

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 23 N. 1 MARZO 2015

ISSN 1971-6818

EDITORS

Ettore Antoncecchi
Enrico Orsini

PAST EDITORS

Vittorio Fabbrocini
Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Alfio Bianchi (Milano)
Natale Brunetti (Foggia)
Tonino Bullitta (Sassari)
Vincenzo Carbone (Napoli)
Alberico Catapano (Milano)
Salvatore Cocuzza (Caltanissetta)
Franco Cosmi (Perugia)
Antonio Curnis (Brescia)
Achille Dato (Catania)
Matteo Di Biase (Foggia)
Angiolo Gadducci (Pisa)
Giovanni Gazale (Sassari)
Annamaria Gori (Firenze)
Massimo Grimaldi (Acquaviva)
Massimo Iacoviello (Bari)

Luigi Mansi (Napoli)
Alfredo Marchese (Bari)
Mario Marzilli (Pisa)
Igor Monducci (Reggio Emilia)
Alessio Monterecci (Firenze)
Stefano Nistri (Vicenza)
Ugo Oliviero (Napoli)
Andrea Passantino (Cassano Murge)
Ketty Savino (Perugia)
Bruno Trimarco (Napoli)
Michele Vacca (Cambridge, UK)
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 - Milano

DIREZIONE, REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE

Edi.Ermes S.r.l.

Viale Enrico Forlanini, 65 - 20134 Milano

Tel. 02.7021121 - Fax 02.70211283

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

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

I fascicoli singoli arretrati hanno un costo di 21,00 euro.

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

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* viene inviata per abbonamento.

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

© by Edi.Ermes S.r.l.

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

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



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcacardio.eu>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata
Antonio Giovanni Cardinale

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Biagio Fimiani

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Luciano Arcari

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Antonio Maggi

Marche
Massimo Offidani

Molise
Franco Fraticelli

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

Sardegna
Gianmarco Fiori

Sicilia
Luigi Stella Brienza

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Mauro Larcher

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 23 N. 1 MARZO 2015

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- I CARDIOLOGIA 2014: CHE COSA C'È DI NUOVO?**
E. Antonceccchi, E. Orsini

RICERCA CLINICA ARCA

- 7 INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE LONG STANDING: STUDIO DI UNA POPOLAZIONE AMBULATORIALE**
E. Antonceccchi, U. Rizzo, A. Lillo, V. Antonceccchi, C. Rizzo

ARTICOLI ORIGINALI

- 17 PREVALENZA DI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN UNA POPOLAZIONE DI ATLETI AGONISTI MASTER**
D. De Viti, A. Stragapede, A. Lillo, D. Accettura

RASSEGNE

- 25 CAUSALITÀ, CAOS E DETERMINISMO IN MEDICINA: TEORIA DEI SISTEMI COMPLESSI**
A. Ferrero
- 31 IPERURICEMIA: FATTORE DI RISCHIO INDIPENDENTE O MARKER DI DANNO D'ORGANO?**
F. Rossetti, M. G. Pinzagli, F. Rondoni
- 40 LA TERAPIA DELL'IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA**
A. Moretti

- 47 INDICATIONS AND PATIENT SELECTION CRITERIA FOR CARDIAC TRANSPLANTATION AND VENTRICULAR ASSIST DEVICE IMPLANTATION**
A. Simioniuc, M. C. Scali, L. Gargani, C. Cucco, A. Lombardo, F. L. Dini

NUTRIGENOMICA

- 54 LA NUTRIGENOMICA DALLA TEORIA ALLA PRATICA CLINICA: CURCUMINA NEL RISCHIO CARDIOMETABOLICO**
R. Salvia, M. Vacca, S. D'Amore

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 62 UN INSPIGABILE PROLUNGAMENTO DELL'INTERVALLO QTC. QUANDO NON FIDARSI È MEGLIO!**
V. Carbone

ECOCARDIOGRAFIA

- 67 STENOSI AORTICA SEVERA "PARADOSSA" A BASSO FLUSSO E BASSO GRADIENTE: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO**
F. del Giudice, S. del Giudice

73 APPUNTAMENTI ARCA 2015

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

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

RUBRICHE

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

PREPARAZIONE DELL'ARTICOLO

Il manoscritto va organizzato come segue:

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

Bibliografia

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

ESEMPI:

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

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

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

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

ESEMPIO:

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

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

ESEMPIO:

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

Figure

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

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

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

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

Tabelle

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

I manoscritti vanno indirizzati a:

Edi.Ermes srl

Viale E. Forlanini, 65

20134 Milano

Tel. 02.70.21.121

Fax 02.70.21.12.83

E-mail: a.lombardi@eenet.it

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

Cardiologia 2014: che cosa c'è di nuovo?

Ettore Antoncetti, Enrico Orsini

Editors di Cardiologia Ambulatoriale

L'anno 2014 è stato ricco di novità per la cardiologia. La terapia farmacologica si è arricchita di nuovi agenti anticoagulanti che rappresentano una vera rivoluzione nella prevenzione e nel trattamento di numerose patologie aterotrombotiche. Ma è soprattutto nella circolazione delle idee che l'anno appena trascorso è stato particolarmente fertile. La pubblicazione negli anni precedenti di grandi trial che oggi costituiscono vere pietre miliari dell'*evidence based medicine* ha indotto le grandi Società Scientifiche ad aggiornare e riscrivere le Linee Guida su tematiche estremamente importanti quali la cardiopatia ischemica cronica e la prevenzione cardiovascolare, con particolare attenzione all'ipertensione arteriosa e alle dislipidemie. Il dibattito che nel 2014 ha fatto seguito all'uscita delle nuove Linee Guida è stato, dopo un lungo periodo di sopore intellettuale, veramente clamoroso. Vecchi assiomi che resistevano da decenni sono iniziati a crollare e i cardiologi hanno finalmente potuto trovare nelle nuove Linee Guida risposte convincenti a dubbi di ordine fisiopatologico e a evidenze scientifiche che, tuttavia, non si erano fino a ora coerentemente tradotti nella pratica clinica.

Questo editoriale focalizza l'attenzione sulle novità più importanti della Cardiologia 2014, con un particolare riferimento alla cardiologia pratica del territorio.

LE NOVITÀ DELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: DEMOLITO L'ASSIOMA "THE LOWER, THE BETTER"

Le Linee Guida pubblicate alla fine del 2013 sull'ipertensione arteriosa e sull'ipercolesterolemia hanno dato vita a vivaci dibattiti protrattisi per tutto l'arco del 2014. E se il documento europeo sull'ipertensione era largamente atteso, in quanto giunto dopo anni di critiche di numerosi Autori alle indicazioni delle Linee Guida precedenti, il secondo documento è stato invece inaspettato e controverso nei contenuti. In realtà, entrambi i documenti, con le discussioni seguite, hanno determinato un cambiamento di prospettiva nella prevenzione cardiovascolare, demolendo alcuni fondamenti degli ultimi anni: è stato in particolare messo in discussione il concetto *the lower, the better* sia nel trattamento dell'ipertensione arteriosa sia in quello dell'ipercolesterolemia, è andato in crisi il ruolo protettivo delle *high density lipoprotein* – HDL (almeno nella pratica clinica) e sono state ridimensionate le terapie ipocolesterolemizzanti alternative alle statine, poi riabilitate *in extremis* alla fine dell'anno grazie ad alcune nuove evidenze.

LE NOVITÀ IN TEMA DI IPERTENSIONE

La riconsiderazione del 2009 delle Linee Guida dell'European Society of Cardiology 2007 sull'ipertensione aveva messo in dubbio il vantaggio di target pressori molto bassi in popolazioni di pazienti a rischio più elevato e riaperto la possibilità dell'esistenza di una curva a J che i risultati dell'*Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study* sembravano avere per sempre sconfessato. In verità *the lower, the better* era stato dimostrato correlando livelli di pressione arteriosa e prognosi in uno studio osservazionale eseguito su un campione numeroso, ma costituito purtroppo da persone sane anziché da ipertesi e lo studio HOT aveva dimostrato l'assenza di svantaggi di una terapia che portasse a valori di pressione arteriosa più bassi. In tale studio era stata tuttavia valutata solo la pressione arteriosa diastolica, che peraltro nel gruppo con trattamento più aggressivo non aveva raggiunto una media inferiore a 80 mmHg, come invece previsto dal protocollo. Già negli ultimi anni, revisioni critiche dei risultati dei trial clinici randomizzati e controllati (RCT) evidenziavano che rari studi su popolazioni ad alto rischio avevano potuto raggiungere i valori pressori consigliati e, tra quelli che lo avevano fatto, pochissimi avevano dimostrato miglioramenti prognostici e questo per tutte le tipologie di questi pazienti (molto anziani, diabetici, affetti da malattie cardiovascolari o da insufficienza renale). Verosimilmente l'eccessivo abbassamento pressorio poteva inficiare la già precaria circolazione coronarica o cerebrale di pazienti molto compromessi. Le ultime Linee Guida ESC hanno fatto un passo indietro consigliando valori di 140/90 mmHg per tutti e invitando a riduzioni più morbide nei pazienti anziani con ipertensione sistolica, lasciando la possibilità di interventi mirati in singoli casi. Quindi uno stop alla folle corsa al ribasso sostenuta dall'entusiasmo di abbattere antichi miti, ma forse anche dalla pressione dell'industria farmaceutica. Come spesso accade abbiamo dovuto ammettere che le antiche credenze hanno radici nel mondo reale che vanno ben considerate prima di lanciarsi a capofitto nel nuovo.

LE NOVITÀ IN TEMA DI IPERCOLESTEROLEMIA

È soprattutto in ambito lipidologico che l'ambiente si è scaldato a seguito della pubblicazione delle Linee Guida ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) 2013 sul trattamento dell'ipercolesterolemia. Per anni il dibattito scientifico è stato incentrato su quale fosse l'effetto più importante delle statine: la riduzione delle *low-density lipoprotein* (LDL) o gli effetti pleiotropici. Più recentemente l'attenzione è stata focalizzata sul rischio residuo e quindi su altri target, quali HDL e trigliceridi. In passato era già stato evidenziato il ruolo protettivo delle HDL o l'impatto sfavorevole indipendente dell'ipertrigliceridemia. Tuttavia non esistevano RCT disegnati *ad hoc* che dimostrassero un vantaggio aggiuntivo dei farmaci che agiscono su questi target quando somministrati insieme all'irrinunciabile trattamento con statine in pazienti a rischio elevato o molto elevato. Alcuni trattamenti aggiuntivi (per esempio, ezetimibe) o farmaci alternativi quali i fitosteroli o i PUFA n3, abbastanza utilizzati nella pratica e persino indicati in precedenti Linee Guida, non avevano tuttavia il supporto di chiare evidenze dei trial clinici e pertanto non venivano consigliati. Spinti dal desiderio di mettere ordine e di dare messaggi chiari, le Linee Guida ACC/AHA 2013 sulla terapia ipocolesterolemizzante hanno avuto come parola d'ordine "solo certezze". Di conseguenza sono stati valutati soltanto i risultati di RCT disegnati *ad hoc* e conclusi entro il 2009. Il risultato contenuto nelle Linee Guida americane è che l'unico *marker* che ha valore indiscusso, non solo dal punto di vista prognostico, ma anche come obiettivo terapeutico, è il C-LDL; che i farmaci con il miglior rapporto tra efficacia ed effetti collaterali, agenti su questo target, sono le statine; che i risultati degli RCT non evidenziano livelli di LDL più raccomandabili di altri, né che sia valido il cosiddetto assioma *the lower, the better*; unica evidenza è che maggiore è l'efficacia della statina maggiore è la riduzione del rischio.

Affermato questo, il diritto della medaglia è ottenere dalle statine il meglio possibile senza perdersi in associazioni prive di dimostrata maggiore efficacia

e con frequenti effetti collaterali; il rovescio è lasciare che pazienti con elevato C-LDL residuo nonostante il trattamento massimale con statina o pazienti con profilo lipidico aterogeno e quindi con rischio ancora elevato non vengano ulteriormente trattati. Altro punto controverso di queste Linee Guida è che la valutazione del rischio per la prevenzione primaria basata sul calcolo del rischio assoluto dà troppa enfasi all'età. In tal modo la maggior parte delle persone over 60 necessita di trattamento, mentre pochi dei più giovani ne sono meritevoli, spostando così l'intervento farmacologico dalla prevenzione al trattamento di una condizione di danno d'organo spesso irreversibile, anche se iniziale. Le pubblicazioni più recenti, per un verso, stanno sostenendo la posizione LDL-centrica delle Linee Guida 2013: i trial di intervento sulle HDL hanno fallito (niacina nello studio AIM-HIGH, gli inibitori della CEPT, quali torcetrapid e dalcetrapid, negli studi Illuminate e Dal-OUTCOMES), mentre uno studio di genetica su Lancet 2012 di Voight e coll. ha sminuito il ruolo delle HDL nel rischio cardiovascolare. Per contro altri recentissimi risultati dell'ezetimibe nello studio IMPROVE IT appena presentati al Congresso dell'AHA hanno rivalutato sia il ruolo delle terapie aggiuntive alle statine, sia il concetto *the lower, the better*, mentre in contemporanea la genetica rivaluta il ruolo degli inibitori della NPC1L1 (e quindi di altri farmaci che agiscono sul C-LDL) nel determinismo del rischio (*New England Journal of Medicine*, novembre 2014), smentendo quindi i proclami delle Linee Guida americane. Pertanto siamo di fronte a un panorama complesso e a una situazione fatta di botte e risposte in cui è difficile prendere posizioni durature da tradurre nella pratica professionale, senza contare che altri farmaci promettenti che agiscono sulle LDL stanno completando il loro percorso (alirocumab, inibitore del PCSK9 nello studio ODISEY). Anche questi, funzionino o no come ipocolesterolemizzanti, dovranno dimostrare un beneficio aggiuntivo alle statine per non essere accantonati, anche se una non trascurabile percentuale di pazienti a rischio che non può assumere statine beneficerebbe di trattamenti alternativi. Ma siamo in una realtà in cui le evidenze

scientifiche costano e vi sono alcuni percorsi che non hanno una convenienza economica.

Come conclusione di questo spaccato si potrebbe ancora una volta argomentare che il dibattito e le evidenze scientifiche non costituiscono mai un punto d'arrivo, piuttosto preparano il terreno orientando la ricerca futura e ancora una volta più delle Linee Guida sono lo studio e il buon senso a guidare il medico nella cura dei propri pazienti.

CARDIOPATIA ISCHEMICA STABILE: DALLE ULTIME LINEE GUIDA UN INVITO A CAMBIARE

Nel 2013 l'ESC ha pubblicato le ultime Linee Guida sulla cardiopatia ischemica stabile, una delle sindromi ischemiche verso cui il cardiologo ambulatoriale è maggiormente coinvolto. Questo autorevole documento ha ricevuto grande attenzione e ha stimolato un acceso dibattito da parte della comunità cardiologica internazionale nel corso del 2014. Nonostante evidenti contraddizioni al loro interno, che testimoniano un'imperfetta sintesi di intendimenti culturali differenti degli autori, le Linee Guida ESC segnano un importante e decisivo cambiamento nell'approccio a questa patologia. D'altra parte, non era immaginabile ritardare ulteriormente una profonda revisione delle Linee Guida precedenti, dopo che, a partire dal 2007, erano stati pubblicati i risultati di trial che hanno fatto la storia della cardiologia, come il COURAGE, il BARI-2D, il FAME e il FAME 2.

Se si dovesse definire, in estrema sintesi, il messaggio innovativo delle ultime Linee Guida ESC è aver per la prima volta distinto i concetti di cardiopatia ischemica e malattia arteriosa coronarica (*ischemic heart disease* e *coronary artery disease*, secondo la terminologia anglosassone), che invece sono tradizionalmente ritenuti sinonimi. In altre parole, per la prima volta in un documento ufficiale viene ribadito che nella patogenesi della cardiopatia ischemica la coronaropatia ostruttiva (stenosi coronarica) non è una condizione necessaria né sempre sufficiente per l'insorgenza dell'ischemia miocardica.

Numerose evidenze, di natura epidemiologica, fisiopatologica, anatomica e clinica, confermano l'elusività del rapporto fra coronaropatia e cardiopatia ischemica e queste, al di là delle Linee Guida, dovrebbero contribuire a superare la visione "stenocentrica" della malattia. Da un lato è nota da decenni la marcata differenza fra la prevalenza della cardiopatia ischemica (1-2%) e la prevalenza di stenosi coronariche, anche severe, in individui deceduti per cause non cardiache (30-70%): in altre parole, la maggior parte delle stenosi coronariche non è responsabile di malattia ischemica. Inoltre, l'impatto prognostico esercitato dalla coronaropatia isolata è molto modesto e diventa consistente solo se la malattia coronarica è responsabile di conseguenze funzionali, cioè se si associa ad angina o a evidenza di ischemia. Dal lato opposto, l'assenza di aterosclerosi coronarica in forme anche avanzate di cardiopatia ischemica è un dato ormai accertato, che emerge da numerosi trial (nel GUSTO IIb, il 30% delle donne e il 14% degli uomini affetti da angina instabile avevano coronarie indenni). Dati questi presupposti non è dunque sorprendente che le progressive innovazioni nelle tecnologie di intervento coronarico (angioplastica semplice, stent metallici, stent medicati, stent riassorbibili) nella cardiopatia ischemica stabile non abbiano mai dimostrato alcuna superiorità nei confronti della terapia medica in termini di impatto prognostico, a eccezione che per alcuni sottogruppi di pazienti (malattia del tronco comune, forse della discendente anteriore prossimale, area ischemica molto estesa). Se il risultato ottenuto dalla rimozione della stenosi sulla mortalità è nullo, esso è d'altra parte molto modesto anche sui sintomi, in quanto il 30-50% dei soggetti continua ad avere angina dopo un'angioplastica efficace. È ovvio che questi dati dovrebbero indurre a una riflessione critica sulla patogenesi dell'angina nei soggetti persistentemente sintomatici dopo angioplastica e sui criteri di selezione dei candidati alla rivascolarizzazione coronarica. Questa serie di dati trova la base fisiopatologica in un'evidenza da tempo e a tutti nota, ma mai sufficientemente considerata, rappresentata dall'assenza di ogni relazione fra severità della stenosi ed entità di compromissione della riserva coronarica. In altre parole, nell'uomo stenosi

anche severe (90%) sono compatibili con un flusso coronarico perfettamente normale. È ovvio dunque che le indicazioni alla rivascolarizzazione coronarica non possono basarsi solo sulla severità anatomica della stenosi.

Le Linee Guida ESC hanno recepito, almeno in parte, queste evidenze. Per la prima volta la patogenesi della cardiopatia ischemica stabile viene attribuita ad "alterazioni funzionali e/o anatomiche dei vasi epicardici e/o del microcircolo" e, fra i meccanismi responsabili dell'ischemia miocardica, vengono elencati la stenosi fissa o dinamica delle arterie epicardiche, la disfunzione microcircolatoria e lo spasmo coronarico.

Grande attenzione viene rivolta dalle Linee Guida alla selezione dei test non invasivi per la diagnosi di ischemia. Tuttavia, nonostante le premesse promettenti, l'accuratezza diagnostica del test da sforzo, della scintigrafia miocardica e dell'eco stress continua a essere misurata sulla base della loro capacità di predire la coronaropatia e non l'ischemia miocardica, con la conseguenza che un test positivo in un paziente con angina microvascolare viene invece considerato un "falso positivo", nonostante l'ampia evidenza di compromissione della riserva coronarica anche in assenza di stenosi coronariche ostruttive propria di tali sindromi.

La sezione più innovativa delle ultime Linee Guida, rispetto alle precedenti edizioni, è tuttavia quella relativa alle indicazioni alla coronarografia e alla rivascolarizzazione coronarica. Viene innanzitutto ribadito che la coronarografia è necessaria solo eccezionalmente a scopo diagnostico, cioè con l'unico obiettivo di stabilire o escludere la diagnosi di cardiopatia ischemica. Nella stragrande maggioranza dei casi le indicazioni alla coronarografia sono di tipo terapeutico, e quindi coincidono con le indicazioni alla rivascolarizzazione. Dopo gli insegnamenti del COURAGE, del BARI 2-D e del FAME, anche le Linee Guida ESC ribadiscono con fermezza la necessità di trattare prioritariamente con una terapia medica ottimale (OMT) ogni paziente con cardiopatia ischemica stabile, riservando il ricorso alla coronarografia e alla rivascolarizzazione solo in caso di fallimento del trattamento medico o in caso di un rischio di eventi talmente alto, per esempio per

un'area ischemica particolarmente estesa, da influire negativamente sulla prognosi.

L'importanza della OMT è fermamente ribadita nelle Linee Guida ESC del 2013, in cui, per la prima volta, alcuni nuovi farmaci antischemici, dotati di meccanismi di azione alternativi (trimetazidina, ivabradina, ranolazina), sono descritti insieme agli agenti emodinamici classici nel bagaglio terapeutico della cardiopatia ischemica, ricevendo una buona classe di raccomandazione (classe I in alternativa e classe IIa in associazione con i farmaci tradizionali).

GLI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI: DOPO DECENNI UNA GRANDE INNOVAZIONE

Il 2014 ha visto la diffusione, anche in Italia, di nuovi farmaci anticoagulanti attivi per via orale e utilizzabili in alternativa agli antagonisti della vitamina K (VKA) per la prevenzione degli episodi tromboembolici nella fibrillazione atriale non valvolare e per la prevenzione e la terapia della trombosi venosa e dell'embolia polmonare. Questi farmaci, generalmente noti come *nuovi anticoagulanti orali* (NOAC) o *anticoagulanti orali diretti* (DOAC), agiscono grazie a un meccanismo competitivo diretto inibendo un solo fattore della coagulazione, a differenza dei VKA: la trombina (dabigatran) o il fattore Xa (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban).

I DOAC sono stati confrontati con warfarin, nella fibrillazione atriale non valvolare, in 13 studi randomizzati di fase II e III, che hanno incluso un numero impressionante di soggetti (80.000), seguiti con un *follow-up* che ha raggiunto quasi sette anni. Quattro grandi trial di fase III (RE-LY: dabigatran; ROCKET-AF: rivaroxaban; ARISTOTLE: apixaban; ENGAGE AF-TIMI 48: edoxaban) hanno confrontato i DOAC con warfarin per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. I risultati positivi evidenziati dai quattro studi hanno indotto gli organismi regolatori internazionali (*Food and Drug Administration* ed *European Medicines Agency*) ad autorizzare per questa

indicazione il dabigatran nel 2010, il rivaroxaban nel 2011 e l'apixaban nel 2012.

Al di là di differenze anche importanti nei criteri di selezione dei pazienti e nelle caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica delle molecole, i quattro trial di fase III hanno documentato un'impressionante omogeneità di risultati, che probabilmente non trova precedenti simili nella storia della farmacologia clinica: i DOAC sono mediamente più efficaci del warfarin nel prevenire le complicanze tromboemboliche e la mortalità nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare; i DOAC sono mediamente più sicuri del warfarin verso le complicazioni emorragiche e in particolare verso la più temibile complicanza emorragica, cioè l'emorragia intracranica.

Grazie a questi importanti risultati, ottenuti nei confronti di agenti già molto efficaci come i VKA, e grazie agli effetti dose-risposta facilmente prevedibili, che non richiedono un monitoraggio dell'attività anticoagulante, che è invece necessario con i VKA, i DOAC rappresentano probabilmente l'innovazione più importante nella farmacologia cardiovascolare degli ultimi cinquant'anni.

Le evidenze emergenti dagli studi clinici sono state pienamente recepite dalle Linee Guida ESC 2012, che considerano oggi i DOAC "largamente preferibili ai VKA nella grande maggioranza dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare".

Purtroppo, i pazienti italiani hanno potuto usufruire dei benefici dei DOAC solo tre anni dopo la loro immissione in commercio negli Stati Uniti e nel resto dei Paesi europei. L'AIFA ha infatti autorizzato in Italia l'impiego di dabigatran, rivaroxaban e apixaban e la loro rimborsabilità nella fibrillazione atriale non valvolare soltanto nella seconda metà del 2013.

Gli strumenti utilizzati da AIFA per il controllo prescrittivo e per il monitoraggio di questi farmaci sono stati fin dall'inizio finalizzati a limitarne la diffusione. Secondo i criteri adottati da AIFA, la soglia di rischio trombotico ed emorragico per l'accessibilità ai DOAC è infatti sensibilmente più alta rispetto a quella per cui la Società Europea di Cardiologia ha raccomandato l'uso preferenziale di questi agenti in alternativa ai VKA.

Il controllo e le limitazioni sull'uso dei DOAC sono stati in primo luogo giustificati in quanto "farmaci innovativi", non considerando invece che i DOAC hanno alle spalle non solo una solidità scientifica impressionante e una lunga fase di sorveglianza postmarketing da parte di FDA ed EMA nel resto dei Paesi occidentali, ma soprattutto tre anni di esperienza internazionale maturata sul campo. È da sottolineare, a questo proposito, che lo stesso regime di vigilanza non è stato adottato nei confronti di altre molecole, come ticagrelor e prasugrel, verso cui l'esperienza internazionale è senza dubbio meno consolidata. Evidentemente la previsione sulle potenzialità di diffusione dei DOAC (la fibrillazione atriale è l'aritmia cardiaca sostenuta più comune; il 70% dei casi di fibrillazione atriale è di natura non valvolare; il trattamento va proseguito a lungo termine) ha preoccupato il nostro organismo regolatore nazionale molto più del profilo farmacologico di questi agenti.

In questo senso, a nulla sono valse decine di analisi farmaco-economiche, grazie alle quali è stato accertato che i DOAC hanno un profilo di costo-efficacia più favorevole dei VKA, se solo si sposta l'osservazione dal breve al medio termine.

L'obiettivo di contenimento della diffusione dei DOAC è stato per ora pienamente raggiunto, se si considera che in Italia, in oltre un anno dall'immissione in commercio, l'utilizzo dei DOAC nella fibrillazione atriale è aumentato trascurabilmente rispetto ai VKA (da 0,3 a 3,2%), rispetto al 12% che costituisce la media europea.

Gli strumenti adottati da AIFA hanno infine generato difformità inaccettabili nell'accesso alla prescrizione (difformità fra cardiologi ospedalieri e del territorio; difformità fra centri diversi nella stessa regione; difformità fra regioni), che è indispensabile superare definitivamente, secondo il principio dell'uguaglianza di ogni cittadino nel diritto alle cure.

Insufficienza cardiaca cronica in pazienti con fibrillazione atriale long standing: studio di una popolazione ambulatoriale

Chronic heart failure in patients with long standing atrial fibrillation: a study of an outpatients population

Ettore Antoncechi¹, Umberto Rizzo², Adele Lillo³,
Valeria Antoncechi⁴, Caterina Rizzo⁴

¹ Poliambulatorio Modugno DSS 9, ASL BA, Modugno (BA)

² Responsabile Servizio di Cardiologia, Clinica "Mater Dei", CBH, Bari

³ Poliambulatorio Grumo DSS 5, ASL BA, Modugno (BA)

⁴ Unità di Cardiologia, Presidio Ospedaliero Sarcone, Terlizzi (BA)
Azienda Universitaria-Ospedaliera, Policlinico di Bari

Abstract

Introduzione - La fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco sono due entità nosologiche ad alta prevalenza unite da uno stretto legame. Non sempre le strategie di trattamento delle singole patologie hanno dimostrato di essere efficaci in associazione.

Metodi - Abbiamo valutato 703 pazienti ambulatoriali con FA persistente *long standing* o permanente, che costituiscono la popolazione dello studio Card.I.F.A.P.: un gruppo di 205 pazienti con scompenso cardiaco cronico (SC) e un altro di 498 pazienti senza scompenso (NSC). I pazienti affetti da SC sono stati ulteriormente suddivisi in un gruppo con funzione sistolica ridotta (SC-FER) e in uno con funzione sistolica preservata (SC-FEP). Sono state valutate le caratteristiche cliniche e di trattamento facendo un confronto tra i gruppi SC e NSC e tra quelli SC-FEP e SC-FER ed esaminandole in rapporto alle raccomandazioni delle Linee Guida e alle più recenti evidenze.

Risultati e conclusioni - È stata evidenziata un'insufficiente ricerca eziologica, una non corretta gestione della profilassi anti-tromboembolica e uno scarso ricorso a trattamenti interventistici per il controllo del ritmo e della frequenza cardiaca. Anche l'utilizzo dei farmaci non appare in linea con le più recenti evidenze, alcune delle quali sembrano in contrasto con quanto finora riportato dalle ultime LG.

Parole chiave: fibrillazione atriale, scompenso cardiaco cronico, cardiologia ambulatoriale, appropriatezza

Background - Atrial fibrillation (AF) and chronic heart failure are two conditions with a high prevalence and a very close connection. The treatment strategies, recognized for each one of the two pathologies, have not been always validated for the combination.

Methods - We evaluated 703 outpatients with long standing AF representing the Card.I.F.A.P. Study population: a first group of patients (205) with chronic heart failure (HF) and a second group (498) without this condition (NHF). HF patients were divided in other two subgroups, with reduced systolic function (HF-REF) and with preserved systolic function (HF-PEF). We assessed clinical and treatment characteristics matching HF vs NHF groups and HF-REF vs HF-PEF groups. Moreover, we evaluated the results in relation with guidelines recommendations and last scientific evidences.

Results and conclusions - We found a poor etiological search, a not appropriated thromboembolic prophylaxis and a suboptimal use of invasive procedures for rhythm or rate control. Besides, pharmacological treatment is not always planned according with last evidences, which sometimes seem also in disagreement with guidelines recommendations.

Key words: atrial fibrillation, chronic heart failure, outpatients cardiology, appropriateness

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) e lo scompenso cardiaco (SC) sono due entità nosologiche unite da uno stretto legame. Circa il 40% dei pazienti affetti da scompenso cardiaco va incontro a FA e molto frequentemente la FA parossistica precipita in una riacutizzazione dello scompenso cardiaco; dati dello studio di Framingham evidenziano l'elevata incidenza di FA in pazienti con SC e viceversa¹. Inoltre, l'insorgenza di FA può determinare un aggravamento della sintomatologia dello scompenso e un peggioramento della prognosi, mentre la prevalenza di FA negli studi sull'insufficienza cardiaca (IC) aumenta proporzionalmente alla classe NYHA² e sembra anche essere correlata alla severità della disfunzione diastolica³. Infine, in alcuni casi la FA può essere la causa stessa dello SC (tachicardiomiopatia)⁴.

Le linee guida per il trattamento farmacologico e non farmacologico delle due condizioni sembrano tuttavia sovente disattese nel mondo reale. Inoltre, sebbene le popolazioni con FA e SC siano state ben caratterizzate per quanto riguarda i fattori di rischio, le comorbidità più frequenti e l'impatto prognostico, non è altrettanto chiaro se i pazienti affetti da entrambe le condizioni abbiano un profilo altrettanto definito da questo punto di vista. Tanto meno è chiaro se le strategie terapeutiche validate nel paziente affetto solo da FA o solo da SC abbiano eguale efficacia sulla prognosi nel caso in cui le due entità nosologiche siano presenti contemporaneamente. Ancora meno chiare sono le differenze tra le caratteristiche cliniche di pazienti fibrillanti con diversa tipologia di scompenso, a frazione d'eiezione preservata o a frazione d'eiezione ridotta, e le eventuali strategie terapeutiche ottimali da adottare nei due gruppi.

Scopo dello studio

Obiettivo dello studio è quello di valutare le caratteristiche cliniche e il trattamento di una popolazione ambulatoriale di pazienti affetti da FA

persistente di durata superiore a un anno o permanente, confrontando, in particolare, le sottocategorie di pazienti con e senza scompenso cardiaco cronico (rispettivamente SC e NSC) e, all'interno del gruppo SC, quelli con funzione ventricolare preservata (SC-FEP) rispetto a quelli con funzione ventricolare ridotta (SC-FER).

METODI

Nell'ambito del progetto di studio Card.I.F.A.P., promosso da ARCA (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali), nel periodo 1 aprile - 30 giugno 2012, presso 37 ambulatori ospedalieri e territoriali di Puglia e Basilicata sono stati arruolati tutti i pazienti consecutivi affetti da FA permanente o persistente *long standing*, con un unico criterio di esclusione rappresentato dalla negazione del consenso informato. Nei tre mesi d'indagine, sono stati complessivamente visitati 15.994 pazienti e fra questi ne sono stati arruolati 703⁵. Di questi ultimi sono state valutate le caratteristiche cliniche, il trattamento, gli esami diagnostici e le procedure prescritte al fine di porle in relazione con quanto indicato dalle linee guida correnti sulla FA⁶⁻⁷. Il presente lavoro ha confrontato, all'interno della popolazione con fibrillazione atriale dello studio Card.I.F.A.P., i pazienti affetti da SC con quelli NSC, per quanto riguarda le caratteristiche cliniche, i fattori di rischio, le comorbidità e alcuni trattamenti farmacologici e non farmacologici. Lo stesso tipo di confronto è stato effettuato tra pazienti con diversa tipologia di SC (SC-FEP e SC-FER).

I pazienti sono stati classificati come affetti da scompenso cardiaco e quindi appartenenti al gruppo SC, se presentavano all'ecocardiogramma una frazione di eiezione (FE) <45% o una disfunzione diastolica almeno di grado 2 (*pattern* pseudonormale) associate a sintomi tipici di scompenso, oppure se avevano avuto precedenti ricoveri con diagnosi di scompenso cardiaco.

La differenziazione tra SC-FER e SC-FEP non è ancora oggi ben definita. Si ritiene unanimemente di attribuire al gruppo SC-FEP i pazienti con FE >50%,

al gruppo SC-FER quelli con FE <36%, secondo le linee guida ESC, o quelli con FE <41%, secondo le linee guida ACC/AHA. I pazienti con FE intermedia (36-49% secondo le linee guida ESC e 41-49% secondo le linee guida ACC/AHA) rappresentano invece un gruppo di incerta attribuzione. Tale area intermedia individua per gli Autori americani un gruppo di pazienti con FE ancora non depressa e per gli Autori europei un gruppo di pazienti con FE lievemente depressa^{4,8}.

In ogni caso i pazienti appartenenti all'area grigia vengono seguiti e trattati come quelli del gruppo SC-FER. Per tali motivi nel presente lavoro i pazienti sono stati inseriti nel gruppo SC-FEP se all'ecocardiogramma presentavano una FE >49% o in quello SC-FER se presentavano una FE <50%.

Analisi statistica

I confronti statistici tra variabili continue a distribuzione normale sono stati effettuati mediante il t-Test di Student. Confronti tra variabili discrete sono stati effettuati utilizzando il test Chi quadrato. Per frequenze attese inferiori a 5 è stato utilizzato il test Esatto di Fisher. Valori di p inferiori a 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

RISULTATI

Nei tre mesi di indagine, presso i 37 ambulatori di Cardiologia delle Regioni Puglia e Basilicata che hanno aderito al progetto Card.I.F.A.P., sono stati visitati 15.994 pazienti ambulatoriali consecutivi, dei quali 703 (4,4%) sono stati arruolati nello studio, in quanto affetti da fibrillazione atriale permanente o persistente di durata superiore a un anno. Di essi, 205 (29,16%) sono risultati affetti da insufficienza cardiaca. Il gruppo SC è stato ulteriormente suddiviso in un gruppo SC-FER (FE <50%, n =96 pari al 46,83%) e in un gruppo SC-FEP (FE >49%, n =69 pari al 33,66%). Non è stato possibile classificare 40 pazienti a causa della mancanza del dato FE.

Caratteristiche cliniche

La tabella 1 mostra il confronto tra le caratteristiche cliniche dei pazienti dei quattro gruppi (SC, NSC, SC-FER, SC-FEP) e la significatività statistica delle differenze tra i primi due e i secondi due.

Confronto tra pazienti con scompenso cardiaco e pazienti senza scompenso cardiaco

Per quanto riguarda i dati clinici generali, come si può osservare nella tabella 1, gli aspetti demografici (età e sesso) sono sovrapponibili nei due gruppi (SC e NSC), come pure il BMI e la FC. Come atteso, nel gruppo SC sono significativamente ridotti la PA e la FE, mentre sono significativamente più numerosi i pazienti in classe EHRA 3 e 4. Per quanto riguarda la cardiopatia di base, quella dilatativa è per definizione quasi totalmente rappresentata nel gruppo SC, mentre quella ipertensiva prevale nel gruppo NSC. Tutti i fattori di rischio cardiovascolare (FRCV), a eccezione dell'ipertensione arteriosa, e tutte le comorbidità considerate, a eccezione delle tireopatie, sono prevalenti nel gruppo SC. Le procedure elettrofisiologiche invasive per il ripristino del ritmo o il controllo della FC sono poco rappresentate in entrambi i gruppi, senza differenze significative tra loro, mentre l'esame coronarografico è stato effettuato più frequentemente nel gruppo SC.

Confronto tra pazienti scompensati con ridotta e preservata funzione sistolica

Nel confronto tra i due gruppi (SC-FER vs SC-FEP) si può notare una maggiore prevalenza femminile nel gruppo SC-FEP. In tale gruppo, inoltre, le donne hanno un'età significativamente superiore rispetto agli uomini. Non sono state osservate differenze nei due gruppi per quanto riguarda PA, FC, e classe EHRA (*European Heart Rhythm Association*). Unica caratteristica clinica differente per definizione è la FE valutata mediante ecocardiografia.

Per quanto riguarda l'eziologia, cardiopatia ischemica e dilatativa prevalgono significativamente nel

Tabella 1 - Confronto tra caratteristiche cliniche dei pazienti stratificati nei quattro gruppi considerati

	NSC (n. 498)	SC (n. 205)	p	SC-FER (n. 96)	SC-FEP (n. 69)	p
Età (anni: media $\pm$ DS) T F M	75,77 $\pm$ 8,72 76,57 $\pm$ 8,21 74,99 $\pm$ 9,00	76,28 $\pm$ 8,87 78,42 $\pm$ 8,28 74,57 $\pm$ 8,99	0,247	75,03 $\pm$ 8,00 76,48 $\pm$ 7,16 74,27 $\pm$ 8,36	76,19 $\pm$ 10,20 78,92 $\pm$ 8,76* 72,63 $\pm$ 10,97*	0,434 0,013* (F vs M)
Donne (%)	47,39	44,39	0,469	34,38	56,52	0,005
BMI (media $\pm$ DS)	28,23 $\pm$ 4,71	27,94 $\pm$ 5,11	0,604	28,93 $\pm$ 5,14	27,93 $\pm$ 5,11	0,245
PAS (mmHg: media $\pm$ DS)	131,75 $\pm$ 17,30	128,14 $\pm$ 17,02	0,015	128,90 $\pm$ 17,24	127,27 $\pm$ 16,73	0,560
PAD (mmHg: media $\pm$ DS)	78,21 $\pm$ 9,42	75,93 $\pm$ 10,12	0,007	77,07 $\pm$ 9,25	74,32 $\pm$ 11,70	0,852
FC (b/m: media $\pm$ DS)	79,77 $\pm$ 14,97	80,30 $\pm$ 16,14	0,621	80,84 $\pm$ 17,72	80,36 $\pm$ 15,03	0,621
FE eco (%)	57,07 $\pm$ 8,11	45,59 $\pm$ 10,78	0,000	38,40 $\pm$ 7,14	55,61 $\pm$ 5,85	0,000
Classe EHRA 3-4 (%)	8,57	53,23	0,000	55,32	48,53	0,393
Cardiopatia ipertensiva (%)	61,27	45,85	0,000	34,38	55,07	0,008
Cardiopatia ischemica (%)	11,48	14,63	0,25	26,04	4,35	0,000
Cardiopatia dilatativa (%)	1,84	15,61	0,000	29,17	2,9	0,000
Cardiopatia valvolare (%)	14,07	18,05	0,277	8,33	27,54	0,001
Ipertensione (%)	79,71	75,12	0,180	69,79	78,79	0,203
Diabete M. (%)	19,67	30,73	0,002	37,50	23,19	0,051
Sindrome metabolica (%)	11,39	18,75	0,012	24,44	12,50	0,065
Fumatore o ex fumatore (%)	12,30	33,66	0,000	40,63	31,34	0,227
Vasculopatie (%)	11,68	19,02	0,011	16,67	21,74	0,411
Pneumopatie (%)	20,49	40,98	0,000	43,75	43,48	0,975
Nefropatie (%)	9,22	25,47	0,000	30,21	21,74	0,225
Tireopatie (%)	12,09	14,63	0,361	15,63	10,14	0,307
CVE (%)	13,11	10,73	0,385	15,63	10,14	0,307
Ablazione FA/NAV (%)	3,49	2,88	0,683	5,21	1,45	0,394
Coronarografia (%)	18,20	28,19	0,004	28,19	18,20	0,004

F, femmine; M, maschi; T, totale M+F; BMI, Body Mass Index; FC, frequenza cardiaca; PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica; FE, frazione di eiezione del ventricolo sinistro; EHRA, European Heart Rhythm Association; CVE, cardioversione esterna; NAV, nodo atrioventricolare; SC, pazienti scompensati; NSC, pazienti non scompensati; SC-FER, pazienti con funzione ventricolare sinistra ridotta; SC-FEP, pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata.

gruppo SC-FER, mentre cardiopatia ipertensiva e valvolare prevalgono nel gruppo SC-FEP. I FRCV considerati sono egualmente distribuiti nei due gruppi, tranne il diabete mellito che prevale nel gruppo SC-FER,

con differenza al limite della significatività statistica. Nessuna comorbidità è differentemente rappresentata nei due gruppi. Tra le procedure invasive eseguite, solo la coronarografia prevale nel gruppo SC-FER.

Tabella 2 - Percentuale di pazienti non correttamente sottoposti a profilassi antitromboembolica nei gruppi considerati

	NSC	SC	SC-FER	SC-FEP
Pazienti non in TAO (%)	33,53	26,83	23,96	26,09
Pazienti in TAO non in RT (%)	22,23	20,58	18,43	24,63
Totale dei pazienti non adeguatamente trattati e/o controllati (%)	55,76	47,41	42,39	50,72
p	0,237		0,238	

TAO, terapia anticoagulante orale; RT, range terapeutico; SC, pazienti scompensati; NSC, pazienti non scompensati; SC-FER, pazienti con funzione ventricolare sinistra ridotta; SC-FEP, pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Profilassi anti-tromboembolica

Lo studio Card.I.F.A.P., che ha valutato le indicazioni alla profilassi anticoagulante orale (TAO) dei pazienti con FA in base al punteggio CHA₂DS₂-VASc, ha mostrato un significativo sottotrattamento anticoagulante, confermando i risultati di altri studi osservazionali⁹. Lo stesso comportamento nei riguardi della profilassi anti-tromboembolica (TE) con farmaci anticoagulanti orali (TAO) emerge dall'analisi dei sottogruppi SC vs NSC e SC-FER vs SC-FEP di questo lavoro (tabella 2).

Globalmente, il 24-33% dei pazienti non riceveva una profilassi anti-TE, pur avendone le indicazioni, e, fra i pazienti in TAO, il 18-24% non era in *range* terapeutico. Per la valutazione di quest'ultimo dato è stato ritenuto ottimale un valore di INR compreso tra 2 e 3 (o tra 2 e 3,5 nei pazienti portatori di protesi valvolari). Complessivamente, dunque, circa la metà dei pazienti non era adeguatamente trattata (tabella 2).

Nel confronto tra i gruppi non sono state rilevate differenze significative per quanto riguarda la percentuale dei pazienti non trattati o trattati, ma con un INR fuori dal *range* terapeutico. Nonostante la mancanza di differenze statisticamente significative, è stata rilevata la tendenza a una più frequente prescrizione della TAO nei pazienti con SC e SC-FER rispetto a quelli di confronto.

Controllo di ritmo e frequenza e terapie up-stream

Un'elevata percentuale dei pazienti di entrambi i gruppi SC e NSC sono risultati ipertesi e pertanto l'uso di molti farmaci come terapia *upstream* o per il controllo della frequenza cardiaca può essere finalizzato anche al controllo della pressione arteriosa.

Dalla tabella 3 si può notare che i farmaci più utilizzati sono i diuretici; anche gli inibitori dell'SRA (ACE-I o ARBS) hanno fatto registrare un'alta percentuale di utilizzo; distanziati e quasi alla pari tra loro la digitale e i beta-bloccanti.

Nel confronto fra i gruppi, differenze significative, con prevalenza nel gruppo SC rispetto a quello NSC, riguardano la digitale (47,29% vs 36,63%, $p < 0,01$), l'amiodarone (12,81% vs 7,22%, $p < 0,05$), i nitrati (12,94% vs 7,22%, $p < 0,05$), i diuretici (86,76% vs 64,36%, $p < 0,001$) e gli ipolipemizzanti (37,00% vs 25,84%, $p < 0,01$).

Nel confronto tra i gruppi SC-FER e SC-FEP è stata rilevata una prevalenza significativa a favore del primo gruppo per i beta-bloccanti (73,4% vs 46,4%, $p < 0,001$) e per gli ipolipemizzanti (52,6% vs 20,6%, $p < 0,001$). Tutti gli altri confronti non hanno evidenziato differenze significative.

È infine da rilevare che, trattandosi di pazienti con FA di lunga durata o permanente, l'utilizzo di farmaci antiaritmici era molto esiguo e, pertanto, è stato omesso dal presente report.

Tabella 3 - Utilizzo di diverse classi di farmaci nei pazienti con fibrillazione atriale, stratificati nei quattro gruppi considerati

	NSC	SC	p	SC-FER	SC-FEP	p
ACE-inibitori	42,07	46,31	0,308	47,9	46,4	0,85
AT2-bloccanti	32,07	26,11	0,122	26,6	21,7	0,48
ACE-I+AT2-B	71,85	69,76	0,580	71,9	78,3	0,38
Beta-bloccanti	45,47	43,07	0,565	73,4	46,4	0,000*
Digitale	36,63	47,29	0,009*	49,5	44,9	0,56
Amiodarone	7,22	12,81	0,019*	17,0	10,1	0,21
Ipilipemizzanti	25,84	37,00	0,004*	52,6	20,6	0,000*
Calcio-antagonisti	19,36	16,92	0,456	19,2	11,6	0,19
Nitrati	7,22	12,94	0,017*	15,1	13,0	0,72
Diuretici	64,36	86,76	0,000*	89,6	88,4	0,81

* differenza statisticamente significativa; SC, pazienti scompensati; NSC, pazienti non scompensati; SC-FER, pazienti con funzione ventricolare sinistra ridotta; SC-FEP, pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata.

DISCUSSIONE

Caratteristiche cliniche

Per quanto riguarda gli aspetti demografici, la popolazione esaminata in questo lavoro presenta caratteristiche di età e genere simili a quelle di altri studi sulla FA presenti in letteratura^{6,9-12}. È stata infatti evidenziata una maggiore prevalenza del sesso maschile, eccetto che nel gruppo SC-FEP, in cui prevalgono le donne, le quali hanno anche un'età più avanzata rispetto agli uomini dello stesso gruppo e alle donne degli altri gruppi. Per quanto riguarda il tipo di scompenso, nella popolazione generale la prevalenza dello SC-FEP è solitamente compresa tra il 30 e il 50%^{11,13}, mentre nel presente campione è risultata il 40%, nonostante sia noto che i pazienti ipertesi e affetti da FA vanno più frequentemente incontro a SC-FEP¹¹⁻¹², e quindi fosse attesa una prevalenza più alta dello SC-FEP. Il BMI è risultato elevato e sovrapponibile in tutti i gruppi, mentre secondo i dati della letteratura sarebbe stato prevedibile un valore maggiore nei gruppi SC e SC-FEP rispetto ai gruppi NSC e SC-FER¹¹⁻¹². La PA è più bassa e la classe EHRA è più alta nel gruppo SC, senza differenze tra i pazienti con diversa tipologia di

scompenso. La FE invece è più bassa per definizione nei pazienti del gruppo SC-FEP.

La frequenza cardiaca (FC) è ritenuta un elemento clinico con valore diagnostico e prognostico e nei pazienti scompensati senza FA costituisce un target terapeutico¹⁴⁻¹⁵. In realtà nei pazienti affetti contemporaneamente da SC e FA non è provato con certezza il valore prognostico della FC. Studi recenti hanno infatti evidenziato un'assenza di correlazione tra FC e prognosi¹⁴, né strategie di controllo più stretto della FC hanno dimostrato di migliorare la prognosi rispetto a quelle di controllo meno aggressivo¹⁶. In questo lavoro non sono state riscontrate differenze significative della FC tra i vari gruppi, con una media intorno agli 80 b/m.

La cardiopatia ipertensiva rappresenta la diagnosi largamente prevalente in tutti i gruppi, anche se maggiormente rappresentata in NSC rispetto a SC e in SC-FEP rispetto a SC-FER; tuttavia, a causa dell'elevata prevalenza dell'ipertensione arteriosa in tutta la popolazione dello studio (mediamente pari al 70%) e della poco frequente ricerca di indagini coronarografiche, si può ritenere che la diagnosi di cardiopatia ipertensiva possa essere stata una diagnosi di comodo piuttosto che conclusiva di un accurato iter diagnostico. In realtà è

abbastanza sorprendente che la cardiopatia ischemica costituisca solo il 14% delle diagnosi di cardiopatia nel gruppo SC, senza una prevalenza significativa rispetto al gruppo NSC, rappresentando solo il 26% del gruppo SC-FER. La marcata prevalenza della cardiopatia dilatativa in SC e in SC-FER è invece largamente attesa, così come la maggiore prevalenza della cardiopatia ipertensiva e valvolare in SC-FEP.

I FRCV e le comorbidità considerate sono risultati maggiormente prevalenti nei pazienti del gruppo SC, così come atteso in quanto fisiopatologicamente correlati alla disfunzione cardiaca. Non è stata d'altra parte rilevata alcuna differenza nella prevalenza dei FRCV e delle comorbidità fra i gruppi SC-FER e SC-FEP.

Negli ultimi anni, grazie anche alla disponibilità di nuove procedure interventistiche, è stato da molti sostenuto il vantaggio, nei pazienti con fibrillazione atriale, di perseguire il controllo del ritmo rispetto al controllo della frequenza. È stato tuttavia dimostrato come non vi sia differenza di impatto prognostico tra le due strategie¹⁷ e che le metodiche invasive, sia di controllo del ritmo (ablazione trans-catetere della FA) sia di controllo della frequenza (ablazione trans-catetere del nodo atrioventricolare con *pacing* del ventricolo destro o con RCT), possono determinare al più un miglioramento funzionale piuttosto che un vantaggio in termini di riduzione degli eventi cosiddetti *hard*¹⁸⁻²¹; peraltro il ricorso a procedure invasive per il controllo del ritmo è consigliato a pazienti con FA di non lunga durata e il controllo della FC tramite ablazione del nodo atrioventricolare solo a pazienti persistentemente sintomatici nonostante terapia farmacologica ottimale. D'altra parte il trattamento aggressivo della fibrillazione atriale, di frequente riscontro nella pratica clinica, appare irrazionale, soprattutto in pazienti di età avanzata, in perfetto compenso emodinamico e privi di qualsiasi sintomatologia.

Fortunatamente nel mondo reale i medici ambulatoriali propongono con parsimonia procedure interventistiche, come si evince dal presente lavoro. Ci saremmo tuttavia attesi una differenza significativa in favore dei pazienti più compromessi, che più di altri potrebbero avvantaggiarsi del contributo della contrazione atriale o quanto meno di una terapia di resincronizzazione

tramite stimolazione biventricolare¹⁹: al contrario non sono state rilevate differenze nel ricorso alle procedure invasive tra i gruppi SC e NSC, così come tra i pazienti con i due diversi tipi di insufficienza cardiaca.

Le coronarografie sono state effettuate più frequentemente nei pazienti dei gruppi SC e SC-FER, così come atteso per una maggiore prevalenza di pazienti con cardiopatia ischemica in questi gruppi. Tuttavia la percentuale di pazienti sottoposti a coronarografia, che potrebbe sembrare adeguata nel gruppo SC, in quanto quasi pari ai pazienti con diagnosi di cardiopatia ischemica e dilatativa, non appare adeguata nel gruppo SC-FER, dove in pazienti sintomatici (il 45% dei pazienti è in classe EHRA 3 o 4) con FE ridotta è stata praticata solo nel 28% dei casi. I presenti dati fanno pertanto ritenere che la ricerca di una possibile coronaropatia viene poco perseguita in pazienti con scompenso cardiaco e questo potrebbe spiegare l'elevato numero di pazienti scompensati con diagnosi di cardiopatia ipertensiva o indeterminata.

Profilassi anti-tromboembolica

La disponibilità negli ultimi anni dei cosiddetti NAO (nuovi anticoagulanti orali) ha stimolato la pianificazione e la pubblicazione di numerosi trial clinici e studi osservazionali sulla profilassi anti-tromboembolica (TE) nella FA^{9,22-26}. Lo studio Card.IFAP⁵ è stato condotto in un periodo in cui le nuove terapie anticoagulanti orali non erano ancora state introdotte nel prontuario terapeutico italiano. In tale studio è stato evidenziato che, considerando il punteggio CHA₂DS₂VASc e l'ultimo valore di INR, un elevato numero di pazienti risulta non trattato o non adeguatamente trattato per una corretta profilassi anti-TE. Anche nel presente lavoro, il 42-56% dei pazienti non ha ricevuto un'adeguata profilassi anti-TE, senza differenze significative tra i diversi sottogruppi.

Altre terapie farmacologiche

Secondo le correnti linee guida dello scompenso cardiaco, tutti i pazienti sintomatici o asintomatici

con disfunzione ventricolare sinistra dovrebbero essere trattati, indipendentemente dal ritmo di base, con ACE-inibitori o in alternativa con ATR2 bloccanti²⁷⁻²⁸. Nello studio CHARM (*Candesartan in Heart failure - Assessment of moRtality and Morbidity*), in cui i pazienti fibrillanti affetti da SC-FEP avevano un *outcome* peggiore rispetto a quelli con SC-FER, il Candesartan ha determinato una riduzione degli eventi indipendentemente dal ritmo di base²⁹⁻³⁰. L'utilizzo di tali farmaci insieme a quello dei beta-bloccanti è anche un indicatore di corretto trattamento dello scompenso. Tuttavia, sia gli inibitori dell'SRAA sia i beta-bloccanti sono farmaci considerati di prima linea per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, e pertanto appare giustificato il loro uso elevato (fino al 78% dei pazienti del gruppo SC-FEP), senza differenze significative fra i vari sottogruppi, tutti peraltro gravati da un'elevata prevalenza di questa patologia. L'utilizzo complessivo degli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) e dei beta-bloccanti è risultato molto elevato, attestandosi intorno al 70%, con un picco del 78% nel gruppo SC-FEP. I beta-bloccanti, secondo le linee guida ACC/AHA, sono fortemente raccomandati nei pazienti scompensati in classe C, al punto che la loro percentuale di utilizzo è considerata un indicatore di corretto trattamento: i pazienti del gruppo SC del presente lavoro sono stati trattati solo nel 43% dei casi con beta-bloccanti e in modo non significativamente differente rispetto al gruppo NSC. La presenza di FA e l'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa, per le quali essi sono utilizzati rispettivamente per il controllo della FC o come ipotensivi, ne giustificano l'uso indipendentemente dalla presenza di scompenso cardiaco. La più alta prevalenza di cardiopatia ischemica darebbe ragione del maggior uso di beta-bloccanti nel gruppo SC-FER rispetto a quello SC-FEP (78% vs 46%). Secondo le linee guida ESC, anche i pazienti con SC-FEP potrebbero essere utilmente trattati con questi farmaci, grazie a una riduzione della FC, che dovrebbe migliorare la funzione diastolica. Una recente metanalisi tuttavia non ha evidenziato alcuna riduzione di mortalità e ospedalizzazione in pazienti con SC-FER trattati con

terapia beta-bloccante, a differenza di quanto accade nei pazienti in ritmo sinusale³¹.

Altro caposaldo della terapia in ogni tipo di scompenso cardiaco sono i diuretici, utilizzati soprattutto al fine di ridurre segni e sintomi di congestione. Essi vengono frequentemente utilizzati anche nell'ipertensione arteriosa, nonostante negli anni recenti si siano sottolineati i potenziali effetti indesiderati a lungo termine (iperuricemia, alterazioni elettrolitiche e del metabolismo glicidico). Nel presente lavoro l'utilizzo di tali farmaci, in entrambi i tipi di scompenso, è superiore a quello nel gruppo NSC.

Il trattamento con digitale nello scompenso cardiaco è ritenuto indicato per migliorare i sintomi, nei pazienti che non rispondono al trattamento con ACE-inibitori, beta-bloccanti e diuretici. Peraltro la digitale risulta avere un impatto negativo o nullo sulla mortalità³²⁻³³. Essa viene invece indicata per il trattamento della FA, specie in pazienti con ridotta FE, al fine di ridurre la FC; ne è invece sconsigliato l'utilizzo in pazienti con SC-FEP. D'altra parte sono stati recentemente pubblicati lavori che hanno negato un rapporto tra FC e mortalità in pazienti con SC e FA¹⁴⁻¹⁵. In una recente sottoanalisi dello studio AFFIRM (*The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*) si è evidenziato che l'utilizzo della digitale nei pazienti con FA si accompagna a una maggiore mortalità totale, sia in quelli senza SC (EHR 1,22) sia in quelli con SC (EHR 1,41)³⁴. Il gruppo SC del presente studio, come atteso, è stato trattato più frequentemente con digitale rispetto al gruppo NSC, mentre sorprendentemente non sono state evidenziate differenze tra i gruppi SC-FER e SC-FEP.

L'amiodarone è l'unico farmaco anti-aritmico indicato in pazienti con SC-FER. È utilizzato nella FA sia per il controllo della FC sia per il controllo del ritmo, anche se sono ben noti i suoi molteplici effetti collaterali. Nei pazienti con scompenso cardiaco può anche essere utilizzato per la profilassi delle aritmie ventricolari, da solo o associato ai beta-bloccanti, anche nei pazienti portatori di *automatic implantable cardioverter-defibrillator* (AICD). L'utilizzo dell'amiodarone nel presente studio è in linea con tali indicazioni. I nitrati, indicati nello scompenso solo in pazienti sintomatici

nonostante tutte le altre terapie, sono qui poco utilizzati e più frequenti nel gruppo SC che in quello NSC, senza differenze per il tipo di scompenso cardiaco. Le statine sono farmaci basilari nel trattamento della cardiopatia ischemica e sono state ritenute efficaci anche nella prevenzione della FA, ma la loro utilità nei pazienti con scompenso rimane controversa e i risultati di grandi trial non hanno mostrato vantaggi³⁵. Nel presente campione non sono state fatte distinzioni tra diverse tipologie di farmaci ipolipemizzanti, tuttavia la gran parte di essi è costituito da statine. Gli ipolipemizzanti sono stati largamente più utilizzati nei gruppi SC e SC-FER. Nessuna differenza è stata riscontrata nell'uso dei calcio-antagonisti tra i diversi gruppi, ricordando come anche questi farmaci abbiano molteplici indicazioni d'uso.

CONCLUSIONI

I pazienti affetti da fibrillazione atriale e da insufficienza cardiaca hanno una prognosi peggiore e una maggiore probabilità d'instabilizzazione clinica e di eventi tromboembolici. Nel presente studio si è dimostrato che, rispetto ai pazienti con sola FA, essi presentano un maggior numero di fattori di rischio cardiovascolare (FRCV) e co-morbilità e risultano essere maggiormente sintomatici. Nonostante questo, i dati riscontrati evidenziano una egualmente bassa propensione dei cardiologi alla ricerca dell'eziologia dello scompenso o all'uso di procedure elettrofisiologiche. La diagnosi di cardiopatia ischemica sembra essere sottostimata e le coronarografie poco praticate in pazienti che pure hanno una ridotta FE, rinunciando così a priori ai benefici di una possibile rivascolarizzazione. La diagnosi di cardiopatia ipertensiva, di conseguenza, sembra essere spesso una diagnosi di comodo. Le procedure interventistiche per il controllo della frequenza cardiaca o per il ripristino del ritmo sinusale sono state poco utilizzate, da un lato correttamente, in relazione alla lunga durata della FA, dall'altro poco comprensibilmente, considerando che una buona percentuale di pazienti è stata seguita fin dalle fasi iniziali della malattia e che un buon numero

di essi risulta essere molto sintomatico (classe EHRA 3 o 4) e pertanto potrebbe beneficiare di una terapia più aggressiva. Parimenti, in questi pazienti manca una maggiore attenzione alla profilassi anti-TE. Nel confronto tra pazienti con SC-FER e quelli SC-FEP non sono state notate differenze sostanziali nelle caratteristiche cliniche e anche nel trattamento, eccetto che per il minore utilizzo di beta-bloccanti nei pazienti con SC-FEP (farmaci consigliati nelle linee guida, la cui utilità prognostica nella FA è messa in discussione da recenti lavori). Al contrario la digitale, farmaco con recentissime evidenze di impatto prognostico negativo in tutti i pazienti affetti da FA e già sconsigliata dalle linee guida nei pazienti con SC-FEP, è egualmente ed estesamente utilizzata.

In definitiva il presente lavoro evidenzia una ridotta attenzione degli specialisti cardiologi a seguire le evidenze cliniche e i suggerimenti delle linee guida. Probabilmente, come è emerso nell'analisi della parte generale dello studio riguardante tutti i pazienti, scompensati e non, un atteggiamento globalmente meno aggressivo e meno rigoroso può essere ricondotto all'età avanzata dei pazienti (l'inadeguato trattamento anti-TE è risultato correlato all'età superiore a 75 anni, con un OR =3,3). Tuttavia nei pazienti con contemporanea presenza di FA e SC le indicazioni delle linee guida sono meno chiare e perentorie, e al momento alcune certezze che riguardano le due patologie prese singolarmente sono state messe in dubbio da recenti pubblicazioni.

Bibliografia

1. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920-5.
2. Savelieva I, Camm J. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace* 2004; Suppl 1: S5-19.
3. Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed non valvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1636-44.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.

5. Rizzo U, Antoncechi E, Lillo A. Percorsi assistenziali in cardiologia ambulatoriale in pazienti con fibrillazione atriale permanente e persistente long-standing (Progetto CARD.IFAP). *Cardiologia Ambulatoriale* 2014; 22(2): 81-5.
6. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2369-429.
7. Camm J, Lip GYH, DeCaterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128(16): 1810-52.
9. Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, et al. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: The ATA AF study. *Int J Cardiol* 2013; 167(6): 2895-903.
10. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151-8.
11. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(3): 317-27.
12. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 18-28.
13. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-9.
14. Castagno D, Skali H, Takeuchi M, et al. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1785-95.
15. Cullington D, Goode KM, Zhang J, et al. Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation? *JACC Heart Fail* 2014; 2(3): 213-20.
16. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJGM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-73.
17. Roy D, Talajic M, Nattel S. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-77.
18. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, et al. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 68-76.
19. Brignole M, Botto G, Mont L, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011; 32(19): 2420-9.
20. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1894-903.
21. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7(6): 1011-8.
22. Bottoni N, Tritto M, Ricci R, et al. Adherence to guidelines for atrial fibrillation management of patients referred to cardiology departments: Studio Italiano multicentrico sul Trattamento della Fibrillazione Atriale (SITAF). *Europace* 2010; 12: 1070-7.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
24. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
25. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyne C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
26. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
27. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1-82.
28. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
29. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
30. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction. Results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1997-200.
31. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol HF* 2013; 1: 21-8.
32. Hallberg P, Lindbäck J, Lindahl B, et al. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 1201-2.
33. Butler J, Anand IS, Kusowski MA, et al. Digoxin use and heart failure outcomes: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Congest Heart Fail* 2010; 16: 191-5.
34. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Paul Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013; 34: 1481-8.
35. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

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

Prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare in una popolazione di atleti agonisti Master

*Prevalence of cardiovascular risk factors
in a population of competitive Masters athletes*

Daniele De Viti¹, Assunta Stragapede²,
Adele Lillo³, Domenico Accettura¹

¹ Istituto di Medicina dello Sport, Bari

² Unità operativa di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Policlinico di Bari

³ Cardiologia Ambulatoriale, Bari

Abstract

Razionale - Numerosi studi hanno dimostrato come l'attività fisica svolta regolarmente sia in grado di modificare il profilo di rischio cardiovascolare. Lo scopo del nostro studio è quello di valutare la prevalenza dei singoli fattori di rischio cardiovascolare e l'eventuale presenza di sindrome metabolica in una popolazione di atleti agonisti Master.

Materiali e metodi - Presso l'Istituto di Medicina dello Sport di Bari, sono stati esaminati 108 atleti agonisti Master di sesso maschile, appartenenti a differenti categorie sportive. Tutti gli atleti sono stati sottoposti a valutazione clinico-anamnestica con rilievo di peso corporeo, altezza, circonferenza vita e pressione arteriosa. Gli atleti sono stati sottoposti a prelievo ematico per dosaggio di glicemia a digiuno, colesterolemia totale con frazioni LDL e HDL, trigliceridemia. Sono stati effettuati ECG in condizioni di riposo ed ECG da sforzo massimale al cicloergometro.

Risultati - Nel nostro campione la prevalenza di ipertensione arteriosa di I grado (PAS tra 140 e 159 mmHg e PAD tra 90 e 99 mmHg) si attesta sul 10-11% secondo che si considerino i valori di PAS o di PAD, mentre l'ipertensione arteriosa di II grado (PAS tra 160 e 179 mmHg, PAD tra 100 e 109 mmHg) risulta un evento sporadico. La circonferenza addominale è risultata nel 30,5% al di sopra del limite di normalità (94 cm), in un range definito preoccupante, e nell'1,8% dei casi superiore a 102 cm, definito grave accumulo di tessuto adiposo. In soli 8 casi (7,4%) i valori di HDL erano inferiori a 40 mg/dl; solo un atleta aveva una trigliceridemia maggiore di 200 mg/dl e in 9 casi (8,3%) la trigliceridemia era a livelli moderatamente aumentati. Nessun atleta aveva valori di glicemia maggiori di 126 mg/dl, *cut-off* per la diagnosi di diabete mellito. In 27 atleti (25%) era presente un'alterata glicemia a digiuno (valore compreso tra 100-126 mg/dl). La sindrome metabolica è stata riscontrata in due casi (1,8%).

Conclusioni - Nonostante il corretto stile di vita, le valutazioni effettuate sul campione in esame mostrano come la prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare rimanga ancora elevata, probabilmente per la presenza di condizioni fisiopatologiche non modificabili con il cambiamento dello stile di vita. I principali vantaggi dell'attività fisica in relazione all'assetto lipidico si realizzano sulla frazione HDL del colesterolo e sulla trigliceridemia. I livelli di glicemia a digiuno sono fortemente influenzati dall'attività fisica; nel nostro studio nessun atleta aveva valori di glicemia maggiore di 126 mg/dl. Lo screening sistematico per l'idoneità allo sport può essere in grado di identificare soggetti con fattori di rischio, in apparente buona salute e asintomatici, nei quali applicare uno stretto controllo finalizzato al monitoraggio nel tempo dei vari fattori di rischio e a un loro tempestivo trattamento per prevenire gli eventi cardiovascolari.

Parole chiave: fattori di rischio cardiovascolare; sindrome metabolica; atleti Master.

Background - A lot of studies have shown that regular physical activity can modify the cardiovascular risk profile. The aim of our study was to evaluate the prevalence of individual cardiovascular risk factors and the presence of metabolic syndrome in a population of competitive Masters athletes.

Methods - At the Institute of Sports Medicine of Bari, we examined 108 male competitive Masters athletes belonging to different sports categories. All the athletes underwent to clinical assessment with body weight, height, waist circumference, and blood pressure measurement. The athletes were submitted to blood sampling for assay of fasting blood glucose, total cholesterol, LDL and HDL fractions, triglycerides. ECG at rest and maximal bicycle ECG stress-test were performed.

Results - In our population the prevalence of grade I hypertension (SBP between 140 and 159 mmHg and DBP between 90 and 99 mmHg) resulted 10-11%, depending on SBP or DBP consideration, while grade II hypertension (SBP between 160 and 179 mmHg, DBP between 100 and 109 mmHg) is a sporadic event. Abdominal circumference above the normal value (in a

range defined as alarming), was found in 30.5% of athletes, while the value exceeded 102 cm (range defined as severe accumulation of adipose tissue) in 1.8% of cases. In only 8 cases (7.4%) HDL-cholesterol was below 40 mg/dl. Only one athlete had serum triglycerides greater than 200 mg/dl, while in 9 cases (8.3%) the levels of triglycerides were greater than 150 mg/dl. No athlete had blood glucose greater than 126 mg/dl, the cut-off for the diagnosis of diabetes mellitus. In 27 athletes (25%), an impaired fasting glucose (100-126 mg/dl) was present. Metabolic syndrome was found in 2 cases (1.8%).

Conclusions - Despite the healthy lifestyle of our athletes population, the prevalence of cardiovascular risk factors still remains high, probably for pathophysiological conditions not modifiable by the change of lifestyle. The main benefits of physical activity on lipid profile realizes on HDL-cholesterol and triglycerides. The levels of fasting glucose are strongly influenced by physical activity, so that in our study no athlete had blood glucose greater than 126 mg/dl. The systematic screening for sport eligibility helps to identify asymptomatic subjects with risk factors, to which target a strict monitoring program and a prompt treatment aimed to prevent cardiovascular events.

Key words: cardiovascular risk factors; metabolic syndrome; Master athletes.

INTRODUZIONE

Numerosi studi hanno dimostrato come l'attività fisica svolta regolarmente sia in grado di modificare il profilo di rischio cardiovascolare¹⁻³, prevenire lo sviluppo dell'aterosclerosi e ridurre la pressione arteriosa⁴. L'esercizio fisico riduce di circa il 30% il rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2, incrementando la sensibilità dei tessuti all'insulina, così come riduce del 60% la probabilità di passare da una condizione di pre-diabete a un diabete clinicamente manifesto, intervenendo solo sullo stile di vita⁵⁻⁸. L'esercizio fisico, in particolare di tipo aerobico, svolto con assiduità, consente di ridurre i valori della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, sia a riposo che durante sforzo. Questi effetti sono mediati dall'attenuazione del tono simpatico⁹⁻¹⁰ e dalla riduzione dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone¹¹, dal miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente, dall'incremento della produzione e del rilascio di ossido nitrico¹²⁻¹³ e dalla riduzione dei valori di proteina C-reattiva circolante e di altre molecole infiammatorie¹⁴⁻¹⁵.

Gli atleti Master sono soggetti di età superiore a 35-40 anni che partecipano a competizioni organizzate dalle Federazioni Sportive del CONI¹⁶. Sono divisi in categorie di età (di cinque anni in cinque anni); gli sport interessati sono numerosi, ma il contributo maggiore è offerto dall'atletica leggera, dal ciclismo e dal nuoto. Per la maggior parte di loro le modalità e i programmi di allenamento sono simili a quelli di

atleti giovani di alto livello, rappresentando così una popolazione straordinaria ai fini della comprensione dei benefici dell'attività fisica sull'organismo.

Lo scopo del nostro studio è quello di valutare la prevalenza dei singoli fattori di rischio cardiovascolare in una popolazione di atleti agonisti Master e l'eventuale presenza di sindrome metabolica, in accordo con i criteri dell'*American Heart Association*.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra gennaio 2013 e dicembre 2013 sono stati esaminati, presso l'Istituto di Medicina dello Sport di Bari, 108 atleti agonisti Master di sesso maschile appartenenti a differenti categorie sportive. Tutti gli atleti sono stati sottoposti a valutazione clinico-anamnestica e obiettiva, con rilievo del peso corporeo (a digiuno, senza scarpe e vestiti, con la sola biancheria intima), dell'altezza, della circonferenza vita (con nastro metrico anelastico alla fine di un'espiazione) e della pressione arteriosa mediante sfigmomanometro convenzionale a mercurio. La rilevazione della pressione arteriosa è stata effettuata con paziente seduto, a riposo da almeno 5 minuti. Gli atleti sono stati sottoposti a prelievo ematico per il dosaggio della glicemia a digiuno, della colesterolemia totale, delle frazioni LDL e HDL e della trigliceridemia. Per ogni atleta è stato registrato un ECG in condizioni di riposo ed è stato effettuato un ECG da sforzo massimale al cicloergometro, secondo protocollo scalare di

25 W per 2 minuti, a partire dal carico di 50 W. A ogni atleta è stato infine somministrato un questionario per indagarne le abitudini alimentari.

Le classi di *body mass index* (BMI) e di circonferenza vita sono espressi secondo le definizioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)¹⁷⁻¹⁸. Pazienti con PA $\geq 140/90$ mmHg sono stati considerati ipertesi secondo le linee guida ESH/ESC del 2013¹⁹. I *cut-off* di glicemia e colesterolemia sono stati definiti secondo le indicazioni dell'*International Diabetes Federation* (IDF) e del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII)²⁰. La sindrome metabolica è stata definita secondo i criteri OMS²¹, che richiedono la presenza contemporanea di tre o più dei seguenti fattori di rischio: obesità addominale (circonferenza vita ≥ 102 cm), alterata glicemia a digiuno (≥ 110 mg/dl), elevati valori di trigliceridi (≥ 150 mg/dl), bassi valori di HDL (≤ 40 mg/dl), valori di pressione arteriosa elevati ($\geq 130/85$ mmHg). Nel campione considerato è stata calcolata la prevalenza di ogni singolo fattore di rischio cardiovascolare e la prevalenza della sindrome metabolica.

I dati relativi ai parametri in esame sono espressi come media ($\pm$ deviazione standard) o come percentuale.

RISULTATI

Il campione di sportivi selezionato era composto da 108 atleti maschi, di età superiore a 40 anni, appartenenti a cinque discipline diverse: atletica leggera (29 soggetti; 27%), ciclismo (17 soggetti; 16%), tennis (22 soggetti; 20%), calcio (15 soggetti; 14%) e nuoto (25 soggetti; 23%). Sono stati esclusi atleti fumatori, anche se occasionali (peraltro in numero esiguo).

Tutti gli atleti riferivano corrette abitudini alimentari in termini di introito calorico, numero di pasti e loro distribuzione nelle 24 ore. Sono stati esclusi atleti con ipertensione arteriosa o dislipidemia in trattamento farmacologico. Nessun soggetto assumeva terapia antidiabetica.

I valori medi, riscontrati nel campione complessivo, degli indici antropometrici, della pressione arteriosa

Tabella 1 - Popolazione in esame

	Media $\pm$ DS	Min-Max
Eta (anni)	47,7 $\pm$ 5,7	40 - 65
Peso (kg)	75,2 $\pm$ 10,3	48 - 110
Altezza (cm)	174,1 $\pm$ 7,2	152 - 193
BMI (kg/m ²)	24,7 $\pm$ 2,5	18,9 - 35,9
Circonferenza addominale (cm)	91,6 $\pm$ 5,1	79 - 114
Colesterolo totale (mg/dl)	195 $\pm$ 32,2	119 - 286
LDL (mg/dl)	118,7 $\pm$ 27,1	59 - 198
HDL (mg/dl)	57,3 $\pm$ 12,2	32 - 86
Trigliceridi (mg/dl)	88,6 $\pm$ 42,4	33 - 307
Glicemia (mg/dl)	93,4 $\pm$ 10,2	71 - 122
PAS basale (mmHg)	123,3 $\pm$ 11,6	100 - 155
PAD basale (mmHg)	76,9 $\pm$ 8,3	60 - 100
PAS picco (mmHg)	186,5 $\pm$ 21,3	130 - 230

PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.

a riposo e sotto sforzo, del profilo lipidico e della glicemia sono riportati nella tabella 1. Nelle figure è illustrata la distribuzione in sottoclassi dei parametri considerati.

L'età media degli atleti è risultata 47,6 $\pm$ 5,6 anni. Gli indici antropometrici erano così rappresentati: peso corporeo medio 75,2 $\pm$ 10,3 kg; altezza media 174,1 $\pm$ 7,2 cm; BMI medio 24,7 $\pm$ 2,5 kg/m²; circonferenza vita 91,6 $\pm$ 5,1 cm. In 43 casi (39,8%) il BMI era compreso tra 25 e 29 kg/m², in 2 casi (1,8%) era ≥ 30 kg/m². La circonferenza vita è risultata tra 94 e 102 cm in 33 casi (30,5%) e ≥ 102 cm in 2 casi (1,8%) (figura 1).

I valori medi di PA sistolica e diastolica a riposo sono risultati, rispettivamente, 123,3 $\pm$ 11,6 mmHg e 76,9 $\pm$ 8,3 mmHg. I valori medi di PA sistolica e diastolica all'apice dello sforzo sono risultati 186,6 $\pm$ 21,1 mmHg e 88,6 $\pm$ 9,7 mmHg. In 23 atleti (21,3%) la PA sistolica a riposo risultava tra 130 e 139 mmHg, in 12 atleti (11,1%) era compresa tra 140 e 159 mmHg, nessun atleta aveva una PA sistolica a riposo ≥ 160 mmHg. In 7 atleti (6,5%) la PA diastolica a riposo risultava tra

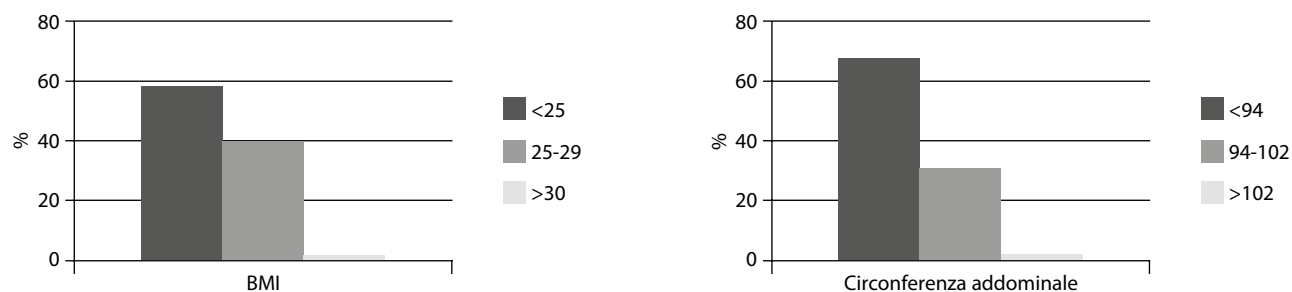


Figura 1 - Distribuzione degli indici antropometrici secondo sottoclassi di BMI e circonferenza addominale.

85 e 89 mmHg, in 11 atleti (10,1%) era compresa tra 90 e 99 mmHg; in un solo caso (0,9%) la PA diastolica a riposo era tra 100 e 109 mmHg. In 20 atleti (18,5%) si riscontravano valori di PA sistolica all'apice dello sforzo ≥ 210 mmHg (figura 2).

Nel campione complessivo, la colesterolemia totale è risultata $195 \pm 32,2$ mg/dl, la colesterolemia LDL $118,7 \pm 27,1$ mg/dl e la colesterolemia HDL $57,3 \pm 12,2$ mg/dl; il valore medio della trigliceridemia è risultato $88,6 \pm 42,4$ mg/dl. La glicemia a digiuno è risultata $93,4 \pm 10,2$ mg/dl. In 39 casi (36,1%) il colesterolo totale

era compreso tra 200 e 239 mg/dl, in 8 casi (7,4%) era ≥ 240 mg/dl. In 29 atleti (26,8%) l'LDL era tra 130 e 159 mg/dl, in 5 casi (4,6%) era ≥ 160 mg/dl. In 51 atleti (47,2%) l'HDL era tra 41 e 60 mg/dl, in 8 casi (7,4%) era ≤ 40 mg/dl. In 9 atleti (8,3%) la trigliceridemia era tra 150 e 199 mg/dl; in un caso (0,9%) era ≥ 200 mg/dl. Valori di glicemia a digiuno tra 100 e 126 si riscontravano in 27 atleti (25%) e in nessun caso erano presenti valori di glicemia ≥ 126 mg/dl (figura 3).

La sindrome metabolica è stata riscontrata solo in due casi (1,8%).

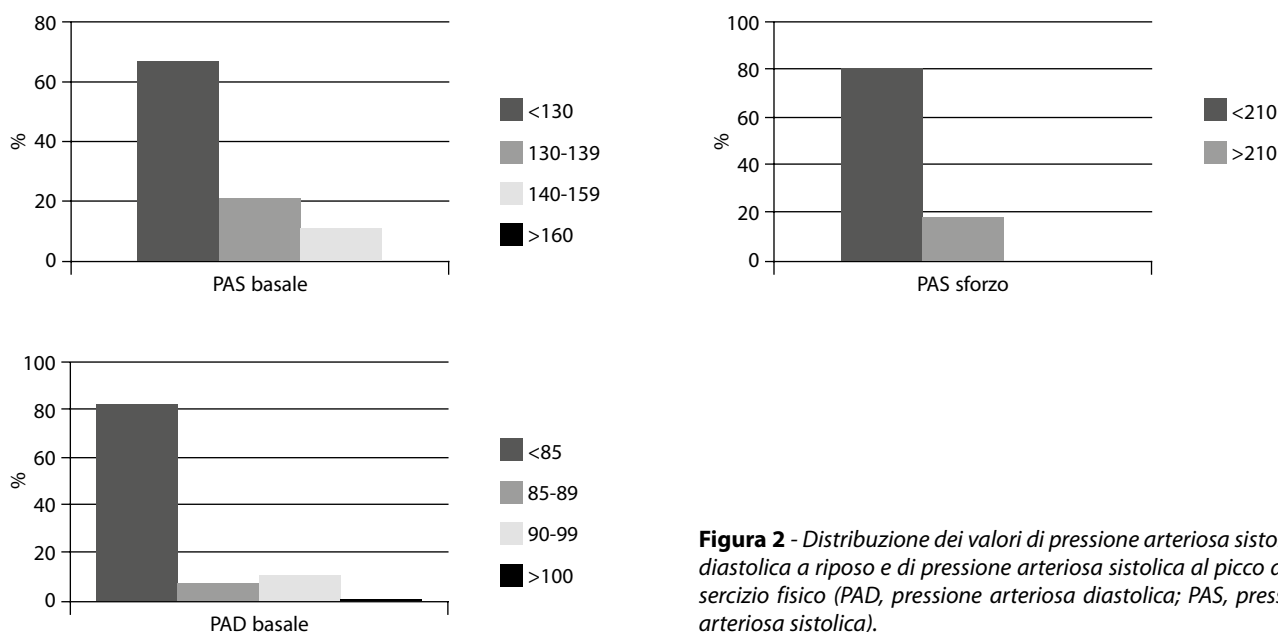


Figura 2 - Distribuzione dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica a riposo e di pressione arteriosa sistolica al picco dell'esercizio fisico (PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica).

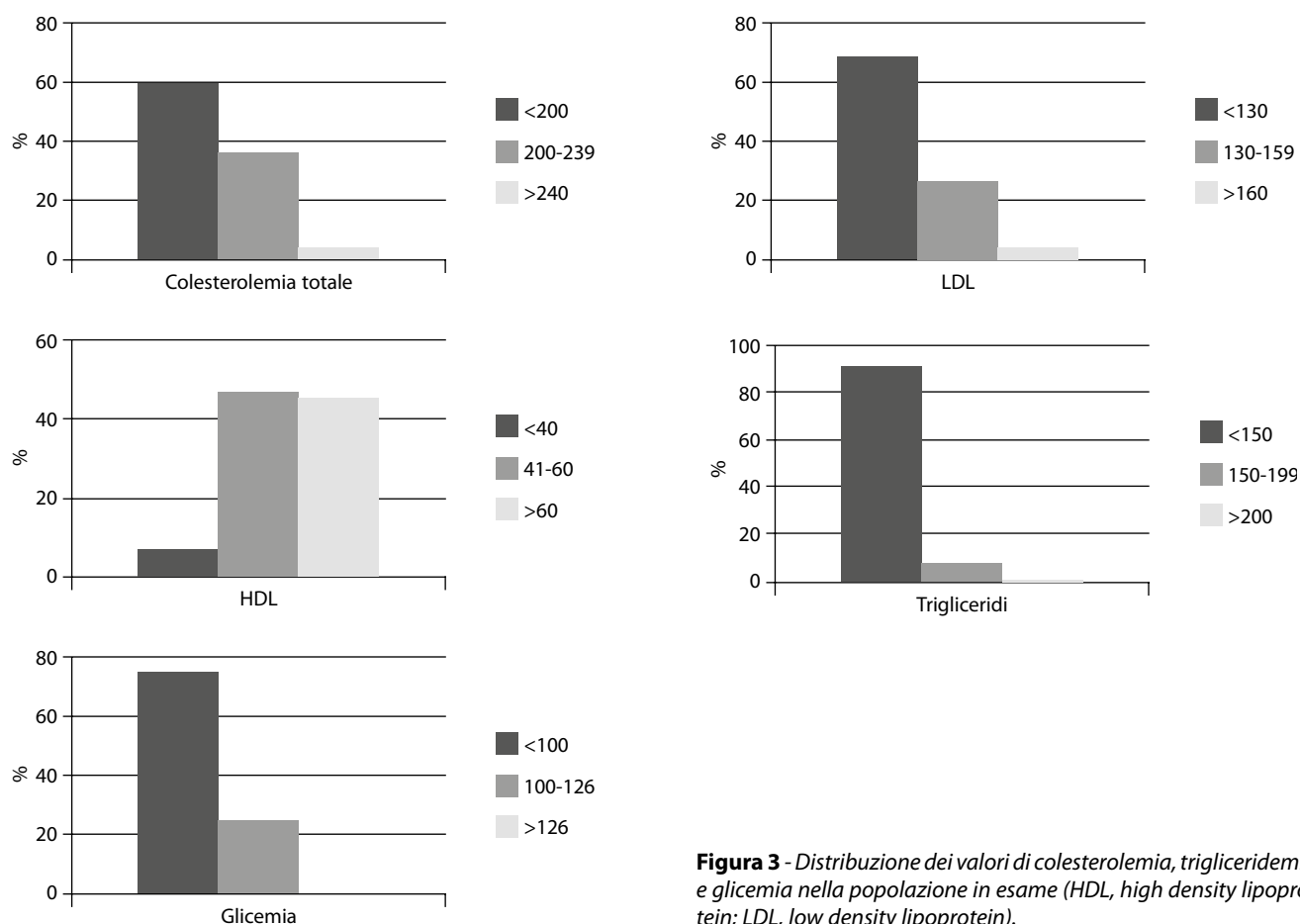


Figura 3 - Distribuzione dei valori di colesterolemia, trigliceridemia e glicemia nella popolazione in esame (HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein).

DISCUSSIONE

La sedentarietà è responsabile di un aumento significativo di morbilità e mortalità, sia totale sia cardiovascolare²²⁻²⁴, tanto da potersi configurare come uno tra i più importanti fattori di rischio. La sua eliminazione potrebbe portare a una riduzione delle malattie cardiovascolari valutabile tra il 15 e il 40%²⁵⁻²⁶. L'importanza dell'attività fisica nella prevenzione primaria delle patologie cardiovascolari è stata dimostrata in numerosi studi. L'esercizio fisico modifica il profilo di rischio cardiovascolare riducendo i valori di PA, migliorando l'assetto lipidico e i valori di glicemia a digiuno. La popolazione in esame nel nostro studio si caratterizza per l'assenza di fattori di rischio modificabili, come la sedentarietà, il fumo e le cattive abitudini alimentari, dal momento che tutti i

soggetti in esame svolgono una costante attività fisica con impegno cardiovascolare medio-alto. Tra gli atleti Master la percentuale maschile è nettamente predominante, in quanto raggiunge, secondo le statistiche degli ambulatori di medicina dello sport, circa l'80%²⁷.

Nonostante il corretto stile di vita, le valutazioni effettuate sul campione in esame mostrano come la prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare rimanga ancora elevata; questa evidenza è verosimilmente correlata alla presenza di condizioni fisiopatologiche non modificabili con il cambiamento dello stile di vita. Secondo le stime dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), in soggetti di età compresa fra 35 e 74 anni la prevalenza nella popolazione generale di soggetti con valori di PA sistolica compresa fra 140

e 160 mmHg o con valori di PA diastolica compresa fra 90 e 95 mmHg è di circa il 17%; la prevalenza di soggetti con PA sistolica >160 mmHg e diastolica >95 mmHg o di pazienti in trattamento antipertensivo specifico è complessivamente del 31%²⁸. Nel nostro campione la prevalenza di ipertensione arteriosa di I grado (PAS tra 140 e 159 mmHg e PAD tra 90 e 99 mmHg) si attesta sul 10-11%, secondo che si considerino i valori di PAS o di PAD, mentre l'ipertensione arteriosa di II grado (PAS tra 160 e 179 mmHg, PAD tra 100 e 109 mmHg) risulta un evento sporadico. Questo dato conferma l'efficacia dell'esercizio fisico nel controllo della pressione arteriosa, sia sistolica sia diastolica, rispetto alla popolazione generale. Il riscontro di elevati valori pressori durante lo *screening* per l'idoneità agonistica sportiva impone in primo luogo l'accertamento della reale esistenza di uno stato ipertensivo, la ricerca delle possibili cause di ipertensione e la determinazione del rischio cardiovascolare globale. L'idoneità sportiva agonistica potrà essere concessa valutando attentamente caso per caso e l'atleta potrà essere rivalutato dopo aver implementato le misure non farmacologiche per un periodo di tempo adeguato.

È noto che la quantità e il tipo di esercizio fisico che un individuo svolge hanno una significativa influenza sul peso corporeo e sulla distribuzione in massa magra e massa grassa. La misurazione del grasso corporeo può essere stimata indirettamente mediante vari indici, il più affidabile dei quali è l'indice di massa corporea (BMI = peso corporeo in kg/altezza in m²). È importante ricordare che il BMI negli adulti correla bene con la massa grassa misurata con altre metodiche, ma non distingue fra massa magra e massa grassa. Gli atleti, infatti, a causa della fisiologica ipertrofia della massa muscolare, potrebbero erroneamente essere classificati in sovrappeso o anche obesi, solo per il fatto di avere una maggiore quota di massa magra rispetto alla massa grassa. Pertanto, in letteratura, i ricercatori sono concordi nel considerare la stima del tessuto adiposo in sede viscerale come un migliore indicatore dello stato di salute e del rischio di malattia rispetto al BMI. La circonferenza vita è un indice del tessuto adiposo profondo (*marker* di adiposità viscerale) e correla significativamente con il deposito di grasso intrad-

dominale e con il rischio cardiovascolare. La nostra casistica conferma le evidenze riportate; utilizzando il BMI vi è una prevalenza di sovrappeso del 39,8% e di obesità di primo grado del 1,8%; considerando i valori di circonferenza addominale, si riscontra nel 30,5% un valore di circonferenza al di sopra dei valori normali e in un *range* definito preoccupante, e nell'1,8% dei casi un valore superiore a 102 cm, definito grave accumulo di tessuto adiposo. Quest'ultimo indicatore pertanto risulta più accurato del BMI nella stima del grasso corporeo nell'atleta e di conseguenza nella valutazione del suo rischio cardiovascolare. In atleti con circonferenza addominale uguale o maggiore di 102 cm dovrebbe essere attentamente valutata la presenza di altri fattori di rischio, che potrebbero configurare una condizione di sindrome metabolica.

La sindrome metabolica si caratterizza per l'associazione di più fattori di rischio cardiovascolare. In letteratura vi sono almeno quattro diversi criteri per definirne i *cut-off* di riferimento (Organizzazione Mondiale della Sanità-OMS; *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III-NCEP-ATP III*; *International Diabetes Federation-IDF* e *Joint Interim Statement-JIS*²¹) e questo comporta una grande variabilità nella prevalenza stessa della malattia. Nel nostro studio la sindrome metabolica è stata definita in base alla presenza di tre o più dei seguenti indicatori: elevati valori di pressione arteriosa (PAS ≥130 mmHg, PAD ≥85 mmHg), circonferenza vita >102 cm negli uomini, alterata glicemia a digiuno (>110 mg/dl), bassi livelli di HDL (<40 mg/dl) ed elevati valori di trigliceridemia (>150 mg/dl), in accordo con i criteri dell'Organizzazione Mondiale di Sanità. Nella nostra casistica la prevalenza di sindrome metabolica è del 1,8% (due casi in totale), indicando che, sebbene gli atleti abbiano un più basso profilo di rischio cardiovascolare, il rischio residuo non è trascurabile e deve essere accertato su base individuale.

Nella popolazione in esame è interessante notare come i principali vantaggi dell'attività fisica in relazione all'assetto lipidico si realizzino sulla frazione HDL del colesterolo e sulla trigliceridemia: in soli otto casi (7,4%) i valori di HDL erano inferiori a 40 mg/dl; solo un atleta aveva una trigliceridemia maggiore

di 200 mg/dl e in 9 casi (8,3%) la trigliceridemia era a livelli moderatamente aumentati.

Analogamente, l'attività fisica esercita un ruolo importante nell'omeostasi glucidica: aumenta la sensibilità insulinica e la captazione insulino-mediata del glucosio, aumenta l'espressione genetica dei recettori per l'insulina, aumenta i trasportatori del glucosio e numerose attività enzimatiche che portano alla riduzione della massa grassa e del mantenimento/aumento della massa magra. I livelli di glicemia a digiuno sono fortemente influenzati dall'attività fisica. Nel nostro studio nessun atleta aveva valori di glicemia maggiore di 126 mg/dl, *cut-off* per la diagnosi di diabete mellito (in letteratura è riportata una prevalenza di nuova diagnosi di diabete mellito nella popolazione generale con più di 40 anni che varia dal 4 al 9%²⁹). In 27 atleti (25%) era presente una alterata glicemia a digiuno (valore compreso tra 100-126 secondo le linee guida AACE-ADA del 2010³⁰), dato in linea con la prevalenza nella popolazione generale. La prevalenza di sindrome metabolica negli atleti, oltre che per i criteri di definizione della sindrome, può variare secondo gli sport, le categorie e le aree geografiche prese in esame, arrivando fino a una prevalenza del 48% in uno studio condotto su atleti cinesi nel 2013³¹. Atleti affetti da sindrome metabolica dovrebbero essere informati dei rischi correlati alla loro condizione. Lo *screening* sistematico per l'idoneità allo sport può essere in grado di identificare soggetti con iniziale presenza di fattori di rischio, in apparente buona salute e asintomatici, nei quali applicare uno stretto controllo finalizzato al monitoraggio nel tempo dei vari fattori di rischio, e a loro un tempestivo trattamento per prevenire gli eventi cardiovascolari.

In riferimento alle casistiche degli Istituti di Medicina dello Sport, la prevalenza riportata in letteratura delle cardiopatie negli atleti Master è di circa il 7% (il 3% circa è affetto da una cardiopatia ipertensiva, il 2% circa da una cardiopatia ischemica, l'1,5% da fibrillazione atriale o da cardiopatia valvolare). Questi sportivi costituiscono un problema delicato ai fini della certificazione medico-sportiva agonistica. Esiste una sostanziale differenza tra attività fisica regolare di intensità moderata e l'agonismo. Nell'agonismo l'impegno psicofisico è

massimale e aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari acute, inclusa la morte improvvisa da sport. Per un tempestivo riconoscimento di tali patologie si rendono necessari pertanto accertamenti di secondo livello, quali ECG da sforzo massimale, ecocardiogramma o monitoraggio ECG e pressorio delle 24 ore, prima della concessione dell'idoneità sportiva.

Bibliografia

1. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007; 56: 2655-67.
2. Gaesser GA. Exercise for prevention and treatment of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2007; 7: 14-9.
3. Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 76-88.
4. Campbell NR, Burgess E, Choi BC, et al. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 1. Methods and an overview of the Canadian recommendations. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ* 1999 May 4; 160: S1-6.
5. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD 002968.
6. Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia* 2013; 56: 242-51.
7. Weltman JY, Jiang B, Breton M, et al. Effects of exercise intensity on postprandial improvement in glucose disposal and insulin sensitivity in prediabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 220-8.
8. Morratto EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical activity in US adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. *Diabetes Care* 2007; 30: 203-9.
9. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90: 317-25.
10. Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, et al. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 482-8.
11. Ciampone S, Borges R, de Lima IP, et al. Long-term exercise attenuates blood pressure responsiveness and modulates kidney angiotensin II signalling and urinary sodium excretion in SHR. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12: 394-403.
12. Kokkinos P. Physical activity and cardiovascular disease prevention: current recommendations. *Angiology* 2008; 59: 26S-9S.
13. Merino J, Ferré R, Girona J, et al. Physical activity below the minimum international recommendations improves oxidative stress, ADMA levels, resting heart rate and small artery endothelial function. *Clin Investig Arterioscler* 2015; 27(1): 9-16.
14. Mendham AE, Duffield R, Marino F, Coutts AJ. Differences in the acute inflammatory and glucose regulatory responses between small-sided games and cycling in sedentary, middle-aged men. *J Sci Med Sport* 2014; 22: 178-9.

15. Huang CJ, Zourdos MC, Jo E, Ormsbee MJ. Influence of physical activity and nutrition on obesity-related immune function. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013:752071.
16. Zeppilli P. L'idoneità cardiologica in presenza di problematiche specifiche - l'atleta Master. In: Comitato COCIS (ANCE, ANMCO, FMSI, SIC, SIC Sport) (eds). *Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico*. Roma: Casa Editrice Scientifica Internazionale 2009, 115-24.
17. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 650-8.
18. Lear SA, James PT, Ko GT, Kumanyika S. Appropriateness of waist circumference and waist-to-hip ratio cutoffs for different ethnic groups. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 42-61.
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
20. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217: S1-44.
21. Saad MA, Cardoso GP, Martins WA, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Elderly and Agreement among Four Diagnostic Criteria. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102: 263-9.
22. Matthews CE, George SM, Moore SC, et al. Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 437-45.
23. Dunstan DW, Barr EL, Healy GN, et al. Television viewing time and mortality: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2010; 121: 384-91.
24. Ford ES, Caspersen CJ. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1338-53.
25. Lee IM. Physical activity and cardiac protection. *Curr Sports Med Rep* 2010; 9: 214-9.
26. Bassuk SS, Manson JE. Physical activity and the prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 299-307.
27. Delise P, Sitta N, Lanari E, et al. Long-term effect of continuing sports activity in competitive athletes with frequent ventricular premature complexes and apparently normal heart. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1396-402.
28. Agabiti-Rosei E, Giovannini E, Mancia G, et al. Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca. Linee guida diagnostico-terapeutiche a cura della Commissione congiunta ANMCO-SIC-SIIA. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 341-56.
29. Petersen JL, McGuire DK. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose-a review of diagnosis, clinical implications and management. *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2: 9-15.
30. Rodbard HW, Jellinger PS. The American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE) algorithm for managing glycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison with the ADA/EASD algorithm. *Diabetologia* 2010; 53: 2458-60.
31. Guo J, Zhang X, Wang L, Guo Y, Xie M. Prevalence of metabolic syndrome and its components among Chinese professional athletes of strength sports with different body weight categories. *PLoS One* 2013; 8: 797-58.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Daniele De Viti
Istituto di Medicina dello Sport
Stadio della Vittoria 15/A
70123 Bari
Tel.: 0805344844
Fax: 0805344057
E-mail: danieledeviti@tiscali.it

Causalità, caos e determinismo in medicina: teoria dei sistemi complessi

Antonio Ferrero

Cardiologia ASL TO5

*Docente a contratto C.d.L. Magistrale Tecniche Diagnostiche delle Professioni Sanitarie,
Università degli studi di Torino*

Abstract

Si definisce sistema complesso un sistema dove le singole componenti interagiscono fra loro tramite interazioni locali, non lineari, che provocano cambiamenti nella struttura complessiva. L'osservazione scientifica rileva e misura le variazioni locali, ma non è possibile prevedere l'evoluzione globale del sistema che è esposto all'influenza di variabili in entrata, le quali possono produrre notevoli variazioni a distanza.

Alcuni esempi di sistemi complessi sono le cellule, gli organi e gli apparati, gli organismi viventi, il sistema climatico e gli ecosistemi (anche i più semplici), i sistemi sociali e i sistemi economici.

Maggiore è il numero e la varietà delle relazioni fra gli elementi di un sistema e l'ingresso di variabili in entrata e maggiore è la sua complessità, con la comparsa di fenomeni detti emergenti, non prevedibili e non desumibili dalle caratteristiche degli elementi che compongono il sistema e delle variabili in entrata.

Caratteristici di questi sistemi sono i fenomeni di retroazione o amplificazione che possono condurre alla limitazione di un evento o alla sua degenerazione.

La descrizione dei parametri di stato di questi sistemi mostra come essi abbiano spesso un andamento apparentemente casuale e imprevedibile detto caotico, oppure tendano a oscillare presso alcune "zone" di valori dette attrattori (confine del caos), definendo così l'ulteriore condizione di complessi adattativi (massimizzazione delle possibilità di evoluzione).

L'organismo umano è un sistema complesso a elevatissima complessità e quindi è del tutto soggetto alle leggi che governano questi sistemi.

Perciò non è possibile ragionare in termini riduzionistici di semplice causa ed effetto, sia quando si è di fronte a un atto diagnostico o terapeutico andato a buon fine, sia quando si voglia cercare il motivo (e possibilmente la colpa) di un presunto errore medico.

Parole chiave: Sistema complesso; fenomeno emergente, teoria del caos, causalità, probabilità

In a complex system, the individual components interplay each other through local nonlinear interactions, producing changes in the overall structure. Scientific observation detect and measure local variations, but can't predict the global evolution of the system that is exposed to the influence of variable input, which can produce large variations in distance.

Some examples of complex systems are: the cells and living organisms, ecosystems and the climate system (even the simplest), social and economic systems.

Size, number and variety of the relationships between elements of a system and input variables into and wider is its complexity with the appearance of emerging phenomena such not predictable and not inferable from the characteristics of the elements that make up the system and variable inlet.

Characteristic of these systems are the feedback or the amplification which can lead to the limitation of an event or to its degeneration.

The explanation of the status of these systems shows that they often have a trend seemingly random and unpredictable said chaotic, or swinging at certain "zones" of values called attractors (border of chaos), thus defining an additional requirement of this complexes: adaptivity (maximizing the chances of evolution).

The human body is a complex system with very high complexity and therefore is entirely subject to the laws that govern these systems.

Therefore it is not possible to think in reductionist terms of simple cause and effect when we are in front of a successful diagnostic or therapeutic act or when we want to look for the reason (and possibly guilt) of an alleged medical error.

Key words: Complex system; emergent phenomenon, chaos theory, causality, probability

La teoria del caos contribuì a riformulare in modo nuovo la vecchia dottrina della causalità. Spezzò il nesso tra causalità e prevedibilità, perché il suo assunto non era tanto che gli eventi fossero fortuiti, ma che gli effetti che seguivano da cause specificabili, non potevano essere previsti (Eric J. Hobsbawm, Il secolo breve, 1995)

CENNI STORICI

La mitologia e poi la filosofia hanno distinto e contrapposto il concetto di “ordine”, associato all’idea di bene, a quello di “disordine”, concepito come stato negativo¹. La scienza moderna, da Galileo in poi, ha associato al concetto di ordine quelli di causalità, determinismo e prevedibilità, e a quello di disordine i concetti di casualità, indeterminazione e imprevedibilità². Secondo questo schema, la causa è ciò che produce inevitabilmente l’effetto: quindi se si conosce la causa, si deve necessariamente poter prevedere l’effetto.

Nel Novecento gli studi di fisica quantistica hanno dimostrato che, pur conoscendo esattamente le leggi che governano un sistema, è sostanzialmente impossibile prevedere la sua evoluzione nel tempo (principio di indeterminazione di Heisenberg)³⁻⁴.

La teoria dei sistemi complessi nasce negli anni Settanta a opera di studiosi di varia estrazione culturale, come Murray Gell-Mann, Edgar Morin, Manfred Eigen, Isabelle Stengers, e si pone come terza via rispetto ai due tradizionali schemi precedenti (causalità *vs* casualità)⁵.

I SISTEMI COMPLESSI

Si definisce sistema complesso un sistema costituito da più componenti, le quali interagiscono tra loro con interazioni multiple locali non lineari che provocano mutamenti continui della struttura complessiva del sistema. Per definizione, l’osservazione scientifica può rilevare e descrivere le variazioni locali e istantanee, ma non è possibile prevedere l’evoluzione futura globale del sistema⁵.

Il concetto di “interazione multipla, locale non lineare” implica che le varie componenti del sistema influenzino – con le loro variazioni – le componenti vicine, le quali a loro volta possono, a causa della variazione indotta, influenzare altre componenti attigue e la componente che ha dato origine alla prima variazione con un processo di *feedback* o retroazione⁶.

Un sistema di elementi organizzato in modo gerarchico – per cui l’interazione avviene secondo lo schema $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$ – non è un sistema complesso, come non lo è un sistema caratterizzato da un elemento coordinatore centrale che influenza singolarmente tutti gli altri, senza che questi interagiscano fra loro.

I sistemi complessi interagiscono con l’ambiente, circostanza che fa attribuire a essi un’ulteriore caratteristica: i sistemi complessi sono sistemi “aperti”⁶⁻⁸.

Alcuni esempi di sistema complesso possono essere: gli ecosistemi, le città, il clima, le aziende, la finanza, le organizzazioni sociali ed economiche, ma anche le cellule e gli organismi viventi (sistemi complessi costituiti da sistemi complessi). Il livello di complessità di un sistema dipende dal numero delle sue componenti, dal numero e dalla direzione delle interazioni.

Come detto in precedenza, una caratteristica fondamentale dei sistemi complessi è il processo di retroazione o *feedback*, per cui una componente determina una variazione di un’altra componente del sistema e questa agisce a sua volta sulla prima. Se la retroazione ha un effetto negativo o inibitorio (*feedback* negativo), il sistema, almeno a quel dato livello locale, tende alla stabilizzazione e all’equilibrio dinamico. Nei sistemi biologici questo equilibrio dinamico viene definito omeostasi⁸. Se viceversa la prima componente stimola la seconda e questa, a sua volta, ha effetti stimolanti sulla prima, il sistema può evolvere verso la destabilizzazione e, talvolta, verso la distruzione (effetto valanga, *escalation* o causalità circolare⁹). Sono esempi di retroazione negativa i rapporti fra prede e predatori e, in biologia, i sistemi endocrini; viceversa, le corse agli armamenti fra potenze ostili, le faide fra gruppi rivali o il comportamento delle neoplasie possono essere esempi di *feedback* positivo.

Nei sistemi a elevata complessità, caratterizzati da un elevato numero di componenti a loro volta com-

plici, la rete di interazioni multiple e simultanee con *feedback* positivi o negativi possono provocare particolari fenomeni detti “comportamenti emergenti”¹⁰. Il comportamento emergente non è prevedibile dall’osservazione del comportamento dei singoli elementi, perché dall’interazione fra gli elementi del sistema emerge un comportamento globale del sistema non previsto dallo studio delle singole parti e talvolta addirittura estraneo a esse. Inoltre, il sistema è aperto e quanto maggiore è il suo livello di complessità, tanto più l’introduzione di una variabile esterna, anche piccola, potrà indurre un effetto notevole a distanza (effetto farfalla)¹¹.

Infatti, ogni elemento del sistema ha, in un dato momento, un determinato valore o condizione, che viene definito “stato”; essendo questo stato per sua natura variabile, vengono detti “variabili di stato” tutti i valori assunti dagli elementi del sistema nel tempo.

Se le variabili considerate sono poche, o meglio sono solo due, è possibile inserire in un piano cartesiano le posizioni dei rispettivi valori in vari momenti ed è inoltre possibile tracciare un grafico che descrive l’andamento reciproco delle due variabili nel tempo¹².

Pensiamo per esempio al numero di ragazzi e ragazze presenti in una sala da ballo in certo momento (T0) e 7 ore più tardi (T1). In T0 possono esserci 40 maschi e 32 femmine, in T1 45 maschi e 47 femmine; fissati questi due punti sul piano cartesiano, sarà possibile, rilevando le presenze ogni 10 minuti, tracciare il grafico che descrive il rapporto mutevole fra le due variabili, legato al continuo via vai di giovani nel locale, fra i due momenti considerati. Questo grafico descrive l’evoluzione del sistema.

Se le variabili del sistema sono tre, per descriverne l’evoluzione sarà necessario un grafico a tre assi, mentre per i sistemi con più di tre variabili non è possibile descrivere graficamente l’evoluzione; tuttavia è dimostrato che anche i sistemi a maggiore complessità evolvono seguendo tre possibili tipi di traiettoria¹²:

- l’andamento dei valori delle variabili raggiunge un punto definito o, più frequentemente, una zona definita di punti che ricorrono nel tempo, detta “orbita”, e si stabilizza, definendo così un regime di *ordine*;

- la traiettoria segue un andamento completamente casuale e irregolare, definendo un regime di *caos*;
- la traiettoria, pur muovendosi in modo irregolare, tocca più frequentemente determinate regioni dette “attrattori”. Questo tipo di andamento dei sistemi è definito *marginale del caos* e i punti delle regioni fra cui il sistema oscilla definiscono l’*equilibrio instabile* del sistema stesso.

I sistemi biologici in genere e l’organismo umano in particolare appartengono a quest’ultimo gruppo, la cui evoluzione è completamente determinata dalle interazioni fra i componenti tra loro e con l’ambiente circostante, che introduce continuamente nuove variabili, ma che – pur trattandosi di un sistema del tutto determinato e deterministico – non è assolutamente prevedibile nella sua evoluzione. Quindi l’evoluzione dei sistemi biologici è da considerare determinata ma imprevedibile ed è quindi valutabile non in termini deterministici, ma probabilistici¹³.

Inoltre è sempre possibile che un sistema “marginale” evolva verso un sistema “caos”, così come può accadere che si cristallizzi in un sistema “ordine”; entrambe queste eventualità rappresentano in genere un’evoluzione sfavorevole del sistema.

Quando una variabile produce un cambiamento in uno o più elementi del sistema è probabile che, come detto, il cambiamento si trasmetta a distanza in modo imprevedibile e amplificato; le possibili conseguenze sono l’evoluzione del sistema verso un nuovo stato di equilibrio, oppure la degenerazione verso lo stato di caos. Questo dipende dal tipo e dall’entità della variabile e, naturalmente, dal sistema. Se per esempio immaginiamo una città, l’afflusso di un gran numero di visitatori per una manifestazione produrrà dei cambiamenti nel traffico, nei consumi di energia e di prodotti alimentari, ma difficilmente causerà l’annientamento della città, cosa che invece si avrà se la variabile introdotta sarà l’esplosione di un ordigno nucleare.

Fortunatamente, sono proprie dei sistemi complessi alcune proprietà che rendono più probabile l’evoluzione verso nuovi stati di equilibrio; alcune di queste proprietà sono: la ridondanza, per cui un sistema può

tollerare la perdita di alcuni componenti, e l'adattamento, per cui, di fronte a una perturbazione, il sistema si trasforma, spostandosi verso un nuovo margine di equilibrio. Quest'ultima proprietà è tipica dei sistemi complessi biologici, che per tale ragione vengono definiti, in letteratura, sistemi complessi adattativi (*complex adaptive system*, CAS)¹⁴⁻¹⁵.

STUDIO DEI SISTEMI COMPLESSI E MEDICINA

Per studiare un sistema complesso è necessario individuare il livello di dettaglio idoneo all'osservazione che si intende effettuare, dopodiché si cerca di descrivere il sistema a quel livello di dettaglio valutando gli elementi, le connessioni e gli effetti rilevanti. Nel caso dell'organismo umano, si può pensare di studiare il comportamento di una particolare cellula o l'effetto di una singola molecola, si può osservare la funzione di un organo, di un apparato o spingersi fino all'organismo nella sua globalità. L'approccio che punta su un livello basso di dettaglio è detto riduzionista, mentre all'estremo opposto si colloca l'approccio cosiddetto olistico.

Queste due modalità estreme di studio si contrappongono in modo quasi ideologico: la visione riduzionista viene identificata come paradigma ortodosso, che procede con approccio modulare, cioè dividendo un sistema in parti più semplici e studiane separatamente le proprietà. Secondo l'approccio olistico, la suddivisione in moduli può portare all'errore. Pertanto è più opportuno scegliere il livello di dettaglio più ampio possibile, ossia il sistema nella sua interezza, che nel caso dell'organismo è l'essere umano nella sua totalità. Questo tipo di visione è accettata in alcuni ambiti scientifici (scienze cognitive, ecologia), mentre in altri è considerata in modo controverso e viene ritenuta di fatto una concezione pseudoscientifica.

Secondo la teoria della complessità, invece, il livello di dettaglio a cui si vuole effettuare l'osservazione va identificato caso per caso, in base agli obiettivi dell'indagine.

In questo senso si è andato diffondendo negli anni più recenti l'interesse per le possibili applicazioni della teoria dei sistemi complessi in ambito sanitario.

Innanzitutto si è osservato come variabili fisiologiche siano descrivibili solo con equazioni non lineari, dato il loro andamento caotico di continuo adattamento all'ambiente (glicemia e insulinemia, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, rigenerazione cellulare, contrazioni uterine) ed è anche dimostrato come la perdita di questa varianza rappresenti spesso un segno prognostico sfavorevole¹⁶.

Per esempio, è dimostrato che nell'uomo l'intervallo tra un battito cardiaco e l'altro è caotico (variabilità della frequenza cardiaca) e che la tendenza all'ordine, ossia la perdita di variabilità, è correlata ad eventi cardiovascolari¹⁷.

Questo tipo di approccio teorico è stato impiegato, per esempio, per lo studio delle malattie che possono essere interpretate a diversi livelli di complessità e di imprevedibilità. Si può trattare infatti di patologie acute a decorso breve, in genere caratterizzate da eziologia singola e "misurabile", con rapporto di causa-effetto identificabile e altrettanto verosimile rapporto di causa effetto fra la terapia adeguata e la guarigione.

Oppure si possono valutare patologie croniche a eziologia multivariata, spesso con sovrapposizione di altri stati patologici, in cui i rapporti di causa-effetto sono molto meno identificabili e prevedibili¹⁸.

In ogni caso le interazioni tra le varie componenti complesse del sistema complesso "organismo" e l'introduzione di variabili esterne, previste o meno, possono dar luogo all'insorgenza di fenomeni emergenti che hanno di volta in volta una probabilità maggiore o minore di verificarsi, ossia il sistema può evolvere in direzione di un "attrattore" (evento clinico A), oppure di un altro (evento clinico B o non evento clinico).

Un valido esempio di questo concetto è il rapporto intercorrente fra i fattori di rischio coronarico (FRC) e gli eventi cardiovascolari (CV), per cui è più probabile che un soggetto con multipli FRC manifesti un evento CV, ma non è possibile escludere che trascorra la sua vita esente da patologie cardiovascolari, che invece possono manifestarsi, anche se con minor probabilità, in un individuo senza FRC¹⁹.

Deve essere tuttavia sottolineato che ogni individuo rimane un "sistema" che interagisce e si adatta, nel quale la malattia acuta o cronica e le terapie innescano catene di cause-effetti che non si possono considerare di tipo lineare. Questo comporta che il rapporto di causalità e determinismo in fase sia diagnostica sia terapeutica è molto meno solido di quanto finora si sia ritenuto.

Un'ulteriore riflessione meritano in quest'ottica i trial clinici, sui quali si fonda la medicina basata sulle prove (*evidence based medicine*, EBM). Il principio base che li sottende è, in estrema sintesi, quello di confrontare due o più gruppi di soggetti, il più possibile simili tra loro, tranne che per la variabile introdotta dallo sperimentatore (per esempio, un farmaco), così da poter attribuire, in modo il più possibile vicino al vero, l'eventuale differenza di esito rilevata soltanto in relazione alla variabile introdotta.

È evidente che in questo contesto il livello di dettaglio considerato è piuttosto basso e non si può escludere che le differenze rilevate, per quanto statisticamente significative, siano attribuibili a effetti avvenuti ad altri livelli, che non sono stati osservati e che sono correlabili alla variabile considerata soltanto in modo indiretto.

A questo proposito è da sottolineare che anche l'applicazione delle Linee Guida e dell'EBM deve avvenire nelle situazioni pratiche quotidiane, considerando criticamente il quadro clinico più o meno articolato del singolo paziente. Occorre inoltre essere consapevoli che, se in certi casi l'esito favorevole delle cure da noi prestate è molto verosimilmente conseguenza della nostra competenza e abilità, in molti altri casi le nostre azioni terapeutiche potrebbero avere molto meno a che fare con la guarigione del paziente di quanto a noi piace pensare²⁰.

Allo stesso modo, in alcuni casi la variabile errore è correlata all'esito infausto in modo evidente, quanto lo poteva essere il rapporto bomba atomica-distruzione città (si pensi per esempio al caso di una trasfusione sbagliata), ma nella maggior parte dei casi l'attribuzione del danno o dell'*exitus* a una terapia inopportuna, tardiva o mancata è molto meno sicura di quanto piace pensare a periti o giuristi.

Non può infatti sfuggire che il livello di dettaglio a cui viene valutato il "sistema paziente" è in questi casi molto basso (errore causa→danno effetto) e, come tale, per definizione poco affidabile.

La moderna medicina scientifica è basata su solidi principi deterministici, per cui noi basiamo le nostre azioni sulla convinzione che esse siano sostenute da quanto di più vicino al vero esista in quel contesto clinico. Questo principio distingue le discipline scientifiche dalle pratiche pseudoscientifiche, fondate nella migliore delle ipotesi sull'empirismo e, nella peggiore, sulla cialtroneria. Tuttavia una disciplina è scientifica anche perché i suoi dati sono costantemente sottoposti a controlli e verifiche e possono essere corretti o smentiti.

Considerare l'organismo umano, le sue malattie e le possibili terapie, non in modo riduttivamente deterministico e nemmeno secondo paradigmi olistici proto- o pseudoscientifici, ma secondo i modelli probabilistici proposti dalla teoria dei sistemi, rappresenta un'ulteriore modalità di riflessione e di messa in discussione della nostra conoscenza, attraverso la quale possiamo prendere le distanze sia dal senso di onnipotenza sia dal senso di colpa.

Bibliografia

1. Fronterotta F. (a cura di). Platone - Timeo. Milano: Rizzoli 2003.
2. Bellavite P; Zatti M. Il paradigma della complessità nelle scienze in medicina. 1996 http://www.informasul.it/it/articoli/paradigma_complessita.php
3. Heisenberg W. Über den anschaulichen Inhalt der quantentheoretischen Kinematik und Mechanik, Zeitschrift für Physik 1927; 43(3-4): 172-79.
4. Heisenberg W. Physikalische Prinzipien der Quantentheorie, Leipzig: Hirzel. English translation The Physical Principles of Quantum Theory. Chicago: University of Chicago Press 1930.
5. Tinti T, Acquarone F, Micca C, Cresta E. Teoria e pratica della psicologia della complessità. Psicologi a confronto 2010; 4(2): 21-44.
6. Chapoutier G. Mosaic structures: a working hypothesis for the complexity of living organism. E-logos 2009; 17.
7. Benkirane R. La teoria della complessità. 1ª ed, Torino: Bollati Boringhieri, 2007.
8. Bellavite P, Andrighetto GC, Zatti M. Omeostasi, complessità e caos. Un'introduzione. Milano: Franco Angeli 1995.
9. Casati G. Il Caos. Le leggi del disordine. Milano: Le Scienze, 1991.
10. Bridgman P. The Logic of Modern Physics, New York: The MacMillan Company 1927; citato in Magrassi P, Difendersi dalla complessità. Milano: Franco Angeli 2009, pag. 51.
11. Lorenz EN. Deterministic nonperiodic flow. Journal of Atmospheric Sciences 1963; 20: 130-41.

12. Bar-Yam Y. The dynamics of complex systems. Examples, questions, methods and concepts. Cambridge (MA): NECSI, 2003.
13. Grossi E. La nuova sfida della complessità, un concetto non banale. www.geragogia.net/editoriali/sfidacomplexita.html
14. Plsek PE, Greehalgh T. The challenge of complexity in health care. *BMJ* 2001; 323: 625-8.
15. Wilson T, Holt T. Complexity and clinical care. *BMJ* 2001; 323: 685-8.
16. Cramer F. Chaos and order: The complex structure of living systems. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft 1993.
17. Singer DH, Martin GJ, Magid N, et al. Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol* 1988; 21: S46-55.
18. Grossi E. Teoria del caos: influenze positive sulla medicina pratica. www.geragogia.net/editoriali/caos.html
19. Ferrero A, Spinnler MT. La percezione del rischio: risultati di uno studio sulla conoscenza del rischio cardiovascolare oncologico e sulla comprensione dell'efficacia reale delle strategie di prevenzione, nella popolazione generale. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2011; 5(12) Suppl 1: 142.
20. Ferrero A, Spinnler MT. Difficoltà nell'applicazione delle Linee Guida: alcune riflessioni. *Cardiologia Ambulatoriale* 2007; 15(4): 146-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Ferrero
Struttura complessa di Cardiologia ASL TO5
Ospedale Santa Croce
Piazza A. Ferdinando 3
10024 Moncalieri
Tel.: 0116930296
E-mail: antonio.ferrero@unito.it

Iperuricemia: fattore di rischio indipendente o marker di danno d'organo?

Hyperuricemia: independent risk factor or organ damage marker?

Francesco Rossetti¹, Maria Gabriella Pinzagli², Francesco Rondoni³

¹ Cardiologo, Ospedale di Assisi, ASL 1 dell'Umbria

² Cardiologo Ambulatoriale, ASL 1 dell'Umbria

³ Ex Direttore di Struttura Complessa di Medicina Interna

Abstract

I livelli medi di acido urico circolante sono gradualmente aumentati nel corso degli ultimi decenni, passando, nella popolazione statunitense, da meno di 3,5 mg/dl nel 1920 a 6,5 mg/dl nel 1970. Contemporaneamente, l'interesse della comunità scientifica verso il significato dell'uricemia è parallelamente aumentato, prova ne sia la recente proposta di una ridefinizione dei livelli patologici di acido urico, connessi non solo con la patologia gottosa, ma soprattutto con il rischio cardiovascolare. In questo lavoro vengono analizzati gli studi più recenti, che mettono in evidenza la correlazione tra iperuricemia e patologia cardiovascolare (scompenso, cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale), diabete e cerebrovasculopatie. Viene anche discussa l'ipotesi che propone l'iperuricemia come un fattore di rischio autonomo piuttosto che un nuovo *marker* di rischio cardiovascolare.

Parole chiave: acido urico; iperuricemia; fattori di rischio cardiovascolare.

The average levels of serum uric acid gradually increased in these last decades in the United States population, from less than 3.5 mg/dl in 1920 to 6.5 mg/dl in 1970.

The interest of the scientific community towards the significance of uric acid level increased at the same time, and a proof of it is the recent proposal of a resetting of its pathological levels linked not only with gouty pathology, but particularly with cardiovascular risk.

In this work are analysed the most recent studies, which point out the correlation between hyperuricemia and cardiovascular diseases (heart failure, ischemic heart disease, hypertension, atrial fibrillation), diabetes and stroke. The hypothesis presenting hyperuricemia as an autonomous risk factor rather than a new marker of cardiovascular risk is also discussed.

Key words: Uric acid; hyperuricemia; cardiovascular risk factors.

INTRODUZIONE

La proposta di una ridefinizione dei livelli di normalità dell'acido urico circolante pubblicata sull'*European Review for Medical and Pharmacological Sciences*¹ e successivamente presentata al Congresso 2014 di Atene della Società Europea di Ipertensione e della Società Internazionale di Ipertensione dal presidente della Società Italiana di Ipertensione Arteriosa (SIIA), nonché alcuni recenti lavori relativi al metabolismo purinico e al rapporto tra uricemia e rischio cardiovascolare²⁻⁵ hanno aperto un'ampia discussione relativa

all'iperuricemia. Come riferisce il presidente della SIIA, da lungo tempo il livello potenzialmente patologico dell'iperuricemia è quello relativo all'insorgenza della patologia gottosa, mentre i dati epidemiologici attuali dimostrano che i livelli di acido urico legati al rischio cardiovascolare sono sensibilmente più bassi. Peraltro, il rapporto tra iperuricemia e malattie cardiovascolari è da tempo all'attenzione del *Public Health Service* statunitense, Paese in cui il livello medio di acido urico negli uomini è aumentato gradualmente da meno di 3,5 mg/dl nel 1920 a 6,5 mg/dl nel 1970; questo incremento è stato riscontrato anche nelle donne,

ma con livelli più bassi (da 0,5 a 1,0 mg/dl) rispetto agli uomini, probabilmente in relazione all'effetto uricosurico degli estrogeni. Da questi dati è stato ipotizzato che il forte aumento, negli Stati Uniti, dei casi di ipertensione, obesità, diabete mellito di tipo 2 e malattie renali riscontrato nel corso degli ultimi 100 anni possa essere associato a un progressivo aumento dei livelli sierici di acido urico⁶.

ACIDO URICO, EVOLUZIONE GENETICA ED EVOLUZIONE SOCIALE

La storia dell'acido urico è complessa e parte da molto lontano, in quanto la metamorfosi evolutiva della specie umana ha portato, oltre a cambiamenti strutturali, come il passaggio alla stazione eretta, anche a modificazioni biologiche che hanno coinvolto l'acido urico. La storia della fisiopatologia dell'acido urico risale al Miocene quando, 10-20 milioni di anni fa, la specie umana perdette il gene che codifica la produzione dell'uricasi. Il conseguente aumento dell'uricemia causato dalla perdita dell'enzima che trasforma l'acido urico in allantoina fu utile a mantenere una pressione arteriosa adeguata quando l'uomo si trasformò da quadrupede a bipede, alimentandosi ancora con una dieta povera di sali ed esclusivamente vegetale⁷⁻⁸. Oggi la funzione protettiva dell'acido urico nei confronti di un'improbabile ipotensione ortostatica, determinata nell'evoluzione genetica dalla perdita dell'uricasi, si scontra con il significato patologico che l'uricemia ha acquistato nei Paesi ricchi del mondo occidentale. Numerosi studi mettono in evidenza il contrasto tra l'evoluzione genetica e l'evoluzione sociale dell'era moderna, dovuto ai cambiamenti nelle abitudini alimentari degli ultimi decenni, che hanno notevolmente aumentato il consumo della carne e del fruttosio, principali fonti di acido urico⁹⁻¹⁰.

Relativamente al metabolismo purinico, gli studi più recenti²⁻⁵ hanno dimostrato che l'acido urico non è un prodotto catabolico inerte, ma un attivo metabolita, che esercita diversi effetti biologici; essi in particolare hanno evidenziato l'ambivalenza biologica di tale

molecola: tra gli effetti favorevoli viene riconosciuta un'azione positiva sulla superossido-dismutasi extracellulare, l'enzima che protegge le cellule dall'azione tossica degli anioni superossido, nonché un'azione protettiva verso le infezioni, mediata da un potenziamento del sistema immunitario¹¹⁻¹²; tra gli effetti negativi, una crescente massa di dati suggerisce un ruolo fisiopatologico di questa molecola in varie patologie umane. Oltre al noto legame tra iperuricemia e gotta, all'acido urico viene riconosciuta un'azione pro-ossidante (*nitric oxide reducing*), che potrebbe spiegare la correlazione tra l'iperuricemia, la sindrome metabolica, l'ipertensione e la patologia cardiovascolare¹³⁻¹⁴. L'acido urico viene pertanto considerato dagli esperti come una molecola dalla funzione estremamente complessa, in cui è difficile scindere gli effetti biochimici e metabolici negativi, ormai noti, da quelli riconosciuti come positivi per la specie umana. Gli studi citati suggeriscono una sorta di "collisione" tra gli aspetti positivi dell'evoluzione genetica e quelli negativi dell'evoluzione sociale, soprattutto a causa dei cambiamenti nelle abitudini alimentari derivate dal benessere sociale: in altri termini, i livelli di uricemia raggiunti in età moderna avrebbero fatto perdere il beneficio derivato dalla primitiva scomparsa dell'uricasi dal patrimonio enzimatico umano.

IPERURICEMIA: FATTORE DI RISCHIO INDIPENDENTE?

Partendo da questa suggestiva ipotesi, gli studi che prendono in esame una possibile associazione dell'iperuricemia con le malattie cardiovascolari, il diabete di tipo 2 e l'ipertensione sono stati molteplici e talvolta contrastanti, anche perché, nell'inquadramento della gotta, con lo stesso termine e per lungo tempo è stata identificata sia la malattia metabolica, che provoca un'espansione del *pool* di acido urico, sia la sindrome clinica, caratterizzata da episodi di flogosi articolare come descritti fin dalla più remota antichità.

Alcune osservazioni relative al rapporto tra gotta e diabete o tra gotta e cardiopatie sono presenti in letteratura già dall'Ottocento¹⁵, ma è nella seconda metà del secolo scorso che l'iperuricemia è divenuta

oggetto di varie ricerche epidemiologiche, tendenti a dimostrare un nesso causale con varie condizioni patologiche¹⁶⁻²³. Avogaro e Crepaldi già nel 1967 mettevano in correlazione il metabolismo lipidico, glicidico e purinico, affermando che “la stretta dipendenza tra i tre disordini metabolici sembra suggerire una sindrome peculiare. Lo sviluppo di una cardiopatia ischemica e, meno spesso, di ipertensione arteriosa, è di frequente riscontro in questi pazienti”²⁴.

Negli anni Ottanta sono comparsi vari lavori a sostegno di una correlazione non solo tra iperuricemia e ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, coronaropatie e cerebrovasculopatie, ma anche tra iperuricemia e demenza, preeclampsia, nefropatie, aumento dei *marker* di flogosi, psoriasi, glicogenosi epatica, acidosi diabetica, iperparatiroidismo, post menopausa, consumo di etanolo, ASA e farmaci anti-tubercolari^{19,21}. In un lavoro del 1977, per la prima volta, vengono mostrati dei cristalli di urato nello spessore coronarico²⁵, ma, nonostante i vari studi convergessero verso una correlazione tra acido urico e patologia cardiovascolare, mancava ancora la possibilità di documentare in modo sicuro e univoco il nesso causale fra acido urico e coronaropatie.

Quando si comincia a operare una distinzione tra gotta e iperuricemie non gottose, emerge che “mentre la gotta è chiaramente codificata nei suoi vari aspetti, non altrettanto può dirsi per molte iperuricemie che si rilevano più o meno occasionalmente nel decorso di varie affezioni; [...] è acquisizione ormai classica quella inerente gli stretti rapporti tra metabolismo purinico e lipidico. Clinica e statistica suffragano tale postulato”^{19,21}. Nel *Framingham Study* viene per la prima volta evidenziato un nesso logico tra acido urico e coronaropatie²⁶. Nonostante ciò, il percorso per collocare l'iperuricemia tra i fattori di rischio cardiovascolare è tuttora controverso. Dopo un periodo di disinteresse, nell'ultimo decennio numerosi autori hanno ripreso a pubblicare lavori relativi all'iperuricemia; non tutti riconoscono al dismetabolismo purinico una correlazione diretta con le cardiopatie e, anche quando questa viene riconosciuta, vari autori pongono il dilemma se l'acido urico sia solo un *marker* o un reale fattore di rischio²⁷. I dati attuali non permettono ancora di

chiarire questo aspetto, anche se molti lavori tendono a individuare l'acido urico come un fattore di rischio autonomo, mentre in altri viene evidenziato solo un legame di correlazione e una collinearità.

URICEMIA E IPERTENSIONE ARTERIOSA

Molti sono i dati che dimostrano un rapporto tra iperuricemia e ipertensione arteriosa e molti sono gli Autori che convergono, attraverso studi diversi per impostazione e risultati, su questo punto²⁸⁻³¹. Partendo dall'ipotesi che l'uricemia ha un ruolo nella progressione dell'ipertensione, 1225 pazienti con neo-diagnosi di ipertensione arteriosa sono stati sottoposti a valutazione dell'uricemia e della *pulse-wave velocity* carotideo-femorale (cfPWV): è risultato che l'aumento della rigidità aortica era legata ai valori più elevati di uricemia³². Vi sono prove convincenti^{5,11-14,33} che suggeriscono che l'acido urico non è una molecola inerte: essa induce uno stato proinfiammatorio, attiva direttamente il sistema renina-angiotensina-aldosterone a livello vascolare, stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, promuove la disfunzione endoteliale e induce una riduzione dell'elasticità aortica. L'iperuricemia è stata anche identificata come un predittore indipendente di incidenza e di progressione dell'ipertensione, e un trattamento con allopurinolo ha dimostrato di essere efficace nel ridurre la pressione arteriosa negli adolescenti ipertesi di nuova diagnosi³⁴. Un elevato livello di acido urico viene associato all'ipertensione in circa il 90% degli adolescenti con ipertensione arteriosa essenziale di recente insorgenza, mentre la riduzione dei livelli di acido urico con inibitori della xantina-ossidasi è in grado di abbassare la pressione arteriosa in adolescenti ipertesi³⁴. È stato anche osservato che l'iperuricemia comporta un aumento del rischio relativo di sviluppare ipertensione entro cinque anni, indipendentemente da altri fattori di rischio, e che si riscontra nel 25% degli ipertesi non trattati, nel 30% degli ipertesi trattati e nel 70-100% dei pazienti con ipertensione maligna o disfunzione renale³⁵.

Sebbene non vi siano ancora evidenze conclusive sull'acido urico come fattore di rischio indipendente per ipertensione arteriosa, un recente lavoro italiano³⁶, attraverso un duplice controllo pressorio (domiciliare e delle 24 ore), con *follow-up* di 16 anni, ha potuto dimostrare che a un incremento dell'uricemia di 1 mg/dl corrispondeva un maggior rischio ipertensivo: (del 34 e del 39% rispettivamente ai due tipi di controllo), mentre lo stesso incremento di 1 mg/dl era associato a un aumento di mortalità cardiovascolare del 22% e totale del 12%. Un ulteriore studio, che ha preso in esame l'interazione tra iperuricemia, proteina C-reattiva (PCR) e prevalenza di ipertensione in adulti non affetti da sindrome metabolica, ha fatto riscontrare che elevati livelli di acido urico, ma non di PCR, sono indipendentemente associati con la prevalenza di ipertensione arteriosa³⁷.

URICEMIA E PATOLOGIA CARDIACA

L'argomento più complesso e più investigato nell'ultimo decennio, relativamente all'acido urico, è rappresentato dalla ricerca di un rapporto *causale e non casuale* tra la patologia cardiovascolare e l'iperuricemia. Non vi sono ancora dati definitivi, ma la tendenza del maggior numero degli esperti è quella di riconoscere all'acido urico, come già aveva dimostrato il *Framingham Study*²⁵, un ruolo attivo nello sviluppo della patologia cardiaca³⁸⁻⁴⁰.

Il valore prognostico dell'acido urico nei pazienti con sindromi coronariche acute (SCA), è stato analizzato in uno studio che ha incluso 5.124 pazienti con SCA sottoposti a intervento coronarico percutaneo⁴¹; l'*end point* primario era la mortalità a un anno; i pazienti sono stati divisi in quartili in base al livello crescente di acido urico. Ci sono stati 450 morti durante il *follow-up*: 80 morti nel 1° quartile; 77 nel 2°; 72 nel 3°; 221 nel 4° quartile dell'uricemia (mortalità a un anno del 6,4, 6,2, 5,6% e 17,4 % rispettivamente; $p=0,001$ tra 4° quartile *vs* 1° quartile di uricemia). Dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, funzione renale e stato infiammatorio, l'associazione tra acido

urico e mortalità è rimasta significativa, con un incremento del 12% del rischio di mortalità a un anno per ogni aumento di 1 mg/dl di uricemia: l'acido urico ha migliorato il potere discriminante per quanto riguarda la mortalità a un anno. In conclusione, viene affermato che elevati livelli di acido urico rappresentano un predittore indipendente di mortalità a un anno nell'intero spettro di pazienti con sindromi coronariche acute, trattati con intervento coronarico percutaneo.

In un altro studio⁴² sono stati valutati 2.249 pazienti consecutivi con infarto miocardico e sopraslivellamento del tratto ST, sottoposti a intervento coronarico percutaneo, con *follow-up* di 24,3 mesi. Vi erano 606 pazienti con elevati valori di uricemia ($8,0 \pm 1,5$ mg/dl) e 1.643 con bassi valori ($5,2 \pm 1,0$ mg/dl). Il tasso di mortalità ospedaliera è risultato significativamente più alto nei pazienti con elevati livelli di uricemia (9 *vs* 2%, $p < 0,001$); mortalità cardiovascolare, reinfarto, rivascolarizzazione del vaso bersaglio, insufficienza cardiaca ed eventi cardiaci maggiori erano significativamente più alti nel primo gruppo.

Alcuni studi intrapresi per valutare se un intervento farmacologico che riduce i livelli di uricemia possa modificare l'evoluzione della patologia cardiovascolare confermano l'ipotesi di un coinvolgimento dell'acido urico nella patogenesi e nell'evoluzione delle patologie cardiovascolari. Uno di questi, pubblicato da *Lancet*⁴³, ha potuto dimostrare un effetto antianginoso dell'allopurinolo: infatti, dopo sei settimane di trattamento, un gruppo di soggetti con angina stabile ha mostrato al test da sforzo un incremento del tempo di esercizio e un aumento del tempo di comparsa dell'angina e del sottoslivellamento del tratto ST. Il meccanismo d'azione dell'allopurinolo ipotizzato in questo caso è legato all'inibizione della xantina-ossidasi, con una migliore funzione endoteliale e una riduzione della richiesta di ossigeno del miocardio. Un altro studio prospettico randomizzato⁴⁴, con un *follow-up* di tre anni, ha dimostrato che una dose di 0,5 mg/die di colchicina (agente che riduce la risposta infiammatoria al deposito di cristalli di acido urico nei tessuti), aggiunta alla terapia standard, è efficace nella prevenzione secondaria in soggetti con malattia coronarica clinicamente stabile. L'*outcome* composito,

rappresentato da SCA, arresto cardiaco extraospedaliero e ictus ischemico, si è verificato nel 4,5% dei pazienti che avevano ricevuto colchicina, rispetto al 16% dei pazienti che non erano stati assegnati all'aggiunta di colchicina. Un ulteriore lavoro retrospettivo su oltre 25.000 pazienti con scompenso cardiaco ha dimostrato che l'uso continuativo di allopurinolo nei pazienti affetti da gotta era associato a ridotta ospedalizzazione per scompenso e ridotta mortalità per tutte le cause⁴⁵.

Un lavoro dell'*University of Norway*⁴⁶ ha esaminato l'associazione tra iperuricemia e mortalità per tutte le cause, incidenza di ictus ischemico e di infarto miocardico acuto, in uno studio prospettico con un *follow-up* di 15 anni, in 2.696 uomini e 3.004 donne. L'analisi dai dati ha mostrato che per un incremento dell'uricemia di 87 mmol/l il rischio di mortalità per tutte le cause aumenta dell'11% negli uomini e del 16% nelle donne, mentre il rischio di ictus aumenta del 31% nell'uomo e del 13% nella donna. Non è stata rilevata alcuna correlazione con l'infarto miocardico.

Altri studi (47-50) fanno ipotizzare che l'iperuricemia possa essere non tanto un fattore di rischio, quanto un *marker* di severità dell'aterosclerosi, e quindi un *marker* prognostico in varie patologie cardiovascolari.

Si ritiene che l'iperuricemia dei soggetti iperinsulinemici sia dovuta a una minore escrezione renale, mentre nei normoinsulinemici è dipendente da una maggiore attività della xantino-ossidasi; partendo da questa premessa è stato intrapreso uno studio per verificare se la correlazione tra iperuricemia e scompenso cardiaco dipende da un'azione diretta dell'iperuricemia o da un elevato livello di xantino-ossidasi. Sono stati esaminati 5.411 soggetti, partecipanti al *Cardiovascular Health Study*⁵¹, di cui 2.731 erano iperinsulinemici, con valori medi di uricemia pari a 6,0 mg/dl, e 2.680 erano normoinsulinemici, con valori medi di uricemia pari a 5,3 mg/dl. I risultati dello studio hanno dimostrato l'assenza di una correlazione diretta tra iperuricemia e scompenso nei soggetti iperinsulinemici, mentre la stessa correlazione era significativa nei normoinsulinemici. Pertanto i risultati hanno dimostrato che l'iperuricemia non ha una correlazione diretta con lo scompenso cardiaco

negli iperinsulinemici, ma può considerarsi un *marker* di aumentata attività xantino-ossidasi.

In molti dei lavori citati è ricorrente un elemento di estremo interesse: il danno cardiovascolare è evidente quando l'iperuricemia dipende da una maggiore produzione dovuta a iperattività della xantino-ossidasi, piuttosto che a una minore eliminazione. Studi polarizzati su questo aspetto potrebbero dare maggiori certezze sul ruolo dell'acido urico nei vari aspetti della patologia cardiovascolare.

Un altro aspetto di estremo interesse riguarda lo stress ossidativo a livello cardiaco, che può essere incrementato dall'iperuricemia, specialmente per quanto riguarda la sua relazione con la genesi dell'ipertrofia ventricolare sinistra e della fibrillazione atriale⁵². Lo studio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) ha dimostrato che fra i 15.382 soggetti esaminati l'incidenza della fibrillazione atriale aumentava in rapporto al progressivo aumento dei livelli di uricemia⁵³.

Un lavoro molto recente propone iperuricemia e iperomocisteinemia come fattori di rischio non tradizionali, nelle fasi iniziali della malattia renale cronica, utilizzabili come *marker* di aterosclerosi subclinica, specialmente nei pazienti nefropatici con alto rischio cardiovascolare⁵⁴. Nello studio è stato riscontrato un progressivo aumento degli indici infiammatori e di disfunzione endoteliale nelle prime fasi dell'insufficienza renale cronica; l'iperuricemia era significativamente e indipendentemente associata a riduzione del flusso dell'arteria brachiale, mentre l'iperomocisteinemia era significativamente e indipendentemente associata con l'ispessimento del complesso intima-media carotideo.

URICEMIA E DIABETE DI TIPO 2

A proposito del rapporto tra dismetabolismo glucidico e purinico, il *Rancho Bernardo Study*, uno studio prospettico condotto per indagare i rapporti fra test di tolleranza al glucosio e uricemia, tra il 1984 e il 1987 ha preso in esame 2.342 soggetti, in un *follow-up* condotto fino a 23 anni nel 90% dei casi. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una prova orale

di tolleranza al glucosio, al controllo dell'uricemia e alla valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali. Dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, l'associazione dell'iperuricemia con la mortalità cardiovascolare è risultata significativa, sia nel gruppo con pre-diabete che nel gruppo con diabete mellito tipo 2, e la mortalità per tutte le cause è risultata indipendentemente associata all'iperuricemia in entrambi i gruppi⁵⁵.

Un'indagine di coorte retrospettiva su 535 pazienti reclutati dal 1998 al 2004 – il *PreCIS database study*⁵⁶ – ha messo in evidenza che l'acido urico è un predittore di mortalità nei diabetici di tipo 2, indipendentemente da sesso, Hb glicata, funzione renale e uso di diuretici. Gli Autori concludono che sono tuttavia necessari studi di intervento per determinare se l'acido urico è un potenziale bersaglio terapeutico o solo un *marker* di rischio di mortalità.

Un altro studio, condotto in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e cardiopatia ischemica⁵⁷, e un'analisi *post-hoc*⁵⁸ hanno dimostrato che i livelli di uricemia predicono la mortalità indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolare noti. L'inclusione dell'uricemia in un modello multivariato ha dimostrato di aumentare il potere discriminante del modello, per quanto riguarda la previsione di tutte le cause di mortalità.

A fronte di queste evidenze, uno studio più recente, il *Casale Monferrato Study*⁵⁹, non ha confermato il ruolo dell'uricemia come fattore di rischio cardiovascolare. Sono stati esaminati 1.540 soggetti diabetici (età media 68,9 anni), e, dopo un *follow-up* di 15 anni, l'uricemia non è risultata correlata con la mortalità cardiovascolare. Dallo studio emerge che nei soggetti diabetici l'iperuricemia è correlata con le componenti della sindrome metabolica, ma non può essere considerata un fattore di rischio indipendente per mortalità cardiovascolare. L'incremento di mortalità non cardiovascolare rilevato nello studio, secondo gli Autori, potrebbe essere dovuto a un aumento della mortalità neoplastica, e necessita quindi di ulteriori studi. Pertanto, anche se lo studio ha evidenziato che l'acido urico è correlato ad aumentato rischio di mortalità, gli Autori concludono che il rapporto iperuricemia-diabete tipo 2 è ancora incerto.

ACIDO URICO E SINDROME METABOLICA

Il rapporto tra uricemia e sindrome metabolica (SM) è ancora più complesso, in quanto la notevole eterogeneità dei parametri proposti per la definizione di SM ha fatto registrare molteplici punti di "discordanza" tra gli esperti. La diagnosi più coerente con i presupposti eziopatogenetici è quella che si basa sui criteri proposti dall'OMS, successivamente ratificati dal Gruppo di studio Europeo sull'Insulino-Resistenza (EGIR), che tra i parametri proposti inserisce anche il dismetabolismo purinico. Che l'acido urico fosse non solo implicato nella SM, ma anche un fattore di rischio cardiovascolare, fu ipotizzato nel 1967, come già riferito, da Avogaro e Crepaldi^{24,60}, e la stessa correlazione tra dismetabolismo glucidico, lipidico e purinico è stata evidenziata e codificata nei criteri proposti dall'OMS nel 1999, anche se non è più presente nelle linee guida per la diagnosi di SM redatte dagli esperti del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) del 2001 e nelle successive modifiche, dove il dismetabolismo purinico è stato escluso dalla diagnosi di SM, nonostante almeno tre elementi fossero fortemente suggestivi in questo senso: lo studio Framingham²⁶ aveva messo in evidenza la relazione tra iperuricemia e cardiopatia ischemica; studi sperimentali²⁸ avevano dimostrato che l'iperuricemia provoca nel ratto una disfunzione endoteliale che è contrastata dall'allopurinolo; l'enzima che trasforma la xantina in acido urico è presente negli adipociti con la funzione di favorire l'adipogenesi¹.

Sulla base della definizione fornita dal NCEP ATP III, la sindrome metabolica è definita come una condizione caratterizzata da varie combinazioni di: obesità addominale, dislipidemia, ipertensione, insulino-resistenza, stato protrombotico e proinfiammatorio⁶¹, mentre l'iperuricemia e numerose altre alterazioni metaboliche, notoriamente associate all'insulino-resistenza, non rientrano nei criteri diagnostici attualmente utilizzati. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato un'associazione epidemiologica dell'iperuricemia cronica con l'insulino-resistenza e con altre componenti della sindrome metabolica, quali l'ipertensione e il diabete⁶²⁻⁶³. Nel terzo *National Health and Nutrition*

Examination Survey, la prevalenza di sindrome metabolica è stata determinata, in soggetti con normale indice di massa corporea, per differenti livelli di acido urico: la prevalenza di sindrome metabolica risultò 18,9% per livelli di acido urico minori di 6 mg/dl; al contrario, essa aumentava al 70,7% per livelli di acido urico maggiori o uguali a 10 mg/dl.

Inoltre, l'iperuricemia potrebbe predire indipendentemente lo sviluppo di diverse componenti della sindrome metabolica, come l'obesità, l'iperinsulinemia e il diabete.

Uno studio di popolazione, condotto su 22.698 soggetti di sesso maschile con un *follow-up* di nove anni, non ha rilevato rapporti tra incremento di acido urico e mortalità per cancro o malattia cardiovascolare, ma il sottogruppo di soggetti con diabete manifestava un diretto ed evidente incremento di mortalità⁶⁴.

I meccanismi attraverso cui l'iperuricemia si associa alla sindrome metabolica sono assai complessi.

Il primo fattore da considerare è l'iperinsulinemia, conseguente all'insulino-resistenza, che caratterizza la sindrome metabolica. Infatti l'insulina inibisce l'escrezione urinaria di acido urico, per cui l'iperinsulinemia potrebbe determinare iperuricemia⁶⁵⁻⁶⁶. Non esistono però chiare evidenze che i pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento insulinico, la cui insulinemia nella circolazione sistemica è più elevata che nei non diabetici, siano particolarmente a rischio di iperuricemia. Questa condizione è invece spesso presente nei pazienti con diabete di tipo 2, che oltre a essere iperinsulinemici sono anche insulino-resistenti; questo sembra suggerire che il deficit di azione insulinica, più che l'iperinsulinemia, potrebbe essere un fattore determinante. Peraltro, occorre anche ricordare che la glicosuria si accompagna a un aumento dell'escrezione urinaria di acido urico⁶², per cui, nei pazienti con diabete di tipo 1, che presentano più spesso glicosuria, questo fenomeno potrebbe compensare gli effetti diretti dell'insulina.

URICEMIA E PATOLOGIE CEREbroVASCOLARI

A conferma del concetto di ambivalenza biologica dell'acido urico, i rapporti fra uricemia e patologie

cerebrovascolari sono a tutt'oggi controversi. Accanto a evidenze che dimostrano un incremento del rischio di ictus, altri studi tendono a dimostrare una neuroprotezione da parte di questa molecola.

Mentre i ricercatori dell'*Arctic University of Norway* hanno dimostrato che a un incremento dell'uricemia di 87 mmol/L corrisponde un aumento di mortalità per ictus pari al 31% nell'uomo e al 22% nella donna⁶⁷⁻⁶⁸, altri Autori, esaminando la letteratura scientifica disponibile sui rapporti fra acido urico e funzione cognitiva, hanno attribuito all'acido urico un'azione protettiva sulla corteccia cerebrale, che nell'ontogenesi avrebbe permesso di sviluppare una maggiore massa cerebrale e migliori prestazioni intellettuali e forse, nella filogenesi, la supremazia della specie umana rispetto alle altre⁶⁹. Alcuni Autori hanno anche proposto trattamenti farmacologici a base di inosina, in modo da aumentare i livelli di uricemia per contrastare le patologie demielinizzanti.

Tuttavia, i dati più convincenti provengono da una metanalisi di 16 studi che ha esaminato 238.449 soggetti⁷⁰. In questa metanalisi l'iperuricemia è risultata associata a un rischio significativamente più elevato di ictus (sei studi, RR 1,41, 95% 1,05, 1,76), e di mortalità (sei studi, RR 1,36, IC 95% 1,03, 1,69).

Bibliografia

1. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1295-306.
2. Terkeltaub R, Bushinsky DA, Beker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(Suppl 1): S4.
3. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010; 120: 1791-9.
4. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417: 447-52.
5. Hink Hu, Santanam N, Dikalov S, et al. Peroxidase properties of the extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1402-8.
6. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811-21.
7. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355-60.
8. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985; 312: 283-9.

9. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336: 309-12.
10. Proctor P. Similar functions of uric acid and ascorbate in man? *Nature* 1970; 228: 868.
11. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425: 516-21.
12. Hu DE, Moore AM, Thomsen LL, Brindle KM. Uric acid promotes tumor immune rejection. *Cancer Res* 2004; 64: 5059-62.
13. Sautin YY, Nakagawa T, Zharicov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C584-96.
14. Khosla UM, Zharicov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-42.
15. Davis NS. The cardiovascular and renal relations and manifestation of gout. *JAMA* 1897; 29: 261.
16. Myers AR, Epstein FE-I, Dodge HJ, Mikkelsen WM. The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. *Am J Med* 1968; 45: 520.
17. Jacobs D. Hyperuricemia in myocardial infarction. *S Afr Med J* 1972; 46: 367.
18. Kennel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 1976; 37: 269.
19. Tizzani A, Mussini M. Le iperuricemie non gottose. 1° volume. Milano: Edizioni Scientifiche Schoum 1977.
20. Winocour PD, Turner MR, Taylor TG, et al. Gout and cardiovascular disease. *Lancet* 1977; 1: 959.
21. Ballabio CB, Cirila E, Colombo B, et al. Le iperuricemie non gottose. Roma: Edizioni Wellcome, 1977.
22. Yano K, Rhoads GG, Kagan A. Epidemiology of serum uric acid among 8000 Japanese American men in Hawaii. *J Chronic Dis* 1977; 30: 171.
23. Akhtar P, Hasan A, Nargis R. Hyperuricemia and correlates in coronary heart disease. *J PMA* 1987; 90-4.
24. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, et al. Associazione di Iperlipemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetologica Latina* 1967; 4: 572-90.
25. Blieden LC, Mollier JH. Il cuore nelle affezioni metaboliche. *Progr Pat Cardiovasc* 1975; XVIII: 295.
26. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 11-8.
27. Kanellis J, Feig DI, Johnson RJ. Does asymptomatic hyperuricaemia contribute to the development of renal and cardiovascular disease? An old controversy renewed. *Nephrology* 2004; 9: 394-9.
28. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-6.
29. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28-33.
30. Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1157-62.
31. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2006; 48: 1037-42.
32. Charalambos A, Panagiotis X, Gregory V, et al. Association of serum uric acid level with aortic stiffness and arterial wave reflections in newly diagnosed, never-treated hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24 (1): 33-39.
33. Coutinho TA, Turner ST, Peyser TA, et al. Association of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2007; 20: 83-9.
34. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(8): 924-32.
35. Ferri C, Ferri L, Grassi D, et al. L'iperuricemia cronica con deposito di urato e il rischio cardiovascolare. *The CardioRenal Journal* 2012; 6.
36. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens* 2014; 32(6): 1237-44.
37. Krishnan E. Interaction of inflammation, hyperuricemia and the prevalence of hypertension among adults free of metabolic syndrome: NHANES 2009-2010. *J Am Assoc* 2014; 3: e000157.
38. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, et al. Hyperuricemia associated with high cardiac event rates in the elderly with chronic heart failure. *J Cardiol* 2006; 47(5): 219-28.
39. Jankowska EA, Ponikowska B, Majda J, et al. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007 7; 115(2): 151-5.
40. Baldasseroni S, Urso R, Maggioni AP, et al. Prognostic significance of serum uric acid in outpatients with chronic heart failure is complex and related to body mass index: data from the IN-CHF Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22(5): 442-8.
41. Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, et al. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012; 109(9): 1260-5.
42. Kaya MG, Uyarel H, Akpek M, et al. Prognostic value of uric acid in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012; 109(4): 486-9.
43. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2010; 375(9732): 2161-7.
44. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(4): 404-10.
45. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170(15): 1358-64.
46. Storhaug H, Norvik JV, Toft I, et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13: 115.
47. Doehner W, Von Haehling S, Anker SD. Uric acid as a prognostic marker in acute heart failure--new expectations from an old molecule. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(5): 437-9.
48. Alimonda AL, Núñez J, Núñez E, et al. Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? *Eur J Intern Med* 2009; 20(1): 74-9.
49. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, et al. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol* 2005; 96(4): 489-95.
50. Eisen A, Benderly M, Goldbourt U, Haim M. Is serum uric acid level an independent predictor of heart failure among patients with coronary artery disease? *Clin Cardiol* 2013; 36(2): 110-6.
51. Ravi V, Desai MD, Mustafa I, et al. Effect of Serum Insulin on the Association between Hyperuricemia and Incident Heart Failure. *Am J Cardiol* 2010; 106(8): 1134-8.
52. Koza Y, Simsek Z, Tas MH. Uric acid levels and atrial fibrillation. *Angiology* 2014; 65(2): 168.
53. Tamariz L, Agarwal S, Soliman EZ, et al. Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation from the Atherosclerosis Risk in

- Communities Study (ARIC). *Am J Cardiol* 2011; 108: 1272-6.
54. Lai S, Mariotti A, Coppola B, et al. Uricemia and homocysteinemia: non-traditional risk factors in the early stages of chronic kidney disease: preliminary data. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(7): 1010-7.
 55. Kramer CK, Von Mühlen D, Jassal SK, Barrett-Connor E, et al. A prospective study of uric acid by glucose tolerance status and survival: the Rancho Bernardo Study. *J Intern Med* 2010; 267(6): 561-6.
 56. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Kashyap SR, Hoogwerf BJ. Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus: a PreCIS database study. *Diabet Med* 2007; 24(12): 1369-74.
 57. Ndrepepa G, Braun S, Re L. Prognostic value of uric acid in patients with Type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124(4): 259-68.
 58. Jeemon P, Prabhakaran D. Does uric acid qualify as an independent risk factor for cardiovascular mortality? *Clin Sci (Lond)* 2013; 124(4): 255-7.
 59. Panero F, Gruden G, Perotto M. Uric acid is not an independent predictor of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a population-based study. *Atherosclerosis* 2012; 221(1): 183-8.
 60. Avogaro P, Crepaldi G, Conte N. Sui cambiamenti della lipemia in corso di ipertensione arteriosa essenziale. *Minerva Med* 1961; 52: 1016-9.
 61. NCEP Expert Panel. 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.
 62. Quinones GA, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: E1-E5.
 63. Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, et al. Plasma uric acid level and its association with diabetes. *Am J Epidemiol* 1988; 127(2): 321-36.
 64. Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, et al. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8(8): 593-8.
 65. Descovich GC, Gaddi AV, Mannino G, Lenzi S. The Brisighella study: Metabolic risk factors. *G Ital Cardiol* 1981; 11: 1591-603.
 66. Sun HJ, Soon YL, Miyong TK. Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 185-91.
 67. Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, et al. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study. *Atherosclerosis* 2006; 187: 401-7.
 68. Storhaug HM, Norvik JV, Toft I, et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovascular Disord* 2013; 13: 115.
 69. De Giorgi A, Fabbian F, Pala M, et al. Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function "Gout kills more wise men than simple". *Eur Rev Med Pharmacol Sci*; Ahead of print. ERMP5-7280
 70. Kim SY, James P, Guevara JP, Kim KM. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(7): 885-92.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Francesco Rossetti
 Servizio di Cardiologia
 Ospedale di Assisi
 Via Valentin Muller, 1
 Tel.: 07581391
 E-mail: franrossetti@libero.it

La terapia dell'ipertensione in gravidanza

The treatment of hypertension in pregnancy

Angelica Moretti

Medicina d'Urgenza Universitaria
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Abstract

Durante la gravidanza si verificano fisiologiche variazioni del sistema cardiocircolatorio e, in particolare, la pressione arteriosa (PA) si riduce nel secondo trimestre di gravidanza, tornando a valori uguali o superiori a quelli pre-gravidici nel terzo trimestre. L'ipertensione in gravidanza, definita da valori pressori $\geq 140/90$ mmHg, ha una prevalenza di circa il 10% ed è responsabile del 25% dei parti indotti pretermine. Si distinguono varie forme di ipertensione in gravidanza: ipertensione arteriosa preesistente o ipertensione arteriosa cronica; ipertensione gestazionale o con pre-eclampsia; ipertensione arteriosa preesistente complicata da ipertensione gestazionale con proteinuria o ipertensione arteriosa cronica con pre-eclampsia e ipertensione arteriosa non classificabile. Esiste un consenso unanime sul beneficio della terapia farmacologica in caso di ipertensione arteriosa severa (PA $\geq 160/110$ mmHg) in gravidanza e il *target* pressorio da raggiungere in questa condizione è di valori inferiori a 150/100 mmHg. Nel caso di ipertensione lieve-moderata c'è l'indicazione a trattare farmacologicamente valori di PA $\geq 140/90$ mmHg in caso di ipertensione gestazionale, ipertensione preesistente con sovrapposta ipertensione gestazionale e ipertensione con danno d'organo subclinico o sintomatico in ogni epoca della gravidanza e valori di PA $\geq 150/95$ mmHg negli altri casi; l'obiettivo è portare la PA rispettivamente sotto i 140/90 mmHg e sotto i 150/95 mmHg. I farmaci antipertensivi sono principalmente usati per prevenire e trattare l'ipertensione grave, prolungare la gravidanza il più a lungo possibile in modo sicuro, e prolungare al massimo l'età gestazionale del bambino, riducendo al minimo l'esposizione del feto a farmaci che possono avere effetti negativi. Considerando questi aspetti, i farmaci antipertensivi indicati sono la nifedipina, l'alfa-metildopa e il labetalolo, mentre farmaci assolutamente controindicati sono i bloccanti del sistema renina-angiotensina (ace-inibitori e sartani) che hanno un effetto fetotossico.

Parole chiave: ipertensione, gravidanza, terapia.

Physiological changes in the cardiovascular system occur during pregnancy and in particular blood pressure (BP) reduces in the second trimester of pregnancy returning to values equal to or higher than pre-gestational in the third trimester. Hypertension in pregnancy, defined as BP $\geq 140/90$ mmHg, has a prevalence of about 10% and it is responsible for 25% of preterm induced births. We distinguish various forms of hypertension in pregnancy: preexisting hypertension (HT) or chronic HT; gestational HT including pre-eclampsia; preexisting HT plus superimposed gestational HT with proteinuria or chronic HT with superimposed pre-eclampsia and antenatally unclassifiable HT.

Drugs treatment of severe HT in pregnancy (BP $\geq 160/110$ mmHg) is recommended and the target is BP $< 150/100$ mmHg. Drug treatment may also be considered in pregnant women with BP $\geq 150/95$ mmHg and in those with BP $\geq 140/90$ mmHg in the presence of gestational HT, pre-existing HT with superimposed gestational HT and HT with subclinical organ damage or symptoms at any time during pregnancy; the therapeutic target is to reduce the BP to values below 150/95 mmHg and 140/90 mmHg, respectively.

The antihypertensive drugs are mainly used to prevent and treat severe HT, to prolong the pregnancy for as long as safely possible, to extend the maximum gestational age of the child and to minimize fetal exposure to drugs that may have negative effects. Accordingly, drugs of first choice are nifedipine, methyldopa and labetalol, while renin angiotensin blockers (ACE inhibitors and ARBs) are contraindicated for their foetotoxic effect.

Key words: hypertension, pregnancy, therapy

La gravidanza comporta una serie di modificazioni a carico dell'organismo della donna che interessano vari sistemi e apparati, fra cui il sistema cardiocircolatorio. Fisiologicamente, nella prima fase della gravidanza si verifica un aumento della gittata cardiaca e del volume plasmatico e, parallelamente, una riduzione della pressione arteriosa (PA) per riduzione delle resistenze vascolari periferiche, con un picco intorno alla 24^a settimana; nel terzo trimestre, poi, i valori pressori tornano a valori uguali o superiori a quelli precedenti la gravidanza. Queste variazioni si verificano sia nelle donne normotese sia nelle ipertese prima della gravidanza.

In gravidanza, come al di fuori di essa, si definisce ipertensione arteriosa una condizione in cui i valori pressori clinici (ottenuti nell'ambulatorio medico) sono $\geq 140/90$ mmHg; tali valori devono essere confermati in almeno due separate occasioni, in posizione seduta o in decubito laterale sinistro, seguendo le modalità definite dalle Linee Guida¹. Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore (ABPM) è utile sia per la definizione di ipertensione arteriosa sia per la prognosi, anche se in letteratura non sono riportati valori di riferimento specifici per la gravidanza, ma vengono presi quelli generici riportati dalle Linee Guida¹.

La prevalenza dell'ipertensione in gravidanza è di circa il 10% ed è responsabile di circa il 25% dei parti indotti pretermine. Sono considerati fattori di rischio direttamente correlati alla gravidanza: primiparità/gravidanza multipla, età <20 o >35 anni, aumento della PA durante precedenti gravidanze e familiarità per ipertensione gestazionale. Sono invece considerati fattori correlati al rischio cardiovascolare: ipertensione preesistente la gravidanza, stati di insulina-resistenza (in particolare diabete mellito), nefropatie e stati trombofilici (in particolare la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi). In tutte queste condizioni sono indicati il monitoraggio della pressione arteriosa fin dalle prime settimane di gravidanza, il controllo mensile della proteinuria e regolari visite ambulatoriali con controllo della situazione materna e fetale.

Si distinguono cinque forme di ipertensione in gravidanza (tabella 1):

Tabella 1 - Forme di ipertensione in gravidanza

- Ipertensione arteriosa preesistente, ipertensione arteriosa cronica
- Ipertensione gestazionale
- Ipertensione gestazionale con pre-eclampsia
- Ipertensione arteriosa preesistente complicata da ipertensione gestazionale con proteinuria, ipertensione arteriosa cronica con pre-eclampsia
- Ipertensione arteriosa non classificabile

- ipertensione arteriosa preesistente^{1,2}, ipertensione arteriosa cronica³⁻⁵:
 - PA $\geq 140/90$ mmHg che precede la gravidanza o si sviluppa nella fase precoce di gestazione (20 settimane), di solito persistente oltre 42 giorni dopo il parto;
- ipertensione gestazionale¹⁻⁵:
 - ipertensione indotta dalla gravidanza, senza proteinuria, che si sviluppa dopo 20 settimane di gestazione e si risolve nella maggior parte dei casi entro 42 giorni dal parto;
- ipertensione gestazionale con pre-eclampsia¹⁻⁵:
 - ipertensione arteriosa gestazionale con proteinuria significativa (>300 mg/L oppure >500 mg/24h oppure *stick* urine 2+)¹; >300 mg/24h oppure >300 mg/g di creatinina²⁻⁵;
- ipertensione arteriosa preesistente complicata da ipertensione gestazionale con proteinuria^{1,2}, ipertensione arteriosa cronica con pre-eclampsia^{3,4}:
 - ipertensione arteriosa con ulteriore incremento della PA e proteinuria >3 gr/24h dopo 20 settimane di gestazione; il JNC-7 include la proteinuria prima di 20 settimane di gestazione, l'improvviso incremento di 2-3 volte della proteinuria, la trombocitopenia, l'aumento di AST o di ALT³.
- ipertensione arteriosa non classificabile^{1,2}:
 - PA $\geq 140/90$ mmHg (con o senza manifestazioni sistemiche) rilevata in gravidanza dopo la 20^a settimana di gestazione, senza alcuna precedente misurazione della PA. Alla rivalutazione dopo 42 giorni dal parto: se la PA è normale viene considerata una ipertensione gestazionale; se invece la PA si mantiene elevata, un'ipertensione preesistente.

Tabella 2 - Strategie di trattamento nelle donne ipertese in gravidanza (modificata da Mancia et al.¹)

Raccomandazioni	Classe	Livelli
Il trattamento farmacologico dell'ipertensione severa in gravidanza (PA >160/110 mmHg) è consigliato	I	C
Il trattamento farmacologico può anche essere considerato in donne in gravidanza con aumento persistente della PA $\geq 150/95$ mmHg, e in quelle con PA $\geq 140/90$ mmHg in presenza di ipertensione gestazionale e ipertensione con danno d'organo subclinico o sintomatico	IIb	C
In donne a elevato rischio di pre-eclampsia e a basso rischio di sanguinamento gastrointestinale, deve essere preso in considerazione il trattamento con aspirina a basso dosaggio dalla 12 ^a settimana fino al parto	IIb	B
Nelle donne in età fertile i bloccanti RAS non sono raccomandati e devono essere evitati	III	C
Alfa-Metildopa, labetalolo e nifedipina dovrebbero essere considerati farmaci antipertensivi di prima scelta in gravidanza. In caso di emergenza (pre-eclampsia) dovrebbero essere considerati il labetalolo per via endovenosa o l'infusione di nitroprussiato di sodio	IIa	B

TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA

Nonostante la mancanza di studi randomizzati, a oggi c'è consenso unanime sugli effetti benefici della terapia farmacologica in caso di riscontro di ipertensione severa (PA $\geq 160/110$ mmHg) nella donna gravida, allo scopo di evitare le conseguenze provocate dagli elevati valori pressori sul microcircolo, con conseguenti danni a livello di reni, encefalo, fegato e sistema emopoietico^{3,6}.

Esistono invece controversie sull'effetto benefico della riduzione dei valori pressori nel caso di ipertensione lieve o moderata, per i possibili danni provocati al feto dalla compromissione della perfusione utero-placentare, con conseguente ritardo di crescita e possibili danni fetali, fino alla morte.

È quindi fondamentale avere ben presente quali siano i valori pressori da trattare, quale è il bersaglio dei valori pressori da raggiungere con la terapia e quali sono i farmaci antipertensivi che possono essere utilizzati: tuttavia è utile ricordare che in letteratura sono disponibili soltanto pochi studi clinici, non controllati e con piccola dimensione del campione.

I valori pressori da trattare farmacologicamente sono quelli superiori a 140/90 mmHg nel caso di ipertensione gestazionale, ipertensione preesistente

con sovrapposta ipertensione gestazionale e ipertensione con danno d'organo subclinico o sintomatico in ogni epoca della gravidanza. In questi casi l'obiettivo pressorio da raggiungere è una PA <140/90 mmHg (tabella 2)¹⁻². In tutti gli altri casi i valori pressori da trattare farmacologicamente sono quelli superiori a 150/95 mmHg e l'obiettivo terapeutico da raggiungere è rappresentato da valori di PA <150/95 mmHg (tabella 2)¹⁻².

In caso di ipertensione arteriosa severa (PA $\geq 160/100$ mmHg) è raccomandata l'ospedalizzazione con l'immediata somministrazione di una terapia farmacologica da scegliere, sia per il tipo che per la via di somministrazione, in relazione alle manifestazioni cliniche della madre e alla tempistica pianificabile del parto, con l'obiettivo terapeutico da raggiungere rappresentato da una PA <150/100 mmHg (tabella 2)¹.

TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

Nella donna in gravidanza alcune raccomandazioni di modifica dello stile di vita, solitamente consigliate agli ipertesi, vanno considerate un po' diversamente²:

- attività fisica di tipo dinamico: non consigliata o “limitata” in assenza di ipertensione gestazionale, perché può provocare riduzione del flusso sanguigno utero-placentare;
- dieta iposodica: non consigliata perché può portare riduzione del volume placentare, causando ipoperfusione placentare. Va comunque evitato un eccessivo introito di sale;
- dieta ipocalorica: non consigliata perché può portare a riduzione del peso fetale e ritardo di crescita neonatale. Incremento ponderale “fisiologico” consigliato: 11,2-15,9 kg per le donne normopeso; 6,8-11,2 kg per le donne in sovrappeso; < 6,8 kg per le donne obese;
- fumo di tabacco e alcool: particolarmente dannosi in gravidanza per gli effetti potenzialmente negativi sullo sviluppo fetale.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO: FARMACI ANTIPERTENSIVI

I farmaci antipertensivi sono principalmente usati per:

- prevenire e trattare l'ipertensione grave;

- prolungare la gravidanza il più a lungo possibile in modo sicuro;
- prolungare al massimo l'età gestazionale del bambino;
- ridurre al minimo l'esposizione del feto a farmaci che possono avere effetti negativi.

Si considerano farmaci di prima scelta nifedipina, metildopa, labetalolo; sono invece controindicati gli inibitori del sistema renina-angiotensina che, qualora utilizzati, vanno immediatamente sospesi per la loro fetotossicità (tabelle 2 e 3)¹⁻⁷.

Inibitori centrali del sistema nervoso simpatico

Alfa-metildopa (per via orale) - Agonista α_2 -adrenergico ad azione centrale (profarmaco). Non sembra teratogeno. Effetti collaterali: ridotta salivazione, xerostomia, aumento enzimi epatici.

Dosi: da 250 mg x 2/die a 500 mg x 4/die.

Clonidina (per via orale, intramuscolo o transdermica) - Agonista α_2 -selettivo. Utilizzato come farmaco di terza scelta nel controllo dell'ipertensione refrattaria, sono stati riportati eccessivi disturbi del sonno nei neonati.

Tabella 3 - Farmaci antipertensivi in gravidanza

Farmaci	Indicazioni	Conseguenze
Nifedipina	Prima scelta	
Metildopa	Prima scelta	
Labetalolo	Prima scelta o emergenze	
Beta-bloccanti β_1 selettivi	Con cautela	Ritardo di crescita intrauterina (se somministrati precocemente)
Nitroprussiato di sodio e nitroglicerina	Emergenze (pre-eclampsia)	
Solfato di magnesio	Solo nelle convulsioni eclamptiche	
Diuretici	Sconsigliati	Riduzione della volemia e del flusso utero-placentare
Inibitori del sistema renina-angiotensina	Fortemente dannosi	Riduzione della PA fetale, del flusso utero-placentare, dell'angiogenesi e dello sviluppo renale fetale

Antagonisti dei recettori adrenergici ad azione periferica

Labetalolo (per via orale ed endovenosa) - α - β bloccante. Farmaco di prima scelta per il trattamento dell'ipertensione severa. Dosi: da 200 a 1200 mg/die in 2-3 somministrazioni/die per os; per via endovenosa: 20 mg, poi 20-80 mg ogni 20-30 minuti fino a un massimo di 300 mg o per infusione continua a 1-2 mg/min.

β -bloccanti - Non sono teratogeni, tuttavia sembra che l'uso per settimane e mesi sia fetotossico (incrementato rischio di ridotto peso alla nascita e di bradicardia neonatale). Effetti collaterali: affaticamento, stanchezza, intolleranza all'esercizio, vasocostrizione periferica, disturbi del sonno, broncocostrizione.

α -bloccanti - Usati in associazione con altri farmaci, generalmente non nei primi mesi di gravidanza: prazosina (α 1-bloccante), fenossibenzamina e fentolamina (α -bloccanti non selettivi: usati in gravidanza nelle donne con feocromocitoma prima del parto).

Calcio-antagonisti

Nifedipina (per via orale) - Non sembra associata a effetti teratogeni. Effetti collaterali: tachicardia, palpitazioni, edema periferico, cefalea e *flushing* al volto. Ne viene sconsigliata la somministrazione *short acting*, soprattutto se sublinguale (associata a ipotensione materna con disturbi fetali).

Dosi: nifedipina GITS 20, 30 o 60 mg/die in unica somministrazione. In casi particolari si possono utilizzare dosi maggiori *off label*.

Verapamil (per via orale) - Non sembra associato a effetti teratogeni, anche se può indurre bradicardia neonatale.

Diuretici

Tiazidici e dell'ansa - Sconsigliati perché la riduzione della volemia può ridurre il flusso utero-placentare.

Spironolattone (diuretico risparmiatore di potassio) - Sconsigliato, anche per il suo effetto antiandrogenico durante lo sviluppo fetale.

Vasodilatatori con azione diretta

Idralazina (per via orale, intramuscolo ed endovenosa) - Vasodilatatore diretto, associato a un'alta incidenza di ipotensione materna (parto cesareo e basso numero di Apgar). Effetti collaterali: cefalea, nausea, vomito.

Nitroprussiato di sodio (infusione endovenosa continua) - Esordio di azione quasi immediato e durata dell'effetto di 3 minuti. Utilizzato solo per l'ipertensione grave refrattaria, poiché il suo metabolismo produce tiocianato che potrebbe determinare tossicità da cianuro sia per la madre sia per il feto. Effetti collaterali: eccessiva vasodilatazione, sincope cardiogena (per esempio, bradicardia paradossa) in gravide con pre-eclampsia volume-deplete.

Dosi: 0,25-0,50 μ g/kg/min in infusione endovenosa continua.

Nitroglicerina (per via endovenosa) - Farmaco di scelta in caso di pre-eclampsia associata a edema polmonare. Dosi: iniziare infusione a 5 μ g/min incrementando ogni 3-5 minuti fino alla dose massima di 100 μ g/min.

Inibitori del sistema renina-angotensina-aldosterone

Non dovrebbero essere prescritti nelle donne ipertese che hanno in programma una gravidanza e in generale dovrebbero essere prescritti con cautela o con adeguate raccomandazioni alle donne ipertese in età fertile.

ACE-Inibitori - Primo trimestre: l'uso di ACE-I non sempre è associato a un alto rischio di teratogenicità; l'uso inavvertito non è indicazione per un aborto terapeutico, sebbene debbano essere sospesi; secondo e terzo trimestre: associati a eventi avversi fetali (oligodramnios, distress e morte) e neonatali (insufficienza

renale, ipoplasia polmonare, contratture muscolari e iposviluppo intrauterino) per la tossicità associata alla ridotta perfusione del rene fetale.

Bloccanti recettoriali dell'angiotensina (sartani) - I dati nelle donne gravide sono limitati, ma la loro fetotossicità è documentata dagli esperimenti sugli animali.

Trattamento antipertensivo durante l'allattamento

Tutti i farmaci antipertensivi sono escreti nel latte materno, sebbene in basse concentrazioni⁷.

Trattamento antipertensivo subito dopo il parto

Donne con ipertensione in gravidanza possono normotendersi subito dopo il parto, per poi ritornare a valori pressori elevati entro la prima settimana post-partum. In questo periodo va evitato il trattamento con l'alfa-metildopa perché può contribuire a causare *forme depressive post-partum*.

È necessario comunque attendere la sesta settimana post-partum (42 giorni) per distinguere l'ipertensione preesistente da quella gestazionale.

Le donne con ipertensione gestazionale o pre-eclampsia sono a elevato rischio di sviluppare ipertensione con complicanze cardiovascolari⁸⁻¹⁰. Pertanto, dopo il parto, si raccomandano valutazioni periodiche della PA e dei fattori di rischio metabolici e modifiche dello stile di vita per ridurre il rischio futuro di patologie cardiovascolari.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO: FARMACI NON ANTIPERTENSIVI

Acido acetilsalicilico (75-100 mg) - L'utilizzo di aspirina a basse dosi è stato associato a riduzione del rischio di pre-eclampsia nelle gravide con fattori di rischio, se somministrato la sera e se la terapia viene

iniziata all'esordio della gravidanza, o comunque entro la 16^a settimana, fino al parto (tabella 2)^{1,2,11}.

Supplementazione di calcio (1 gr/die) - Beneficio nella riduzione del rischio di pre-eclampsia¹⁻².

Solfato di magnesio - Limitato al trattamento delle convulsioni eclamptiche¹⁻².

Supplementazione dietetica di olio di pesce e acidi grassi omega-3, supplementazione vitaminica - Prive di dimostrazioni di beneficio¹⁻².

CONCLUSIONI

L'ipertensione può complicare la gravidanza, con possibili gravi conseguenze materne e fetali. È pertanto fondamentale una corretta diagnosi per iniziare, se necessario, una terapia antipertensiva al fine di prolungare la gravidanza il più a lungo possibile in modo sicuro, incrementando al massimo l'età gestazionale e riducendo al minimo l'esposizione del feto a farmaci che possono avere effetti dannosi. I farmaci da utilizzare sono la nifedipina, l' α -metildopa e il labetalolo, mentre quelli controindicati, per effetto teratogeno sul feto, sono i bloccanti del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e sartani).

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
2. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular disease during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Disease during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 3147-97.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
4. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH Position Article. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4(2): 68-78.
5. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2011; 1-288.
6. Report of the National High Blood Pressure Education Program

- Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-22.
7. Podymow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. Hypertension 2008; 51: 960-9.
8. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. BMJ 2003; 326: 845-51.
9. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. Am Heart J 2008; 156: 918-30.
10. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a Guideline from the American Heart Association. Circulation 2011; 123: 1243-62.

11. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2010; 116: 402-14.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA:

Angelica Moretti

Medicina d'Urgenza Universitaria

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

E-mail: angelicamoretti@libero.it

Indications and patient selection criteria for cardiac transplantation and ventricular assist device implantation

Anca Simioniuc¹, Maria Chiara Scali¹, Luna Gargani²,
Cuono Cucco¹, Alberto Lombardo¹, Frank Lloyd Dini¹

¹Cardiac, Thoracic and Vascular Department, University of Pisa, Pisa

²Institute of Clinical Physiology, National Research Council, Pisa

Abstract

Due to advances in medical therapy and an increased use of defibrillators and resynchronization therapy, patients with heart failure (HF) have a longer life expectancy; of consequence, the number of patients with advanced HF increased, in the context of reduced donor hearts availability. Heart transplantation and ventricular assist device (VAD) implantation are, at the moment, the only established surgical treatments for patients with advanced HF. In this review we aimed to define advanced HF characteristics and to provide tools for risk stratification of patients with advanced HF. Updated inclusion and exclusion criteria for heart transplantation and VAD implantation are also discussed. We focused on the ambulatory management of patients with advanced HF and tried to provide practical clinical and echocardiographic parameters which can be assessed during their evaluation. The identification of the most suitable candidates and the best timing for heart transplantation or VAD implantation are fundamental for the outcome of these patients.

Key words: advanced heart failure, cardiac transplantation, VAD.

INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a major public health problem, with a prevalence of 1-2% (in the adult population of developed countries)¹, and an incidence of 5-10 per 1000 persons per year. The advances in medical therapy, the improved survival of people with ischemic heart disease, as well as the aging of population predict a further increase of HF prevalence in the next years.

Despite advances in therapy, the morbidity and mortality in HF remain high. For advanced HF, cardiac transplantation and ventricular assist device (VAD) placement are, at the moment, the only established surgical treatments. In the last decades, medical therapy and increased use of implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy (CRT) resulted in a decreased annual mortality rate of patients waiting for cardiac transplantation². In the context of reduced donor hearts availability, the

selection and the risk stratification of patients who can mostly benefit from transplantation become crucial.

PATIENTS CLASSIFICATION AND RISK PROFILES IN ADVANCED HEART FAILURE

Patients with HF are traditionally classified based on their functional status. The New York Heart Association (NYHA) classifies patients from class I (no limitation in activities) to class IV (symptoms at rest). NYHA class II corresponds to mild shortness of breath limiting ordinary activity, while patients in NYHA class III develop symptoms with minimal exertion³.

The joint American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA) classification uses four stages, from A (high risk of developing

heart failure, i.e., having risk factors) to D (advanced heart disease despite treatment)³⁻⁴. Stage B includes patients with structural heart disease, but without signs or symptoms of HF. Stage C refers to patients with structural heart disease with prior or current signs or symptoms of HF.

There are significant differences between the NYHA and ACC/AHA classifications. In fact NYHA functional classification focuses on exercise capacity and the symptomatic status of the disease; NYHA class is subjectively assessed by the clinician and can change significantly over short periods of time. The ACCF/AHA stages of HF recognize that both risk factors and abnormalities of cardiac structure are associated with HF. The stages are progressive, which means that when a patient moves to a higher stage, regression to an earlier stage of HF is not possible. Moreover HF therapy is specific for each stage and it is aimed at modifying risk factors (stage A), to treating structural heart disease (stage B) and to reducing morbidity and mortality (stages C and D).

By definition, stage B corresponds to NYHA class I. Stage C may correspond to all NYHA classes (from I to IV), while stage D corresponds to NYHA class IV.

Patients with advanced heart failure may be characterized as those with NYHA class III or IV or stage D. Advanced HF is a chronic, but not necessarily irreversible condition. According to ESC guidelines⁵, the following criteria must be met for the definition of advanced HF:

1. severe symptoms of HF with dyspnea and/or fatigue at rest or with minimal exertion (NYHA functional class III or IV).
2. episodes of fluid retention and/or of reduced cardiac output at rest.
3. objective evidence of severe cardiac dysfunction, shown by at least one of the following:
 - a) a low left ventricular ejection fraction (LVEF) (<30%);
 - b) a pseudonormal or restrictive mitral inflow pattern;
 - c) high LV filling pressures (mean PCWP >16 mmHg and/or mean RAP >12 mmHg by pulmonary artery catheterization);

d) high BNP or NT-ProBNP plasma levels, in the absence of non-cardiac causes.

4. severe impairment of functional capacity shown by one of the following:
 - a) inability to exercise;
 - b) 6-Minutes Walking Test distance <300 m or less in females and/or patients aged ≥75 years;
 - c) peak $\dot{V}O_2$ <12 to 14 ml/kg/min.
5. history of more than 1 HF hospitalization in the last 6 months.
6. presence of all the previous features despite "attempts to optimize" therapy including diuretics, inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and beta-blockers, unless these are poorly tolerated or contraindicated, and CRT, when indicated.

Table 1 - INTERMACS levels (modified from²¹).

INTERMACS profile descriptions

Profile 1: Critical cardiogenic shock - "Crash and burn"
Patients with life-threatening hypotension despite rapidly escalating inotropic support

Profile 2: Progressive decline - "Sliding on inotropes"
Patients with declining function despite intravenous inotropic support

Profile 3: Stable but inotrope dependent - "Dependent stability"
Patients with stable blood pressure, organ function, nutrition, and symptoms on continuous intravenous inotropic support (or a temporary circulatory support device or both), but demonstrating repeated failure to wean from support.

Profile 4: Resting symptoms - "Frequent flyer"
Patients can be stabilized, but experience daily symptoms of congestion at rest or during activities of daily living

Profile 5: Exertion intolerant - "Housebound"
Patients are comfortable at rest and with activities of daily living, but unable to engage in any other activity, living predominantly within the house

Profile 6: Exertion limited - "Walking wounded"
Patients are comfortable at rest and with activities of daily living and minor activities outside the home, but fatigue after the first few minutes of any meaningful activity

Profile 7: Advanced NYHA III - "Placeholder"
Patients who are without current or recent episodes of unstable fluid balance, living comfortably with meaningful activity limited to mild physical exertion

Patients with advanced HF should be considered as candidates for heart transplantation if optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy have failed to improve symptoms or stop progression of the underlying pathology^{3,6-8}. Reversible cardiac conditions must always be addressed before transplantation in order to reserve organs for the more needed patients.

In 2006, the Interagency Registry for Mechanical Assist Devices (INTERMACS)⁹ was created. Seven INTERMACS levels were proposed in order to individualize sub-sets of NYHA class III and IV or stage D patients, who could have most benefit from mechanical assist devices. The 7 INTERMACS levels proposed to classify the different degrees of clinical severity of advanced HF are listed in Table 1.

The definitive intervention is required within hours for Profile 1, within days for Profile 2 and within several weeks to months for Profiles 3 and 4. For Profiles 5 and 6 the timing is variable, depending on maintenance of nutrition, organ function, and activity level, while for Profile 7 transplantation or circulatory support may not be indicated.

PRE-TRANSPLANTATION EVALUATION

Tools to improve risk stratification of HF patients are critical to ensure that only patients with a high probability of benefit are subjected to the risks of heart transplant. In patients with HF, several methods (e.g. exercise capacity; risk scores) are typically employed to objectively estimate adverse prognosis with medical therapy alone.

Unlike NYHA class, which can be subjective and vary within short periods of time, exercise capacity as assessed by $\dot{V}O_{2max}$ is a dynamic objective variable that assesses accurately the cardiac reserve and peripheral adaptations to a reduced cardiac output in a more accurately manner. $\dot{V}O_{2max}$ is usually considered the gold standard for establishing the severity of cardiac impairment for transplant candidates. A cut-off of 14 mL/min/kg was used in the pre beta-blocker era in order to discriminate between patients who can

expect a benefit from transplant ($\dot{V}O_{2max} < 14$ mL/min/kg) and those in which cardiac transplant may be deferred ($\dot{V}O_{2max} > 14$ mL/min/kg), independently of LV dysfunction and the hemodynamic impairment¹⁰⁻¹¹. Beta blocker therapy has improved survival rates in patients with HF including patients with very low $\dot{V}O_{2max}$. The prognostic power of $\dot{V}O_{2max}$ with beta blocker use was confirmed by several studies¹²⁻¹³. With the current evidence-based HF therapy, including beta-blockers, spironolactone, angiotensin converting enzyme inhibitors and devices (i.e., implantable cardioverter-defibrillator and CRT), thresholds lower than the traditional cut-off value of 14 mL/min/kg may be more useful for risk stratification. In fact, the guidelines of the International Society of Heart and Lung Transplantation published in 2006⁸ recommend a $\dot{V}O_{2max}$ cut-off of 12 mL/min/kg in patients on beta blockers, while 14 mL/min/kg is the threshold for patients intolerant of beta blocker therapy. These cut-offs may be applied to a maximal cardiopulmonary exercise test (CPX), defined as one with a respiratory exchange ratio (RER) > 1.05 and achievement of an anaerobic threshold on optimal pharmacologic therapy.

In patients younger than 50 years and in women, values inferior to 50% of the predicted $\dot{V}O_{2max}$ may be used. Moreover, in case of a submaximal CPX, defined by an expiratory exchange ratio (RER) < 1.05 , use of ventilation equivalent of carbon dioxide (V_e/V_{CO_2}) slope of > 35 as a determinant in listing for transplantation may be considered. In obese patients (body mass index > 30 kg/m²), guidelines recommend adjusting peak $\dot{V}O_{2max}$ to lean body mass, with a lean body mass-adjusted $\dot{V}O_{2max}$ of < 19 mL/kg/min threshold to guide prognosis⁸.

In patients on beta blocker therapy, $\dot{V}O_{2max}$ thresholds as low as ≤ 10 mL/kg/min were suggested by more recent studies¹⁴.

Additionally to cardiopulmonary exercise testing, several risk scores have been developed to help clinicians identify HF patients who can most benefit from transplantation¹⁵. The two best known and most widely used for the advanced HF population are the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle Heart Failure Model (SHFM).

Heart Failure Survival Score (HFSS) predictors include: presence or absence of coronary artery disease, resting heart rate, LVEF, mean arterial blood pressure, presence or absence of an intraventricular conduction delay on ECG, serum sodium, $\dot{V}O_{2max}$. HFSS divides patients into low, medium and high risk of death. Transplantation can be safely deferred in patients in the low-risk group; patients in the other 2 groups are most likely to die or to require urgent transplant within one year. HFSS has been reported to outperform peak oxygen consumption for heart transplant selection in the current era of ventricular assist device therapy¹⁴.

The Seattle Heart Failure Model (SHFM) gives an estimate of prognosis for ambulatory patients with advanced HF¹⁶. This model is based on age, sex, NYHA class, weight, LVEF, blood pressure, medications, laboratory values, and other clinical information, including the impact of newer HF therapies (implantable cardioverter-defibrillators and CRT) on survival. The model provides an accurate estimate of 1-, 2-, and 3-year survival and is able to give information about the likely mode of death among ambulatory HF patients¹⁷.

INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS FOR CARDIAC TRANSPLANTATION

According to 2012 ESC Guidelines¹⁸ heart transplantation is indicated for end-stage heart failure with severe symptoms, a poor prognosis, and no remaining alternative treatment options. The age limit of the recipient is considered to be 65 years in Europe and 70 years in the United States¹⁹.

While ESC Guidelines respect common sense, they do not clearly identify the candidate who could most benefit from such a scarce resource and they do not indicate the optimal timing for transplant referral.

A practical algorithm published by Mancini et al.²⁰ for ambulatory patients considers the three parameters discussed above: $\dot{V}O_{2max}$, SHFM and HFSS. In particular, a patient with a $\dot{V}O_{2max} \leq 10$ mL/kg/min, a

Table 2 - Candidates' selection in acute and chronic HF

Selection criteria in acute HF setting:

- patients with cardiogenic shock in the context of acute myocardial infarction, myocarditis and cardiogenic shock following cardiac surgery
- long-term VAD patients with acute device dysfunction, device infection or other device related complications that cannot be resolved
- patients who are being evaluated for or who have already been placed on a heart transplant list and who deteriorate acutely while having concomitantly a contraindication for VAD implantation

Selection criteria in chronic HF setting:

- young patients at low surgical risk and at high risk of death or rapid clinical deterioration at short- or mid-term (rapid clinical worsening on optimal medical therapy, frequent hospital admissions for HF, initial and transient organ dysfunctions)
- patients with a low body weight with characteristics which provide an accelerated access to the pool of grafts
- patients who cannot have access or who refuse long term mechanical circulatory assist device
- long-term VAD patients with chronic device infection or other device related complications that cannot be resolved
- selected patients with specific secondary etiologies (e.g. transthyretin amyloidosis, if the combined heart-liver transplant can be performed; slow progressive muscular dystrophies with significant cardiac involvement etc.)

SHFM at 1 year <80% and a HFSS medium/high risk should be considered for transplant, while a patient with a $\dot{V}O_{2max} > 14$ mL/kg/min, a SHFM at 1 year >90% and a HFSS low risk may be deferred. Close follow up and re-evaluations are recommended for the remaining patients.

In a recent review published by Ammirati et al.¹⁹, different criteria for candidates selection are suggested for acute and chronic heart failure (Table 2).

Mancini et al.²⁰ also provide an updated list of absolute and relative contraindications for heart transplantation (Table 3). In brief, comorbidities that reduce life expectancy to less than 2 years (despite heart transplantation) and severe fixed pulmonary hypertension are the main absolute contraindications to heart transplantation. VAD implantation may be considered for these patients, in selected cases. All significant comorbidities (including peripheral vascu-

Table 3 - Absolute and relative contraindications for heart transplantation (modified from²⁰)

Absolute contraindications

- Systemic illness with a life expectancy <2 y despite heart transplant, including:
- active or recent solid organ or blood malignancy within 5 years
 - AIDS with frequent opportunistic infections
 - systemic lupus erythematosus, sarcoid, or amyloidosis that has multisystem involvement and is still active
 - irreversible renal or hepatic dysfunction in patients considered for only heart transplant
 - significant obstructive pulmonary disease ($Fev_1 < 1$ L/min)
- Fixed pulmonary hypertension:
- pulmonary artery systolic pressure >60 mmHg
 - mean transpulmonary gradient >15 mm Hg
 - pulmonary vascular resistance >6 Wood units

Relative contraindications

- Age >72 years
- Any active infection (with exception of device-related infection in VAD recipients)
- Active peptic ulcer disease
- Severe diabetes mellitus with end-organ damage (neuropathy, nephropathy or retinopathy)
- Severe peripheral vascular or cerebrovascular disease:
- peripheral vascular disease not amenable to surgical or percutaneous therapy
 - symptomatic carotid stenosis
 - ankle brachial index <0.7
 - uncorrected abdominal aortic aneurysm >6 cm
- Morbid obesity (body mass index >35 kg/m²) or cachexia (body mass index <18 kg/m²)
- Creatinine >2.5 mg/dL or creatinine clearance <25 mL/min
- Bilirubin >2.5 mg/dL, serum transaminases >3 $\times$, INR >1.5 off warfarin.
- Severe pulmonary dysfunction with $Fev_1 < 40\%$ normal
- Recent pulmonary infarction within 6 to 8 weeks
- Difficult-to-control hypertension
- Irreversible neurological or neuromuscular disorder
- Active mental illness or psychosocial instability
- Drug, tobacco, or alcohol abuse within 6 months
- Heparin-induced thrombocytopenia within 100 days

lar disease, uncontrolled diabetes, significant kidney and liver dysfunction, active infections, significant pulmonary pathology), as well as advanced age and morbid obesity must be evaluated in heart transplant candidates; they are listed as relative contraindications and may weight significantly for the patient risk-benefit profile.

INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS FOR VENTRICULAR ASSIST DEVICE IMPLANTATION

The availability of donor hearts for transplantation has declined over the past several years, with a mean waiting time on transplantation list of more than 2 years in Italy¹⁹. In this context, improvements in VAD technology provided a valid therapeutic option for selected patients with advanced heart failure. Developed as a “bridge to transplantation”, VADs are now increasingly implanted as “destination therapy” for long-term support in patients ineligible for heart transplantation, with a life expectancy superior to 1 year. Additionally, VADs may be employed as: “bridge to decision” (in patients with drug-refractory acute collapse, to sustain life until additional therapeutic options can be evaluated); “bridge to candidacy” (in order to improve end organ function and to make an ineligible patient eligible for heart transplantation) or “bridge to recovery” (used to keep the patient alive until intrinsic cardiac function recovers enough to remove the device).

According to the 2012 ESC Guidelines¹⁸, VADs are indicated in patients with severe symptoms despite optimal medical therapy and one or more of the following:

- LVEF <25%;
- $\dot{V}O_{2max} < 12$ mL/kg/min (if measured);
- ≥ 3 hospital admissions within the previous 12 months, without evident precipitating factors;
- dependence on i.v. inotropic support;
- progressive hepatic and/or renal failure secondary to hypoperfusion and to increased LV filling pressure (pulmonary wedge pressure ≥ 20 mmHg, systolic pressure 80-90 mmHg and cardiac index ≤ 2 l/min/m²);
- initial right ventricular dysfunction.

INTERMACS profiles, as previously shown, are an additional tool for risk stratification and optimal timing referral to VAD implantation.

Left ventricular assist devices (LVADs) are the most frequently implanted devices. Biventricular devices

(Bi-VADs) are recommended as “bridge to transplantation” therapy in patients with severe biventricular dysfunction or at high risk of developing right ventricular failure after LVAD implant. Nevertheless, because of high biologic cost and low quality of life of patients on Bi-VAD, this treatment is not commonly used.

As previously discussed, irreversible pulmonary hypertension represents an absolute contraindication to heart transplantation due to unacceptable risk of perioperative right ventricular failure; this category of patients should be considered for LVAD implantation.

Contraindications to VAD implantation are different with respect to heart transplantation. According to Ammirati et al.¹⁹, the main contraindications to LVAD implantation are:

- the low body surface area;
- anatomical issues (previous ventriculoplasty, previous mitral and/or aortic valve replacement with a mechanical prosthesis);
- primary right ventricular dysfunction;
- restrictive cardiomyopathy;
- significant ventricular arrhythmic pattern;
- coagulopathy (because of the necessity of anticoagulant treatment after LVAD placement);
- sociocultural issues (inability of the patient to accept and to deal with LVAD management);
- previous stroke with significant disability;
- hemodialysis.

In particular, the right ventricular function must be accurately evaluated in LVAD candidates. Right ventricular contractile reserve is usually preserved in patients presenting with high pulmonary pressure values, the exception being excessive right ventricular dilation. Parameters considered predictive of right ventricular dysfunction are:

- the presence of congestion despite high dose diuretics;
- the presence of high right atrial pressures despite pulmonary vasodilators and diuretics;
- the persistence of liver damage (increased bilirubin levels);
- echocardiographic parameters such as: an increased right ventricular end diastolic diameter/left ven-

tricular end diastolic diameter, a reduced tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and a reduction in the peak longitudinal strain of the lateral wall of the right ventricle (cut-off value: -9.6%).

In patients with previous ventriculoplasty or the presence of a mechanical aortic prosthetic valve, the surgical procedure is more complex, but these anatomical issues should not be considered as absolute contraindications. Aortic insufficiency must also be evaluated and, if present, it should be corrected during the VAD placement surgery.

Patients with a history of cancer with a negative follow-up shorter than 5 years, represent another indication for LVAD implantation.

Patients on heart transplant list who have a low likelihood of gaining access to the pool of donors (e.g., because of their high BMI) must also be considered. Regarding age, surgical mortality and morbidity significantly increase above 65 years of age; therefore patients between 65 and 70 years old may be considered for LVAD implantation only in the absence of important comorbidities.

CONCLUSIONS

Advanced HF management remains a challenging issue, requiring a multidisciplinary approach, involving close collaboration between different professionals in order to improve all phases of therapy. Heart failure international guidelines do not provide at the moment sufficient evidence to allow the best candidates selection and to decide the optimal timing for patient referral to heart transplantation or VAD implantation. Moreover, advances of technology, as well as dynamic changes in donors availability and recipients profile require a continuous updating of patients selection criteria, indications and contraindications to surgery.

Simplified algorithms¹⁹ may be helpful for a gross patient evaluation. Refined, repeated, accurate evaluations are necessary for this particular category of patients in order to optimize their outcomes.

References

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93(9): 1137-46.
2. 2009 Annual Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1999-2008. US.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): e147-239.
4. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 119(14): 1977-2016.
5. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(6-7): 684-94.
6. Russo MJ, Rana A, Chen JM, et al. Pretransplantation patient characteristics and survival following combined heart and kidney transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Arch Surg* 2009; 144(3): 241-6.
7. Shah MR, Starling RC, Schwartz Longacre L, Mehra MR. Heart transplantation research in the next decade--a goal to achieving evidence-based outcomes: National Heart, Lung, And Blood Institute Working Group. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(14): 1263-9.
8. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(9): 1024-42.
9. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS). Available at: <http://www.intermacs.org/membership.aspx>. Accessed February 28, 2007.
10. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83(3): 778-86.
11. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation* 2005; 111(18): 2313-8.
12. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation* 2005; 111(18): 2313-8.
13. Butler J, Khadim G, Paul KM, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB, Pierson RN 3rd, Wilson JR. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(5): 787-93.
14. Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30(3): 315-25.
15. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *J Thorac Dis* 2014; 6(8): 1120-8.
16. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113(11): 1424-3.
17. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007; 116(4): 392-8.
18. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(8): 803-69.
19. Ammirati E, Oliva F, Cannata A, et al. Current indications for heart transplantation and left ventricular assist device: a practical point of view. *Eur J Intern Med* 2014; 25(5): 422-9.
20. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010; 122(2): 173-83.
21. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(6): 535-41.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Anca Simioniuc
 UO Malattie Cardiovascolari 1° Universitaria
 Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare
 Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
 Via Paradisa, 2
 56124 Pisa
 Tel: 050995317
 Fax: 050995308
 E-mail: ancasimioniuc1@yahoo.com

La nutrigenomica dalla teoria alla pratica clinica: curcumina nel rischio cardiometabolico

Nutrigenomics from theory to clinical practice: curcumin in cardiometabolic risk

Roberto Salvia¹, Michele Vacca³, Simona D'Amore^{1,2}

¹ Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

² IRCCS Oncologico "Giovanni Paolo II", Bari

³ Medical Research Council, Human Nutrition Research
& Institute of Metabolic Science, Cambridge (UK)

Abstract

La curcumina (diferuloilmetano) è il polifenolo responsabile del colore giallo della curcuma, uno dei componenti principali del *curry*. Alla curcumina sono state attribuite proprietà benefiche nella regolazione del metabolismo, dell'infiammazione, della cascata coagulativa, della proliferazione ed elettrofisiologia cellulare, con potenziali applicazioni nel trattamento delle patologie metaboliche e del diabete mellito, e nella profilassi delle patologie cardiache su base vascolare e ipertrofica. Sebbene gli studi clinici atti a studiare gli effetti diretti della curcumina sul sistema cardiovascolare siano tuttora poco numerosi, le prime evidenze sperimentali ne lasciano intravedere un potenziale nel *management* del paziente con patologia cardiaca. Nuovi studi clinici sono tuttavia necessari per confermare l'efficacia terapeutica di questo nutraceutico nell'uomo.

Parole chiave: curcumina; dislipidemia; obesità; sindrome metabolica; rischio cardiovascolare

Curcumin (diferuloylmethane) is the polyphenol responsible for the yellow color of turmeric, one of the main components of the spice "curry". Curcumin has beneficial properties in the regulation of metabolism, inflammation, coagulation, cellular proliferation and electrophysiology; furthermore, curcumin is potentially beneficial in the treatment of metabolic diseases, diabetes mellitus, and in the prophylaxis of cardiovascular diseases such as atherosclerosis, cardiac hypertrophy and remodeling. Although few clinical studies investigating the direct effects of curcumin on the cardiovascular system are available at days, promising experimental evidences have shown a potential in the management and prevention of heart diseases. However, there is the need of new studies to confirm the therapeutic effectiveness of curcumin in humans.

Key words: curcumin; dyslipidemia; obesity; metabolic syndrome; cardiovascular risk

INTRODUZIONE

La curcumina (diferuloilmetano) è il polifenolo responsabile del colore giallo della curcuma, uno dei componenti principali del *curry*. La frazione pigmentata di giallo della curcuma è quella che contiene i curcuminoidi, come la demetossi-curcumina (curcumina II), la bis-demetossi-curcumina (curcumina III) e la ciclocurcumina¹, da sempre utilizzati dalla medicina tradizionale cinese e indiana per trattare una grande varietà di malattie. Numerosi studi suggeriscono, infatti, che la curcumina possa avere una vasta gamma di bersagli molecolari, tra cui fattori di trascrizione, fat-

tori di crescita e loro recettori, citochine, enzimi e geni che regolano il sistema immunitario, la proliferazione cellulare e l'apoptosi. Le proprietà attribuite a questa molecola sono quelle anti-infiammatorie, antiossidanti, antiproliferative e antitrombotiche (figura 1); nuove evidenze hanno anche sottolineato che la curcumina possa avere un'azione cardioprotettiva². Inoltre, un gran numero di studi ha ampiamente documentato, sia in modelli animali sia nell'uomo, gli effetti antitumorali della curcumina nella cura di alcune neoplasie solide e del sistema emolinfopoietico³.

Sebbene numerosi studi preclinici presagiscano un potenziale beneficio della curcumina sul sistema

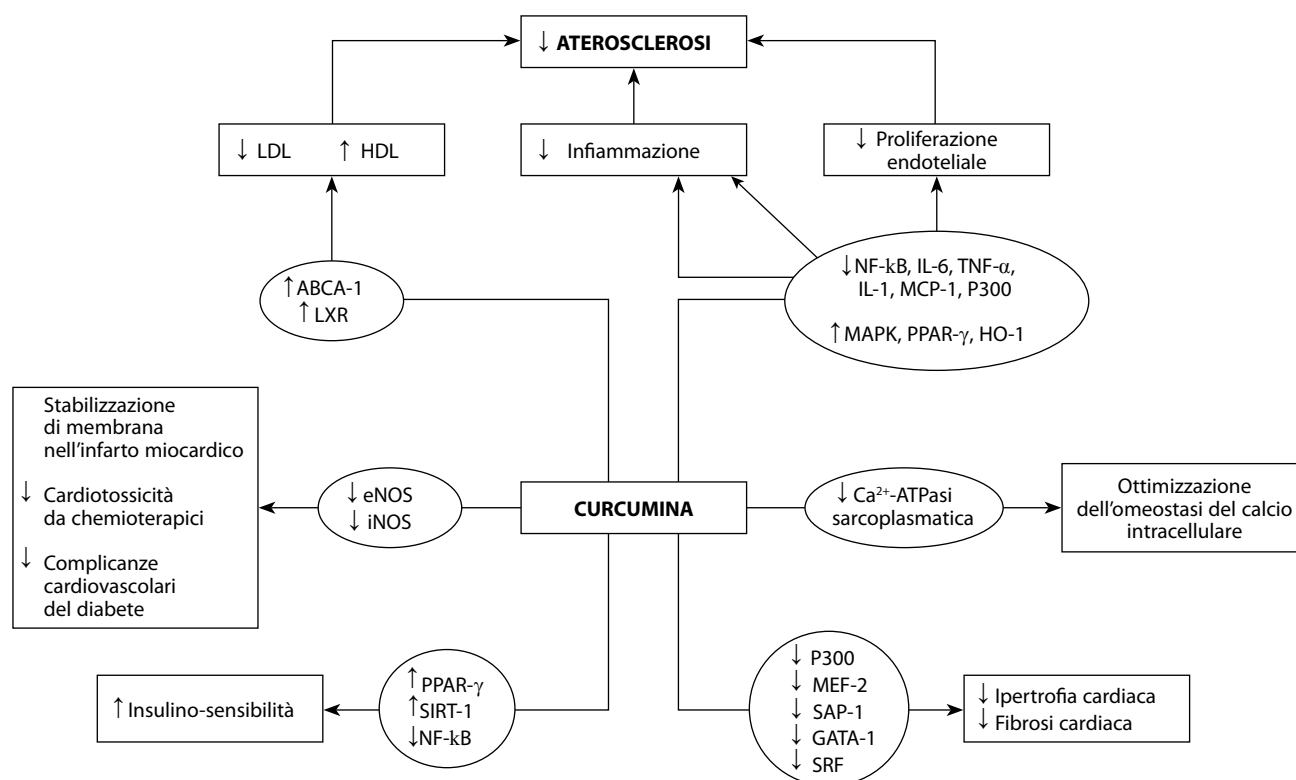


Figura 1 - Effetti metabolici della curcumina. Rappresentazione schematica delle principali proprietà e dei meccanismi di azione della curcumina. Abbreviazioni: incremento (↑); riduzione (↓); low density lipoprotein, LDL; high density lipoprotein, HDL; nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells-like, NF-kB; ATP-binding cassette transporter 1, ABCA-1; peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR- γ ; inducible nitrous oxide synthase, iNOS; endothelial nitrous oxide synthase, eNOS; liver X receptor, LXR; miogen-activated protein kinase, MAPK; tumor necrosis factor α , TNF- α ; interleukin 1, IL-1; interleukin 6, IL-6; monocyte chemoattractant Protein 1, MCP-1; NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1, SIRT-1; heme oxygenase1, HO-1; P300, E1A binding protein 300; MEF-2, myocyte enhancer factor 2; SAP-1, sin 1 associated protein; GATA-4, GATA binding protein 4; SRF, serum response factor.

cardiovascolare, sono in corso diversi *trial* atti a dimostrare i potenziali benefici dell'impiego di questo nutraceutico nel campo della prevenzione e cura delle malattie cardiovascolari.

MECCANISMI D'AZIONE

Proprietà nel metabolismo lipidico e glicidico

Come altri polifenoli, la curcumina ha dimostrato di poter svolgere un'attività benefica nella regolazione del metabolismo lipidico e glicidico nei soggetti obesi e/o con sindrome metabolica⁴. La sua azione si esplica attraverso la soppressione delle vie di segnalazione delle

MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) e del sistema Wnt/ β -catenina, strettamente associati all'obesità e allo sviluppo delle neoplasie⁵. Nello specifico, la curcumina stimola la fosforilazione di AMPK (*AMP activated protein kinase*), con conseguente riduzione della lipogenesi, accumulo di acidi grassi nel tessuto adiposo⁶ e l'attivazione di una serie di vie metaboliche legate a *NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1* (SIRT-1), quali la modulazione dei ritmi circadiani, l'aumento del tessuto adiposo bruno a discapito di quello bianco, un'aumentata ossidazione degli acidi grassi e un miglioramento dell'omeostasi glicidica⁴. La curcumina ha mostrato inoltre di ridurre la colesterolemia e la lipogenesi⁷. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato un'azione diretta della curcumina sui *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs), e in particolare nell'attivazione di

PPAR- γ ⁸. Questo recettore regola il differenziamento adipocitario, promuovendo la neoformazione di adipociti piccoli e insulino-sensibili, con conseguente riduzione dell'insulino-resistenza⁹⁻¹⁰. Inoltre, l'attivazione di PPAR- γ nel tessuto adiposo porta a riduzione dei livelli di leptina e dell'attività del suo recettore¹¹, e a un aumento della produzione di adiponectina¹², 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 anti-aterosclerotico: infatti promuove l'espressione del sensore del colesterolo (*liver X receptor*, LXR) e del suo target *ATP-binding cassette A1* (ABCA-1)¹³, un trasportatore di membrana che promuove il trasporto inverso del colesterolo attraverso le lipoproteine HDL (*high density lipoprotein*)¹⁴⁻¹⁵.

Proprietà anti-infiammatorie

A seguito della sua modulazione di MAPK¹⁶ e PPAR- γ ¹⁷⁻¹⁹, la curcumina inibisce il *nuclear factor kB* (NF- κ B), fattore di trascrizione che svolge un ruolo chiave nella regolazione della risposta immunitaria, e diversi *marker* infiammatori, quali IL-6 (*interleukin 6*), IL-1 (*interleukin 1*), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *vascular cell adhesion protein 1* (VCAM-1), e *intracellular adhesion protein 1* (ICAM-1)^{2,17-20}. Essendo i processi infiammatori cruciali nella patogenesi di molti disturbi cardiovascolari, come aterosclerosi, sindrome coronarica acuta²¹, e alcune aritmie atriali²², gli effetti anti-infiammatori della curcumina potrebbero prevenire l'insorgenza di tali malattie. Allo stato attuale, sono tuttavia ancora necessari ulteriori approfondimenti e nuove sperimentazioni che ne confermino tali proprietà.

Proprietà antiproliferative

Numerosi studi in campo oncologico hanno evidenziato le proprietà antiproliferative della curcumina: è noto come tale composto abbia effetti diretti su una

serie di fattori di trascrizione, come *activator protein 1* (AP-1), NF- κ B, *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT-3), β -catenina, *early growth response protein 1* (EGR-1), *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1), *Notch homolog 1, translocation-associated* (Notch-1), e PPAR- γ , geni strettamente implicati nella proliferazione e sopravvivenza cellulare, invasione, angiogenesi, tumorigenesi e infiammazione²³. Questi meccanismi antiproliferativi hanno mostrato una discreta attività anche nella prevenzione della fibrosi epatica²⁴ e della cardiopatia ipertensiva²⁵. In questo paragrafo abbiamo focalizzato l'attenzione su quei meccanismi molecolari maggiormente coinvolti nella proliferazione delle cellule muscolari lisce a livello vasale e, quindi, nella prevenzione dal danno aterosclerotico.

La curcumina ha dimostrato di essere in grado di modulare l'attività e l'espressione dell'isoforma inducibile dell'eme ossigenasi 1 (HO-1), un enzima ampiamente distribuito nei tessuti dei mammiferi la cui funzione principale è la degradazione dell'eme a ferro, monossido di carbonio (CO) e biliverdina (a sua volta poi convertita in bilirubina dalla biliverdina reduttasi). L'HO-1 possiede un'importante attività antiossidante, anti-infiammatoria e citoprotettiva ed è in grado di agire in concerto con altri enzimi nel mantenimento dell'omeostasi cellulare²⁶. Studi sperimentali hanno dimostrato che l'HO-1 modula negativamente la crescita delle cellule muscolari lisce vascolari e che la sua induzione farmacologica ha un effetto protettivo sulla formazione delle lesioni aterosclerotiche nei topi privi del recettore delle LDL (*low density lipoprotein*) e nei topi sottoposti a trapianto cardiaco²⁷⁻²⁸. La curcumina ha capacità di indurre l'HO-1, presumibilmente attraverso l'attivazione di un elemento di risposta antiossidante (ARE) Nrf2-dipendente in varie cellule del sistema cardiovascolare (come cellule endoteliali vascolari, cellule muscolari lisce vascolari e cellule muscolari lisce aortiche umane)²⁹⁻³⁰, riducendo quindi la proliferazione vascolare e i danni a essa correlati. Huang et al. hanno studiato l'effetto della curcumina sulla risposta proliferativa delle cellule mononucleate del sangue e di quelle muscolari lisce dei vasi negli esseri umani³¹. Hanno dimostrato che la curcumina inibisce la risposta proliferativa alla fitoemoaggluti-

nina con una modalità dose-dipendente. Tali effetti ottenuti sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari e cellule mononucleate giocherebbero un ruolo importante nella prevenzione del processo aterosclerotico, ponendo la curcumina come possibile opzione terapeutica nella prevenzione della malattia coronarica e della restenosi vascolare.

Omeostasi del calcio

La curcumina ha la capacità di inibire l'attività delle pompe Ca^{2+} -ATPasi del reticolo sarcoplasmatico, deputate al controllo dell'omeostasi del Ca^{2+} nelle cellule muscolari scheletriche e cardiache. Il Ca^{2+} immagazzinato nel reticolo sarcoplasmatico viene generalmente rilasciato nel citosol per indurre la contrazione muscolare, e successivamente ricaptato per consentirne il rilassamento³². Logan-Smith et al. hanno dimostrato che la curcumina (a concentrazione comprese tra 1 e 10 μM) aumenta il trasporto del Ca^{2+} del 20%, mentre a concentrazioni più elevate lo inibisce³³. Sempre nello stesso studio si è osservato come la curcumina a dosi di 1-3 μM sia in grado di aumentare l'attività ATPasica delle pompe Ca^{2+} -ATPasi, mentre la inibisca a concentrazioni più elevate. Risultati simili sono stati ottenuti anche da Sumbilla et al.³⁴, i quali hanno dimostrato come il trasporto del Ca^{2+} possa essere migliorato dall'assunzione di curcumina. Queste evidenze confermano che la curcumina potrebbe efficacemente correggere le alterazioni dell'omeostasi del Ca^{2+} a livello del muscolo cardiaco e di quello scheletrico e trovare un impiego nella modulazione dell'elettrofisiologia cardiaca.

POTENZIALE FISIOPATOLOGICO DELLA CURCUMINA: STUDI PRECLINICI

Curcumina e complicanze cardiovascolari del diabete

Il diabete mellito è caratterizzato da uno stato generale di danno ossidativo, ridotti livelli di

anti-ossidanti (vitamine E e C) e da un'aumentata produzione mitocondriale di radicali liberi (ROS). Condizioni di aumentato stress ossidativo concorrono a determinare le complicanze croniche del diabete, comprese quelle cardiovascolari³⁵. Inoltre, l'eccessiva produzione di ROS favorisce l'induzione di un enzima, l'ossido nitrico sintetasi inducibile (iNOS), responsabile dell'aumentata produzione di ossido nitrico (NO) e dell'amplificazione del processo ossidativo³⁶. L'NO, oltre a essere prodotto dalla iNOS, può essere sintetizzato da altri due isoenzimi dell'ossido nitrico sintetasi: NOS endoteliale (eNOS) e NOS neuronale (nNOS). Questi enzimi possono convertire la L-arginina a L-citrullina, portando alla generazione di radicali liberi di NO, che inducono un vero e proprio "stress nitrosativo"³⁷. La curcumina ha dimostrato una potente azione antiossidante³⁸⁻³⁹ grazie alla capacità di inibire l'attività di NOS e la capacità di ridurre l'ossidazione dell'NO⁴⁰. Per esempio, Farhangkhoe et al. hanno studiato gli effetti della curcumina sulle complicanze cardiovascolari del diabete in modelli murini⁴¹, dimostrando che il tessuto miocardico dei topi diabetici era caratterizzato da livelli più elevati di mRNA di eNOS e iNOS e che il trattamento con curcumina era in grado di inibirne la trascrizione, determinando una riduzione del danno ossidativo dell'acido desossiribonucleico (DNA).

Curcumina ed effetti stabilizzanti di membrana nell'infarto del miocardio

Le principali alterazioni cellulari che si riscontrano in corso di ischemia miocardica sono rappresentate dalla ridotta produzione di adenosina trifosfato (ATP), dal danno mitocondriale e dall'accumulo di ROS. In particolare, la ridotta produzione di ATP determina un blocco dei sistemi cellulari dipendenti dalla produzione di ATP, con conseguenti danni funzionali, reversibili con il ripristino dell'apporto di ossigeno. Quando l'anossia è prolungata, il danno diviene invece irreversibile, mitocondri e lisosomi cambiano morfologia e divengono non funzionali, i mitocondri

innescano le cascate pro-apoptotiche, i lisosomi rilasciano enzimi (per esempio, l'idrolasi lisosomiale) che inducono autofagia (la degradazione progressiva delle varie componenti cellulari e l'aumento della morte cellulare)⁴²⁻⁴³. La curcumina ha dimostrato un'azione protettiva su questi processi, grazie a un'inibizione del danno ossidativo indotto dall'ischemia e dai processi di autolisi ed eterolisi lisosomiali⁴⁴, e conseguente attenuazione del danno ischemico tissutale. Nirmala et al. hanno studiato l'effetto della curcumina sulla variazione dell'attività dell'idrolasi lisosomiale nel siero e nel tessuto miocardico di modelli murini trattati con isoproterenolo per indurre ischemia miocardica⁴⁵⁻⁴⁶. In questo modello sperimentale, il trattamento con curcumina si è dimostrato efficace nel ridurre l'attività degli enzimi lisosomiali a livelli simili a quelli dei controlli e nel limitare il danno associato ai processi che si innescano nelle fasi successive all'ischemia miocardica⁴⁶.

Curcumina e ipertrofia miocardica

L'ipertrofia miocardica è caratterizzata da un aumento delle dimensioni delle pareti cardiache⁴⁷ e da una riorganizzazione disordinata dell'architettura della parete miocardica (con incremento del tessuto fibroso che si sostituisce al tessuto contrattile), che portano a un progressivo deterioramento della capacità contrattile cardiaca⁴⁸. Sono stati identificati diversi geni che, durante questi processi, vengono differenzialmente modulati nei miocardiociti: *myocyte enhancing factor 2* (MEF-2), *serum response factor* (SRF), *activating protein-1* (AP-1), *GATA binding protein 4* (GATA-4) e *PPAR- γ* ^{25,49-52}. Il coinvolgimento di molteplici fattori di trascrizione nelle risposte adattative che inducono ipertrofia cardiaca suggerisce che questi fattori siano attivati in modo coordinato: attraverso il compattamento della cromatina, per esempio attraverso la modulazione dell'acetilazione degli istoni indotta da istone acetil-transferasi (HAT) e istone deacetilasi (HDAC)⁵³⁻⁵⁴, o la regolazione dei co-attivatori genici. Tra questi è da menzionare la proteina P300 che, se da un lato gioca un ruolo critico nella crescita fisiologica

e nel differenziamento dei miociti durante lo sviluppo fisiologico del cuore, dall'altro induce ipertrofia cardiaca, qualora iperattivato⁵⁵⁻⁵⁷. La curcumina è un inibitore specifico di p300 e HAT⁵⁸, previene l'insorgenza di ipertrofia cardiaca e la sua progressione verso lo scompenso cardiaco^{20,59}. Morimoto et al. hanno esaminato gli effetti della curcumina somministrata per 7 settimane su diversi modelli di insufficienza cardiaca dimostrandone gli effetti benefici, sia a livello della funzione sistolica sia del rimodellamento cardiaco post-infarto⁵⁹. Li et al. hanno inoltre dimostrato anche che l'inibizione dell'attività di P300-HAT è associata a una soppressione delle cascate pro-infiammatorie (NF- κ B, MCP-1, IL-6, IL-1 e TNF- α)²⁰. Sulla base di queste osservazioni, la curcumina potrebbe rappresentare un promettente agente terapeutico sia nella prevenzione della miocardiopatia ipertrofica sia nella profilassi dello scompenso nei pazienti con ipertrofia miocardica.

Curcumina e cardiotoxicità da farmaci antineoplastici

La doxorubicina (nota anche con il nome di adriamicina) è un potente farmaco antitumorale utilizzato nel trattamento di un ampio spettro di neoplasie (leucemie, linfomi, sarcomi, neuroblastomi). Tuttavia, sebbene l'adriamicina rappresenti uno dei più importanti ed efficaci inibitori della proliferazione delle cellule tumorali, la sua tossicità a carico di midollo osseo e miocardio ne limita fortemente l'utilizzo⁶⁰. In particolare, la cardiotoxicità dell'adriamicina sembrerebbe essere legata a un danno ossidativo determinato da un aumento degli ossidanti (radicali liberi) e da una riduzione degli antiossidanti endogeni, che determina progressiva riduzione delle miofibrille, vacuolizzazione delle cellule miocardiche e infine comparsa di cardiomiopatia e insufficienza cardiaca. A sostegno di questa ipotesi patogenetica vi sono recenti evidenze⁶¹⁻⁶² che hanno dimostrato come i composti antiossidanti possano avere effetti cardioprotettivi durante il trattamento con adriamicina: per esempio, in uno studio condotto in modelli murini, la somministrazione di elevate dosi di curcumina (200 mg/kg nei 7 giorni

precedenti fino a due giorni dopo terapia con adriamicina) si associa a una riduzione significativa degli effetti cardiolesivi del chemioterapico.

POTENZIALE FISIOPATOLOGICO DELLA CURCUMINA: STUDI CLINICI

Numerose ricerche scientifiche hanno dimostrato l'azione benefica della curcumina nella prevenzione e cura di alcune condizioni patologiche. Tuttavia, sebbene siano stati comprovati gli effetti preventivi e terapeutici di questa sostanza nella cura di cancro, artrite reumatoide, fibrosi cistica, malattie infiammatorie intestinali, psoriasi e pancreatite^{2,63}, esistono ancora poche evidenze sulle sue proprietà benefiche in ambito cardiovascolare.

Alcuni studi hanno dimostrato gli effetti della curcumina sui livelli dei perossidi di colesterolo e dei lipidi plasmatici⁶⁴⁻⁶⁵. In uno studio condotto su volontari sani, la somministrazione di 500 mg/die di curcumina per 7 giorni si associava a una diminuzione del 33% dei perossidi dei lipidi sierici, un aumento del 29% del colesterolo HDL e una riduzione del 12% del colesterolo totale⁶⁵. Uno studio simile ha dimostrato come soli 20 mg/die di curcumina somministrati per 28 giorni possano significativamente ridurre il colesterolo LDL e aumentare quello HDL nel siero di pazienti con aterosclerosi⁶⁴. Un altro studio eseguito su pazienti con sindrome coronarica acuta ha confermato l'efficacia della curcumina nel ridurre i lipidi circolanti: sono stati reclutati settantacinque pazienti, divisi in tre gruppi per studiare gli effetti sul colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi; il primo gruppo ha assunto un basso dosaggio di curcumina (15 mg/die, tre volte al giorno), il secondo moderato (30 mg/die, tre volte al giorno) e il terzo un alto dosaggio (60 mg/die, tre volte al giorno). Un dato interessante da segnalare è che la curcumina sia risultata più efficace a basse dosi nel ridurre i livelli di colesterolo totale e LDL che a dosi più alte⁶⁶. Usharani et al. hanno recentemente valutato il potenziale di una preparazione standardizzata di curcuminoidi (BCN-02) nei confronti

dello stress ossidativo e sui livelli di alcuni *marker* infiammatori in pazienti con diabete mellito di tipo 2. Settantadue soggetti con diabete mellito di tipo 2 sono stati randomizzati in tre gruppi, in cui ricevevano rispettivamente BCN-02 (due capsule contenenti 150 mg di curcumina) due volte al giorno, atorvastatina 10 mg una volta al giorno o un placebo per otto settimane. I risultati di tale studio hanno riscontrato un miglioramento significativo della funzione endoteliale e una riduzione dello stress ossidativo e dei livelli di alcuni *marker* infiammatori, tra coloro che assumevano la curcumina⁶⁷.

CONCLUSIONI

Gli effetti terapeutici della curcumina sono stati studiati in particolare nella prevenzione e cura delle patologie neoplastiche e infiammatorie^{2,63}. La curcumina è ben tollerata se assunta ad alte dosi (fino a 12 g al giorno), e possiede bassa tossicità e un basso costo di estrazione⁶⁸. Sebbene gli studi clinici atti a studiare gli effetti diretti della curcumina sul sistema cardiovascolare siano poco numerosi, le prime evidenze sperimentali ne lasciano intravedere il potenziale ruolo protettivo e preventivo sulla patologia cardiaca. La curcumina potrebbe quindi guadagnare un ruolo nel trattamento delle patologie metaboliche e nel diabete mellito, nonché nella profilassi delle patologie cardiache su base vascolare e ipertrofica. Le proprietà benefiche su metabolismo, infiammazione, cascata coagulativa, proliferazione ed elettrofisiologia cellulare rendono la curcumina un principio attivo particolarmente promettente nel *management* del paziente con patologia cardiovascolare. Nuovi studi su modelli umani sono tuttavia necessari per confermare le potenzialità di questo nutraceutico nell'uomo.

RINGRAZIAMENTI

M. Vacca è supportato da Fondazione Umberto Veronesi (*Fellowship*) e dal *Medical Research Council* (MC_PC_13030).

Bibliografia

- Kiuchi F, Goto Y, Sugimoto N, et al. Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1993; 41 (9): 1640-3.
- Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(4): 787-809.
- Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003; 23(1A): 363-98.
- Chung S, Yao H, Caito S, et al. Regulation of SIRT1 in cellular functions: role of polyphenols. *Arch Biochem Biophys* 2010; 501(1): 79-90.
- Ahn J, Lee H, Kim S, et al. Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/beta-catenin signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298(6): C1510-6.
- Lee YK, Lee WS, Hwang JT, et al. Curcumin exerts antidiifferentiation effect through AMPKalpha-PPAR-gamma in 3T3-L1 adipocytes and antiproliferatory effect through AMPKalpha-COX-2 in cancer cells. *J Agric Food Chem* 2009; 57(1): 305-10.
- Ejaz A, Wu D, Kwan P, et al. Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. *J Nutr* 2009; 139(5): 919-25.
- Chen A, Xu J. Activation of PPAR{gamma} by curcumin inhibits Moser cell growth and mediates suppression of gene expression of cyclin D1 and EGFR. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288(3): G447-56.
- Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab* 2006; 4(4): 263-73.
- Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(12): 885-96.
- Shehzad A, Ha T, Subhan F, et al. New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. *Eur J Nutr* 2011; 50(3): 151-61.
- 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.
- Dong SZ, Zhao SP, Wu ZH, et al. Curcumin promotes cholesterol efflux from adipocytes related to PPARgamma-LXRalpha-ABCA1 passway. *Mol Cell Biochem* 2011; 358(1-2): 281-5.
- 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.
- 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.
- Shishodia S, Singh T, Chaturvedi MM. Modulation of transcription factors by curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007; 595: 127-48.
- Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2010; 6(5): 657-91.
- 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.
- 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.
- Li HL, Liu C, de CG, et al. Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 2008; 118(3): 879-93.
- Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10(2): 164-170.
- Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, et al. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace* 2008; 10(6): 668-73.
- Zhou H, Beevers CS, Huang S. The targets of curcumin. *Curr Drug Targets* 2011; 12(3): 332-47.
- Zhang F, Zhang Z, Chen L, et al. Curcumin attenuates angiogenesis in liver fibrosis and inhibits angiogenic properties of hepatic stellate cells. *J Cell Mol Med* 2014; 18(7): 1392-406.
- Meng Z, Yu XH, Chen J, et al. Curcumin attenuates cardiac fibrosis in spontaneously hypertensive rats through PPAR-gamma activation. *Acta Pharmacol Sin* 2014; 35(10): 1247-56.
- Durante W. Heme oxygenase-1 in growth control and its clinical application to vascular disease. *J Cell Physiol* 2003; 195(3): 373-82.
- Hancock WW, Buelow R, Sayegh MH, et al. Antibody-induced transplant arteriosclerosis is prevented by graft expression of anti-oxidant and anti-apoptotic genes. *Nat Med* 1998; 4(12): 1392-6.
- Ishikawa K, Sugawara D, Wang X, et al. Heme oxygenase-1 inhibits atherosclerotic lesion formation in LDL-receptor knockout mice. *Circ Res* 2001; 88(5): 506-12.
- Motterlini R, Foresti R, Bassi R, et al. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2000; 28(8): 1303-12.
- Pae HO, Jeong GS, Jeong SO, et al. Roles of heme oxygenase-1 in curcumin-induced growth inhibition in rat smooth muscle cells. *Exp Mol Med* 2007; 39(3): 267-77.
- Huang HC, Jan TR, Yeh SF. Inhibitory effect of curcumin, an anti-inflammatory agent, on vascular smooth muscle cell proliferation. *Eur J Pharmacol* 1992; 221(2-3): 381-4.
- Verjovski-Almeida S, Kurzmack M, Inesi G. Partial reactions in the catalytic and transport cycle of sarcoplasmic reticulum ATPase. *Biochemistry* 1978; 17(23): 5006-13.
- Logan-Smith MJ, Lockyer PJ, East JM, et al. Curcumin, a molecule that inhibits the Ca2+-ATPase of sarcoplasmic reticulum but increases the rate of accumulation of Ca2+. *J Biol Chem* 2001; 276(50): 46905-11.
- Sumbilla C, Lewis D, Hammerschmidt T, et al. The slippage of the Ca2+ pump and its control by anions and curcumin in skeletal and cardiac sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2002; 277(16): 13900-06.
- Farhangkhoei H, Khan ZA, Kaur H, et al. Vascular endothelial dysfunction in diabetic cardiomyopathy: pathogenesis and potential treatment targets. *Pharmacol Ther* 2006; 111(2): 384-99.
- Stadler K, Jenei V, von BG, et al. Increased nitric oxide levels as an early sign of premature aging in diabetes. *Free Radic Biol Med* 2003; 35(10): 1240-51.
- Hattori R, Sase K, Eizawa H, et al. Structure and function of nitric oxide synthases. *Int J Cardiol* 1994; 47(1 Suppl): S71-5.
- Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30(1): 45-51.
- Farhangkhoei H, Khan ZA, Mukherjee S, et al. Heme oxygenase in diabetes-induced oxidative stress in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35(12): 1439-48.
- Brouet I, Ohshima H. Curcumin, an anti-tumour promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 206(2): 533-40.
- Farhangkhoei H, Khan ZA, Chen S, et al. Differential effects of curcumin on vasoactive factors in the diabetic rat heart. *Nutr Metab (Lond)* 2006; 3: 27.
- Mathew S, Menon PV, Kurup PA. Changes in glycoproteins in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Indian J Biochem Biophys* 1982; 19(1): 41-3.
- Decker RS, Poole AR, Griffin EE, et al. Altered distribution of lysosomal cathepsin D in ischemic myocardium. *J Clin Invest* 1977; 59(5): 911-21.
- Srivastava R, Srimal RC. Modification of certain inflammation-induced

- biochemical changes by curcumin. *Indian J Med Res* 1985; 81: 215-23.
45. Nirmala C, Puvanakrishnan R. Protective role of curcumin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 1996; 159(2): 85-93.
46. Nirmala C, Puvanakrishnan R. Effect of curcumin on certain lysosomal hydrolases in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Biochem Pharmacol* 1996; 51(1): 47-51.
47. Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 45-79.
48. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(8): 589-600.
49. Kolodziejczyk SM, Wang L, Balazsi K, et al. MEF2 is upregulated during cardiac hypertrophy and is required for normal post-natal growth of the myocardium. *Curr Biol* 1999; 9(20): 1203-6.
50. Hasegawa K, Lee SJ, Jobe SM, et al. cis-Acting sequences that mediate induction of beta-myosin heavy chain gene expression during left ventricular hypertrophy due to aortic constriction. *Circulation* 1997; 96(11): 3943-53.
51. Herzig TC, Jobe SM, Aoki H, et al. Angiotensin II type1a receptor gene expression in the heart: AP-1 and GATA-4 participate in the response to pressure overload. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(14): 7543-8.
52. Paradis P, MacLellan WR, Belaguli NS, et al. Serum response factor mediates AP-1-dependent induction of the skeletal alpha-actin promoter in ventricular myocytes. *J Biol Chem* 1996; 271(18): 10827-33.
53. Clayton AL, Hazzalin CA, Mahadevan LC. Enhanced histone acetylation and transcription: a dynamic perspective. *Mol Cell* 2006; 23(3): 289-96.
54. Backs J, Olson EN. Control of cardiac growth by histone acetylation/deacetylation. *Circ Res* 2006; 98(1): 15-24.
55. Miyamoto S, Kawamura T, Morimoto T, et al. Histone acetyltransferase activity of p300 is required for the promotion of left ventricular remodeling after myocardial infarction in adult mice in vivo. *Circulation* 2006; 113(5): 679-90.
56. Chan HM, LaThangue NB. p300/CBP proteins: HATs for transcriptional bridges and scaffolds. *J Cell Sci* 2001; 114(Pt 13): 2363-73.
57. Lill NL, Grossman SR, Ginsberg D, et al. Binding and modulation of p53 by p300/CBP coactivators. *Nature* 1997; 387(6635): 823-7.
58. Marcu MG, Jung YJ, Lee S, et al. Curcumin is an inhibitor of p300 histone acetyltransferase. *Med Chem* 2006; 2(2): 169-74.
59. Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, et al. The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. *J Clin Invest* 2008; 118(3): 868-78.
60. Doroshov JH. Doxorubicin-induced cardiac toxicity. *N Engl J Med* 1991; 324(12): 843-5.
61. Nowak D, Pierscinski G, Drzewoski J. Ambroxol inhibits doxorubicin-induced lipid peroxidation in heart of mice. *Free Radic Biol Med* 1995; 19(5): 659-63.
62. Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, et al. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacol Ther* 1990; 47(2): 219-31.
63. Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett* 2005; 223(2): 181-90.
64. Ramirez BA, Soler A, Carrion-Gutierrez MA, et al. An hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* lowers the abnormally high values of human-plasma fibrinogen. *Mech Ageing Dev* 2000; 114(3): 207-10.
65. Soni KB, Kuttan R. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol* 1992; 36(4): 273-5.
66. Alwi I, Santoso T, Suyono S, et al. The effect of curcumin on lipid level in patients with acute coronary syndrome. *Acta Med Indones* 2008; 40(4): 201-10.
67. Usharani P, Mateen AA, Naidu MU, et al. Effect of NCB-02, atorvastatin and placebo on endothelial function, oxidative stress and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, parallel-group, placebo-controlled, 8-week study. *Drugs R D* 2008; 9(4): 243-50.
68. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001; 21(4B): 2895-900.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Michele Vacca, MD, PhD
Medical Research Council
Human Nutrition Research
Institute of Metabolic Science
University of Cambridge
Elsie Widdowson Laboratory
120 Fulbourn Road
CB1 9NL Cambridge, United Kingdom
Tel.: + 44 (0) 1223 426356
Fax: + 44 (0) 1223 437515
E-mail: vaccamichele1979@gmail.com

Un inspiegabile prolungamento dell'intervallo QTc. Quando non fidarsi è meglio!

Vincenzo Carbone

ARCA Campania, Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS

Il tracciato presentato nella figura 1 è stato registrato con un elettrocardiografo Esaote P8000 Power, che è provvisto di un *software* per la determinazione automatica dei principali parametri elettrocardiografici (frequenza, intervalli, voltaggi, assi elettrici).

L'elettrocardiogramma (ECG) era stato richiesto per una routine propedeutica all'esecuzione di un esame tomografico con mezzo di contrasto. Il paziente

è un soggetto di sesso maschile, età 67 anni, iperteso, con esiti di gastrectomia per un adenocarcinoma dell'antro pilorico. Il trattamento in corso comprendeva l'associazione ramipril/idroclorotiazide (5/25 mg al giorno) e un inibitore di pompa protonica.

Il ritmo è sinusale e la morfologia delle onde P e dei complessi QRS appare regolare, mentre si osservano modeste anomalie della fase di ripolarizzazione

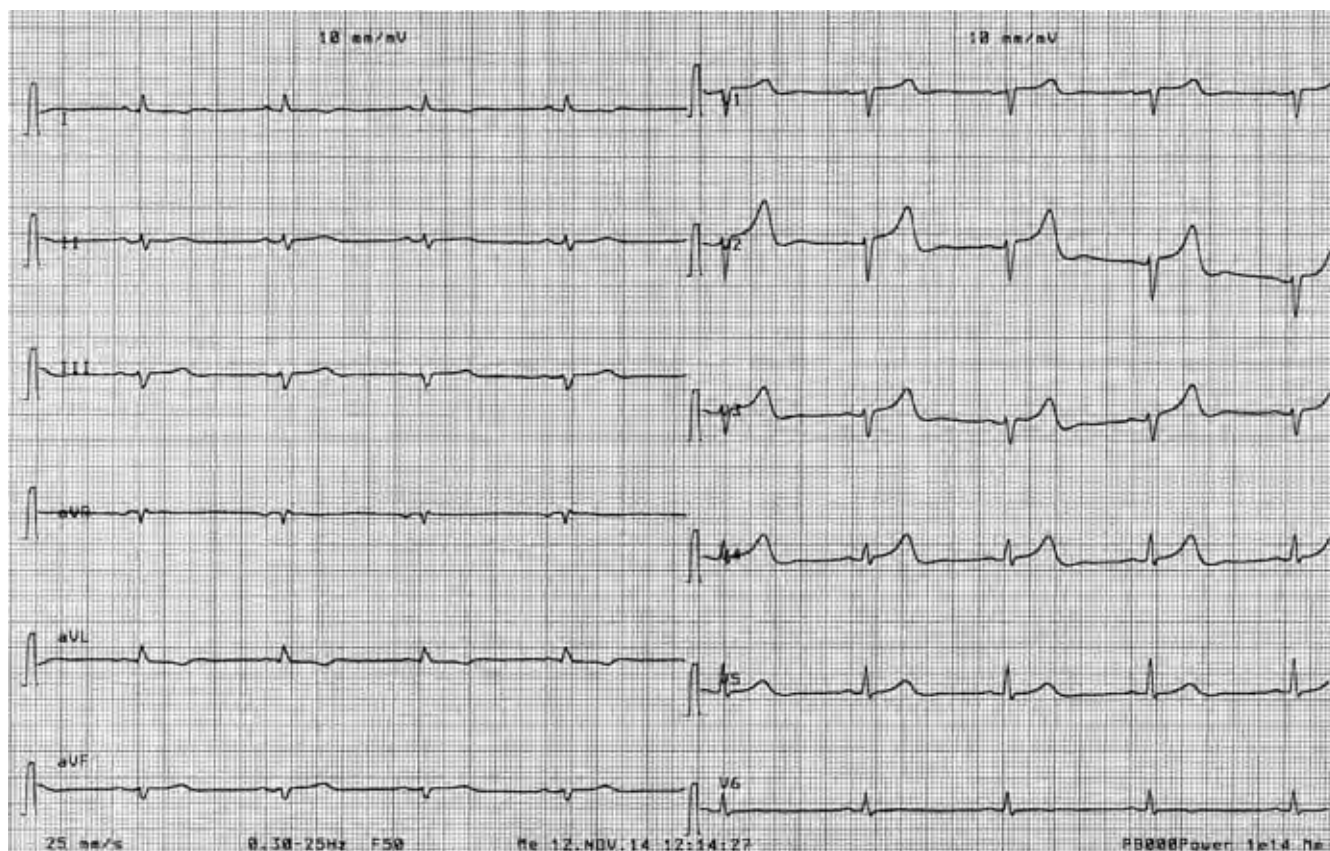


Figura 1 - Elettrocardiogramma a 12 derivazioni registrato in modalità automatica.

Figura 2 - Report delle misurazioni automatiche eseguite dal software dell'elettrocardiografo. Si noti il lunghissimo intervallo QTc (512 ms).

FC	80/min	Asse el.:	
		P	39°
Intervalli:		QRS	-21°
RR	748 ms	T	112°
P	146 ms		
PQ	170 ms	P (II)	0.07 mV
QRS	88 ms	S (V1)	-0.55 mV
QT	440 ms	R (V5)	0.69 mV
QTc	512 ms	Sokol.	1.49 mV

ventricolare nelle derivazioni I, aVL e V6, prive di una specifica valenza diagnostica. Il solo elemento degno di attenzione è rappresentato dal basso voltaggio di tutte le deflessioni elettrocardiografiche nelle derivazioni periferiche, mentre, nelle precordiali, al voltaggio relativamente contenuto dei ventricologrammi fa contrasto l'ampiezza delle onde T, specie da V2 a V4, ove le onde di ripolarizzazione ventricolare appaiono più "alte" rispetto ai complessi QRS. Si tratta, comunque, di una variante fisiologica, che non incide in alcun modo sul giudizio complessivo di normalità dell'attività elettrica cardiaca, almeno a una prima valutazione sommaria.

La figura 2 è un ingrandimento del box contenente tutte le misurazioni automatiche eseguite dall'elettrocardiografo. L'elemento clinicamente più rilevante (e del tutto inatteso!) è il lungo intervallo QT corretto (QTc = 512 millisecondi, ms), a fronte di un intervallo QT assoluto (cioè, il valore misurato) del tutto normale (QT = 440 ms). Una durata dell'intervallo QTc > 500 ms è universalmente riconosciuta quale *marker* di rischio per aritmie ventricolari potenzialmente fatali, come la tachicardia ventricolare a torsione di punta e/o la fibrillazione ventricolare¹⁻⁴. È necessario, pertanto, procedere a un approfondimento diagnostico e approntare un'eventuale strategia terapeutica tesa ad abbattere questo severo rischio aritmico.

Qual è la possibile causa dell'abnorme prolungamento dell'intervallo QTc riscontrato nel paziente in osservazione?

La durata del QT è fortemente influenzata dalla lunghezza del ciclo cardiaco e, quindi, dalla frequenza ventricolare. Perciò, la valutazione dell'intervallo QT non può prescindere da un adeguato aggiustamento dello stesso rispetto all'intervallo R-R precedente. Nella pratica clinica, tale aggiustamento viene realizzato con l'ausilio di diverse formule di correzione, tutte scientificamente validate, per quanto nessuna di queste sia esente da critiche^{2,5-6}. L'algoritmo implementato nel sistema diagnostico del P8000 Power, ai fini della correzione dell'intervallo QT per la frequenza cardiaca, è basato sulla formula di Bazett:

$$QTc = QT \text{ misurato} / \sqrt{R-R}.$$

Tutti gli intervalli sono espressi in secondi⁵⁻⁶. Da questa formula si evince che quando la frequenza cardiaca è 60 cicli/minuto l'intervallo QTc e l'intervallo QT misurato coincidono. In questa circostanza, infatti, i cicli ventricolari (intervalli R-R) misurano 1 secondo, per cui $\sqrt{1} = 1$ e il rapporto QT misurato / $\sqrt{R-R}$ (cioè il QTc) è uguale al dividendo (cioè il QT). È ovvio che per frequenze superiori a 60/minuto il QTc è maggiore del QT, in quanto nella formula di Bazett il divisore

è <1; per contro, in presenza di frequenze minori di 60/minuto il QTc risulta più breve del QT, essendo il divisore >1⁶. Alla luce di queste considerazioni, il dato di un intervallo QTc sensibilmente più lungo del QT assoluto, riportato nella figura 2, implica una frequenza cardiaca maggiore di 60/minuto: ciò è coerente con la frequenza determinata in automatico, che è pari a 80/minuto. La conversione di un valore di frequenza nel corrispondente ciclo cardiaco (espresso in ms) si attua dividendo 60.000 (il numero di ms contenuto in 1 minuto) per la frequenza. Nel caso specifico, il ciclo R-R misurato dal sistema è 60.000/80, cioè 750 ms (nel box della figura 2 è riportato, appunto, un R-R di 748 ms). Applicando la formula di Bazett a questi valori di intervallo R-R (0,748 s) e di QT misurato (0,440 s) si ottiene un intervallo QTc di 512 ms, il che sembrerebbe confermare la correttezza della stima di correzione operata dal software dell'elettrocardiografo.

Tuttavia, un'attenta analisi dell'ECG condotta con la misurazione manuale degli intervalli rivela una verità "sconcertante". Mentre l'intervallo QT misurato manualmente corrisponde con esattezza a quello determinato automaticamente (0,44 s), la correzione per la frequenza cardiaca attraverso la formula di Bazett produce un risultato totalmente diverso da quello che appare nel *report* della figura 2. Infatti, la durata media degli intervalli R-R è 1,120 s, corrispondente a una frequenza cardiaca di 53-54 cicli/minuto. Inserendo questi intervalli nella formula di Bazett, si ottiene un QTc di 415 ms, un valore notevolmente più breve di quello determinato in automatico e del tutto normale in relazione all'età e al sesso del paziente^{2,6}!

La stima automatica dell'intervallo QTc, così, risulta erranea non per una misurazione inaccurata dell'intervallo QT, come più di frequente accade, ma per un'errata determinazione della frequenza cardiaca, che è stata sensibilmente sovrastimata dal sistema rispetto al dato reale. Ciò ha avuto come conseguenza una marcata sottocorrezione dell'intervallo QT, esitata in un fallace prolungamento dell'intervallo QTc, nonostante la corretta misurazione del QT assoluto.

Ma perché il software dell'elettrocardiografo commette un così grossolano errore di misurazione della frequenza cardiaca?

IL MECCANISMO DELLA SOVRASTIMA DELLA FREQUENZA CARDIACA

A fronte di una frequenza sinusale di circa 54 cicli/minuto, il sistema determina, paradossalmente, un valore di 80 cicli/minuto. Applicando la formula di Bazett, questo clamoroso errore si riflette nella stima in eccesso dell'intervallo QTc.

Come già sopra osservato, l'analisi dell'ECG rivela la presenza di ampie onde T nelle derivazioni precordiali, specie da V2 a V4 ove, per contro, i complessi QRS esprimono un voltaggio relativamente basso. Stando così le cose, si può ragionevolmente ipotizzare che il software abbia erroneamente interpretato queste elevate onde T precordiali come complessi QRS, così incorrendo nell'anomalia definita "doppio conteggio" dei complessi ventricolari. Il fenomeno del "doppio conteggio" è ben noto nell'ambito dei malfunzionamenti dei pacemaker e dei defibrillatori impiantabili, nei quali esso consegue a *oversensing* delle onde T ed è responsabile, rispettivamente, di abnorme rallentamento della frequenza di stimolazione e di erogazione di scariche inappropriate a causa dell'erroneo riconoscimento di eventi ventricolari ripetitivi.

Poiché l'algoritmo diagnostico del nostro sistema elabora la frequenza cardiaca come valore medio su 10 secondi di registrazione in modalità automatica, il "doppio conteggio" dei ventricologrammi nelle derivazioni precordiali non esita nel raddoppio della frequenza stimata rispetto al valore reale, in quanto il riconoscimento dei complessi QRS nelle derivazioni periferiche avviene correttamente. Perciò, la frequenza cardiaca in tal modo elaborata (80/minuto) rappresenta la media aritmetica tra il valore reale (53/minuto) e quello derivante dall'erroneo conteggio delle onde T (106/minuto). Questa verifica sulla stima della frequenza cardiaca operata dal software della macchina supporta senza alcun dubbio la tesi del "doppio conteggio".

L'interpretazione conclusiva del tracciato viene illustrata nella figura 3. Il ciclo cardiaco misura circa 1.120 ms (frequenza cardiaca = 53/minuto). Tale ciclo viene determinato in modo corretto nelle derivazioni

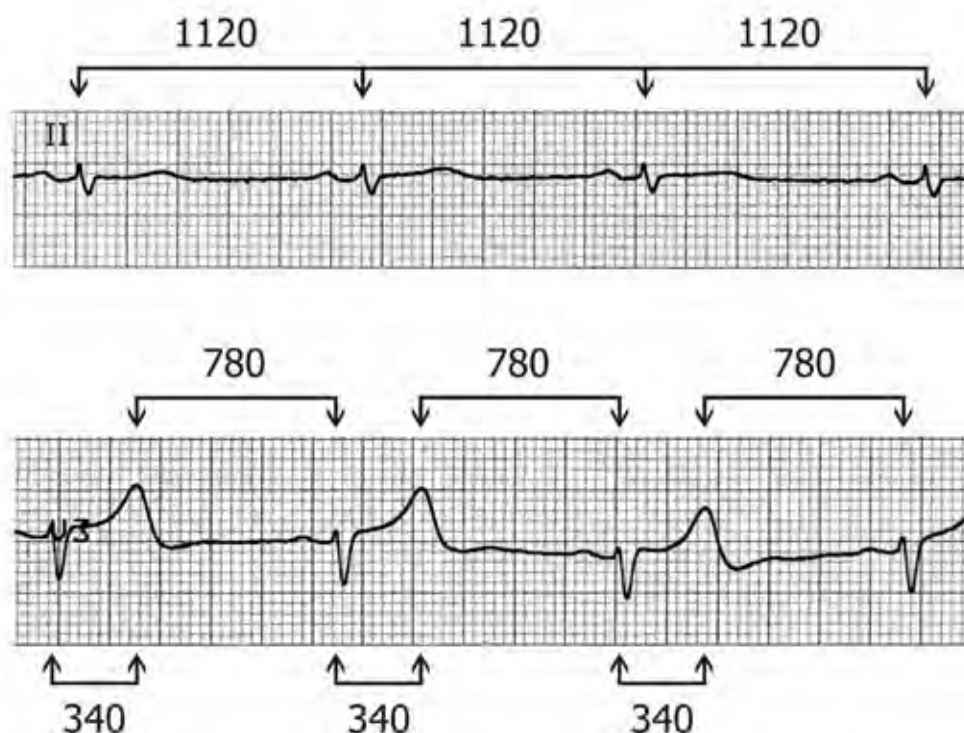


Figura 3 - Determinazione automatica dei cicli ventricolari. Nelle derivazioni periferiche (striscia in alto: sezione della II derivazione) la misurazione avviene in modo corretto ($R-R = 1.120$ ms). Nelle derivazioni precordiali (striscia in basso: sezione della derivazione V3) si verifica il "doppio conteggio" dei complessi ventricolari con l'individuazione di due sub-intervalli per ogni ciclo cardiaco. A ciò consegue la sovrastima della frequenza cardiaca e l'erronea correzione dell'intervallo QT (pseudo-prolungamento dell'intervallo QTc). Spiegazioni nel testo.

periferiche (nella sezione superiore della figura 3 è riportata parte della II derivazione, con i relativi intervalli R-R). Anche nella registrazione delle derivazioni precordiali il ciclo cardiaco ha una durata media di 1.120 ms. Tuttavia, a causa dell'elevato voltaggio delle onde T, il sistema "confonde" queste deflessioni con i complessi QRS e "scompon" il vero ciclo R-R in due distinti pseudo-intervalli R-R: uno breve (340 ms), che corrisponde all'intervallo $R-T_{peak}$, e uno più lungo (780 ms), corrispondente all'intervallo $T_{peak}-R$ (la sezione inferiore della figura 3 rappresenta parte della derivazione V3 con i cicli ventricolari così come vengono "letti" dal software diagnostico). Pertanto, nella sua analisi del tracciato l'elettrocardiografo identifica, in luogo degli otto cicli ventricolari reali, i seguenti intervalli R-R: quattro cicli di 1.120 ms (derivazioni periferiche), per una durata complessiva di 4.480 ms; quattro cicli di 780 ms (derivazioni precordiali), per un totale di 3.120 ms; quattro cicli di 340 ms (derivazioni precordiali), per complessivi 1.360 ms. Nell'intera striscia di ECG il sistema riconosce, quindi, dodici cicli ventricolari che misurano, in totale, 8.960 ms. Dividendo questo tempo globale per

il numero dei cicli che lo compongono ($8.960 \text{ ms} / 12$) si ottiene la durata media del ciclo ventricolare: 747 ms. Da questo ciclo cardiaco medio il software elabora, applicando la formula $60.000 / 747$, la frequenza cardiaca media (80 battiti/minuto). I valori di ciclo e di frequenza desunti attraverso questo ragionamento sono esattamente identici a quelli riportati nel box delle misurazioni automatiche (figura 2), a riprova della fondatezza dell'interpretazione fornita e rappresentata nella figura 3.

Questo caso pone in risalto il carattere non infrequentemente ingannevole delle misurazioni automatiche dell'ECG, sottolineando come sia sempre necessario operarne un'attenta verifica con metodo manuale, specie quando si affrontano problematiche estremamente sensibili, quale quella relativa alla determinazione degli intervalli QT e QTc⁵⁻⁶.

Bibliografia

1. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, et al. Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes: a study of 10 patient. *Circulation* 1981; 64: 1167-74.

2. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89: 1363-72.
3. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013-22.
4. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007; 153: 891-9.
5. Goldenberg I, Moss A J, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(3): 333-6.
6. Oreto G, Luzzo F, Donato A, et al. L'intervallo QT. In: Oreto G et al.

(eds). *L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere*. Milano: Edi. Ermes, 2009; 187-205.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vincenzo Carbone

Via Ceschelli traversa Torino 8/3

80047 S. Giuseppe Vesuviano (NA)

E-mail: vcarbonate@cardionet.it

Stenosi aortica severa “paradosa” a basso flusso e basso gradiente: presentazione di un caso clinico

*Paradoxical low flow low gradient severe aortic stenosis:
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

I pazienti con basso flusso e stenosi aortica severa nonostante FE preservata vengono definiti come coloro che hanno un AVA $<1 \text{ cm}^2$ (indicizzata $<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), FE $>50\%$ e un ridotto indice di gittata sistolica (SVi $<35 \text{ ml}/\text{m}^2$). Tale realtà clinica prende il nome di stenosi aortica severa “paradosa”. La presenza di gradienti transvalvolari non critici, in questo caso, è da attribuirsi alla ridotta gittata sistolica che consegue a ipertrofia ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa e cavità ventricolari sinistre di piccola dimensione. I pazienti con basso flusso paradosso hanno gradienti più bassi di quelli con flusso normale e, nel complesso, presentano una sopravvivenza ridotta. Non riconoscere questi pazienti, o preferire in essi una strategia conservativa, è sconsigliabile in termini di sopravvivenza. L'ecocardiografia è la metodica diagnostica di prima scelta utilizzata nello studio e nella quantificazione della stenosi valvolare aortica.

Parole chiave: Stenosi aortica severa a basso flusso, indice di gittata sistolica, frazione di eiezione ventricolare sinistra

Paradoxical low-flow (PLF) severe aortic stenosis is defined by an aortic valve area $<1 \text{ cm}^2$ ($<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), a stroke volume index $<35 \text{ ml}/\text{m}^2$ despite the presence of preserved LV ejection fraction ($\geq 50\%$). This entity is typically characterized by pronounced left ventricular concentric remodeling with small left ventricular cavity, impaired LV filling, increased arterial load, and reduced LV longitudinal shortening. Patients with PLF also have a worse prognosis compared to patients with normal flow. Because of the low flow state, these patients often have a low gradient despite the presence of severe stenosis, thus leading to discordant AS grading (i.e., aortic valve area $<1.0 \text{ cm}^2$ but mean gradient $<40 \text{ mmHg}$) and thus uncertainty about the indication of aortic valve replacement.

Key words: Paradoxical low-flow severe aortic stenosis, left ventricular concentric remodeling, preserved LV ejection fraction

INTRODUZIONE

La stenosi valvolare aortica (SVA) è la malattia valvolare più frequente nei Paesi occidentali, con una prevalenza del 2-5% nella popolazione con più di 65 anni¹. L'ecocardiografia ricopre un ruolo di primaria importanza nello studio e nella quantificazione della SVA e i parametri più comunemente

utilizzati sono l'area valvolare aortica (AVA), il gradiente pressorio medio (G medio) e la velocità di picco del flusso transvalvolare (Vmax). Secondo le attuali linee guida, la stenosi aortica viene definita severa in presenza di un'AVA $<1 \text{ cm}^2$ (o $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, se indicizzata per la superficie corporea), un G medio $>40 \text{ mmHg}$ e una Vmax $>4 \text{ m/s}$. Esiste tuttavia un considerevole numero di pazienti con

funzione ventricolare sinistra apparentemente conservata in cui l'entità della stenosi aortica può essere definita severa se valutata in base all'area dell'orifizio valvolare ($<1 \text{ cm}^2$ o $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), ma moderata o lieve in base al gradiente transvalvolare medio (G medio $<40 \text{ mmHg}$)²⁻³. La stenosi aortica severa, nonostante un gradiente $<40 \text{ mmHg}$, è stata definita come "paradosa". Nonostante le manifestazioni cliniche, la fisiopatologia e la storia naturale siano state ampiamente descritte, le raccomandazioni sulla gestione di questa condizione sono in continua evoluzione e rimangono ancora non risolti alcuni aspetti clinici rilevanti.

CASO CLINICO

È giunta al nostro laboratorio di ecocardiografia una paziente di 84 anni sintomatica per dispnea da sforzo ingravescente (classe NYHA 3). In anamnesi, la paziente presentava una storia di ipertensione arteriosa di lunga data e di difficile controllo farmacologico. Obiettivamente, la paziente si presentava in buon compenso emodinamico, con valori pressori rilevati di 160/80 mmHg. All'auscultazione cardiaca era presente un soffio sistolico rude di 3/6 al mesocardio. L'elettrocardiogramma mostrava ritmo sinusale con segni di ipertrofia ventricolare sinistra.

Lo studio ecocardiografico transtoracico mostrava ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, che si presentava come piccolo volume diastolico ($34 \text{ ml}/\text{m}^2$) e funzione sistolica globale conservata (FE 55%). La valvola aortica si presentava tripartita, calcifica, con ridotta escursione sistolica delle cuspidi valvolari (figura 1). Al colorDoppler era presente una lieve insufficienza. Collateralmente si rilevavano normali dimensioni dell'aorta toracica ascendente, lieve insufficienza mitralica e minima insufficienza tricuspide con pressione polmonare sistolica derivata derivata nei limiti. La miglior curva di flusso, con Doppler continuo, si otteneva attraverso l'approccio apicale e la stima della velocità di picco transvalvolare e del gradiente medio risultavano essere rispettivamente di $3,6 \text{ m/s}$ e 38 mmHg (figura 2). Il calcolo dell'AVA, utilizzando l'equazione di continuità, risultava essere pari a $0,8 \text{ cm}^2$. Il calcolo della portata sistolica consentiva infine di stimare uno *stroke volume* indicizzato pari a $35 \text{ ml}/\text{m}^2$. Attraverso la valutazione del *mitral anular plane systolic excursion* (MAPSE), lo studio ecocardiografico ci consentiva inoltre di evidenziare una compromissione della funzione contrattile longitudinale (MAPSE = $8,4 \text{ mm}$) (figura 3). In considerazione alla sintomatologia riferita e alla diagnosi ecografica di stenosi valvolare aortica severa a basso flusso e frazione di eiezione conservata, si inviava la paziente a valutazione cardiocirurgica.



Figura 1 - Finestra parasternale asse lungo. Apertura in diastole di valvola aortica calcifica con malattia stenotica severa.

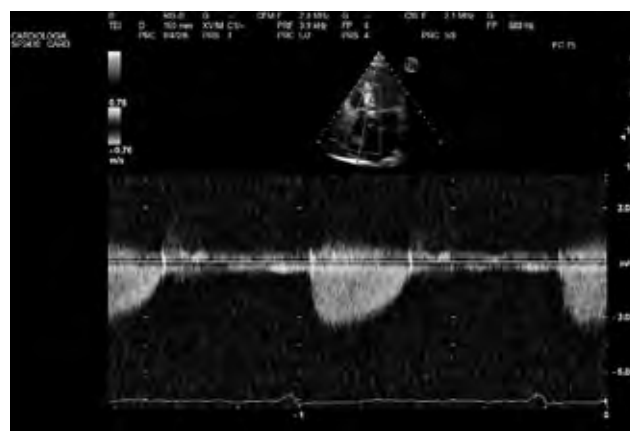


Figura 2 - Curva di flusso al Doppler continuo: stima della velocità di picco transvalvolare e del gradiente medio.

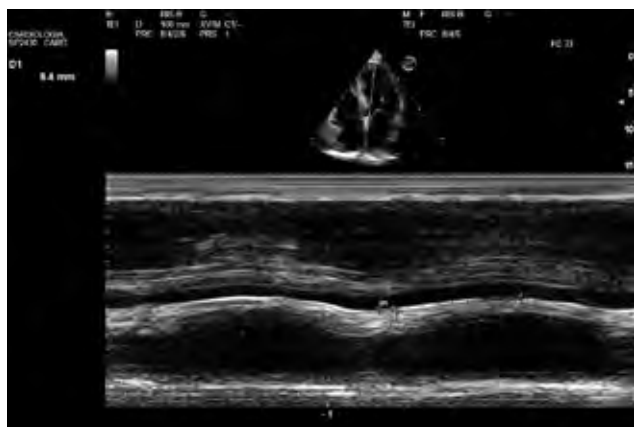


Figura 3 - Valutazione del mitral anular plane systolic excursion (MAPSE): evidenza di compromissione della funzione contrattile longitudinale. MAPSE = 8,4 mm.

DISCUSSIONE

La stenosi aortica è la malattia valvolare più frequente nei Paesi occidentali, con una prevalenza del 2-5% nella popolazione con più di 65 anni d'età, destinata a crescere rapidamente per l'invecchiamento della popolazione generale. A oggi, la causa più frequente di patologia stenotica della valvola aortica è quella degenerativa, correlata non solo all'età del paziente ma anche ai fattori di rischio cardiovascolari²⁻³.

L'ecocardiografia ricopre un ruolo di primaria importanza nello studio e nella quantificazione della stenosi valvolare aortica; i parametri più comunemente utilizzati sono l'area valvolare aortica (AVA), il gradiente pressorio medio (G medio) e la velocità di picco del flusso transvalvolare (Vmax). Secondo le attuali linee guida, la stenosi aortica viene definita severa in presenza di un AVA $< 1 \text{ cm}^2$ (o $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, se indicizzata per la superficie corporea), un G medio $> 40 \text{ mmHg}$ e una Vmax $> 4 \text{ m/s}$.

Circa il 5-10% dei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa presenta però un quadro di basso flusso e basso gradiente generalmente definite da area valvolare $< 1 \text{ cm}^2$, G medio $< 40 \text{ mmHg}$ e frazione d'eiezione $< 40\%$. In questi casi si pone un serio problema diagnostico: si tratta di pazienti con stenosi valvolare realmente severa, ma con bassi flussi e bassi gradienti secondari a ipertrofia ventricolare sinistra

marcata e importante *afterload* e *mismatch* legato alla stessa malattia valvolare, o di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra che mimano una stenosi valvolare severa solo perché in sistole la valvola non si apre in maniera completa a causa del deficit di contrattilità?

Di fatto, in presenza di valori ridotti di frazione d'eiezione, risulta difficile valutare con esattezza molti dei parametri utilizzati per diagnosticare l'entità della stenosi valvolare, essendo essi parametri flusso-dipendenti. A oggi, la metodica di *imaging cardiac* che offre il miglior contributo diagnostico in questi casi è rappresentata dall'ecostress con dobutamina. Nelle stenosi valvolari realmente severe, dopo stimolo inotropo, l'area valvolare rimane inalterata, mentre aumentano i valori di gradiente. Al contrario, in caso di stenosi non severa, il valore di gradiente risulterà immutato, a fronte di un aumento dell'area valvolare ($> 1 \text{ cm}^2$). Tale metodica diagnostica consente inoltre di stimare la presenza o meno di riserva contrattile (con aumento $> 20\%$ dei valori basali di FE), parametro che riveste un ruolo fondamentale anche nel processo decisionale circa la miglior strategia terapeutica nel paziente con valvulopatia aortica.

Esiste tuttavia un considerevole numero di pazienti che presentano stenosi aortica definita severa in base all'area dell'orifizio valvolare ($< 1 \text{ cm}^2$ o $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), lieve o moderata in base al gradiente transvalvolare medio (G medio $< 40 \text{ mmHg}$)²⁻³, e che presentano funzione ventricolare sinistra apparentemente conservata.

Vengono definiti pazienti con basso flusso paradosso coloro che quindi presentano un'AVA indicizzata $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, FE $> 50\%$ e un indice di gittata sistolica (SVi $< 35 \text{ ml}/\text{m}^2$). La presenza di gradienti transvalvolari non critici, in questi casi, è da attribuirsi a ridotto *stroke volume* che consegue a ipertrofia ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa e cavità ventricolari sinistre di piccole dimensioni. In tal contesto, l'area valvolare aortica diviene un parametro di primaria importanza nel quantificare la severità della stenosi rispetto al gradiente medio², con conseguente indicazione a intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare in caso di valori critici della prima, nonostante gradienti non significativi. I pazienti con basso flusso paradosso hanno gradienti molto più bassi di

quelli con flusso normale e nel complesso presentano una sopravvivenza media ridotta². Tuttavia, se sottoposti a intervento cardiocirurgico, dimostrano una sopravvivenza sovrapponibile ai pazienti sottoposti a chirurgia ma con flussi preoperatori normali. Questo sembrerebbe essere secondario a elevato *afterload* e a un rimodellamento concentrico ventricolare sinistro molto marcato, con disfunzione miocardica intrinseca. Non riconoscere questi pazienti, o preferire in essi un approccio di tipo conservativo, sembrerebbe quindi sconsigliato in termini di sopravvivenza.

Altre caratteristiche distintive del paziente con basso flusso paradossale sono rappresentate da un livello di sovraccarico emodinamico globale aumentato (maggiore impedenza ventricolo-arteriosa), da una tendenza a una FE minore anche se nel *range* della normalità e da livelli inferiori di *midwall shortening*, dovuti a una più marcata disfunzione intrinseca del miocardio ventricolare.

In generale, tutti i reperti sopra elencati stanno a indicare un sovraccarico emodinamico maggiore e probabilmente di più lunga durata con secondario maggior rimodellamento concentrico, cavità ventricolare più piccola e riduzione intrinseca della contrattilità miocardica.

Il rimodellamento concentrico più marcato e la cavità ventricolare più piccola determinano una fisiopatologia di tipo restrittivo. La riduzione della gittata cardiaca è dovuta primariamente al difettoso riempimento del ventricolo sinistro, a sua volta conseguente a cavità ventricolare più piccola piuttosto che a un ridotto svuotamento. A questo si associa un deficit di contrattilità con riduzione contenuta della FE, che comunque rientra nel *range* di normalità. Esistono comunque pazienti con stenosi valvolare aortica severa e rimodellamento concentrico che spesso hanno FE più alta della media per compensare l'insufficiente riempimento ventricolare. Questo significa che una FE normale non può essere considerata equivalente a una gittata normale e che la frazione d'eiezione può rimanere normale nonostante la riduzione dell'accorciamento intrinseco miocardico. Pertanto, la valutazione della funzione ventricolare sinistra, nei pazienti con stenosi valvolare aortica severa, deve

necessariamente includere parametri quali il *midwall shortening*, l'accorciamento longitudinale e lo *strain rate* miocardico.

A tal proposito, studi recenti hanno dimostrato come le alterazioni contrattili e tessutali riscontrabili nei pazienti che manifestano stenosi valvolare aortica severa siano già presenti in fase di relativa stabilità clinica e in presenza di FE conservata. L'alterazione della funzione contrattile longitudinale sembra, infatti, rappresentare un marcatore precoce di disfunzione ventricolare sinistra nei pazienti con aumentato post-carico.

Grazie all'aiuto di tecniche di *imaging* cardiaco, quali la risonanza magnetica nucleare con mezzo di contrasto, è stato infatti dimostrato come nei pazienti con stenosi valvolare aortica a basso flusso, siano essi a bassa o conservata frazione di eiezione, sia presente fibrosi miocardica in almeno un segmento cardiaco, specie a livello subendocardico dei segmenti basali. Con lo studio ecocardiografico è possibile rilevare la presenza di compromissione della funzione longitudinale attraverso la valutazione del MAPSE. L'escursione sistolica dell'anello mitralico correla difatti in maniera inversamente proporzionale con il numero di segmenti interessati da fibrosi²⁻⁴. Valori di MAPSE <10 mm sembrano pertanto indicativi di una compromissione della funzione contrattile longitudinale nei pazienti affetti da stenosi aortica severa paradossale.

Come già precedentemente affermato, i pazienti con basso flusso paradossale presentano una prognosi peggiore rispetto a quelli con flusso normale, soprattutto se si opta per un trattamento di tipo conservativo piuttosto che chirurgico. Nonostante ciò, spesso questi pazienti non vengono avviati a cardiocirurgia poiché la condizione viene spesso sottovalutata.

Nei pazienti anziani, e quindi generalmente meno attivi, si tende infatti a sottostimare la sintomatologia clinica e questo atteggiamento trova un falso conforto in un basso gradiente rilevato all'ecocardiografia, a fronte di un'AVA significativamente ridotta. In questi casi, possono risultare utili una valutazione ergospirometrica, la misura dei peptidi natriuretici e la quantificazione TC dell'entità della calcificazione valvolare.

Il più frequente errore nella diagnosi ecocardiografica di BFP e/o basso gradiente sta nel calcolo della gittata sistolica derivante da due misurazioni tra loro separate, ovvero il diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e l'integrale tempo-velocità del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, ciascuna delle quali può essere fonte di errore. È necessario quindi, soprattutto nei casi di misurazioni discrepanti, riverificare le misurazioni, verificare il valore della frazione di eiezione con metodi diversi, verificare il ruolo di una eventuale e concomitante insufficienza mitralica, riverificare le misurazioni riguardanti la geometria e gli spessori parietali del ventricolo sinistro. In caso di dati ripetutamente discrepanti, ci si deve affidare a metodiche diagnostiche complementari di *imaging* cardiaco, quali la RMN, per convalidare le misurazioni della geometria ventricolare e della gittata sistolica.

Bibliografia

1. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220-5.
2. Christensen KL, Ivarsen HR, Thuesen L, Kristensen BA, Egeblad H. Aortic valve stenosis: fatal natural history despite normal left ventricular func-

tion and low invasive peak-to-peak pressure gradients. *Cardiology* 2004; 102: 147-51.

3. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. Survival benefit of aortic valves replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1781-9.
4. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316-26.
5. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1721-28.
6. Flachskampf FA. Severe aortic stenosis with low gradient and apparently preserved left ventricular systolic function—under-recognized or over diagnosed? *Eur Heart J* 2008; 29: 966-8.
7. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, et al. Paradoxical low-flow, low gradient aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduce survival. *Circulation* 2007; 115: 2856-64.
8. Hermann S, Stork S, Niemann M, et al. Low gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 402-12.
9. Weidemann F, Hermann S, Störk S, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2009; 120(7): 577-84.
10. Anumeha Tandon, MD, Paul A, Grayburn MD. Imaging of low gradient severe aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(2): 184-95.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Sergio del Giudice

Via Stradella 35/a

29121 Piacenza

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

Appuntamenti ARCA 2015

GENNAIO-FEBBRAIO

16-17 gennaio	Venezia	L'ipertensione arteriosa e la gestione della fase preclinica dello scompenso cardiaco
30 gennaio – 1 febbraio	Catania	Appunti teorico-pratici di ecocardiografia clinica
27-28 febbraio	Venezia	V Corso di Genetica Cardiovascolare

MARZO

21 marzo	Torino	Congresso Regionale ARCA Piemonte: "Cardio-rounds: incontri con gli esperti"
21 marzo	Ferrara	La prevenzione cardiovascolare
27 marzo	Vietri sul Mare	XIV Congresso Regionale ARCA Campania: "Cuore e..."
28 marzo	Messina	Corso per il re-training e validazione della certificazione ad esecutore nella rianimazione cardiopolmonare e alla defibrillazione precoce con l'uso del defibrillatore semiautomatico esterno (AED)

APRILE

9-10 aprile	Roma	Corso ECG di 2° livello
18 aprile	Trento	Congresso Regionale Trentino Alto Adige - "Invenzioni a due voci in cardiologia"

MAGGIO

6-9 maggio	Sorrento	16° Congresso Nazionale ARCA
28 maggio	Roma	Corso di EcoDoppler Vascolare
29-30 maggio	Campobasso	IV Congresso Regionale ARCA Molise

GIUGNO

19-20 giugno	Reggio Calabria	Corso di Ecocardiografia ARCA: "Giornate di ecocardiografia clinica"
19-20 giugno	Spoletto	Convegno di Cardiologia Pratica

SETTEMBRE

18-19 settembre	Trieste	VII ARCA Imaging
25-26 settembre	Oristano	Nel cuore la passione cardiologica
25-26 settembre	Roma	15° Congresso ARCA Lazio

(segue)

Appuntamenti ARCA 2015

OTTOBRE

2-4 ottobre	Matera	Giornate Cardiologiche dell'ARCA
9-10 ottobre	Alghero	Il cuore in Sardegna - Prevenzione e protezione cardiovascolare
10 ottobre	Sansevero	CardioTavoliere 2015
17 ottobre	Milano	Congresso ARCA Milano - 8ª edizione: "Temi di medicina cardiovascolare nella pratica clinica"
23-24 ottobre	Genova	Aggiornamenti di Cardiologia Clinica dell'ARCA
31 ottobre	Spoletto	Congresso Regionale ARCA Umbria "Nuovi presidi diagnostici e terapeutici in cardiologia"

NOVEMBRE

13-14 novembre	Viareggio	Congresso ARCA Toscana
20-21 novembre	Martina Franca	31° Congresso Regionale ARCA Puglia
27-28 novembre	Cagliari	Il paziente complesso nell'Ambulatorio di Cardiologia

DICEMBRE

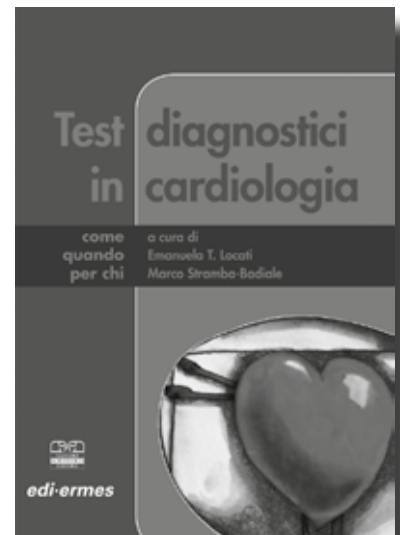
4-5 dicembre	Napoli	Seminari di Cardiologia Pratica dell'ARCA: "Dai sintomi alla diagnosi"
---------------------	--------	---

Per informazioni rivolgersi a:
segreteria@arcacardio.eu o consultare il sito **www.arcacardio.eu**



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

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



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

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



per telefax 24 ore su 24
02.70.21.12.83



per posta c.c.p.
n. 51059202



E-mail
eeinfo@eenet.it



On line
www.ediermes.it

Abbonamento annuale

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

DAL CATALOGO

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

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

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

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

- ☐ *Contrassegno

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

Nome o ragione sociale _____

C/o (ragione sociale o persona interessata) _____

Indirizzo (via e n.) _____

Città + Provincia _____

C.A.P. _____ Pref. + Telefono _____

e-mail _____

Data di nascita _____ gg _____ mm _____ aa _____ Firma _____

QUALIFICA

- ☐ Medico, specialità _____
- ☐ Studente in _____
- ☐ Altro (specificare) _____

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

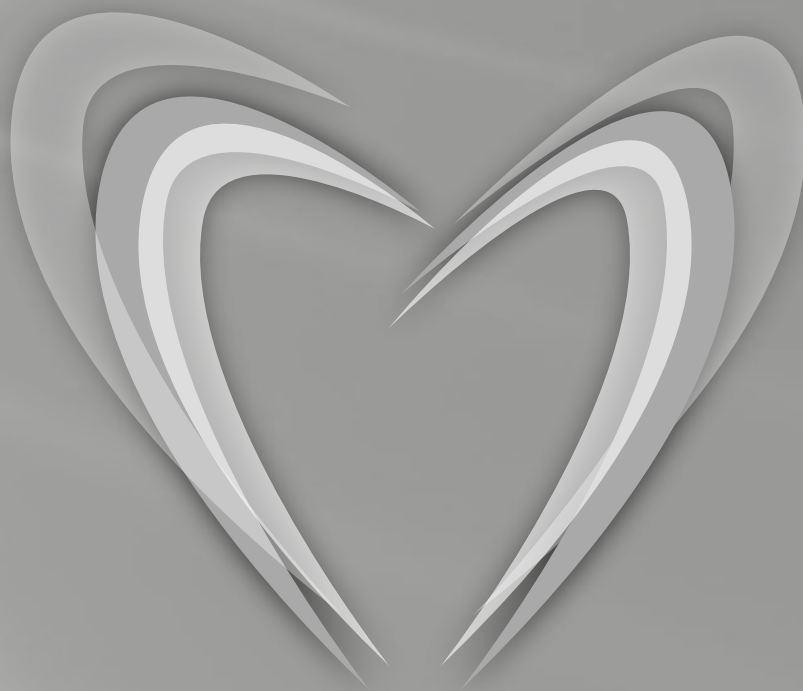
I prezzi indicati sono soggetti a variazioni: pertanto farà fede l'ultima proposta pubblicata

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



7°

ARCAimaging



SAVOIA EXCELSIOR PALACE HOTEL - TRIESTE
18-19 settembre 2015