gruppo di controllo; PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica; PP, pressione pulsatoria; BMI, Body Mass Index.

intervento comportamentale, si mantengono solo per circa otto mesi, evidenziando successivamente una progressiva riduzione dei benefici¹³.

TERAPIE “NON CONVENZIONALI”

L'utilizzo di terapie “non convenzionali” lascia spazio ad ampi dibattiti e opinioni divergenti. Tra le varie strategie proposte meritano un ruolo di rilievo soprattutto due interventi molto diversi tra loro: le terapie di rilassamento e la supplementazione di vitD.

Uno sguardo alla letteratura

Le terapie di rilassamento offrono innumerevoli spunti. Tra le tecniche maggiormente diffuse ricor-

diamo lo yoga, l'ipnosi e la musicoterapia. A tal proposito la letteratura mostra risultati contrastanti, ipotizzando due possibili meccanismi patogenetici principali: la riduzione dello stress e conseguentemente dei livelli di cortisolo circolanti e la vasodilatazione legata all'inibizione simpatica mediata dall'aumento del volume corrente durante la respirazione lenta e profonda¹⁴⁻¹⁵. Seppure alcuni studi in passato abbiano dimostrato una riduzione dei valori pressori sistolici e diastolici mediante terapie di rilassamento¹⁶⁻¹⁷, i recenti risultati dello studio HARMONY, condotto su pazienti ipertesi sottoposti a meditazione e yoga per 12 settimane, evidenziano che la riduzione dei valori pressori al risveglio e al monitoraggio ambulatorio delle 24 ore non sia significativa rispetto al gruppo di controllo¹⁸. È opportuno sottolineare come in questo ambito i dati a oggi disponibili siano ancora scarsi e non consentano di esprimere un'opinione certa su tali strategie terapeutiche.

Ben diverso è invece lo scenario per ciò che concerne il ruolo della *supplementazione di vitD* nel trattamento dell'IA. Numerosi studi hanno infatti accertato tale ruolo positivo, ipotizzando diversi fattori patogenetici coinvolti. La vitD, mediante il legame al proprio recettore (VDR), provoca molteplici effetti a carico di vari organi tra cui paratiroidi, intestino, ossa, muscoli e apparato cardiovascolare. Tra i principali effetti cardiovascolari del legame vitD/VDR sembra esservi un effetto inibitorio sul SRAA, mediato da un'inibizione diretta del gene che codifica per la renina. Un ulteriore effetto è supportato dall'inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce e dei miocardiociti¹⁹. Infine, è opportuno ricordare che bassi livelli di vitD inducono un iperparatiroidismo secondario cui consegue ipertrofia dei miocardiociti e rimodellamento vascolare. Il ruolo biomolecolare della vitD a livello cardiovascolare è stato ampiamente dimostrato in uno studio condotto su topi transgenici VDR negativi, in cui è stata evidenziata un'iperattivazione del SRAA associata a ipertrofia miocardica dose-dipendente, ovvero più accentuata nei topi aventi un'inattivazione in omozigosi²⁰. L'ipovitaminosi D si associa anche a una

maggiore incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, in soggetti sia ipertesi sia normotesi. È stato infatti dimostrato che pazienti con livelli circolanti di vitD <15 ng/ml hanno una maggior incidenza di eventi cardiovascolari maggiori a un *follow-up* di 7 anni²¹. Tali livelli plasmatici si riferiscono alla forma biologicamente attiva di vitD, la 25(OH)D, ovvero la forma non ancora idrossilata in posizione 1, la quale risulta il miglior indicatore di un'eventuale ipovitaminosi grazie alla sua lunga emivita. Il legame che correla bassi livelli circolanti di 25(OH)D con gli eventi cardiovascolari non è ancora del tutto chiaro, ma secondo alcuni dati i livelli plasmatici di 25(OH)D considerati ottimali devono mantenersi superiori a 30 ng/ml in tutte le fasce d'età. La supplementazione alimentare di vitD per la prevenzione cardiovascolare è da considerarsi appropriata solo in caso di valori inferiori a 20 ng/ml²².

La pratica clinica

Facendo riferimento alla letteratura disponibile, è stato valutato l'andamento della pressione arteriosa

Tabella 2 - Andamento della pressione arteriosa: riteri di inclusione/esclusione

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
• Uomini e donne affetti da ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico stabile, cioè non modificato negli ultimi 2 controlli e/o 2 mesi • Carenza di 25(OH)D con valori plasmatici <25 ng/ml	• Normali livelli di 25(OH)D con valori plasmatici >25 ng/ml • Ipertensione arteriosa non controllata • Ipercalcemia >2,6 nmol/l • Iperfosforemia • Patologie che possono comportare ipercalcemia (iperparatiroidismo, sarcoidosi, linfomi, leucemie) • Insufficienza renale cronica • Diabete mellito • Farmaci che interferiscono con il metabolismo di calcio e/o vitD (tiazidici, bifosfonati, anticoagulanti, corticosteroidi, antiepilettici, digitale) • Malattie intestinali che limitano l'assorbimento del farmaco • Intolleranza al farmaco • Fumo di sigaretta >10 sigarette/die • Utilizzo di integratori dietetici e/o vitaminici • Interconcorrenza di eventi cardiovascolari maggiori durante il <i>follow-up</i> • Soggiorno in luoghi soleggiati durante il periodo invernale di <i>follow-up</i>

in un gruppo di pazienti ipertesi, affetti da deficit di vitD (valori di 25(OH)D <25 ng/ml), sottoposti a supplementazione alimentare. Tali pazienti, per essere arruolati nello studio, dovevano rispettare determinati criteri di inclusione/esclusione, con l'obiettivo di monitorizzare senza interferenze l'incremento progressivo dei livelli di 25(OH)D plasmatica ottenuto mediante supplementazione per os (tabella 2). I pazienti sono stati valutati alla prima visita (T0) mediante colloquio medico, visita cardiologica, misurazione della pressione arteriosa secondo le Linee Guida, ECG, ecocardiogramma e prelievo ematico per la determinazione dei livelli circolanti di 25(OH)D. I pazienti eleggibili hanno ricevuto un supplemento orale di calcidiolo nella dose di 30 gocce una volta alla settimana. Lo studio prevedeva due ulteriori incontri con i pazienti (T1 e T2), ciascuno a un *follow-up* minimo di 70 giorni dal precedente. A ogni controllo il paziente è stato nuovamente sottoposto a visita cardiologica, misurazione

Tabella 3 - Risultati dell'analisi statistica

	T0	T1	T2	p
PAS media (mmHg)	144,5	134	133,5	0,001
PAD media (mmHg)	81	77,2	75,3	<0,001
PP media (mmHg)	63,5	56,7	58,2	ns
FC media (b/min)	73,5	71	72,2	ns
vitD (ng/ml)	21,7	52,8	57,8	<0,001

PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica; PP, pressione pulsatoria; FC, frequenza cardiaca; vitD, vitamina D; ns, non significativo

della pressione arteriosa secondo le Linee Guida, ECG ed esami ematochimici per valutare l'andamento dei livelli plasmatici di 25(OH)D e calcemia.

Attualmente sono stati arruolati 55 pazienti, ma solo 26 hanno già terminato l'intero *follow-up*. L'analisi della varianza per misure ripetute (ANOVA) ha evi-

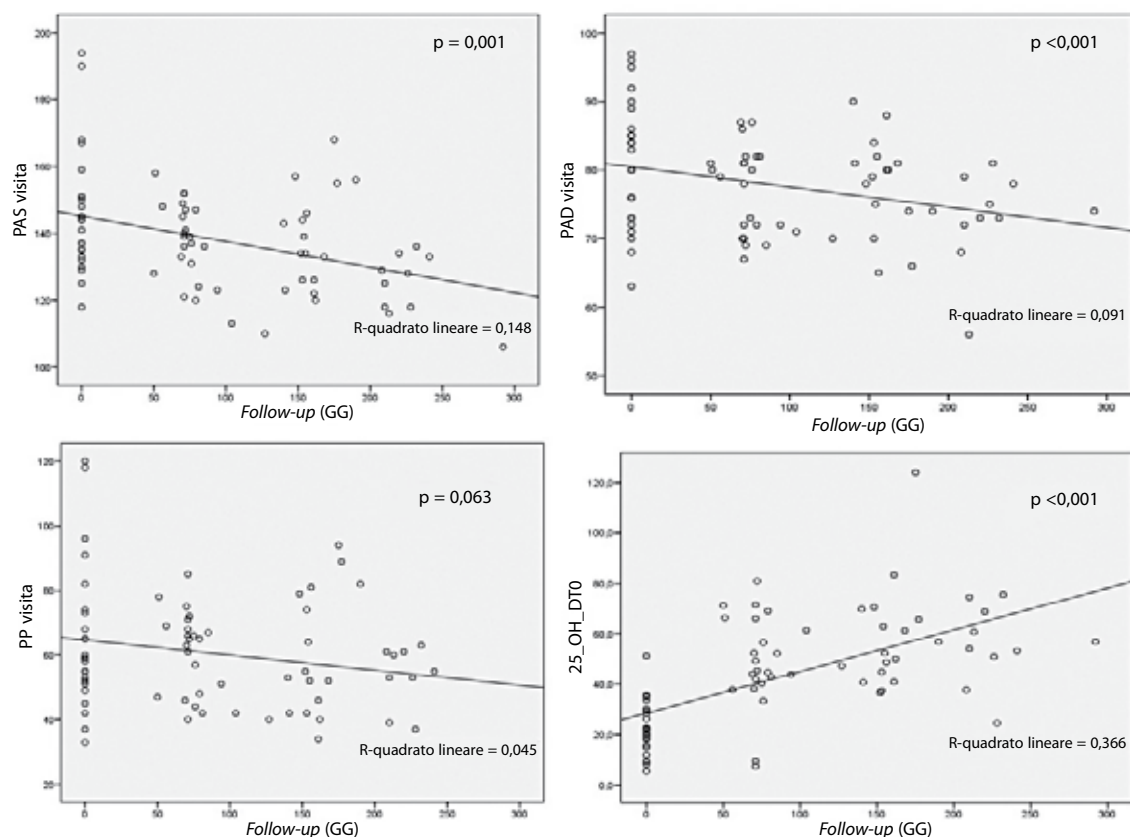


Figura 2 - Linee di tendenza dei parametri analizzati (ANOVA). PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica; PP, pressione pulsatoria; FC, frequenza cardiaca; vitD, vitamina D.

denziato una riduzione significativa dei valori di PAS e PAD, mentre non sono state evidenziate significative variazioni della frequenza cardiaca. I livelli plasmatici di vitD sono progressivamente e significativamente incrementati durante il *follow-up* T0-T1. I risultati sono riportati nella tabella 3 e illustrati nella figura 2.

Conclusioni

I nostri dati preliminari, seppure a oggi numericamente limitati, sono in linea con le evidenze presenti in letteratura. Nei pazienti ipertesi affetti da deficit di vitD, la correzione dell'ipovitaminosi si associa a una riduzione significativa dei valori pressori, più marcata durante la prima fase del *follow-up*, ovvero in concomitanza della correzione del deficit. La valutazione clinica è tuttora in corso con l'obiettivo di raccogliere una casistica numericamente più ampia. Contrariamente a quanto comunemente ritenuto, il deficit di vitD è molto diffuso anche alle nostre latitudini e le principali cause sembrano essere uno scarso apporto alimentare e un'inadeguata esposizione ai raggi ultravioletti, soprattutto durante i mesi invernali²³. Nella valutazione iniziale dei pazienti ipertesi, sembra appropriato misurare i livelli plasmatici di 25(OH)D, al fine di ottimizzare il trattamento mediante un'associazione tra terapia farmacologica e supplementazione vitaminica.

Bibliografia

- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
- Wolf-Mayer K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertens* 2004; 289: 2363-9.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Europ Heart J* 2013; 34: 2159-219.
- Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertens* 1995; 25: 560-3.
- Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, Tallam LS, Liu J. Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 386-92.
- Schenner U, Sartoni C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone. *Circulation* 1997; 96: 4104-13.
- Moschen AR, Molnar C, Geiger S, Graziadei I, et al. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha expression. *Gut* 2010; 59 (9): 1259-64.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens* 2003; 42: 878-84.
- Kanai H, Tokunaga K, Fujioka S, et al. Decrease in intra-abdominal visceral fat may reduce blood pressure in obese hypertensive women. *Hypertens* 1996; 27: 125-9.
- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493.
- Leone A, Lambertucci L, Monterecci A, et al. Reale efficacia di un intervento educativo nel controllo dell'ipertensione arteriosa. *Iipertensione e prevenzione cardiovascolare* 2012; 19(2): 82-9.
- Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 485-95.
- Hinderliter AL, Sherwood A, Craighead LW. The long-term effects of lifestyle change on blood pressure: one-year follow-up of the ENCORE Study. *Am J Hypertens* 2013 Oct. 1. [Epub ahead of print].
- Parati G, Izzo JL Jr, Gavish B. Respiration and blood pressure. In: Izzo JL Jr, Sica D, Black HR, eds. *Hypertension primer*. 4th ed. Dallas (TX): American Heart Association, 2008; pp 136-8.
- Sharma M, Frishman WH, Gandhi K. RESPeRATE: nonpharmacologic treatment for hypertension. *Cardiol Rev* 2011; 19: 47-51.
- Gay MC. Effectiveness of hypnosis in reducing mild essential hypertension: a one-year follow-up. *Int J Clin Exp Hypn* 2007; 55(1): 67-83.
- Lakkireddi D, Atkins D, Pillarisetti J, et al. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(11): 1177-82.
- Blom K, Baker B, How M, et al. Hypertension analysis of stress reduction using mindfulness meditation and yoga: results from the HARMONY randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2014; 27(1): 122-9.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vit D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res* 2012; 27(1): 160-9.
- Brandenburg VM, Vervloet MG, Marx N. The role of vitamin D in cardiovascular disease: From present evidence to future perspectives. *Atherosclerosis* 2012; 225(2): 253-63.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117(4): 503-11.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-30.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 353-73.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Alessandra Leone

Via Monteverdi 105

50144 Firenze

E-mail: alessandraneone1@virgilio.it

Troponina ad alta sensibilità. Tropo sensibile per la diagnosi di infarto?

*High-sensitivity cardiac troponin.
Too much sensitive for myocardial infarction diagnosis*

Enrico Orsini, Valeria Santonato, Alessandra Leone,
Paolo Caravelli, Frank Lloyd Dini, Mario Marzilli

Unità Operativa Malattie Cardiovascolari 1° Universitaria, Dipartimento Cardioracico e Vascolare
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Abstract

Introduzione - Le troponine cardiache (cTnI e cTnT) sono diventate nell'ultima decade i marcatori biochimici di riferimento per la diagnosi di infarto. La disponibilità, in tempi più recenti, di metodi di dosaggio ad alta sensibilità (hs-cTnI e hs-cTnT) ha ulteriormente migliorato l'accuratezza diagnostica di questo biomarcatore. Le hs-cTn hanno una specificità assoluta per il miocardio, ma non per le cause che ne provocano la liberazione nel plasma. Incrementi significativi di hs-cTn sono stati infatti rilevati non solo nell'infarto miocardico acuto, ma anche in altre condizioni patologiche cardiache ed extracardiache e perfino in soggetti normali.

Scopo dello studio - Valutare le variazioni dei tassi plasmatici di hs-cTnT indotte da stress test eseguiti a scopo diagnostico (ECG o ecosforzo, eco-dipiridamolo, eco-dobutamina), in confronto con le variazioni di CK-MB.

Metodi - I tassi plasmatici di hs-cTnT e di CK-MB sono stati valutati in condizioni basali e dopo 6 ore dall'esecuzione di uno stress test in 58 pazienti consecutivi. Sono stati complessivamente valutati 76 stress test, di cui 34 ECG/eco da sforzo, 23 test eco-dipiridamolo e 19 test eco-dobutamina.

Risultati - I tassi plasmatici di hs-cTnT sono aumentati a 6 ore dall'esecuzione dei test in 63/76 casi. Complessivamente, i tassi di hs-cTnT sono aumentati da $20,08 \pm 20,2$ ng/l basalmente a $30,67 \pm 33,56$ ng/l dopo i test ($p=0,0014$), senza variazioni significative di CK-MB. Incrementi di hs-cTnT sono stati evidenziati dopo ECG/eco da sforzo (da $17,68 \pm 13,63$ ng/l a $21,88 \pm 15,52$ ng/l, $p<0,0001$), dopo test eco-dipiridamolo (da $22,65 \pm 24,4$ ng/l a $33,91 \pm 46,18$ ng/l, $p=ns$) e dopo test eco-dobutamina (da $21,26 \pm 24,74$ ng/l a $42,47 \pm 36,60$ ng/l, $p=0,0006$), in assenza di variazioni significative indotte da ciascun test per quanto riguarda la CK-MB. Dei 76 test effettuati, 49 sono risultati negativi e 27 positivi per ischemia miocardica. Incrementi significativi di hs-cTnT sono stati evidenziati sia dopo i test negativi (da $21,71 \pm 23,92$ ng/l a $33,45 \pm 39,69$ ng/l, $p=0,016$) che dopo i test positivi (da $17,11 \pm 10,32$ a $25,63 \pm 16,89$, $p=0,0163$), senza variazioni significative della CK-MB dipendenti dal risultato dei test.

Conclusioni - I tassi plasmatici di hs-cTnT aumentano nella maggior parte dei soggetti sottoposti a stress test. L'incremento di hs-cTnT si verifica sia dopo i test positivi sia dopo i test negativi per ischemia ed è significativo soprattutto dopo ECG/eco da sforzo e eco-dobutamina. Questi dati suggeriscono che incrementi di hs-cTnT possono essere sostenuti non solo dalla necrosi cellulare ma anche da altri meccanismi, come l'ischemia reversibile e l'aumento del lavoro cardiaco secondario ad incremento della frequenza cardiaca e dell'inotropismo.

Parole chiave: biomarcatori cardiaci, troponina ad alta sensibilità, infarto miocardico, test di ischemia

Introduction - Cardiac troponin, particularly with the availability of high sensitivity assays (hs-cTnI and hs-cTnT), is the reference biomarker for the diagnosis of myocardial infarction. Cardiac troponin has absolute specificity for the myocardium but not for the mechanisms that cause its plasma release. Significant increases of hs-cTn were indeed detected not only in acute myocardial infarction but also in many other cardiac and extracardiac conditions and even in normal subjects.

Aim of the study - To evaluate changes in plasma concentrations of hs-cTnT induced by diagnostic stress tests (ECG/echo-exercise test, echo-dipyridamole test, echo-dobutamine test), in comparison with CK-MB.

Methods - Plasma concentrations of hs-cTnT were evaluated before and 6 hours after a stress test in 58 consecutive patients. A total of 76 tests were performed (34 ECG/echo-exercise test; 23 echo-dipyridamole test; 19 echo-dobutamine test).

Results - Plasma concentrations of hs-cTnT increased after stress test in 63/76 cases. Overall, hs-cTnT significantly increased from 20.08 ± 20.2 ng/L before the test to 30.67 ± 33.56 ng/L 6-hrs afterward ($p=0.0014$), without significant changes of CK-MB. Increments of hs-cTnT were documented after ECG/echo-exercise test (from 17.68 ± 13.63 ng/L to 21.88 ± 15.52 ng/L, $p<0.0001$), after echo-dipyridamole test (from 22.65 ± 24.4 ng/L to 33.91 ± 46.18 ng/L, $p=ns$) and after echo-dobutamine test (from 21.26 ± 24.74

ng/L to 42.47 ± 36.60 ng/L, $p=0.0006$), without significant changes in CK-MB according to each stress type. Out of 76 tests, 49 were negative and 27 positive for myocardial ischemia. Significant increments in hs-cTnT were detected after both negative (from 21.71 ± 23.92 ng/L to 33.45 ± 39.69 ng/L, $p=0.016$) and positive tests (from 17.11 ± 10.32 to 25.63 ± 16.89 , $p=0.0163$), without significant changes in CK-MB according to the test result.

Conclusions - Plasma concentrations of hs-cTnT increase in the vast majority of patients undergoing a stress test, irrespective from the result of the test. These data suggest that plasma release of hs-cTnT is caused not only by myocardial necrosis but also by other mechanisms, such as reversible ischemia and increase in cardiac work.

Key words: cardiac biomarkers, high-sensitivity cardiac troponin, myocardial infarction, stress tests

INTRODUZIONE

Le troponine sono proteine costitutive dell'apparato contrattile delle cellule muscolari, che mediano l'interazione actina-miosina e quindi regolano la contrazione del muscolo striato indotta dal calcio. Le troponine sono in realtà un complesso proteico composto di tre subunità (T, I e C), codificate da geni differenti¹. Mentre la troponina C è comune al muscolo cardiaco e scheletrico, sono state identificate isoforme distinte della troponina T e I, espresse rispettivamente nel muscolo scheletrico (sTnT e sTnI) e nei miociti cardiaci (cTnT e cTnI)².

Nelle ultime due decadi, la disponibilità di metodi accurati di dosaggio delle troponine cardiache specifiche ha drasticamente cambiato la diagnosi di laboratorio dell'infarto miocardico, precedentemente basata sulla determinazione degli enzimi di necrosi classici (CK, AST, ALT, LDH), caratterizzati da scarsa specificità miocardica e scarsa accuratezza diagnostica. Le troponine cardiache (cTnT e cTnI) sono attualmente considerate il *marker* di riferimento nella diagnosi di necrosi miocardica, in quanto dotate di sensibilità e specificità sensibilmente migliori rispetto ai marcatori classici³⁻⁴. Negli ultimi cinque anni sono stati inoltre sviluppati nuovi metodi per la misurazione dei tassi plasmatici della troponina, caratterizzati da alta sensibilità analitica e diagnostica (hs-cTnI e hs-cTnT)⁵⁻⁷.

La disponibilità di un marcatore di laboratorio come la troponina, dotato di specificità assoluta per le cellule miocardiche e lo sviluppo di metodi di dosaggio sensibilmente più accurati, ha radicalmente modificato i criteri di diagnosi e di classificazione delle sindromi coronariche acute⁸. Fra i criteri diagnostici dell'infarto miocardico acuto (sintomi, elettrocardiogramma e biomarcatori di laboratorio), le linee guida delle Società

americane ed europea di cardiologia hanno attribuito un'importanza progressivamente preponderante, dopo il 2007, al dosaggio della troponina⁸. Questo progressivo cambiamento è culminato nel documento di consenso ACC/AHA/ESC del 2012 "Terza definizione universale di infarto miocardico"⁴, in cui l'infarto miocardico è così definito: "Evidenza di un innalzamento e/o riduzione dei biomarcatori cardiaci (preferibilmente la troponina cardiaca), con almeno un valore oltre il 99° percentile dei limiti superiori di normalità", in un contesto clinico, elettrocardiografico, anatomico o di *imaging* compatibile con ischemia miocardica.

È tuttavia da sottolineare che, quantunque le troponine T e I abbiano una specificità assoluta per il miocardio, esse non sono affatto specifiche per i meccanismi di danno cardiaco che determinano la loro liberazione nel sangue. Incrementi significativi della troponina sono stati infatti documentati, non solo nell'infarto miocardico, ma anche in numerose altre condizioni, alcune correlate a ischemia miocardica (tachiaritmie e bradiaritmie, dissecazione aortica, cardiomiopatia ipertrofica e ipertrofie secondarie, shock, insufficienza respiratoria), altre indipendenti da meccanismi ischemici (miocarditi, tossicità da chemioterapici), altre ancora multifattoriali (scompenso cardiaco, embolia polmonare, sepsi, insufficienza renale, stroke ed emorragie cerebrali)⁴.

La diffusione dei metodi di dosaggio ad alta sensibilità (hs-cTnT e hs-cTnI), adottati in via esclusiva da un numero crescente di laboratori, ha reso ancora più complessa l'interpretazione diagnostica di incrementi lievi o moderati della troponina, quali quelli rilevabili in soggetti anziani⁹, in giovani sani dopo esercizio fisico¹⁰⁻¹¹ o in individui comunque normali¹². Diversi studi suggeriscono infatti che il rilascio della troponina possa verificarsi anche in assenza di miocardiocito-

necrosi¹³⁻¹⁴, manifestandosi con una cinetica diversa rispetto a quella osservata in presenza di necrosi cellulare¹⁴. L'alta sensibilità si traduce dunque in questi casi in una riduzione di specificità, in grado di generare complessi problemi diagnostici e di gestione clinica.

Scopo di questo studio è stato valutare la possibilità che i comuni stress test cardiologici (ECG o eco da sforzo, test eco-dipiridamolo, test eco-dobutamina) possano indurre variazioni dei tassi plasmatici di hs-cTnT e di confrontarli con la frazione MB della creatin-kinasi (CK-MB), un altro marcatore di necrosi comunemente utilizzato.

METODI

Pazienti

Sono stati considerati eleggibili i pazienti ricoverati da giugno a dicembre 2013 nella Unità operativa Malattie Cardiovascolari 1° Universitaria di Pisa, con una diagnosi nota o sospetta di cardiopatia ischemica. Fra i pazienti eleggibili, sono stati effettivamente inclusi nello studio i pazienti sottoposti consecutivamente, a scopo diagnostico, a un test di ischemia (ECG o eco-sforzo; test eco-dipiridamolo; test eco-dobutamina) e che presentavano valori basali di hs-cTnT entro i limiti di normalità o solo modestamente aumentati. Un valore di hs-cTnT di 50 ng/l è stato arbitrariamente scelto come limite superiore per l'inclusione nello studio.

Criteri di esclusione sono stati considerati: sindrome coronarica acuta (angina instabile, STEMI, NSTEMI); scompenso cardiaco; cardiomiopatie dilatative e ipertrofiche; valvulopatie di severa entità; aritmie ipercinetiche e ipocinetiche minacciose; ipertensione arteriosa non controllata.

Test di ischemia

I test di ischemia sono stati eseguiti in condizioni di digiuno da almeno sei ore e dopo sospensione della terapia antischemica (72 ore per i betabloccanti; 48 ore per i calcioantagonisti e i nitroderivati a lunga durata d'azione; 24 ore per i nitroderivati a breve durata d'azione).

Ciascun paziente poteva essere sottoposto, secondo le indicazioni cliniche, a test di ischemia molteplici.

L'ECG da sforzo è stato eseguito al cicloergometro secondo un protocollo triangolare, limitato da sintomi, con incrementi di 25 W ogni 2 minuti. È stato considerato positivo per ischemia miocardica un sottoslivellamento del tratto ST $\geq 0,15$ mV, 0,08 s dopo il punto J. L'eco da sforzo è stato eseguito con l'ausilio di un lettoergometro basculante automatizzato e con protocollo identico all'ECG da sforzo. In assenza di sintomi e alterazioni elettrocardiografiche o ecocardiografiche di tipo ischemico, ogni paziente è stato incoraggiato ad eseguire un test massimale (raggiungimento di una FC $\geq 90\%$ della FC massima teorica).

Il test eco-dipiridamolo è stato eseguito mediante infusione endovenosa continua di dipiridamolo al dosaggio di 0,56 mg/kg in 4 minuti, seguito, dopo un intervallo di 2 minuti, da 0,28 mg/kg in 2 minuti; in assenza di risposta ischemica, il test è stato completato con la somministrazione di atropina 1 mg ev.

Il test eco-dobutamina è stato eseguito mediante somministrazione endovenosa continua di dosi crescenti di dobutamina (5-10-20-30-40 mcg/kg/min a intervalli di 3 minuti).

I test ecocardiografici sono stati considerati positivi per ischemia in caso di comparsa di nuove asinergie o in caso di aggravamento di precedenti asinergie in almeno due segmenti ecocardiografici adiacenti.

Dosaggio dei biomarcatori cardiaci

I tassi plasmatici di hs-cTnT e di CK-MB sono stati determinati, in ciascun paziente, in condizioni basali (1-3 ore prima del test di ischemia) e 6 ore dopo la fine del test.

Le concentrazioni plasmatiche di hs-cTnT nel sangue venoso periferico sono state determinate mediante un metodo commerciale ad alta sensibilità (Elecsys Roche hs-TnT)¹⁵. Il 99° percentile del limite superiore di distribuzione delle concentrazioni plasmatiche di hs-cTnT in una popolazione di soggetti sani è stato considerato il valore superiore di normalità del bio-

marcatore ed è stato stimato dal produttore del test 14 ng/l¹⁶. Nel nostro laboratorio, il limite superiore di normalità delle concentrazioni plasmatiche di CK-MB è 4,94 ng/ml nei maschi e 2,88 ng/ml nelle femmine. Sono stati considerati significativi incrementi di hs-cTnT e CK-MB $\geq 10\%$ rispetto al valore basale. Nel caso di incrementi post test dei biomarcatori $< 10\%$, i singoli casi sono stati considerati come invariati.

Analisi statistica

La significatività statistica delle differenze fra le variabili continue è stata valutata mediante il test di Student per dati appaiati. Il test del χ^2 e il test esatto di Fisher sono stati utilizzati in caso di variabili discrete. I dati sono espressi come media $\pm$ DS. Sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

Sono stati arruolati nello studio 58 pazienti. Complessivamente, sono stati valutati 76 test di ischemia, di cui 34 ECG o eco da sforzo, 23 test eco-dipiridamolo e 19 test eco-dobutamina.

I tassi plasmatici di hs-cTnT sono aumentati $\geq 10\%$, a 6 ore dall'esecuzione dei test, in 63/76 casi. Un

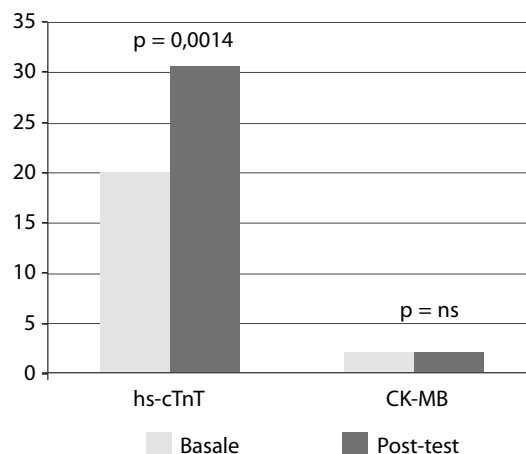


Figura 1 - Incremento delle concentrazioni circolanti di hs-cTnT dopo i test di ischemia, in confronto con le concentrazioni di CK-MB, nella popolazione complessiva. Unità di misura: hs-cTnT = ng/l; CK-MB = ng/ml.

aumento $\geq 10\%$ di CK-MB è stato invece evidenziato solo in 27/76 casi ($p < 0,0001$).

Nella figura 1 sono illustrate le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di hs-cTnT e CK-MB indotte dai 76 test di ischemia. Complessivamente, i tassi di hs-cTnT sono aumentati da $20,08 \pm 20,2$ ng/l basalmente a $30,67 \pm 33,56$ ng/l dopo il test ($p = 0,0014$), in assenza di variazioni significative di CK-MB ($2,17 \pm 0,9$ basalmente; $2,25 \pm 0,9$ dopo il test; $p = ns$).

Incrementi di hs-cTnT sono stati evidenziati dopo ECG/eco da sforzo (da $17,68 \pm 13,63$ ng/l a $21,88 \pm 15,52$

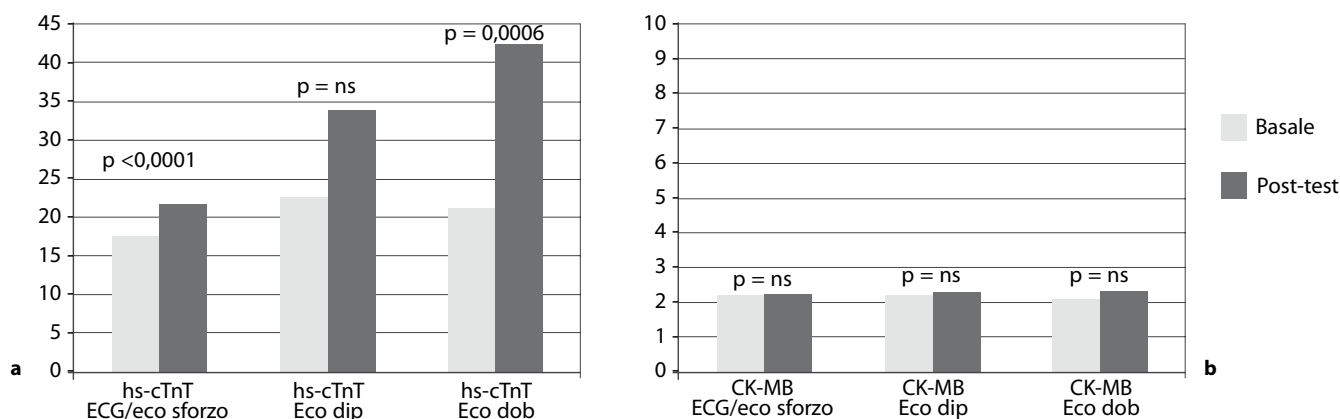


Figura 2 - Incremento delle concentrazioni circolanti di hs-cTnT (a) dopo ECG-eco da sforzo, eco-dipiridamolo ed eco-dobutamina, in confronto con le concentrazioni di CK-MB (b). Un aumento di hs-cTnT è stato documentato dopo ognuno dei tre test di ischemia, anche se è risultato statisticamente significativo solo per quanto riguarda l'ECG-eco da sforzo e l'eco-dobutamina. Nessuna variazione è stata invece indotta dai tre test di ischemia sui tassi di CK-MB. Unità di misura: hs-cTnT = ng/l; CK-MB = ng/ml.

ng/l, $p < 0,0001$), dopo test eco-dipiridamolo (da $22,65 \pm 24,4$ ng/l a $33,91 \pm 46,18$ ng/l, $p = ns$) e dopo test eco-dobutamina (da $21,26 \pm 24,74$ ng/l a $42,47 \pm 36,60$ ng/L, $p = 0,0006$) (figura 2a). Nessuno dei tre test di ischemia ha invece indotto incrementi significativi di CK-MB (figura 2b).

Dei 76 test effettuati, 49 sono risultati negativi e 27 positivi per ischemia miocardica. Incrementi significativi di hs-cTnT sono stati evidenziati sia dopo i test negativi (da $21,71 \pm 23,92$ ng/l a $33,45 \pm 39,69$ ng/l, $p = 0,016$) che dopo i test positivi per ischemia (da $17,11 \pm 10,32$ a $25,63 \pm 16,89$, $p = 0,0163$), senza variazioni significative della CK-MB dipendenti dal risultato dei test (figura 3).

DISCUSSIONE

Le troponine cardiache sono attualmente considerate i biomarcatori di riferimento nella diagnosi dell'infarto miocardico, in quanto dotate di specificità assoluta per le cellule miocardiche^{4,17}. È stato inoltre accertato che incrementi, anche modesti, della troponina esercitano un impatto prognostico negativo in numerose condizioni cliniche¹⁸⁻¹⁹. La recente disponibilità di metodi di dosaggio dotati di alta sensibilità analitica, in grado di misurare concentrazioni molto basse di cTnT e cTnI (1-20 ng/l, con coefficienti di imprecisione $< 10\%$), ha ulteriormente migliorato l'accuratezza diagnostica dei test²⁰, facilitandone la rapida ed esclusiva adozione da parte di un numero progressivamente crescente di laboratori.

È opinione comune che ogni incremento dei tassi plasmatici della troponina oltre i limiti di riferimento sia invariabilmente espressione di necrosi cellulare²¹. I risultati di questo studio sono in chiaro disaccordo con quanto comunemente ritenuto circa il significato del rilascio della troponina dal miocardio. In questo studio sono stati infatti documentati aumenti significativi di hs-cTnT nella maggior parte dei soggetti sottoposti a scopo diagnostico a uno stress test cardiaco, in assenza di altre evidenze di necrosi/infarto miocardico. In particolare, l'incremento di hs-cTnT non si è associato a variazioni significative di CK-MB; nessun paziente ha presentato

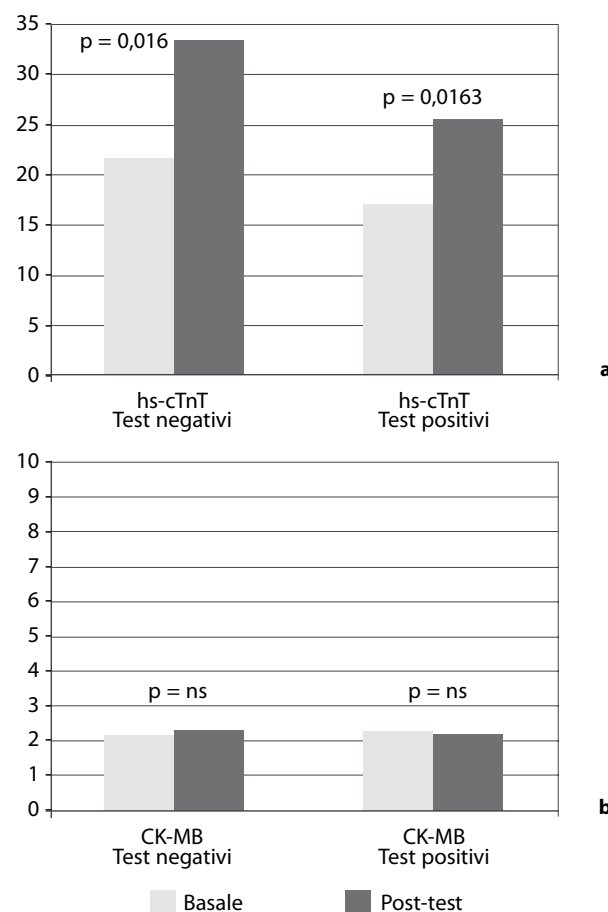


Figura 3 - Incremento delle concentrazioni circolanti di hs-cTnT (a) nei test negativi e nei test positivi per ischemia, in confronto con le concentrazioni di CK-MB (b). Incrementi simili di hs-cTnT sono stati documentati sia dopo i test negativi sia dopo i test positivi, in assenza di variazioni della CK-MB dipendenti dal risultato del test. Unità di misura: hs-cTnT = ng/l; CK-MB = ng/ml.

modificazioni ST-T persistenti o ha sviluppato nuove onde Q all'elettrocardiogramma; nessun paziente ha sviluppato nuove asinergie persistenti all'ecocardiogramma; gli incrementi di hs-cTnT si sono verificati nei test sia negativi sia positivi per ischemia.

Confronto con studi precedenti

Il nostro studio conferma ed estende precedenti evidenze, secondo cui il rilascio della troponina cardiaca si può verificare anche in assenza di necrosi miocardica, a opera di meccanismi patogenetici di natura diversa.

In uno studio pubblicato nel 2011 da Turer e coll.²², incrementi significativi dei tassi di hs-cTnT sono stati documentati nel seno coronarico e nel sangue periferico dopo *pacing* atriale ad alta frequenza. Gli incrementi sono risultati di maggiore entità nei soggetti con stenosi coronariche, che producevano lattato nel seno coronarico, ma erano evidenti anche in assenza di coronaropatia e di documentazione metabolica e elettrocardiografica di ischemia durante *pacing*. Gli Autori hanno concluso che brevi periodi ischemia, senza franca evidenza di infarto, possono provocare il rilascio di troponina dal miocardio, che tuttavia può essere indotto anche da semplici incrementi del lavoro cardiaco, non associati a coronaropatia o a ischemia miocardica.

Altri studi hanno documentato aumenti in circolo sia della hs-cTnT¹¹ sia della hs-cTnI²³ dopo esercizio fisico (*treadmill*, maratona) in giovani sani e in atleti competitivi. In alcuni di questi studi l'entità di incremento della troponina è risultata inversamente correlata alla durata dello sforzo (maggiore nella maratona che nell'ultramaratona), probabilmente perché le competizioni più brevi sono anche quelle che richiedono maggior intensità di esercizio¹⁰. L'esercizio fisico provoca aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, dell'inotropismo cardiaco e variazioni di pH, responsabili di modificazioni meccaniche, energetiche, metaboliche ed elettriche dei cardiomiociti, di natura transitoria e reversibile, non associate a necrosi cellulare.

Sabatine e coll. hanno misurato i livelli di hs-cTnI immediatamente prima, subito dopo, a 2 ore e a 4 ore da uno stress test associato a indagini di *imaging* nucleare e hanno evidenziato come l'ischemia transitoria prodotta durante stress possa determinare il rilascio di hs-cTnI in circolo, di entità proporzionale alla severità dell'ischemia evidenziabile con le immagini di perfusione, senza evidenza scintigrafica di necrosi miocardica²⁴.

In condizioni sperimentali, sia nell'animale²⁵ sia in modelli umani²⁶, numerosi studi hanno accertato la possibilità di rilascio della troponina dal miocardio ischemico in assenza di necrosi. Cuori di ratti perfusi e sottoposti a brevi periodi di ischemia seguita da riperfusione rilasciano piccole quantità di TnT, ma

se il periodo di ischemia è prolungato, il rilascio è maggiore e più sostenuto nel tempo²⁵.

Rilascio cardiaco della troponina non dipendente da necrosi cellulare

Nel nostro studio è stato documentato il rilascio periferico della troponina T, non associato a incremento di un marcatore tradizionale di necrosi come la CK-MB, dopo i comuni test cardiologici di ischemia. Il rilascio della troponina è stato osservato sia nei test che hanno causato ischemia miocardica sia nei test negativi. Gli incrementi di hs-cTnT sono stati più marcati e significativi dopo esercizio fisico e dopo stress da dobutamina, che provocano maggiori incrementi di frequenza, pressione e inotropismo cardiaco, rispetto agli stress da dipiridamolo, che agisce principalmente in virtù di un meccanismo di vasodilatazione inappropriata. I risultati di questo studio confermano dunque la possibilità che l'ischemia miocardica transitoria e/o l'aumento isolato del lavoro cardiaco, non associati a necrosi cellulare, siano in grado di provocare il rilascio di troponina da parte del miocardio¹⁴.

La liberazione di troponina dalle cellule miocardiche, non sostenuta dalla degradazione dell'apparato contrattile e dalla necrosi cellulare, è supportata da una serie di evidenze istopatologiche e fisiopatologiche. Le troponine cardiache (T, I e C) si trovano, all'interno del miocito, sia in una forma strutturalmente legata all'apparato contrattile miofibrillare sia, per una piccola quota (5-8%), in un pool citosolico libero²⁷. Nell'infarto acuto il rilascio della troponina avviene in due fasi, la prima più veloce e immediata a carico del pool citoplasmatico, dipendente da variazioni di permeabilità della membrana, la seconda più lenta e sostenuta nel tempo, strettamente connessa alla necrosi dei miocardiociti e alla conseguente proteolisi dell'apparato contrattile²⁸⁻²⁹. Questo meccanismo può spiegare il rapido aumento della cTn in circolo già dopo due ore dall'insorgenza dei sintomi ischemici (troponina libera nel citosol), seguito da un aumento più lento e sostenuto, con picco di concentrazione sierica dopo 48-72 ore. Infatti, l'emivita reale della cTnT in circolo è di circa due ore,

mentre “l'emivita clinica”, ovvero quella osservata in corso di infarto, è più lunga (dai 4 ai 10 giorni), a causa del continuo rilascio derivante dalla proteolisi dell'apparato contrattile della cellula necrotica³⁰.

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi fisiologici e fisiopatologici, oltre la necrosi cellulare, per spiegare il rilascio miocardico di troponina³¹. Il *normale turnover dei miociti e l'apoptosi cellulare* sono in grado di spiegare i tassi circolanti basali di troponina. Circa il 50% delle cellule vengono sostituite durante il corso della vita e l'entità di tale processo decresce con l'aumentare dell'età³². Un secondo meccanismo è rappresentato dal *rilascio di prodotti di degradazione proteolitica della troponina*: piccoli frammenti derivanti dalla proteolisi della troponina (soprattutto del pool libero), possono attraversare la membrana cellulare integra. Sono sufficienti 15 minuti di ischemia per indurre la degradazione proteolitica della cTnI³³. Un *aumento di permeabilità della membrana cellulare*, anche in assenza di necrosi, può verificarsi per ischemia o stretching miocardico. L'aumento del precarico, per esempio, può causare il rilascio della cTnI, indipendentemente dall'ischemia³⁴. Un ultimo possibile meccanismo è la *formazione e il rilascio di vescicole di membrana*: in seguito ad anossia reversibile, cardiomiociti posti in coltura sono in grado di formare e distaccare vescicole contenenti enzimi citoplasmatici, in assenza di necrosi cellulare¹³.

Se si considera attentamente questa molteplicità di meccanismi fisiopatologici, è facile comprendere perché la troponina, pur avendo una specificità assoluta per il miocardio, possa alterarsi in numerose condizioni cliniche cardiache ed extracardiache, verso le quali non possiede alcuna specificità (tabella 1). Il problema della scarsa specificità della troponina verso l'obiettivo per cui è in primo luogo utilizzata, cioè la diagnosi di infarto miocardico, è diventato ancor più evidente con l'utilizzo dei metodi di dosaggio ad alta sensibilità. La possibilità di misurare con elevata precisione analitica concentrazioni circolanti molto basse (<2 ng/l), dieci volte inferiori rispetto ai test convenzionali, ha ovviamente ampliato il rischio di “intercettare” soggetti sani, con tassi circolanti basali entro il range fisiologico o con fluttuazioni minori della troponina, come quelle illustrate nella figura 4.

Tabella 1 - Cause di incremento della troponina circolante

Infarto miocardico da ischemia miocardica primitiva

- Rottura di placca
- Trombosi coronarica occlusiva o subocclusiva
- Spasmo coronarico
- Embolia coronarica
- Dissezione coronarica

Ischemia/necrosi miocardica da squilibrio domanda/offerta

- Stenosi coronariche
- Spasmo/vasocostrizione coronarica
- Disfunzione endoteliale e microcircolatoria
- Tachiaritmie; bradiaritmie
- Stenosi aortica severa
- Cardiomiopatia ipertrofica
- Ipertensione arteriosa con/senza ipertrofia
- Shock cardiogeno, ipovolemico, settico
- Insufficienza respiratoria severa
- Anemia severa

Danno/necrosi miocardica non ischemica

- Contusioni cardiache, ablazione, chirurgia cardiaca, pacing, shock elettrici
- Rabbdomiolisi
- Miocarditi
- Agenti cardiotossici (chemioterapici)

Cause multifattoriali

- Scompenso cardiaco
- Cardiomiopatia da stress (Tako-tsubo)
- Embolia polmonare
- Ipertensione polmonare severa
- Seps e malattie critiche
- Insufficienza renale
- Malattie neurologiche acute (ictus ischemico/emorragico)
- Malattie cardiache infiltrative
- Esercizio fisico
- Età avanzata

Riflessioni per un uso “critico” della troponina

Questo complesso di evidenze dovrebbe tradursi, sul piano pratico, in una serie di riflessioni critiche, da considerare attentamente per utilizzare al meglio il potenziale diagnostico dei biomarcatori cardiaci di ultima generazione.

L'aumento della troponina circolante oltre i valori di riferimento (in particolare della hs-cTn) non è patognomonico di infarto né di necrosi miocardica.

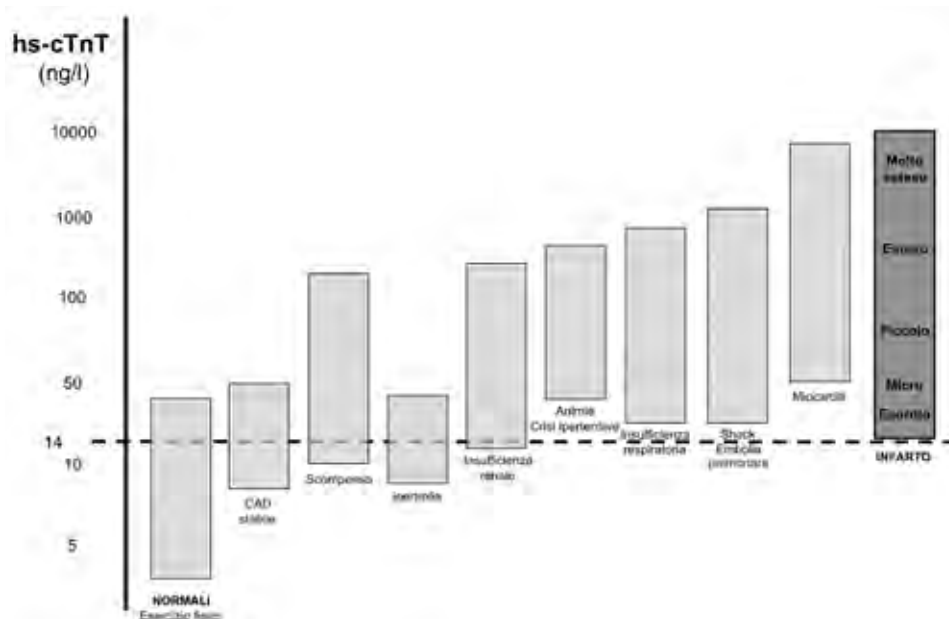


Figura 4 - Range di variabilità delle concentrazioni circolanti di hs-cTnT in condizioni patologiche, cardiache ed extracardiache, in confronto con soggetti normali. È da notare che soggetti sani, soprattutto di età avanzata e/o dopo esercizio fisico, possono presentare concentrazioni di hs-cTnT superiori al limite considerato normale (14 ng/l). La figura illustra inoltre l'ampia sovrapposizione dei valori di troponina, riscontrabili in molte sindromi cliniche e nei soggetti normali.

Modesti incrementi possono essere compatibili con la normalità, in particolare negli individui anziani. Numerose condizioni patologiche, sia cardiache (per esempio lo scompenso cardiaco) sia extracardiache (per esempio l'insufficienza renale), si associano ad aumento stabile di entità da lieve a moderata della troponina circolante (figura 4).

Incrementi transitori, con tipico andamento in crescendo-decrescendo e con picco di concentrazione anche elevato, sono parimenti non patognomonic per infarto miocardico. Numerose sindromi cliniche sono indistinguibili dall'infarto acuto per quanto riguarda la cinetica della troponina (embolia polmonare, insufficienza respiratoria acuta, edema polmonare non ischemico, shock, miocardite eccetera; figura 4).

Nel caso dell'infarto miocardico, il processo diagnostico non può prescindere da un'attenta interpretazione dei sintomi (in primo luogo) e dell'elettrocardiogramma (in secondo luogo), integrata dalla valutazione critica dei marcatori biochimici o da tecniche di imaging. Da questo punto di vista le linee guida più recenti⁴ hanno troppo frettolosamente enfatizzato il ruolo diagnostico della troponina.

Nelle sindromi coronariche acute, il ruolo del laboratorio non può limitarsi alla determinazione della troponina, ma deve avvalersi di tutti i marcatori, com-

prendenti la mioglobina e gli enzimi di necrosi tradizionali (CK-MB, LDH, AST e ALT). Per caratteristiche e cinetica questi biomarcatori non sono né inutili né ridondanti, ma complementari rispetto alla troponina.

La troponina possiede verso l'infarto miocardico un ottimo potere predittivo negativo, che può essere utilizzato in Pronto Soccorso nel processo di *rule-out* del dolore toracico. Deve tuttavia essere sottolineato che anche ripetute determinazioni negative della troponina possono essere compatibili con una sindrome coronarica acuta (SCA), come è il caso dell'angina instabile o con la cardiopatia ischemica stabile.

Ancora più complesso è il processo di *rule-in* del dolore toracico. In nessuna sindrome clinica, come le SCA, la diagnosi nosologica deve essere tenuta distinta dalla diagnosi decisionale. Il trattamento di riperfusione dello STEMI, infatti, deve essere attuato rapidamente, in base ai sintomi e all'elettrocardiogramma, prescindendo completamente dalla valutazione della troponina. Nel caso dell'angina instabile, come è già stato sottolineato, la diagnosi e il trattamento devono essere attuati nonostante la negatività della troponina. Solo nel caso del NSTEMI, la troponina rappresenta uno degli elementi diagnostici e un utile indice prognostico, al pari della clinica e delle tecniche strumentali, su cui basare le scelte terapeutiche.

Bibliografia

- Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115: 356-75.
- Swaanenburg JC, Visser-VanBrummen PJ, De Jongste MJ, et al. The content and distribution of troponin I, troponin T, myoglobin, and alpha-hydroxybutyric acid dehydrogenase in the human heart. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 770-7.
- Vittorini S, Clerico A. Cardiovascular biomarkers: increasing impact of laboratory medicine in cardiology practice. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 748-63.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.; the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Expert Consensus Document. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551-67.
- Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009; 55 (7): 1303-6.
- Wu AH, Fukushima N, Puskas R, et al. Development and preliminary clinical validation of a high sensitivity assay for cardiac troponin using a capillary flow (single molecule) fluorescence detector. *Clin Chem* 2006; 52: 2157-9.
- Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 282-6.
- Luepker RV, Duval S, Jacobs DR, et al. The effects of Changing Diagnostic Algorithms on Acute Myocardial Infarction Rates. *Ann Epidemiol* 2011; 21: 824-9.
- Olivieri F, Galeazzi R, Giavarina D, et al. Aged-related increase of high sensitive Troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients. *Mech Ageing Dev* 2012; 133 (5): 300-5.
- Shave R, Baggish A, George K, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanism, and implications. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (3): 169-76.
- Tian Y, Nie J, Huang C, George KP. The kinetics of highly sensitive cardiac troponin T release after prolonged treadmill exercise in adolescent and adult athletes. *J Appl Physiol* 2012; 113: 418-25.
- Wu AH, Lu QA, Todd J, Moeck J, Wians F. Short and long term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implication for clinical practice. *Clin Chem* 2009; 55: 52-8.
- Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 318-23.
- Harvey DW. Pathobiology of troponin elevations. Do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (24): 2406-8.
- Hammarsten O, Jacobsson CE, Widegren M, et al. Long-time quality assessment of the Elecsys Troponin T hs assay. *Clin Biochem* 2013; 46: 1055-7.
- Jaraush J, Braun S, Dolci A, et al. Evaluation of a development version of the Elecsys high sensitive Troponin T assay. *Clin Chem* 2008; 54 (suppl. 6): B 133.
- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. and the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33(18): 2252-7.
- Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. *Am Heart J* 2010; 159: 972-8.
- de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010; 304: 2503-12.
- Apple FS. Edging Closer to Early Optimal Management With High-Sensitive Cardiac Troponin Assay. *Circulation* 2011; 124: 127-9.
- Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011; 32 (4): 404-11.
- Turer AT, Addo TA, Martin JL, et al. Myocardial Ischemia Induced by Rapid Atrial Pacing Causes Troponin T Release Detectable by a Highly Sensitive Assay. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (24): 2398-405.
- Lippi G, Schena F, Dipalo M, Montagnana M, et al. Troponin I measured with a high sensitivity immunoassay is significantly increased after a half marathon run. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72 (6): 467-70.
- Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009; 30: 162-9.
- Remppis A, Scheffold T, Greten J, et al. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 793-803.
- Suleiman MS, Lucchetti V, Caputo M, et al. Short periods of regional ischemia and reperfusion provoke release of troponin I from the human hearts. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 1999; 284: 25-30.
- Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998; 44: 1912-8.
- Wu AH, Feng YJ, Moore R, et al. Characterization of cardiac troponin subunit into serum after acute myocardial infarction and comparison of assay for troponin T and I. *Clin Chem* 1998; 44 (6Pt 1): 1198-208.
- Wu AH, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999; 284: 161-74.
- Katus HA, Remppis A, Scheffold T, et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfusion and nonreperfusion myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1360-7.
- White HD. Pathobiology of troponin elevations. Do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (24): 2406-8.
- Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009; 324: 98-102.
- McDonough JL, Arrell DK, Van Eyk JE. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 1999; 84: 9-20.
- Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, et al. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 2035-7.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Enrico Orsini
 U.O. Malattie Cardiovascolari 1° Universitaria
 Dipartimento Cardioracico e Vascolare
 Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
 Via Paradisa, 2
 56124 Pisa
 Tel.: 050995317
 Fax: 050995308
 E-mail: enrico.orsini@alice.it

Miotossicità da statina: un caso clinico e revisione della letteratura

*Statin myotoxicity:
a case report and review of literature*

Riccardo Rovetta, Guido Levi, Marco Magatelli, Elena Pezzotti, Filippo Quinzani,
Gaetano Aloisi, Rossella Danesi, Alberto Madureri, Marco Metra

*Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche, Scienze radiologiche e sanità pubblica
Università degli Studi e Spedali Civili di Brescia*

Abstract

La terapia con statine è il caposaldo del trattamento delle dislipidemie e delle sindromi coronariche acute. Le statine sono farmaci generalmente ben tollerati, che raramente possono indurre effetti collaterali prevalentemente muscolari. Sono note due forme di miotossicità; la più comune, che si autolimita dopo la sospensione della terapia, e una più rara ma più invalidante e aggressiva che trova nell'autoimmunità il meccanismo patogenetico. Si riporta un caso clinico di miotossicità da alte dosi di statina e una revisione della letteratura su tale argomento.

Parole chiave: statine, miotossicità da statine, effetti collaterali dei farmaci

Statin therapy is the mainstay of the treatment of dyslipidemia and acute coronary syndromes. These drugs are generally well tolerated but can rarely cause muscular side effects. Two forms of myotoxicity are known: the more common is self-limiting after cessation of therapy and a rarer but more disabling and aggressive, in which autoimmunity is the pathogenetic mechanism. We report a clinical case of myotoxicity by high-dose statin and a review of the literature on this subject.

Key words: statins therapy, statin myotoxicity, drugs therapy side effects

INTRODUZIONE

Le statine sono farmaci inibitori dell'enzima chiave del metabolismo del colesterolo, la 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (HMGCoA reduttasi). Pertanto sono uno dei farmaci più efficaci nel trattamento delle dislipidemie e dell'aterosclerosi coronarica e carotidea, in grado di ridurre la mortalità e la disabilità conseguenti a malattie cerebro- e cardiovascolari. Si tratta di molecole generalmente ben tollerate; solo il 5-20 % dei pazienti che le assumono è costretto a sospenderle per i loro effetti collaterali¹⁻². Questi pazienti riportano comunemente sintomi muscolo-scheletrici conseguenti a una diretta tossicità della molecola sulle fibre muscolari, che si autolimitano con la sospensione del farmaco. Una minoranza di soggetti

sviluppa invece una forma di miopatia autoimmune per auto anticorpi anti HMGCoA reduttasi³⁻⁵. Si riporta un caso clinico di tossicità da alto dosaggio di statina e una revisione della letteratura su tale argomento.

CASO CLINICO

Un paziente di 71 anni, affetto da ipertensione, obesità, ipercolesterolemia, storia di poliomielite, sottoposto un mese prima ad angioplastica primaria per infarto miocardico ST sopra (STEMI) infero-laterale, veniva ricoverato per l'insorgenza da circa 7 giorni di dolore toracico esacerbato dai movimenti degli arti, ipostenia degli arti superiori e parestesie associate a crampi degli arti inferiori. A domicilio il paziente

assumeva terapia coronaroattiva: beta-bloccante, ACE-inibitore, doppia antiaggregazione piastrinica (acido acetilsalicilico e ticagrelor) e in considerazione della recente sindrome coronarica acuta atorvastatina ad alto dosaggio (80 mg/die).

L'esame obiettivo cardiotoracico era nella norma a eccezione di un soffio dolce mesocardico e puntale. L'ecocardiogramma transtoracico evidenziava un ventricolo sinistro non dilatato con acinesia infero-laterale, conservata funzione sistolica e insufficienza mitralica lieve. L'elettrocardiogramma mostrava i segni della pregressa necrosi infero laterale in assenza di nuove alterazioni della ripolarizzazione ventricolare.

In considerazione della sintomatologia muscolare, dell'evidenza agli esami ematochimici di incremento delle creatinichinasi (CK 18017 U/l, vn 60-190 U/l), delle transaminasi (AST 838 U/l, vn 10-45 U/l; ALT 386 U/l, vn 10-55 U/l), delle CK-MB (64,4 ng/ml, vn <4 ng/ml) e del lieve incremento dei valori di troponina I (0,665 ng/ml vn <0,015 ng/ml), è stata immediatamente sospesa la terapia con statina. L'elettromiografia eseguita il giorno successivo mostrava segni di sofferenza neurologica a carico della muscolatura degli arti superiori e degli arti inferiori.

Durante il ricovero il paziente ha sviluppato un progressivo peggioramento della funzione renale (creatininemia massima 2,94 mg/dl) con contrazione della diuresi e comparsa di urine marroni. Il paziente è stato quindi idratato con soluzione fisiologica con progressivo miglioramento della funzione renale e riduzione della mioglobinuria.

Dopo quattro settimane dalla sospensione della terapia con atorvastatina, il valore delle CK e delle transaminasi si è normalizzato e all'elettromiografia di controllo eseguita a distanza di due mesi dall'evento acuto è stato rilevato un miglioramento della sofferenza muscolare a eccezione dell'arto inferiore sinistro già precedentemente colpito da poliomielite.

DISCUSSIONE

Dall'introduzione in commercio negli USA delle statine⁶, le prescrizioni di questi farmaci hanno

superato i 100 milioni/anno, con circa 25 milioni di pazienti che assumono tale terapia⁷⁻⁸. A una stima conservativa, circa 1,5 milioni/25 milioni di soggetti trattati sviluppano effetti muscoloscheletrici avversi⁹. Una metanalisi che include 35 trial randomizzati sulle statine non riporta un rischio significativo di incremento delle CK, di mialgia e di rabdomiolisi¹⁰; tale dato contrasta con il tasso di incidenza del 5-20% di eventi avversi muscolari emergente da diversi studi osservazionali^{2,11-12}. Questa discrepanza è da ricondursi ai rigidi criteri di inclusione/esclusione dei grandi trial randomizzati che escludono dagli studi la maggior parte dei soggetti con alto rischio di effetti collaterali¹³.

Più frequentemente la miotossicità da statina si autolimita alla sospensione del farmaco, tuttavia sono riportati in letteratura casi di persistenza della sintomatologia e progressione della patologia nonostante la sospensione della terapia. Questi rari casi sono riconducibili a una forma autoimmune di miopatia descritta alla biopsia muscolare come miopatia autoimmune necrotizzante (NAM)³⁻⁴.

La miopatia da statina è dose-dipendente: un aumento del dosaggio del farmaco incrementa il rischio di tossicità muscolare, tuttavia il rischio di danno muscolare non è correlato con la potenza del farmaco nel ridurre i valori di LDL. La NAM, invece, non sembra essere correlata al dosaggio del farmaco assunto, tanto da mantenersi anche alla sospensione di quest'ultimo¹⁴.

Meccanismi della miotossicità da statine

I meccanismi alla base della miotossicità da statina non sono ancora ben definiti, tuttavia sono stati ipotizzati diversi meccanismi che includono la deplezione di isoprenoidi, la riduzione della concentrazione di colesterolo nel sarcolemma, l'inibizione dell'ubiquinone o della sintesi del coenzima Q10, disturbi del metabolismo del calcio o meccanismi autoimmuni.

Gli isoprenoidi sono lipidi prodotti dalla HMGCoA reductasi, di cui i più importanti sono il farnesilpirofosfato e il geranilpirofosfato¹⁵. Questi ultimi interven-

gono nel metabolismo proteico mediante il processo di prenilazione. La riduzione della loro sintesi a opera delle statine induce una riduzione del processo di prenilazione proteica con conseguente incremento della concentrazione di calcio intracellulare e quindi apoptosi cellulare mediata dalla caspasi 3¹⁵⁻¹⁶. Le statine, riducendo la concentrazione di colesterolo nel sarcolemma¹⁷, facilitano la destabilizzazione delle membrane cellulari; va tuttavia ricordato che la riduzione del colesterolo secondaria a disturbi ereditari della sintesi di colesterolo non si associa a un quadro clinico di miotossicità¹⁸. Il coenzima Q10 è coinvolto nel trasporto di elettroni durante la fosforilazione ossidativa nei mitocondri¹⁹. La sintesi di mevalonato, il precursore del coenzima Q10, è inibita dalle statine; pertanto questi farmaci possono indurre miotossicità alterando il trasporto di elettroni nella catena respiratoria a livello dei mitocondri delle cellule muscolari¹⁹⁻²⁰. Dati della letteratura sembrano evidenziare che la riduzione della concentrazione statina-dipendente del coenzima Q10 non è sufficiente per indurre una miopatia¹⁹⁻²¹. In letteratura non sono riportati dati univoci sulla correlazione tra riduzione del coenzima Q10 e miotossicità mitocondriale²⁰. D'altra parte, la supplementazione di coenzima Q10 non previene la miopatia da statina²².

L'autoimmunità potrebbe essere un altro meccanismo alla base del danno muscolare da statine²³⁻²⁴. Quest'ipotesi è avallata dai dati della letteratura che evidenziano come diverse patologie autoimmuni, quali il lupus eritematoso sistemico²⁵ e la polimiosite²⁶, possano essere aggravate dall'assunzione di statine e come la stessa terapia con statina possa indurre la NAM³⁻⁴. Anticorpi contro la HMGC_oA riduttasi sono stati evidenziati in pazienti con NAM^{5,27}. La maggior parte dei pazienti con tossicità da statina non sviluppa questi autoanticorpi, suggerendo che questi ultimi sono altamente specifici della NAM²⁸. Studi *in vitro* hanno dimostrato che le statine determinano un'iper-espressione maggiore dei complessi di istocompatibilità I e II (quest'ultimo fondamentale per attivare i linfociti T) e che in soggetti con NAM è evidenziabile un'iper-espressione di autoanticorpi anti HMGC_oA riduttasi. È stato inoltre dimostrato che l'espressione di HMGC_oA riduttasi è necessaria per la differenziazione delle

cellule muscolari²⁹ e che l'uso delle statine determina un'iper-espressione di tale enzima a livello delle cellule muscolari in differenziazione, rafforzando quindi il legame, mediato da un processo autoimmunitario, tra la NAM e l'assunzione di statine³⁰⁻³¹. È verosimile inoltre che il meccanismo autoimmune alla base della NAM ne determini anche la progressione nonostante la sospensione della terapia con statina²⁸.

La funzione della cellula muscolare è strettamente correlata con l'omeostasi cellulare del calcio. Dati di letteratura riportano, in pazienti affetti da miopatia da statina, un incremento alla biopsia muscolare dell'espressione dei canali della rianodina, anche se non è ancora noto se tale iper-espressione sia una conseguenza della miopatia o un fattore di rischio in grado di facilitarla³².

Certamente sono noti diversi fattori di rischio in grado di facilitare l'insorgenza della miotossicità da statina. Molti studi hanno dimostrato un legame tra il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) del gene SLCO1B1 e la miotossicità³³⁻³⁴. Tale gene codifica per una proteina di trasporto del farmaco all'interno degli epatociti (OATP1B1). Nello studio SEARCH è riportato un incremento del rischio di miotossicità di 4 volte e 17 volte rispettivamente per l'eterozigosi e per l'omozigosi di tale SNP³⁴. Gli stessi dati sono stati confermati anche dallo studio STRENGTH³⁵. Anche la mutazione del gene per il coenzima Q2, che interviene nella sintesi del coenzima Q10, la contemporanea assunzione di farmaci che interagiscono con il sistema CYP3A4 (come alcuni antibiotici, fibrati, antimicotici, antiretrovirali, calcio-antagonisti, antidepressivi), il sesso femminile, l'alcoolismo, l'ipotiroidismo, l'insufficienza renale e/o epatica e un basso *body mass index* possono influire sull'insorgenza di tossicità muscolare da statina³⁶. Secondo alcuni Autori la miopatia da statina si associa a un deficit di vitamina D³⁷ e tale osservazione è confermata dal miglioramento dei sintomi con la supplementazione di questa vitamina³⁸⁻³⁹.

Per quanto riguarda il rischio correlato al tipo di statina assunta, queste vanno suddivise in lipofile (atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina) e idrofile (rosuvastatina e pravastatina). Le più idrofile vengono meno internalizzate nelle cellule non epati-

che e pertanto potrebbero essere correlate a un minor rischio di miotossicità. In realtà in letteratura non sono riportate evidenze conclusive sul rischio relativo delle diverse statine di indurre tossicità muscolare¹³⁻²⁴. Una metanalisi di 18 studi riporta un maggior tasso di eventi con l'assunzione di atorvastatina mentre il tasso minore è a carico della fluvastatina e un tasso simile è ascrivibile alle altre molecole⁴⁰.

Manifestazioni cliniche della miotossicità da statine

Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche della tossicità da statine, lo studio PRIMO, condotto su 7924 pazienti, riporta come i sintomi tipici siano astenia e spossatezza, dolore muscolare, peso muscolare, tensione tendinea e crampi muscolari. Secondo i dati di tale studio la sintomatologia comparirebbe più frequentemente entro il primo mese dall'inizio della terapia².

Clinicamente la forma più comune di evento avverso è la *miopatia da statina*, che ha un'incidenza annua di 190/100.000 trattati, caratterizzata da mialgia e crampi muscolari, autolimitantesi con la sospensione della terapia⁶. La forma più grave è invece la *rabdomiolisi*, con un'incidenza annua di 3/100.000, caratterizzata da sintomi similinfluenzali, mialgia, stanchezza e mioglobinuria. Tale condizione è generalmente indotta dalla coassunzione di statina con il genfibrozil⁴¹. La *NAM* invece si caratterizza per un interessamento simmetrico e bilaterale della muscolatura degli arti, con ipostenia marcata che insorge dopo numerosi mesi dall'inizio della terapia⁴²⁻⁴³.

Diagnosi della miotossicità da statine

La diagnosi si basa sulla *clinica* e sull'*incremento delle CK*, più di dieci volte rispetto al valore normale⁴⁴. In letteratura non sono riportati studi prospettici sull'utilizzo dell'*elettromiografia* per la diagnosi, anche se in forme di mialgia atipica può essere di aiuto⁹. La *biopsia muscolare* deve essere rivolta solamente a escludere

forme di miopatia non secondarie alla statina, che persistono nonostante la sospensione del farmaco, come la polimiosite e la dermatomiosite o a escludere la *NAM*⁴⁵. In quest'ultima si evidenzia una marcata necrosi delle fibre muscolari con processi rigenerativi delle stesse e un limitato infiltrato infiammatorio prevalentemente costituito da macrofagi, con iperespressione del MHC I sulle fibre non necrotiche^{30,46-47}. Invece nella miopatia da statina prevale il quadro flogistico, associato a infiltrazione di fagociti e necrosi, degenerazione e rigenerazione delle fibre muscolari⁴⁶. Una volta diagnosticata la miotossicità sarà necessario escludere fattori concomitanti favorevoli (assunzione di farmaci, deficit di vitamina D, ipotiroidismo, alcoolismo).

Gestione clinica

La severità dei sintomi è correlata con l'innalzamento delle CK e ciò influenza la gestione del paziente. Se i sintomi sono tollerati e le CK non sono eccessivamente rialzate (fino a cinque volte il valore normale), il farmaco può essere continuato o ridotto in dosaggio monitorando l'andamento della sintomatologia e il valore delle CK. Nel caso di eccessivo rialzo delle CK e di sintomi invalidanti, il farmaco va sospeso. A normalizzazione del valore di CK è possibile riprendere la terapia con una statina meno potente per ottenere il valore di colesterolemia target per ogni singolo paziente. È comunque da considerare come un'alta dose di una statina poco ipolipemizzante equivale per quanto riguarda la tossicità muscolare a una bassa dose di una statina più potente¹⁴. In base al rischio cardiometabolico è anche possibile iniziare una terapia con altre molecole ipolipemizzanti come l'ezetimibe. Quest'ultimo permette una riduzione del 15-20% del valore delle LDL in monoterapia⁴⁸, senza però tutti gli effetti pleiotropici delle statine. Tra questi si annoverano la riduzione dello stato infiammatorio di placca⁴⁹, il miglioramento della funzione endoteliale indipendentemente dal potere lipemizzante per mezzo della riduzione degli anioni superossido e dell'aumento conseguente della biodisponibilità di ossido nitrico⁵⁰⁻⁵¹ e l'effetto antitrombotico delle statine

a livello della placca⁵². Qualora fosse necessario raggiungere un valore target di colesterolemia più basso è possibile associare all'ezetimibe un basso dosaggio di statina; dati della letteratura confermano come la terapia combinata (simvastatina ed ezetimibe) riduca del 17% gli eventi cardiovascolari in pazienti con stenosi aortica⁵³ e con insufficienza renale⁵⁴. Tuttavia è noto che nei soggetti sensibili alle statine, anche l'ezetimibe possa provocare una miotossicità simile⁵⁵.

Una strategia alternativa potrebbe essere assumere integratori contenenti lievito di riso rosso. Questi ultimi, contenendo monacolina (una forma naturale di lovastatina), possono ridurre la colesterolemia LDL e i trigliceridi⁵⁶⁻⁵⁷. Non esistono *trial* randomizzati sull'utilizzo di questi integratori e la sicurezza a lungo termine del consumo regolare di questi prodotti non è pienamente documentata. In un *trial* cinese condotto in pazienti affetti da cardiopatia ischemica, l'assunzione di estratto purificato di lievito di riso rosso ha ridotto il numero di eventi del 45%⁵⁸. Tali prodotti non sono raccomandati dalle linee guida per il trattamento delle dislipidemie anche perché alcune composizioni possono contenere piccole dosi di sostanze tossiche come la citrinina⁵⁹⁻⁶⁰.

Il decorso della NAM è spesso più aggressivo di altre patologie autoimmuni come la dermatomiosite o la polimiosite. In letteratura non esistono *trial* che guidano il trattamento di tale condizione^{31,61}. I corticosteroidi restano i farmaci di prima linea e spesso è necessario associarli a farmaci immunosoppressori come azatioprina, metotrexate, ciclosporina o micofenolato³¹. Il trattamento di seconda linea consiste nella terapia con immunoglobuline⁶¹.

CONCLUSIONI

Le statine restano i farmaci più importanti per il trattamento delle dislipidemie e giocano un ruolo fondamentale nella prevenzione e nel trattamento della cardiopatia ischemica. La miotossicità resta un comune effetto collaterale. Sono ormai noti fattori di rischio e meccanismi patogenetici. Pertanto è auspicabile che la ricerca in futuro sia orientata verso la prevenzione

di questa condizione soprattutto grazie all'approfondimento dei meccanismi molecolari alla base della forma più disabilitante, che riconosce meccanismi autoimmunitari, ancora non ben chiariti.

Bibliografia

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
2. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovascular Drug Ther* 2005; 19: 403-14.
3. Grable Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, et al. Immune mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010; 41: 185-90.
4. Needham M, Fabian V, Knezevic W, et al. Progressive myopathy with up regulation of MHC I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 194-200.
5. Mammen AL, Chung T, Christopher Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin associated autoimmune myopathy. *Arthritis rheum* 2011; 63: 713-21.
6. Law M, Rudnicka Ar. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52-60.
7. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
8. Mitka M. Expanding statin use to help more at-risk patients is causing financial heartburn. *JAMA* 2003; 290: 2243-5.
9. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ* 2008; 337: a2286.
10. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 2788-97.
11. Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32, 225. *Clin Ther* 2007; 29: 1761-70.
12. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, et al. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 1182-6.
13. Rallidis L, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int J Cardiol* 2012; 159(3): 169-76.
14. Jacobson TA. Toward "pain free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myopathy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 687-700.
15. Dirks A, Jones K. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: C1208-12.
16. Vakilav C, Chatzizisis YS, Ziakas A, et al. Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis* 2009; 202: 18-28.
17. Westwood F, Bigley A, Randall, et al. Statin-induced muscle necrosis in the rat: distribution, development, and fibre selectivity. *Toxicol Pathol* 2005; 33: 246-57.
18. Baker SK. Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity. *Muscle Nerve* 2005; 31: 572-80.
19. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2231-7.
20. Chatzizisis YS, Vakilav C, Giannoglou GD. Coenzyme Q10 depletion:

- etiopathogenic or predisposing factor in statin associated myopathy? Am J Cardiol 2008; 101: 1071.
21. Paiva H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized controlled trial. Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 60-8.
 22. Schaars CF, Stalenhoef AF. Effects of ubiquinone (coenzyme Q10) on myopathy in statin users. Curr Opin Lipidol 2008; 19: 553-7.
 23. Toth PP, Harper CR, Jacobson TA. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6: 955-69.
 24. Abd TA, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. Expert Opin Drug Saf 2011; 10: 373-87.
 25. Ahmad S. Lovastatin induced lupus erythematosus. Arch Intern Med. 1991; 151: 1667-8.
 26. Giordano N, Senesi M, Mattii G, Battisti E, Villanova M, Gennari C. Polymyositis associated with simvastatin. Lancet 1997; 349: 1600-1.
 27. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel auto-antibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. Arthritis Rheum 2010; 62: 2757-66.
 28. Mammen AL, Pak K, Williams EK, Brisson D, et al. Anti-HMG-CoA reductase antibodies are rare in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side-effects. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64(2): 269-72.
 29. Martini C, Trapani L, Narciso L, et al. 3-Hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase increase is essential for rat muscle differentiation. J Cell Physiol 2009; 220: 524-30.
 30. Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies. Curr Neurol Neurosci Rep 2011; 12: 54-61.
 31. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. Curr Opin Rheumatol 2011; 23: 612-9.
 32. Mohaupt MG, Karas RH, Babychuk EB, et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. CMAJ 2009; 181: E11-8.
 33. Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. Clin Pharmacol Ther 2009; 87: 130-3.
 34. Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genome-wide study. N Engl J Med 2008; 359: 789-99.
 35. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, et al. The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1609-16.
 36. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. Eur J Intern Med 2012; 23: 317-24.
 37. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. Atherosclerosis 2011; 215: 23-9.
 38. Lee P, Greenfield JR, Campbell LV. Vitamin D deficiency — a novel mechanism of statin-induced myalgia? Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 71: 154-5.
 39. Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. Curr Med Res Opin 2011; 27: 1683-90.
 40. Silva MA, Sawnsen AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. Clin Ther 2006; 28: 26-35.
 41. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA 2004; 292: 2585-90.
 42. Black C, Jick H. Etiology and frequency of rhabdomyolysis. Pharmacotherapy 2002; 22: 1524-6.
 43. Dalakas MC. Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. Presse Med 2011; 40: e237-47.
 44. Jacobson T. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. Mayo Clin Proc 2008; 83: 687-700.
 45. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. Am J Cardiol 2006; 97: 69C-76C.
 46. Radcliffe KA, Campbell WW. Statin myopathy. Curr Neurol Neurosci Rep 2008; 8: 66-72.
 47. Bronner IM, Hoogendijk JE, Wintzen AR, et al. Necrotizing myopathy, an unusual presentation of a steroid-responsive myopathy. J Neurol 2003; 250: 480-5.
 48. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. EHJ 2011; 32: 1769-818.
 49. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPYTER trial. Lancet 2009; 373: 1175-82.
 50. Kostapanos MS, Millions HJ, Moses S. An overview of the extra lipid effects of rosuvastatin. J cardiovasc Pharmacol Ther 2008; 13: 157-74.
 51. Wagner AH, Köhler T, Rückschloss U, et al. Improvement of nitric oxide dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2000; 20 (1): 61-9.
 52. Liao JK. Effect of statins on HMG-CoA reductase inhibition beyond low density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 2005; 96 (5A): 24F-33F.
 53. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. NEJM 2008; 359: 1343-56.
 54. SHARP collaborative group. Study of renal and heart protection (SHARP): randomized trial to assess the effect of lowering low density lipoprotein among 9438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2010 160: 785-94.
 55. Phillips PS. Ezetimibe and statin-associated myopathy. Ann Intern Med 2004; 141: 649.
 56. Huang CF, Li TC, Lin CC, et al. Efficacy of Monascus purpureus Went rice on lowering lipid ratios in hypercholesterolemic patients. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14: 438-40.
 57. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150: W147-9.
 58. Lu Z, Kou W, Du B, et al. Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. Am J Cardiol 2008; 101: 1689-93.
 59. Eckel RH. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2015-22.
 60. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32 (14): 1769-818.
 61. Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. Curr Treat Options Neurol 2011; 13: 311-23.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Rovetta Riccardo
Spedali Civili
Piazzale Spedali Civili, 1
25100 Brescia
Tel.: 0303996225
Fax: 0303995018
E-mail: rovetz85@yahoo.it

Miocardite acuta da virus di Ebstein Barr in una giovane paziente immunocompetente

Ebstein Barr virus myocarditis in a young immunocompetent woman

Adele Lillo¹, Valeria Antoncetti², Francesco Napoli²

¹Cardiologia ambulatoriale ASL BA

²U.O. Cardiologia Universitaria, Dipartimento dell'emergenza e dei trapianti d'organo
Sezione di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

Abstract

La miocardite acuta è un'infezione del miocardio associata a elevata mortalità e morbidità. È caratterizzata da un'infiltrazione leucocitaria e da necrosi miocardica, spesso causata da virus cardiotropi, generalmente rappresentati da enterovirus, virus influenzali, coxsackie, adenovirus e parvovirus B19. La miocardite correlata a virus di Ebstein Barr è comune in neonati o in soggetti immunocompromessi, ma rara in giovani sani. Tradizionalmente, l'infezione acuta da virus Ebstein Barr è diagnosticata mediante sierologia, che può anche differenziare l'infezione acuta da quella pregressa in individui giovani. Oltre il 90% dei pazienti con miocardite acuta hanno anomalie elettrocardiografiche. Il caso clinico descritto riguarda una donna di 34 anni, che è giunta in ambulatorio per il persistere, da circa un mese, di una sintomatologia caratterizzata da dispnea, ortopnea, dispnea parossistica notturna ingravescente, aumento ponderale, distensione addominale con dolore in fossa iliaca destra e sinistra. Per il riscontro di tachicardia sinusale e severa compromissione della funzione contrattile ventricolare sinistra è stata ricoverata e sottoposta ad una serie di indagini sierologiche e strumentali, tra cui la risonanza magnetica cardiaca, che hanno permesso di porre diagnosi di miocardite acuta da virus Ebstein Barr.

Parole chiave: miocardite, scompenso cardiaco, virus di Ebstein Barr

Acute myocarditis is an inflammation of the myocardium associated to a high morbidity and mortality. It is characterized by an infiltration of white blood cells and myocardial necrosis, often caused by viruses with high myocardial tropism, including enterovirus, influenza virus, coxsackie virus, adenovirus and parvovirus B19. Myocarditis related to Ebstein Barr virus is common in newborns or immunocompromised subjects, but really rare in young individuals. Traditionally, Ebstein Barr virus related acute infection is diagnosed through serology examination, able to differentiate acute from chronic infection in young individuals. More than 90% of the patients with acute myocarditis have echocardiographic abnormalities. The clinical case proposed regards a 34-year-old woman, accepted to the emergency department because of a recent onset symptomatology characterized by dyspnoea, orthopnoea, nocturnal paroxysmal dyspnoea, sinus tachycardia, weight increase and abdominal distention with a persistent pain in both left and right abdominal lower quadrants. The patient was admitted to the cardiology department because of echocardiographic evidence of severe left ventricular contractile dysfunction. After a series of laboratory and instrumental tests, including cardiac magnetic resonance imaging, Ebstein Barr virus myocarditis was finally diagnosed.

Keywords: myocarditis, heart failure, Ebstein Barr virus

INTRODUZIONE

La miocardite è un'infezione del muscolo cardiaco, identificata mediante criteri clinici e istopatologici¹⁻². Un'ampia gamma di insulti, infettivi, autoimmuni, tossici, farmaco-indotti, ipertensivi e vasculitici, sono implicati come cause. La miocardite

virale rappresenta l'eziologia più frequente ed è stata ampiamente studiata, in modelli sia animali sia umani. Una sua progressione verso la cardiomiopatia dilatativa è stata a lungo ipotizzata³.

Nella prima fase dell'infezione, la viremia è seguita dalla diretta lisi dei cardiomiociti, con un danno quantitativamente variabile che di per se stesso può condurre

a una cardiomiopatia dilatativa. La viremia induce la risposta immunitaria innata. Una parte di pazienti giunge così all'eliminazione del virus e alla guarigione dell'infiammazione. Un sottogruppo di pazienti invece progredisce verso una seconda fase, consistente in una risposta immunitaria adattativa caratterizzata anche dalla formazione di auto-anticorpi contro strutture intracellulari esposte, con effetti deleteri sul miocardio. Nella maggior parte dei pazienti, l'agente patogeno è eliminato, e la reazione immunitaria è down-regolata. In altri, invece, il virus o il processo autoimmune e conseguentemente lo stato infiammatorio possono persistere e contribuire allo sviluppo di una "cardiomiopatia infiammatoria", con evoluzione verso una forma dilatativa. È ormai ampiamente accettato che la miocardite virale gioca un ruolo maggiore nello sviluppo della cardiomiopatia infiammatoria¹. Studi di *follow-up* a lungo termine di pazienti con una miocardite virale hanno mostrato che il 21% circa di essi sviluppa una cardiomiopatia dilatativa⁴ e in tale evoluzione sono stati suggeriti diversi meccanismi^{3,5-6}. Da metà degli anni Novanta, gli enterovirus, particolarmente coxsackie B, sono stati associati, attraverso studi sierologico-epidemiologici e molecolari, a focolai di miocardite acuta^{7,11}. Negli anni successivi tuttavia, la prevalenza di enterovirus si è ridotta, mentre quella degli altri virus, fra cui la miocardite sostenuta da virus Epstein Barr (EBV), è aumentata (figura 1). Nelle forme asintomatiche o paucisintomatiche l'espressione clinica è spesso tardiva e difficilmente correlabile all'evento infettivo responsabile e pertanto frequentemente si pone il problema della diagnosi differenziale eziologica di una cardiopatia dilatativa. Nelle forme più acute e sintomatiche i quadri iniziali vanno invece distinti da patologie ischemiche o autoimmuni.

CASO CLINICO

Il caso clinico in questione riguarda una giovane donna di 34 anni, obesa, diabetica, con familiarità per cardiopatia ischemica. Madre di due figlie di 6 e 4 anni, riferisce episodi ricorrenti di faringo-tonsillite e otite purulenta nei mesi invernali. In anamnesi

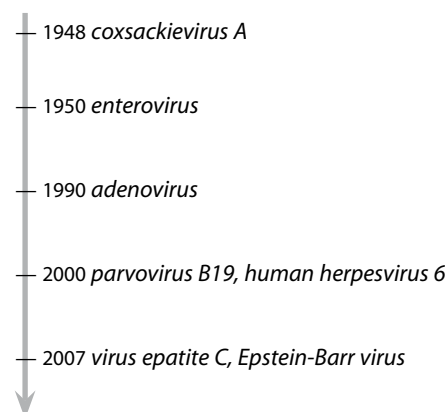


Figura 1 - Evoluzione nel corso degli ultimi 60 anni degli agenti virali responsabili di miocarditi (modificata da Schultz et al. *Mayo Clin Proc* 2009; 84 (11): 1001-9).

remota figura un'allergia ai pollini. In buono stato di salute fino a circa un mese prima, quando ha iniziato a lamentare tosse produttiva e malessere generale, pur in assenza di febbre. Tale sintomatologia si sarebbe successivamente associata a progressivo incremento ponderale (non quantificabile), distensione addominale con dolore bilaterale alle fosse iliache, dispnea, ortopnea e infine dispnea parossistica notturna ingravescenti.

La paziente è stata pertanto sottoposta a una serie di esami strumentali, tra cui: una radiografia del torace, che ha evidenziato un "opacamento parenchimale alla base polmonare destra, probabilmente di significato flogistico; versamento pleurico parieto-basale destro; diffuso ispessimento interstiziale del polmone di tipo micro-nodulare; immagine cardiaca lievemente ingrandita"; un'ecotomografia dell'addome superiore: "fegato di volume ai limiti superiori della norma ed ecostruttura finemente disomogenea, tendenzialmente iperecogena, di tipo modicamente steatosico; asse portale nei limiti; vie biliari regolari; non lesioni focali; un'ecotomografia della tiroide: "tiroide aumentata di volume, a contorni bozzuti, a ecostruttura disomogenea, discretamente normoeocogena, pseudonodulare".

Non viene inizialmente effettuata alcuna terapia e i sintomi persistono invariati. Dopo una settimana la paziente è stata sottoposta a una visita cardiologica. Alla visita cardiologica la paziente si presentava dispnoica per sforzi lievi (NYHA III), tachicardica.

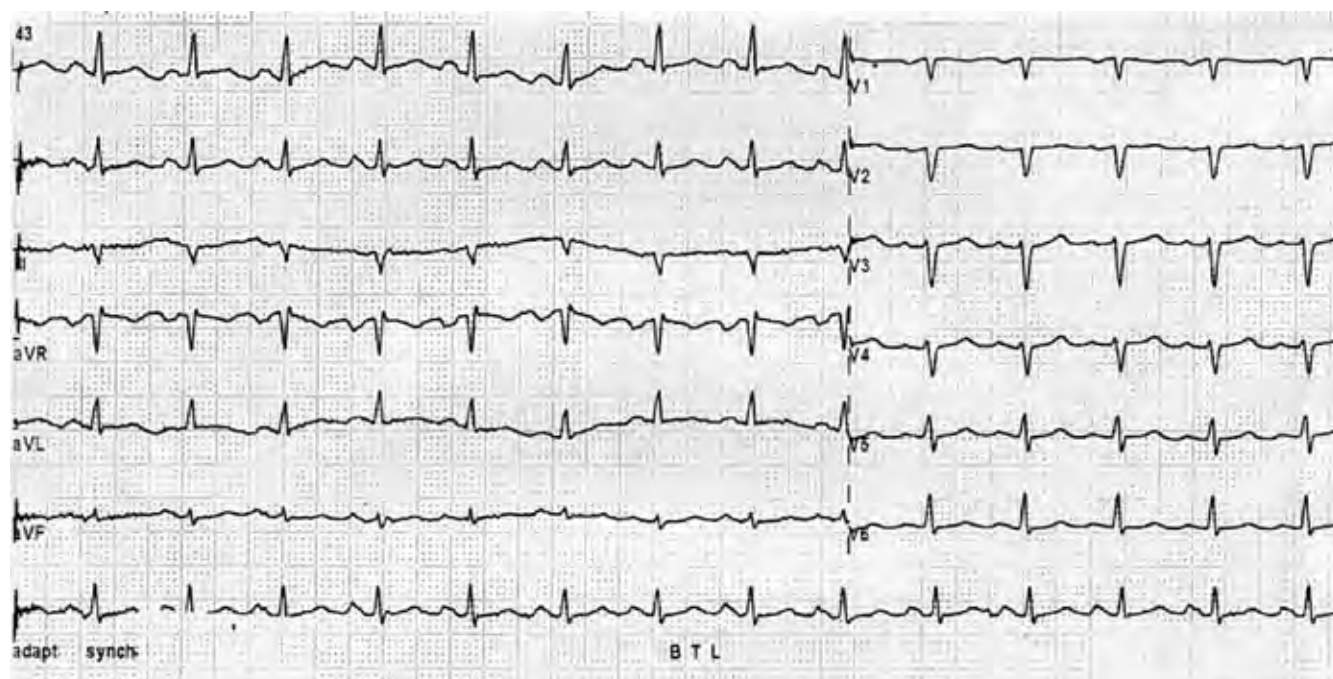


Figura 2 - Elettrocardiogramma alla prima visita cardiologica.

All'esame obiettivo non erano rilevabili soffi cardiaci. All'auscultazione toracica erano presenti rumori crepitanti bibasiliari, sibili e fischi espiratori diffusi.

L'elettrocardiogramma mostrava tachicardia sinusale (108/minuto), scarsa progressione dell'onda R da V1 a V4 e anomalie aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare (figura 2).

L'ecocardiogramma eseguito nel corso della visita evidenziava un ventricolo sinistro lievemente dilatato (DTD 58 mm), con severa ipocontrattilità globale e frazione di eiezione 30%.

Il sospetto diagnostico orienta verso una miocardite acuta. La paziente viene dunque ricoverata d'urgenza in UTIC. All'ingresso in UTIC la paziente era asintomatica per angore e presentava dispnea a riposo. La pressione arteriosa era 160/120 mmHg. La frequenza cardiaca 115/minuto. All'obiettività cardiaca i toni erano ritmici e tachicardici, in assenza di soffi e sfregamenti pericardici. L'obiettività polmonare rilevava rumori discontinui crepitanti e a piccole bolle in sede medio-basale bilateralmente, associati a sibili e fischi inspiratori ed espiratori diffusi.

La radiografia del torace di controllo, rispetto

alla precedente, mostrava un edema interstiziale e alveolare bilaterale e un cuore aumentato *in toto*. All'ecocardiogramma le dimensioni del ventricolo sinistro erano sostanzialmente sovrapponibili alla precedente osservazione (DTD 59 mm), ma con un ulteriore peggioramento della funzione contrattile (frazione di eiezione 23%). Fra gli esami strumentali, un ECG dinamico secondo Holter successivamente eseguito, non documentava aritmie degne di nota né alterazioni di natura ischemica.

Di particolare interesse i dati di laboratorio. L'esame emocromocitometrico evidenzia un incremento dei globuli bianchi (12560/ml) con prevalente linfomonocitosi. Tra gli indici di flogosi, da sottolineare un aumento marcato della proteina C-reattiva (10,6 mg/l; vn <2,9). Il dosaggio dei marcatori cardiaci di necrosi rileva un modesto aumento della troponina I (0,108 ng/ml; vn <0,045), mentre il BNP è nettamente aumentato (1841 pg/ml). Viene eseguito uno screening infettivologico che comprende la ricerca di anticorpi (Ac) anti *Chlamydia pneumoniae*, anti *Chlamydia trachomatis*, anti *Chlamydophila psittaci*, Ac *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*,

Epstein Barr, Parvovirus B19, Coxsackie A e B, Echovirus, Citomegalovirus, Herpes Simplex, HIV). Inoltre viene effettuato un tampone faringeo, a seguito del dato anamnestico di faringo-tonsilliti ricorrenti, e un esame microscopico e colturale su espettorato, all'ingresso e a distanza di 2 giorni, che danno esito negativo. Il dosaggio anticorpale evidenzia una marcata positività IgM per EBV (con IgG anti-EBV nei limiti della normalità) e per *Chlamydia pneumoniae*.

La paziente viene sottoposta a una valutazione multidisciplinare, ematologica, infettivologica, pneumologica e immunologica. In particolare, su indicazione pneumologica, esegue una TAC torace ad alta risoluzione, senza mezzo di contrasto, che mostra bronchiectasie cilindriche dei lobi polmonari inferiori con segni di sovrapposizione flogistica nei segmenti del lobo inferiore di destra, un'area di *ground glass* del lobo superiore di destra, una dilatazione del cono dell'arteria polmonare e cavità pleuriche libere da versamento. La presenza, a una scansione TAC, di un'area di ipovascolarizzazione in sede medio-basale destra, pone il dubbio di una patologia embolica polmonare che tuttavia viene esclusa mediante scintigrafia polmonare perfusiva e angio-TAC polmonare in elezione, che danno esito negativo. Per la positività IgM verso *Chlamydia pneumoniae*, lo specialista pneumologo consiglia trattamento con azitromicina. La valutazione ematologica conclude infine per un quadro sierologico compatibile con infezione acuta da EBV.

La paziente viene inoltre sottoposta a una RMN cardiaca, che nell'ambito dell'imaging cardiovascolare non invasivo, viene attualmente accreditata come la metodica dotata di maggior accuratezza diagnostica. La RMN conferma la severa disfunzione sistolica (frazione di eiezione 28%), mentre la valutazione del *late gadolinium enhancement* risulta negativa. Sulla base del quadro clinico e del risultato della RMN cardiaca, viene deciso di non effettuare una biopsia endomiocardica, in accordo con le linee guida AHA/ACC/ESC del 2007¹⁶, che raccomandano la biopsia endomiocardica nel contesto dello scompenso cardiaco di recente insorgenza (meno di 3 mesi) e in presenza di compromissione emodinamica e refrattarietà al trattamento convenzionale (classe I, livello di evidenza B).

Trattata con furosemide (inizialmente per infusione endovenosa e successivamente per via orale), ACE-inibitori, antialdosteronici, ivabradina e antibiotici, le condizioni soggettive e il quadro obiettivo della paziente migliorano notevolmente nell'arco di pochi giorni. La somministrazione di bisoprololo prima della dimissione è stata seguita da broncospasmo che ne ha quindi controindicato l'uso in dimissione.

La paziente è stata quindi dimessa con diagnosi di "scompenso cardiaco in paziente con miocardite da EBV e infezione respiratoria da *Chlamydia Pneumoniae*" e con una terapia giornaliera a base di candesartan 8 mg, ivabradina 7,5 mg bid, furosemide 50 mg, canrenone 25 mg, azitromicina 500 mg. Dopo due settimane è tornata alla visita di controllo, riferendo netto miglioramento della sintomatologia dispnoica, con riscontro di una frequenza cardiaca 70/min e una frazione di eiezione del 34%.

DISCUSSIONE

La maggior parte dei casi di miocardite virale decorre asintomatica o paucisintomatica e non richiede alcun trattamento medico. Nei pazienti sintomatici, la presentazione clinica varia da anomalie elettrocardiografiche aspecifiche associate a una normale funzione contrattile del ventricolo sinistro, a una compromissione emodinamica severa o alla morte cardiaca improvvisa. Nel gruppo dei 3055 pazienti con sospetta miocardite acuta o cronica, inclusi nello *European Study of the Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease* (ESETCID), il 72% dei pazienti aveva dispnea, il 32% dolore toracico, il 18% aritmie⁹. Manifestazioni cliniche più severe di miocardite acuta possono includere lo scompenso cardiaco acuto, associato con dimensioni cardiache normali o aumentate, compromissione della funzione contrattile e compromissione emodinamica. Un sottogruppo più raro di pazienti può presentare miocarditi fulminanti, caratterizzate dalla rapida comparsa dei sintomi e dalla severa presentazione ed evoluzione della compromissione emodinamica. Infine, la miocardite può presentare una sintomatologia pseudo-infartuale,

con dolore toracico acuto, tachiaritmie o morte improvvisa, ma con coronarie normali^{8,10}.

La sensibilità dell'ECG è bassa (47%): la più comune anomalia elettrocardiografica è la tachicardia sinusale, con alterazioni aspecifiche del tratto ST-T¹¹. Possono essere presenti aritmie sopraventricolari e ventricolari, così come anomalie della conduzione atrioventricolare e intraventricolare. Occasionalmente l'ECG evidenzia pattern pseudo-infartuali e modificazioni ischemiche (sopra/sottoslivellamento del tratto ST, onde T invertite, scarsa progressione dell'onda R, onde Q patologiche)¹⁰. La presenza di onde Q e il blocco di branca sono indici prognostici negativi e sono associati a un'aumentata incidenza di trapianto cardiaco e morte¹².

L'ecocardiogramma riveste un ruolo determinante nella diagnostica della miocardite, poiché permette di valutare la funzione ventricolare sinistra ed escludere

altre cause di scompenso cardiaco, come valvulopatie, anomalie congenite, amiloidosi. Aspetti classici includono un'ipocinesia globale con o senza versamento pericardico. In alcuni casi, anomalie distrettuali della cinetica possono simulare un infarto miocardico. Più recentemente la RMN è emersa come una metodica altamente sensibile e specifica nella diagnosi di miocardite¹³. Nella miocardite acuta, la necrosi cellulare permette la diffusione del gadolinio nelle cellule, risultando in un aumento delle concentrazioni tissutali e nel successivo aumento del contrasto, con distribuzione regionale di tipo non ischemico. Nel caso clinico in questione, tuttavia, la RMN non ha consentito di confermare la diagnosi di miocardite acuta, per la negatività del reperto caratteristico, il *late gadolinium enhancement* a distribuzione non ischemica. A questo proposito va sottolineato che l'accuratezza della RMN per l'identificazione della miocardite varia

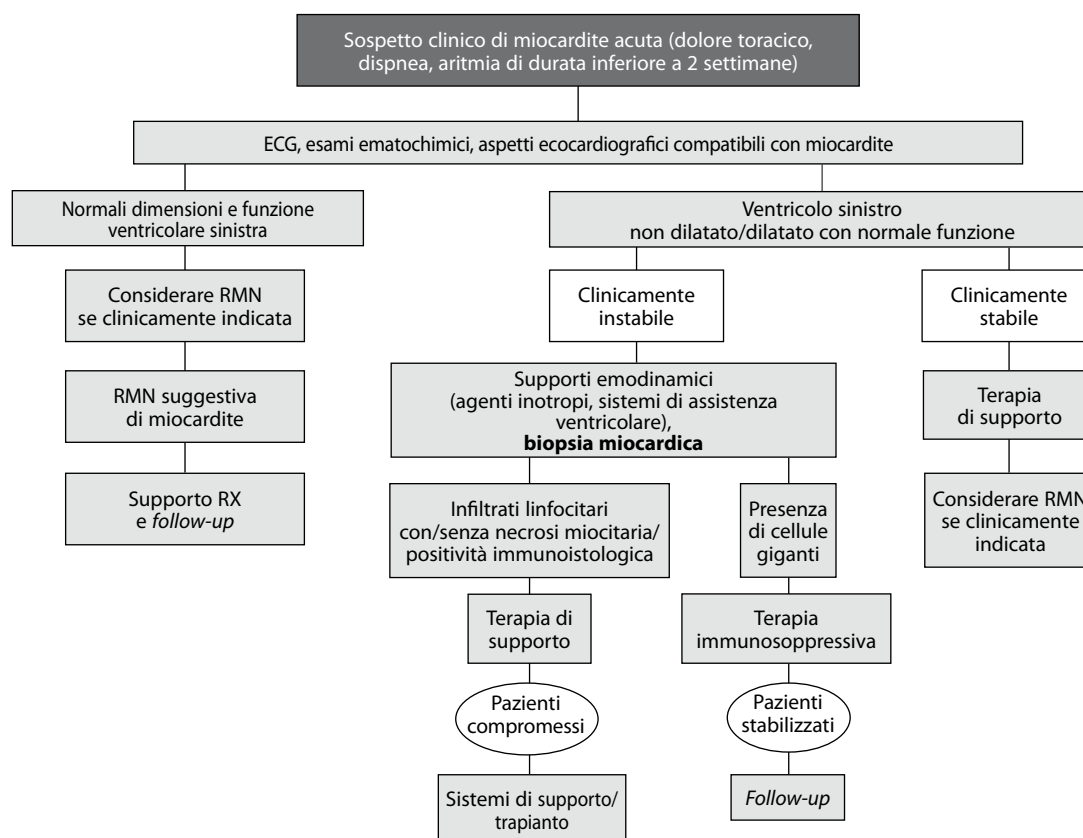


Figura 3 - Flow chart per la valutazione e il trattamento dei pazienti con sospetta miocardite acuta (modificata da Shauer MD et al. *Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment*. IMAJ 2013; 15: 180-5).

sensibilmente, oscillando tra il 95% di una casistica in cui la presentazione prevalente era costituita dal dolore toracico¹⁴ e il 27% di miocarditi con quadro clinico di scompenso cardiaco¹⁵.

Nel caso in discussione l'eziologia virale è sostenuta dalla positività IgM anti-EBV. In pazienti immunocompetenti, l'infezione da EBV induce solo eccezionalmente sintomi cardiaci. La miocardite correlata ad EBV, sia diagnosticata tardivamente (come cardiomiopatia dilatativa), sia precocemente (miocardite acuta) è scarsamente descritta, mostrando una prevalenza dell'1% circa¹⁷. Altrettanto rara è l'infezione e la miocardite da EBV in giovani sani e immunocompetenti.

CONCLUSIONI

La miocardite acuta presenta molteplici sfide per la diagnosi e il trattamento. Attualmente, tra i virus che con maggiore frequenza possono portare a un processo infiammatorio pericardico e miocardico, sono da annoverare Parvovirus B19, Adenovirus, Herpes virus, virus epatitici, HIV ed entero-virus. L'EBV è raramente implicato in pazienti immunocompetenti. Lo scompenso cardiaco può compromettere la prognosi, specialmente nei casi fulminanti. La RMN cardiaca è uno strumento importante e sempre indicata per la diagnosi e il *follow-up* dei pazienti con miocardite acuta, pure essendo nota una quota di falsi negativi. La biopsia endomiocardica è attualmente limitata ai casi fulminanti, a quelli con anomalie della conduzione e/o aritmie maligne, a quelli non responsivi alla terapia standard dello scompenso (figura 3).

Bibliografia

1. Elliot P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial disease. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-6.
2. Heart Failure Society of America; Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. HFSA 2010 Comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2010; 16(6): e1-194.
3. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanism of inflam-

mation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99: 1091-100.

4. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001; 85: 499-504.
5. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887-93.
6. Figulla HR. Transformation of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy to idiopathic dilated cardiomyopathy: facts and fiction. *Med Microbiol Immunol* 2004; 193: 61-4.
7. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 2582-9.
8. Kuhl U, Pauschinger M, Bock T, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 945-50.
9. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonjan U, Maisch B. The European study of epidemiology and treatment of cardiac inflammatory diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz* 2000; 25: 279-85.
10. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 2000; 84: 245-50.
11. Punja M, Mark DG, McCoy JV, et al. Electrocardiographic manifestations of cardiac infectious-inflammatory disorders. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 364-77.
12. Magnani JW, Danik HJ, Dec GW Jr, Di Salvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J* 2006; 151: 463-70.
13. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1815-22.
14. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581-90.
15. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology* 2008; 246: 401-9.
16. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 3076-93.
17. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 466-72.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Adele Lillo
ASL BA - DSS5
Viale della Repubblica
70025 Grumo Appula (BA)
E-mail: adelelillo@yahoo.it

Un blocco atrio-ventricolare: qual è la diagnosi corretta?

Atrioventricular block: what is the proper diagnosis?

Vincenzo Carbone

ARCA Campania

Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS

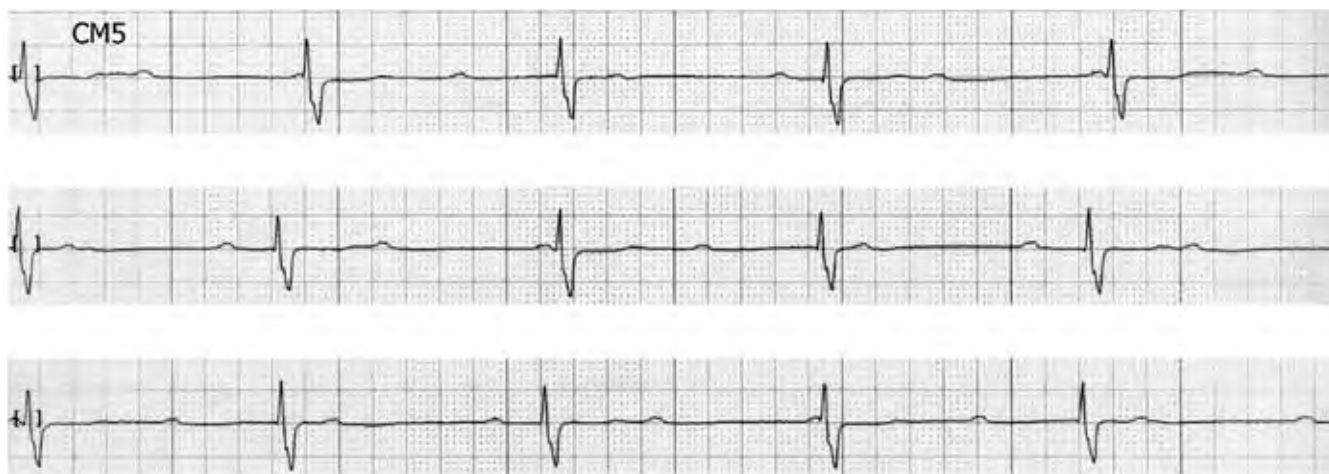


Figura 1 - Strisce continue tratte da un monitoraggio Holter (derivazione CM5).

La figura 1 riporta tre strisce continue di una registrazione Holter (derivazione CM5), eseguita in un paziente di 67 anni, iperteso, con storia di infarto miocardico in sede inferiore. La terapia praticata comprendeva: metoprololo (100 mg/die), enalapril (20 mg/die), nifedipina (30 mg/die), simvastatina (40 mg/die) e acido acetilsalicilico (100 mg/die).

Qualche mese prima gli era stato riscontrato incidentalmente, in occasione di una visita di *follow-up*, un blocco atrio-ventricolare (BAV) di II grado tipo Wenckebach (Mobitz 1) con rapporto di conduzione ampiamente variabile. Il paziente era sostanzialmente asintomatico. Nel corso dell'intero monitoraggio elettrocardiografico veniva verificata la pressoché costante

presenza di un BAV di II grado tipo Wenckebach con prevalente rapporto atrio/ventricolare 3:2 e 4:3.

La sezione di ECG dinamico mostrata nella figura 1, registrata durante la fase di riposo notturno (ore 04:10), esprime una situazione in apparenza assai diversa, documentando una marcata bradicardia con frequenza pari a circa 37 cicli/minuto. La presentazione generale del tracciato suggerisce, a prima vista, una dissociazione atrio-ventricolare da BAV di III grado. È ben evidente, infatti, come tra le onde P e i complessi QRS non esista un definito rapporto cronologico: la frequenza atriale di origine sinusale (circa 62 cicli/minuto), risulta maggiore di quella ventricolare (37 cicli/minuto), senza che sia

Il meccanismo del blocco atrio-ventricolare

I cicli R-R più lunghi (tipo A) sono sempre conclusi da un battito di scappamento giunzionale, che è dissociato dall'onda P sinusale immediatamente precedente. La sostanziale costanza dei cicli ventricolari A conferma che essi esprimono l'intervallo automatico del segnapassi di evasione giunzionale. Lo scappamento ha luogo a conclusione di una pausa prolungata generata da un BAV 2:1. Infatti, prima del battito di scappamento si osserva sempre una P sinusale non condotta che, a sua volta, è preceduta da un'onda P sinusale normalmente trasmessa ai ventricoli. Il sensibile accorciamento degli intervalli R-R di tipo B rispetto al ciclo di scappamento suggerisce fortemente che il secondo QRS è il frutto di una cattura dei ventricoli da parte del precedente impulso sinusale. I complessi che chiudono i cicli di tipo B sono preceduti da intervalli P-R lunghi ma relativamente costanti (tra 620 e 720 ms), un dato, questo, che rafforza l'ipotesi della conduzione atrio-ventricolare, per quanto abnormemente lenta. Anche i complessi QRS che giungono al termine dei cicli di tipo C sono associati a intervalli P-R costanti ed esprimono senza alcun dubbio delle catture ventricolari da parte degli impulsi sinusali, con la differenza che in questo caso la conduzione atrio-ventricolare è relativamente rapida (gli intervalli P-R sono compresi tra 300 e 370 ms). Nell'ambito di questi cicli R-R di media lunghezza

l'onda P condotta è preceduta da un'altra onda P sinusale, che è sovrapposta alla T del primo QRS del ciclo e risulta bloccata. Il marcato prolungamento del P-R nel battito che completa i cicli di tipo B e l'accorciamento del P-R nei complessi che chiudono gli intervalli di tipo C suggeriscono l'intervento del fenomeno di Wenckebach. Inoltre, come già evidenziato, i cicli di tipo A conseguono a fasi di blocco 2:1.

Come si spiega la presenza nello stesso ECG di un BAV 2:1 (cicli A) e di un BAV tipo Wenckebach (cicli B e C)?

Nella figura 3 viene schematicamente illustrato il meccanismo dell'aritmia. Dopo una prima onda P condotta (intervallo P-R = 340 ms) si iscrive una seconda P che rimane bloccata nella giunzione atrio-ventricolare per effetto di un BAV 2:1. La pausa ventricolare che ne deriva (1680 ms) esita in uno scappamento giunzionale (ciclo R-R di tipo A). L'impulso di scappamento (secondo QRS) cade simultaneamente all'onda P3, che corrisponde al primo impulso sinusale di una sequenza di Wenckebach 3:2. La coincidenza dei due impulsi ne determina la dissociazione per interferenza nella giunzione atrio-ventricolare. Per effetto di quest'interferenza, l'impulso sinusale 3, che sarebbe potenzialmente conducibile e, quindi, in grado di catturare la camera ventricolare, rimane, invece, confinato agli atri, sicché il fenomeno di Wenckebach non appare immediatamente evidente. L'impulso sinusale 4, il secondo della sequenza di Wenckebach 3:2, viene trasmesso ai ventricoli con un intervallo P-R

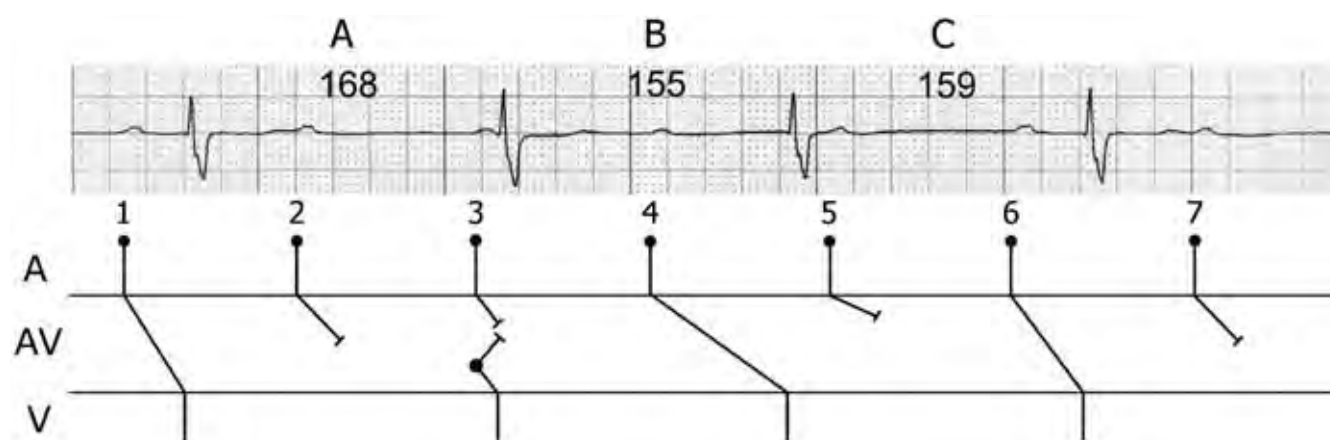


Figura 3 - Meccanismo del blocco atrio-ventricolare. A, atrio; AV, giunzione atrio-ventricolare; V, ventricolo. Spiegazione nel testo.

estremamente lungo (720 ms). Questa cattura anticipa lievemente il relativo complesso QRS, risultandone un ciclo R-R più breve (tipo B), di durata pari a 1550 ms. Il terzo impulso sinusale del periodismo di Wenckebach 3:2 (onda P 5) è bloccato e dà luogo a una pausa, che viene conclusa da un complesso di cattura da parte dell'impulso sinusale 6. Questa cattura genera un ciclo R-R di 1590 ms (tipo C) e si realizza attraverso un intervallo P-R di 370 ms. La variabilità degli intervalli P-R che concludono i cicli ventricolari di tipo B e C non è casuale, in quanto la durata del P-R è in relazione inversa rispetto al precedente intervallo R-P, nel rispetto del principio della reciprocità R-P/P-R, su cui si fonda la velocità di conduzione nel nodo atrio-ventricolare¹⁻³. Infine, l'impulso sinusale 7 si blocca nella giunzione per effetto di un BAV 2:1, così come accade per l'impulso 2.

In sintesi, gli eventi osservati in questo tracciato sono l'espressione di una regolare alternanza tra un BAV 2:1 (la cui pausa è interrotta da un battito di scappamento giunzionale) e un BAV tipo Wenckebach 3:2 (in cui il primo impulso sinusale della serie cade simultaneamente al battito di scappamento giunzionale, rispetto al quale è dissociato per interferenza).

Per ben comprendere l'elettrogenesi dell'alternanza tra i due tipi di blocco bisogna tener presente che un impulso sopraventricolare non condotto va incontro, comunque, a un certo grado di penetrazione occulta nel nodo atrio-ventricolare, la cui profondità è influenzata dalla velocità di conduzione dell'impulso precedente: quanto più questa è lenta, tanto più prossimale è la sede di arresto dell'impulso nell'ambito della giunzione atrio-ventricolare. D'altra parte, l'entità della penetrazione nodale occulta dell'impulso bloccato si ripercuote sulla conduzione dell'impulso sopraventricolare successivo: un blocco nella giunzione prossimale favorisce la conduzione, mentre un blocco in sede distale provoca il rallentamento o l'arresto dell'impulso successivo in quanto rende più refrattario il tessuto giunzionale⁴. L'impianto conduttivo generale nell'ECG in discussione è quello del BAV tipo Wenckebach 3:2. Gli impulsi dal 3 al 5 rappresentano una classica sequenza di Wenckebach 3:2, che ha come unica variante il fatto che la prima onda P del periodismo

coincide con un battito di scappamento giunzionale. Le fasi di blocco 2:1 devono essere interpretate come un *tentativo abortito* di blocco 3:2, nel quale il secondo impulso sinusale della sequenza (le onde P 2 e 7 della figura 3) non riesce ad attraversare la giunzione atrio-ventricolare, arrestandosi in una regione alquanto prossimale della stessa, a causa della lunga refrattarietà nodale generata dalla lenta conduzione dell'impulso precedente. Il modesto grado di penetrazione nodale occulta dell'impulso non condotto 2 favorisce la conduzione *potenziale* dell'impulso 3 (che, sulla base della sequenza 3:2, dovrebbe risultare, invece, bloccato; solo l'interferenza con il simultaneo scappamento giunzionale non consente l'espressione *di fatto* di questa conduzione atrio-ventricolare). L'impulso sinusale 4, che rappresenta il secondo della sequenza di Wenckebach che segue la fase di blocco 2:1, viene regolarmente condotto ai ventricoli, perché interviene dopo un intervallo R-P molto lungo. Ciò permette la tipica espressione del BAV tipo Wenckebach 3:2. L'impulso 7 si comporta come il 2 e così l'alternanza tra BAV 2:1 e BAV 3:2 si ripete indefinitamente.

Dopo graduale sospensione del metoprololo si è osservato un completo recupero della fisiologica conduzione atrio-ventricolare.

Bibliografia

1. Oreto G. Principi che governano la conduzione atrio-ventricolare. In: Oreto G. et al (eds). I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'Elettrocardiogramma di superficie. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997; pag. 211-8.
2. Carbone V, Fimiani B, Ribuffo V, Bellacosa I. Blocco atrio-ventricolare di II grado tipo Wenckebach: realtà o apparenza? *Cardiologia Ambulatoriale* 2011; 2: 107-11.
3. Carbone V, Carbone G. Una particolare forma di bigeminismo ventricolare. *Cardiologia Ambulatoriale* 2013; 4: 284-7.
4. Oreto G. Conduzione occulta. In: Oreto G. et al (eds): I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'Elettrocardiogramma di superficie. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997; pag. 271-8.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vincenzo Carbone
via Ceschelli traversa Torino, 8/3
80047 S. Giuseppe Vesuviano (NA)
E-mail: vcarbone@cardionet.it

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi ed embolia polmonare recidivante: presentazione di un caso clinico

The antiphospholipid syndrome and recurrent pulmonary embolism: report of one case

Federica del Giudice¹, Sergio del Giudice²

¹Medico Specializzando in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

²Medico Chirurgo specialista in Cardiologia
Ospedale civile di Codogno, Azienda Ospedaliera di Lodi

Abstract

Con il termine di sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi s'intende una condizione clinica caratterizzata dall'associazione degli anticorpi antifosfolipidi con patologie tromboemboliche e/o complicanze della gravidanza. Questa condizione morbosa può manifestarsi isolatamente (forma primaria) o in concomitanza ad altre malattie autoimmuni sistemiche (forma secondaria). Gli eventi trombotici possono riguardare sia i distretti arteriosi che quelli venosi, sia di piccolo calibro che quelli maggiori e possono coinvolgere qualsiasi organo o apparato.

Parole chiave: sindrome da anticorpi antifosfolipidi, trombosi arteriosa, trombosi venosa, embolia polmonare

The antiphospholipid syndrome is a disease characterized by circulating phospholipid antibodies associated with vascular thrombosis and/or pregnancy complications. This syndrome can be differentiated as a primary disease when it manifests on its own and as secondary disease when it's linked to other systemic autoimmune diseases. The vascular thrombosis may involve both the venous and the arterial districts to the capillary vessels and may embrace any organ or apparatus.

Key words: antiphospholipid syndrome, arterial thrombosis, venous thrombosis, pulmonary embolism

INTRODUZIONE

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (*antiphospholipid syndrome*, APS) è una condizione clinica caratterizzata da trombosi, aborto ricorrente e morte fetale, trombocitopenia associate alla presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi (aPL) dimostrabili attraverso test coagulativi (*lupus anticoagulant*, LAC), reazioni sierologiche per la sifilide (*venereal disease research laboratory*, VDRL) e test immunoenzimatici in fase solida (Anticardioipina ELISA, aCL)¹. Le principali manifestazioni cliniche sono rappresentate da eventi

trombotici che possono riguardare i distretti sia arteriosi sia venosi, vasi di piccolo calibro e vasi di calibro maggiore e il rischio di recidiva è molto alto in assenza di terapia adeguata. Si tratta di una condizione clinica che può manifestarsi isolatamente (forma primaria) o in concomitanza ad altre malattie autoimmuni sistemiche (forma secondaria). Generalmente esordisce nei giovani adulti (età media 40 anni) ma può presentarsi a qualsiasi età.

In questo lavoro viene presentato il caso di una donna caucasica di 40 anni, giunta alla nostra osservazione per la comparsa di dispnea da sforzo ingrave-

scente. In anamnesi figurava una pregressa trombosi venosa profonda complicata da tromboembolia polmonare in una sindrome da anticorpi antifosfolipidi già nota da tempo.

CASO CLINICO

Una paziente donna caucasica di 40 anni è giunta nel nostro laboratorio di ecocardiografia per una sintomatologia caratterizzata da dispnea da sforzo ingravescente. In anamnesi figurava una pregressa embolia polmonare bilaterale in corso di trombosi venosa profonda a carico dell'arto inferiore sinistro. Da allora in terapia anticoagulante orale, con scarso controllo terapeutico dell'INR.

All'arrivo in PS la paziente era eupnoica in aria ambiente, dispnoica ai minimi sforzi. PA 130/80 mmHg, FC 71 bpm, SpO₂ 90% in aria ambiente. Agli esami ematochimici: INR inferiore al target (INR 1,71). Obiettivamente: toni cardiaci validi, ritmici, normofrequenti con pause libere da soffi e/o rumori patologici; al torace rumore respiratorio conservato senza rumori aggiunti. L'ECG mostrava ritmo sinusale con onde T negative da V1 a V4.

Veniva eseguito successivo esame ecocardiografico che mostrava severa dilatazione e ipocinesia del ventricolo destro associate a evidente rettilineizzazione

diastolica del setto interventricolare nella proiezione "asse corto" (forma a D - D-SHAPE - del ventricolo sinistro) e movimento paradossio in sistole (figura 1). Ventricolo sinistro di normali dimensioni con volume e cinetica conservati (FE 60%).

Il ColorDoppler consentiva di osservare la presenza di una lieve insufficienza tricuspidalica, la cui curva di velocità al Doppler continuo consentiva di stimare sia la PAPs (picco di velocità, pari a 85 mmHg) sia la PAPm (integrale velocità-tempo, 46 mmHg; figure 2 e 3). Era evidente, inoltre, la dilatazione del sistema cava-sovravepatiche con ridotto collasso inspiratorio.

Il quadro appariva suggestivo per cuore polmonare acuto. La successiva TAC torace con mezzo di contrasto confermava la presenza di embolia polmonare acuta massiva con estesa formazione trombotica che occupava interamente il tratto distale del tronco comune dell'arteria polmonare e tutta l'arteria polmonare sinistra con conseguente quadro di oligoemia del campo polmonare omolaterale. La paziente veniva ricoverata per ottimizzare la terapia anticoagulante (con INR in target compreso tra 2,5-3,5). A distanza di un mese dalla dimissione, essendo rimasto tuttavia invariato il quadro ecocardiografico e radiologico, veniva indirizzata a terapia chirurgica e sottoposta a embolectomia polmonare, con ottimo risultato procedurale ed emodinamico.

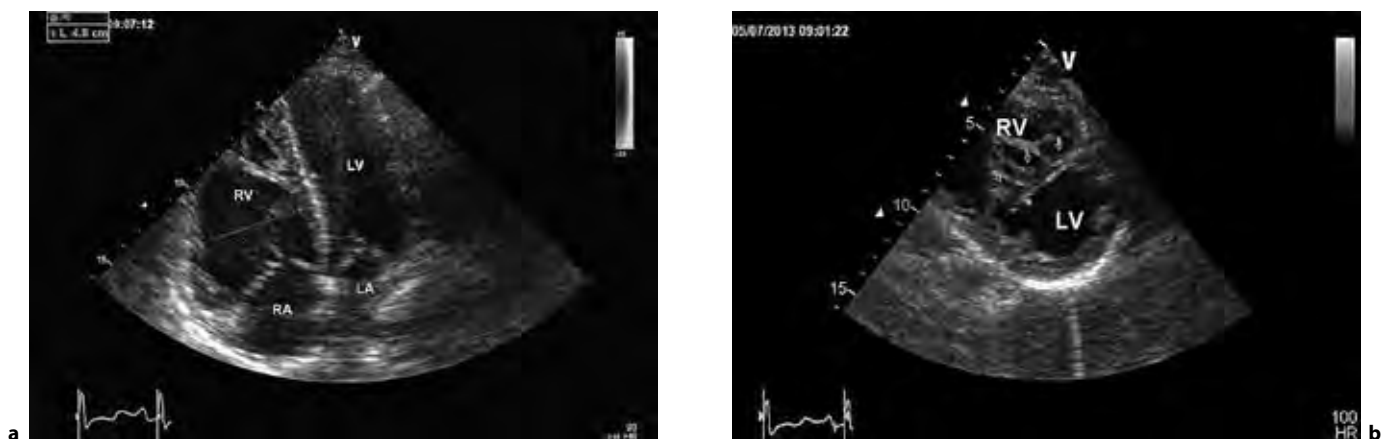


Figura 1 - Proiezione 4 camere apicale: evidente dilatazione del ventricolo destro (a); proiezione asse corto: evidente rettilineizzazione diastolica del setto interventricolare (forma a D - D-SHAPE - del ventricolo sinistro; b). RV, ventricolo destro; LV, ventricolo sinistro; RA, atrio destro; LA, atrio sinistro.



Figura 2 - Proiezione 4 camere apicale (a). Al ColorDoppler: presenza di una lieve insufficienza tricuspidalica. RV, ventricolo destro; RA, atrio destro; LV, ventricolo sinistro; LA, atrio sinistro.

DISCUSSIONE

Con il termine di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), s' intende una condizione clinica caratterizzata dall'associazione degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) con patologie tromboemboliche e/o complicanze della gravidanza. Questa condizione morbosa può manifestarsi isolatamente (forma primaria) o in concomitanza ad altre malattie autoimmuni sistemiche (forma secondaria). Gli anticorpi antifosfolipidi sono una famiglia eterogenea di immunoglobuline dirette contro diverse combinazioni di fosfolipidi, proteine ad alta affinità per i fosfolipidi o complessi fosfolipidi-proteine. Sono stati in particolare identificati: gli anticardiolipina (aCL), gli antibeta2glicoproteinaI (antiβ2GPI) e il *lupus anticoagulant* (LAC), dimostrabili mediante test coagulatori (LAC), reazioni sierologiche per la sifilide (VDRL) e test immunoenzimatici in fase solida (Anticardioipina ELISA, aCL). Essi interferiscono con i test di coagulazione fosfolipidi-dipendenti, tipicamente con il tempo di tromboplastina parziale attivato che è allungato (APTT). L'APTT è un esame che esplora la via intrinseca della coagulazione e quella comune. In presenza di valori allungati dell'APTT, qualora venga esclusa la contaminazione eparinica o variabili preanalitiche (prelievo difficile, campione coagulato, anticoagulante sbagliato), è consigliabile eseguire un test di miscela

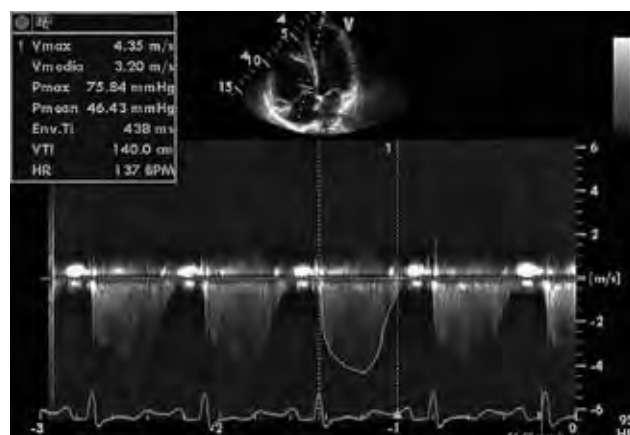


Figura 3 - Insufficienza tricuspidalica: curva di velocità al Doppler continuo per stimare sia la PAPs (picco di velocità, pari a 85 mmHg) sia la PAPm (integrale velocità-tempo, 46 mmHg).

per distinguere tra deficit di fattori della coagulazione e presenza di autoanticorpi (inibitori o anticorpi antifosfolipidi)¹.

L'APS di solito esordisce nei giovani adulti o negli adulti di mezza età (età media 40 anni), ma può presentarsi a qualsiasi età. La prevalenza esatta non è nota, anche se si ritiene che gli anticorpi antifosfolipidi siano presenti nel 2-5% della popolazione generale².

Ugualmente, l'eziologia della malattia non è nota con certezza anche se si reputa che sia multifattoriale. Si ritiene che gli anticorpi antifosfolipidi interferiscano con la funzione delle cellule endoteliali attivate e delle proteine di legame, inducendo uno stato proinfiammatorio e procoagulante nei vasi sanguigni, che evolve nella trombosi vascolare. La lesione dominante è infatti rappresentata da una microangiopatia obliterativa trombotica senza infiltrati perivascolari³.

Oltre alle manifestazioni cliniche riportate nella definizione di malattia, possono essere presenti anche manifestazioni neurologiche (stroke e TIA, perdita della memoria, corea e disturbi della vista), manifestazioni dermatologiche (*livedo reticularis*, ulcere cutanee, gangrena delle dita), manifestazioni cardiologiche (infarto miocardico e valvulopatie), manifestazioni respiratorie (embolia e infarto polmonare), renali (trombosi dell'arteria renale), e gastrointestinali (angina addominale e sindrome di Budd-Chiari)⁴⁻⁶.

La diagnosi di basa su criteri clinici e test di labo-

ratorio. I criteri per fare diagnosi di malattia sono soddisfatti in presenza di almeno un criterio clinico e di almeno un criterio di laboratorio. Tra i criteri clinici si riconoscono:

- la trombosi vascolare (ovvero almeno un episodio di trombosi arteriosa, venosa o microvascolare a carico di qualsiasi tessuto o organo); la trombosi deve essere confermata da un criterio oggettivo e convalidato (aspetto tipico a un esame di *imaging* diagnostico o, per le indagini patologiche, la trombosi deve essere presente in assenza di infiammazione vascolare sottostante);
- la morbidità ostetrica: almeno un'occorrenza di morte fetale inspiegata prima della decima settimana di gravidanza, con normale morfologia fetale documentata da un'ecografia o un esame macroscopico oppure almeno un'occorrenza di parto prematuro con feto morfologicamente normale prima della 34^a settimana di gravidanza, associato a grave eclampsia o pre-eclampsia o con evidenze di insufficienza placentare oppure almeno tre aborti spontanei consecutivi inspiegati prima della decima settimana di gravidanza, una volta escluse anomalie anatomiche, ormonali materne e cromosomiche materne/paterne.

I criteri di laboratorio comprendono: LAC rilevato in almeno due occasioni, a dodici settimane di distanza, secondo le raccomandazioni ISTH (*Human Science & Technology Institute*); aCL (IgG e/o IgM) presenti in almeno due occasioni, con livelli moderati o alti (>40 unità GPL o MPL o >99° percentile), misurati mediante tecnica ELISA standard; antiβ2GPI (IgG o IgM) con livelli superiori al 99° percentile, in almeno due occasioni a dodici settimane di distanza, misurati mediante tecnica ELISA standard.

È utile comunque tenere presente che, in assenza di segni ostetrici o eventi trombotici, non è possibile porre la diagnosi di malattia basandosi esclusivamente sulla presenza dalla positività anticorpale⁷⁻¹¹.

Dal caso clinico presentato e per le conseguenze potenzialmente fatali che tale malattia potrebbe avere, si può facilmente dedurre come sia necessario valutare

primariamente per una possibile sindrome da anticorpi antifosfolipidi tutti i pazienti che presentano un allungamento dell'aPTT casualmente riscontrato in assenza di causa nota, i pazienti con trombosi insorta a meno di 50 anni di età e i pazienti con trombosi insorta in sedi atipiche o associata a patologie autoimmuni¹²⁻¹³. In questi pazienti inoltre è raccomandata una più attenta sorveglianza della TAO dato l'alto rischio di recidiva come nel caso da noi documentato.

Bibliografia

1. Samir P. Desai. Guida alla medicina di laboratorio. un approccio pratico. Lexi-Comp Editore, 2004.
2. Ruiz Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashtama. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010 ; 376 (9751): 1498-509.
3. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 1033-44.
4. Arnout J. Risk for thrombosis linked to the target antigen of a lupus anticoagulant? *J Thromb Haemost* 2004; 2: 697-7.
5. Serrano F. Antiphospholipid syndrome: a complex disease. *J Nephropathol* 2013; 2 (1): 73-4.
6. Brey RLI, Chapman J, Levine SR, et al. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002. *Lupus*. 2003; 12(7): 508-13.
7. Pericleous CI, Ripoll VM, Giles I, Ioannou Y. Laboratory tests for the antiphospholipid syndrome. *Methods Mol Biol* 2014; 1134: 221-35.
8. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2014 [Epub ahead of print]
9. Devreese K, Hoy Laerts MF. Challenges in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Clin Chem* 2010; 56: 930.
10. Meroni PLI, Moia M, Derksen RH, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* 2003; 12(7): 504-7.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
12. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, et al. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000; 109: 704-15.
13. Arnout J. Risk for thrombosis linked to the target antigen of a lupus anticoagulant? *J Thromb Haemost* 2004; 2: 697-7.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Sergio del Giudice
Via Stradella 35/a
29121 Piacenza
sergio.delgiudice@ao.lodi.it



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 disordini 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 IT40A0760101600000051059202
 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.