

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 16 N. 2 GIUGNO 2008

DIRETTORE RESPONSABILE

Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

Ferruccio Berti

Alberico Catapano

Salvatore Cocuzza

Antonio Curnis

Giovanni Fumo

Francesco Furlanello

Luigi Mansi

Sebastiano Marra

Paolo Mormino

Davide Terranova

Bruno Trimarco

Eugenio Uslenghi

Mario Verza

Massimo Volpe

Alfonso Zito

COORDINAMENTO EDITORIALE

Manuele Marafioti

PROGETTO GRAFICO

Roberto De Gregorio

IMPAGINAZIONE

Kino – Torino

STAMPA

Stamperia Artistica Nazionale – Trofarello (To)

DIREZIONE, AMMINISTRAZIONE,
SEGRETARIA REDAZIONALE

Centro Scientifico Editore

Via Borgone, 57

10139 Torino

Tel. 011 3853656

Fax 011 3853244

E-mail: cse@cse.it

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. 40117152 intestato a Centro Scientifico Editore S.r.l., via Borgone 57, 10139 Torino. 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. Si prega di comunicare tempestivamente il cambio di indirizzo a Centro Scientifico Editore (tel. 011/385.36.56 - fax 011/385.32.44 - mail: cse@cse.it).

© by Centro Scientifico Editore 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.

In attesa di registrazione al Tribunale di Torino.



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcanazionale.org>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Rocco D'Amato

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Silvia Soreca

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Orazio Bonaccorso

Lombardia
Maurizio Marconi

Marche
Massimo Offidani

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Ettore Antoncecchi

Sardegna
Tonino Bullitta

Sicilia
Giuseppe D'Antoni

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Giovanni Fumo

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 16 N. 2 GIUGNO 2008

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI

REGIONALI

CARDIOLOGI

AMBULATORIALI

EDITORIALE

- 59 LO STUDIO ONTARGET: IL BICCHIERE
È MEZZO VUOTO O MEZZO PIENO?
B. Trimarco

RASSEGNE

- 63 LA SINDROME METABOLICA IN AMBULATORIO
DI CARDIOLOGIA: PROBLEMI DI INTERPRETAZIONE
E GESTIONE
A. Ferrero, F. Ferroni, M.T. Spinnler
- 68 IL DIABETE E LE SUE RECENTI OPZIONI
TERAPEUTICHE NELLA MALATTIA CORONARICA
A. Diana, M.S. Sbriglia

ARTICOLI ORIGINALI

- 76 LA DISTENSIBILITÀ ARTERIOSA: METODICHE
DI MISURAZIONE E SIGNIFICATO CLINICO
V. Apuzzi, G. Bosso, A. Valvano, S. Soreca, U. Oliviero

CASI CLINICI

- 83 UNA SINCOPE INSIDIOSA.
RUOLO DEL LOOP RECORDER IMPIANTABILE
ALLA LUCE DELLE LINEE GUIDA
F. Fedeli, M.G. Pinzagli

RIABILITAZIONE CARDIOLOGICA

- 87 RIABILITAZIONE CARDIOVASCOLARE
NELL'ANZIANO
L. Scarnato

- 94 INSUFFICIENZA CARDIACA E RIABILITAZIONE
CARDIOVASCOLARE AMBULATORIALE
S. Gibiino, E. Barbagallo

- 98 CARDIOPATIA ISCHEMICA E RIABILITAZIONE
NELLA DONNA
M. Scarpulla

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 103 CHE COSA SI NASCONDE DIETRO UN'APPARENTE
FIBRILLAZIONE ATRIALE A QRS LARGHI?
F. Saporito, M. Cerrito, L. Oreto

ECOCARDIOGRAFIA

- 106 AMILOIDOSI CARDIACA: UN PRECARIO EQUILIBRIO
TRA SCOMPENSO CARDIACO E PROBLEMATICHE
EMORRAGICO-EMBOLICHE
D. Bertoncelli, C. Reverberi, A. Squeri

CARDIOLOGIA FORENSE

- 112 CONCORSO DI CAUSE E RESPONSABILITÀ MEDICA
B. Magro, D. Riccioli

NORME PER GLI AUTORI

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 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 dell'iconografia.
7. Iconografia.

Bibliografia

Le voci bibliografiche vanno numerate progressivamente secondo l'ordine di citazione. I numeri di riferimento vanno inseriti nel testo in parentesi. Ciascuna voce bibliografica deve comprendere i cognomi e le iniziali dei nomi degli Autori, citandoli tutti se il loro numero non è superiore a 6, 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 (fotografie in bianco e nero o stampe da computer ottenute con stampante laser) devono essere numerate con numeri arabi e identificate scrivendo sul retro a matita il nome del primo Autore e il numero della figura.

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:

Centro Scientifico Editore
Segreteria Redazionale
Cardiologia Ambulatoriale
Via Borgone, 57
10139 Torino
Tel. 011 3853656
Fax 011 3853244
E-mail: marafioti@cse.it

È necessario l'invio di 3 copie del testo e delle figure e di un dischetto contenente il testo, scritto con il programma word. In caso di invio via e-mail non sono necessarie copie cartacee.

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.

NEW
COAPROVEL®
irbesartan/idroclorotiazide C09DA04
300mg/25mg

NUOVO TRATTAMENTO DI PRIMA SCELTA PER L'IPERTENSIONE SEVERA⁽¹⁾



IT.IRB.07.10.03

Depositato presso AIFA in data 30/10/2007

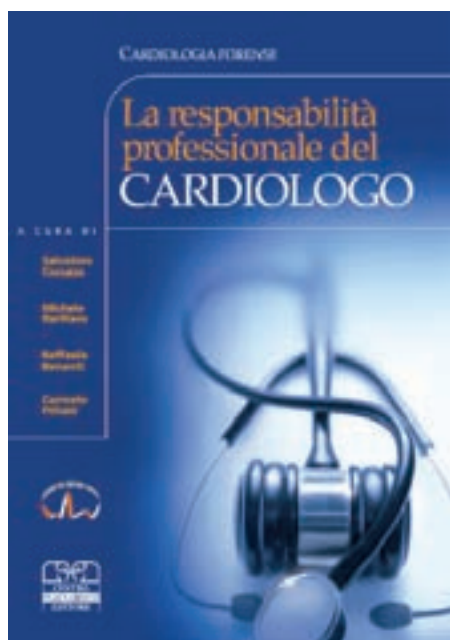
1. RCP Coaprovel



sanofi aventis

La salute, la cosa più importante

La responsabilità professionale del cardiologo



La collana *Cardiologia forense* è rivolta a tutti i cardiologi che ogni giorno, oltre a risolvere i problemi clinici dei loro pazienti, devono affrontare questioni relative ai risvolti giuridici della propria professione.

Da quattro anni la rivista dell'ARCA, *Cardiologia Ambulatoriale*, ospita una rubrica di cardiologia forense: sono stati ormai pubblicati molti contributi, opera di cardiologi e di esperti in medicina legale e in scienze giuridiche che hanno offerto la propria qualificata esperienza per la crescita della rubrica. Questo primo volume della collana raccoglie tali contributi, così da renderli fruibili in modo organico e organizzato, secondo una tripartizione contenutistica. La prima sezione è costituita da articoli che trattano gli *attuali orientamenti dottrinari e giurisprudenziali in tema di responsabilità medica*, la seconda affronta la

metodologia accertativa della responsabilità medica e la terza contiene lavori inerenti al *danno cardiovascolare: ambiti valutativi e criteri risarcitori*.

La responsabilità professionale del cardiologo non è semplicemente una raccolta asettica di articoli su tematiche forensi applicate alla cardiologia, quanto piuttosto una presentazione di casi concreti e di comune riscontro nella pratica cardiologica quotidiana, che potrà essere d'ausilio a quanti avranno la necessità, ma anche il piacere, di confrontare le proprie esperienze lavorative in ambito giuridico.

Curatore della collana

Salvatore Cocuzza *Presidente Nazionale AICAF*

Curatori della monografia

Michele Barillaro *Magistrato*

Raffaele Benanti *Medico legale e cardiologo*

Carmelo Peluso *Avvocato, Presidente delle Camere Penali Italiane*



CENTRO SCIENTIFICO EDITORE

Via Borgone, 57 - 10139 Torino
Tel. 011 385.36.56 – Fax 011 385.32.44
E-mail: cse.cse.it – <http://www.cse.it>

Lo studio ONTARGET: il bicchiere è mezzo vuoto o mezzo pieno?

Bruno Trimarco

*Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari
e Immunologiche, Università Federico II, Napoli*

La recente pubblicazione dei risultati dello studio ONTARGET¹ ha suscitato reazioni opposte negli addetti ai lavori: soddisfazione per la disponibilità di una nuova molecola in grado di assicurare una protezione cardiovascolare indipendentemente dal controllo del singolo fattore di rischio, delusione per la mancanza di un ulteriore beneficio con l'impiego di una combinazione di ramipril e telmisartan. Quest'ultima posizione è stata anche corroborata dall'Editoriale di commento pubblicato da *Lancet* che titola: "Gli ACE-inibitori nelle malattie cardiovascolari – sono imbattibili?". Sembra pertanto utile, qualche settimana dopo la pubblicazione dei risultati, una loro valutazione a mente fredda.

PRESUPPOSTI DELLO STUDIO

Lo studio HOPE² per primo ha inaugurato una nuova strategia di prevenzione cardiovascolare che, allo stesso tempo, supera la vecchia distinzione in prevenzione primaria e secondaria e si affianca all'approccio di correzione dei singoli fattori di rischio. Riguardo al primo aspetto, viene introdotto il concetto di alto rischio cardiovascolare, che può dipendere indifferentemente dalla storia clinica di un pregresso evento cardiovascolare o dalla presenza di più fattori di rischio e soprattutto del diabete mellito. Il secondo elemento di novità deriva dall'osservazione che la modulazione del sistema renina-angiotensina consente un miglioramento della prognosi cardiovasco-

lare indipendentemente dalla presenza di specifici fattori di rischio cardiovascolare, in linea con i risultati di studi di fisiopatologia che dimostrano che esso è coinvolto nella mediazione dell'effetto nocivo dei vari fattori di rischio cardiovascolare e nella progressione della malattia cardiovascolare. I risultati dello studio HOPE² sono stati successivamente confermati dallo studio EUROPA,³ ma non dallo studio PEACE,⁴ condotto su pazienti con un rischio cardiovascolare totale inferiore rispetto a quelli dello studio HOPE² anche per un utilizzo più marcato di statine e antiaggreganti piastrinici. La disponibilità degli antagonisti dei recettori AT1 dell'angiotensina II, farmaci meglio tollerati degli ACE-inibitori e soprattutto in grado di agire anche in fasi precoci della patologia cardiovascolare, come, nei pazienti ipertesi con disfunzione diastolica del ventricolo sinistro non associata a ipertrofia,⁵ in cui gli ACE-inibitori non sono ancora in grado di agire, ha posto la necessità di valutare le potenzialità di questa nuova classe di farmaci nella prevenzione cardiovascolare.

Questo quesito è stato il primo obiettivo dello studio ONTARGET,¹ che ha esaminato l'ipotesi della non inferiorità nella prevenzione cardiovascolare del trattamento con 80 mg al giorno di telmisartan rispetto a 10 mg al giorno di ramipril. È importante sottolineare che la non inferiorità non è stata valutata rispetto al gruppo storico dello studio HOPE, ma piuttosto rispetto a una popolazione arruolata nello stesso studio ONTARGET e con caratteristiche corrispondenti a quelle dei pazienti dello studio HOPE.² Inoltre, poiché il concetto di non inferiorità può avere margini

più o meno ampi, è utile sottolineare che nello studio ONTARGET¹ il limite di non inferiorità (13% di efficacia in più o in meno rispetto al ramipril) è particolarmente stretto. Infatti, perché il criterio di non inferiorità venga soddisfatto, il gruppo telmisartan non deve differire dal gruppo ramipril per più di 0,8 eventi per 100 pazienti per anno di follow-up.

Il secondo obiettivo dello studio ONTARGET¹ è stato quello di valutare se la somministrazione contemporanea di 10 mg di ramipril e 80 mg di telmisartan fosse in grado di indurre un effetto di protezione cardiovascolare superiore a quello del ramipril da solo. A questo proposito, i dati della letteratura sono contrastanti in quanto non dimostrano ulteriori vantaggi quando la combinazione viene usata in pazienti con infarto acuto del miocardio (studio VALIANT⁶), mentre suggeriscono una crescita del beneficio terapeutico con la somministrazione contemporanea delle due classi di farmaci in pazienti con insufficienza cardiaca (ValHeft,⁷ CHARM⁸) o con nefropatia (COOPERATE⁹).

ONTARGET¹ è organizzato come uno studio multicentrico (733 Centri in 39 Paesi) e ha arruolato oltre 25.000 pazienti con reperto anamnestico di eventi coronarici o cerebrali oppure con arteriopatia periferica o diabete mellito associato all'evidenza di danno d'organo (retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra o proteinuria), i quali, dopo le settimane iniziali, durante le quali hanno ricevuto in cieco semplice i farmaci in studio per accertarne la tolleranza, sono stati randomizzati a ricevere in condizioni di doppia cecità 10 mg/die di ramipril (8576 pazienti) oppure 80 mg/die di telmisartan (8542 pazienti) o, infine, entrambi i farmaci in combinazione (8502 pazienti) in aggiunta alla migliore terapia possibile (statine, antiaggreganti piastrinici, bloccanti dei recettori β -adrenergici, ecc.). I pazienti ipertesi (70% circa dei partecipanti) sono stati inclusi solo se i valori pressori, per effetto della terapia in atto al momento dell'arruolamento, erano inferiori a 160/90 mmHg (valori medi nei 3 gruppi intorno a 142/82 mmHg). L'endpoint primario è consistito nell'insieme di morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus non fatali e ospedalizzazione per scompenso cardiaco. È stato anche valutato come secondo endpoint primario quello dello studio HOPE (mortalità

cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus non fatali). Gli endpoint secondari sono stati i singoli componenti dell'endpoint primario e ancora le procedure di rivascolarizzazione miocardica, l'ospedalizzazione per angina o il peggioramento di angina preesistente, la nuova insorgenza di diabete o di fibrillazione atriale e l'insufficienza renale.

La riduzione della pressione arteriosa indotta dai farmaci in studio è stata, dopo 6 settimane, di 6,4/4,3 mmHg nel gruppo ramipril, di 7,4/5,0 mmHg nel gruppo telmisartan e, infine, di 9,8/6,3 mmHg nel gruppo di trattamento combinato. La percentuale di pazienti che hanno sospeso il trattamento per l'insorgenza di effetti collaterali è risultata più alta con il ramipril rispetto al telmisartan e con la combinazione rispetto a entrambe le monoterapie (Tab. 1). Non sono state rilevate differenze tra i 3 gruppi di trattamento né per gli endpoint primari (Fig. 1) né per quelli secondari.

COMMENTO AI RISULTATI

Il primo aspetto da considerare è che finalmente abbiamo una dimostrazione sicura dell'efficacia del blocco del sistema renina-angiotensina nel migliorare la prognosi cardiovascolare in pazienti con alta probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari. Infatti, la dimostrazione che una diversa strategia farmacologica di interferenza con il sistema renina-angiotensina induce effetti di prevenzione cardiovascolare sovrapponibili a quelli ottenuti con gli ACE-inibitori autorizza a pensare che il beneficio sia legato proprio alla riduzione del tono di questo sistema ormonale, che costituisce il denominatore comune tra i due diversi trattamenti. Va inoltre sottolineato che la corrispondenza di effetto si realizza in una popolazione selezionata per la tolleranza agli ACE-inibitori (in quanto la maggioranza degli ACE-intolleranti era stata esclusa durante la fase di run-in) e in uno studio clinico in cui i pazienti erano fortemente motivati dai ricercatori a rimanere nello studio. È facile pertanto ipotizzare che i risultati sarebbero stati diversi nella pratica clinica in cui la differenza nella tollerabilità

Tabella 1. Motivi per la cessazione definitiva della terapia prevista dallo studio

	Ramipril	Telmisartan	R+T vs R	
	(N = 8576)	(N = 8542)	RR	p
Ipotensione	149	229 (p = 0,0001)	2,75	<0,0001
Sincope	15	19	1,95	0,032
Tosse	360	93 (p <0,0001)	1,10	0,1885
Diarrea	12	19	3,28	0,0001
Angioedema	25	10 (p = 0,0115)	0,73	0,30
Disfunzione renale	60	68	1,58	0,0050
Qualsiasi causa	2099	1962	1,20	<0,0001

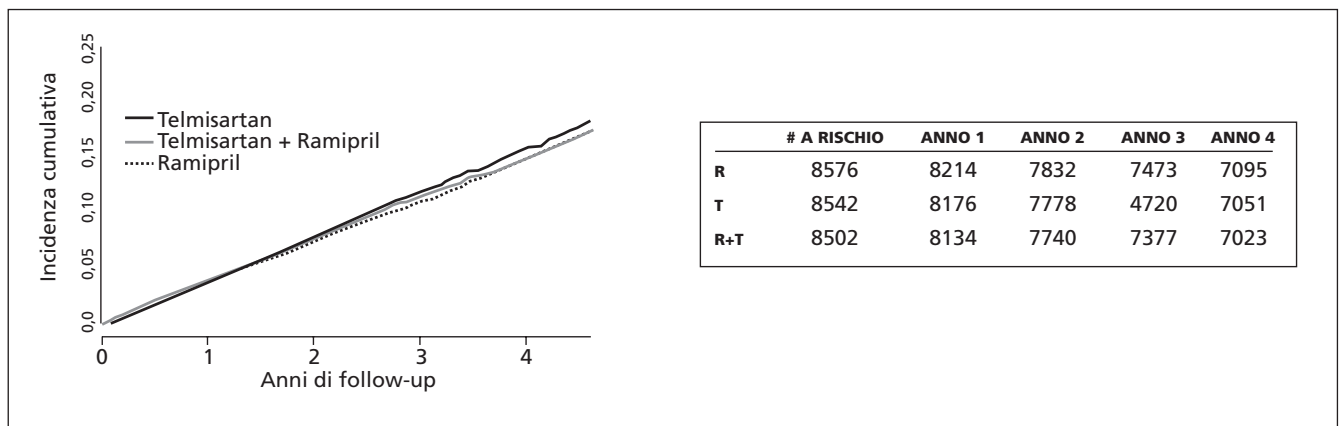


Figura 1. Endpoint primario.

sarebbe stata molto più marcata, compromettendo in maniera sostanziale gli effetti sulla protezione cardiovascolare.

Il corollario di queste considerazioni è la speranza fondata che i risultati dello studio ONTARGET¹ potranno dare uno slancio importante alla strategia di prevenzione cardiovascolare basata sulla modulazione del sistema renina-angiotensina grazie alla dimostrazione che essa può essere realizzata anche con un approccio farmacologico molto meglio tollerato rispetto agli ACE-inibitori, che consente di mantenere in terapia una percentuale certamente più elevata di pazienti. Ulteriore supporto a questa considerazione viene da un altro elemento: la corrispondenza che si riscontra con il telmisartan tra la dose richiesta per ottenere il

miglioramento della prognosi cardiovascolare e quella ordinariamente usata per il controllo della pressione arteriosa. Infatti, il ramipril viene generalmente impiegato come antipertensivo a un dosaggio nettamente inferiore a 10 mg/die e quindi, secondo i risultati dello studio SECURE¹⁰, non in grado di bloccare la progressione della malattia aterosclerotica. Pertanto, è necessario convincere il paziente ad assumerne una dose almeno doppia, con la promessa di una prevenzione cardiovascolare nel lungo termine. Al contrario, per il telmisartan i due dosaggi coincidono e questo certamente facilita il raggiungimento dell'obiettivo prevenzione.

L'ultima considerazione che potrebbe spingere a considerare il bicchiere più vuoto che pieno consiste nel-

l'osservazione che il trattamento combinato con ACE-inibitori e AT1-bloccanti non offre sostanziali vantaggi sull'efficacia e si associa a una maggiore incidenza di effetti collaterali. Questo risultato, peraltro solo in parte inatteso visto che un'analoga osservazione deriva dallo studio VALIANT⁶ su pazienti con infarto acuto del miocardio, a mio avviso rappresenta la fine del concetto della "polipill", ma non esclude che in determinate patologie possa essere utile combinare il trattamento con ACE-inibitori con quello con antagonisti dei recettori AT1 dell'angiotensina II.

Infatti, considerando le caratteristiche cliniche dei pazienti dell'ONTARGET,¹ si nota che essi sono costituiti per oltre il 70% da pazienti affetti da cardiopatia ischemica, simili cioè a quelli dello studio VALIANT,⁶ mentre sono stati esclusi i pazienti con insufficienza cardiaca e nefropatia conclamata, nei quali gli studi ValHeft,⁷ CHARM,⁸ COOPERATE,⁹ ecc. hanno dimostrato un beneficio con il trattamento combinato. Anche la maggiore incidenza di effetti collaterali va riportata alla casistica trattata, che è composta di soggetti normotesi e pazienti ipertesi già adeguatamente controllati, in cui non sorprende che la somministrazione contemporanea di due classi di antipertensivi a dosaggio pieno possa determinare una maggiore incidenza di ipotensione anche sintomatica.

Al tempo stesso, questa osservazione suggerisce la validità di questo approccio farmacologico nei pazienti ipertesi per facilitare il controllo pressorio e garantire contemporaneamente quei benefici di protezione d'organo dimostrati dai precedenti studi.

Infine, un discorso a parte merita la maggiore frequenza di complicanze renali nei pazienti in trattamento combinato. Va infatti notato che, allo stato attuale, sappiamo molto poco dell'identikit di questi pazienti e del tipo di complicanze che presentano. Se esse sono legate esclusivamente al trattamento, l'esperienza fatta con gli studi precedenti dimostra la completa reversibilità dell'aumento della creatinemia indotto dalla

somministrazione di ACE-inibitori e sartani in monoterapia o in combinazione. Al contrario, più gravi sono le complicanze legate alla massiccia caduta della pressione soprattutto in soggetti già in trattamento con diuretici.

In definitiva, non mi sembra di essere un inguaribile ottimista nel concludere che, dopo lo studio ONTARGET, il bicchiere della prevenzione cardiovascolare è più pieno che vuoto e non escluderei che i risultati che ancora aspettiamo da analisi più approfondite dello studio principale e anche dai numerosi sottostudi potranno riempirlo ulteriormente.

Bibliografia

1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559
2. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153
3. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial (the Europa Study). *Lancet* 2003;362:782-788
4. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068
5. Cuocolo A, Storto G, Izzo R, et al. Effects of valsartan on left ventricular diastolic function in patients with mild or moderate essential hypertension: Comparison with enalapril. *J Hypertens* 1999;17:1759-1766
6. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velasquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906
7. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:166-175
8. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766
9. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-124
10. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al.; for the SECURE Investigators. Study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamins E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919-925

La sindrome metabolica in ambulatorio di cardiologia: problemi di interpretazione e gestione

Metabolic syndrome in the Cardiology Office: interpretation and management issues

A. Ferrero, F. Ferroni, M.T. Spinnler
S.C. Cardiologia, Ospedale S. Croce, Moncalieri

Abstract

Negli ultimi dieci anni sono stati pubblicati molti lavori scientifici riguardanti la sindrome metabolica (SM). Alla grande mole di pubblicazioni sul tema non è però corrisposto un definitivo chiarimento dei meccanismi fisiopatologici e patogenetici e persino i criteri identificativi e il reale significato clinico della sindrome sono oggetto di dibattito. Vengono proposte alcune ipotesi di interpretazione del problema alla luce dell'esperienza pratica sviluppata in un ambulatorio cardiologico dedicato all'ipertensione arteriosa.

Parole chiave: Sindrome metabolica; Ipertensione

In the last decade, a great number of scientific papers about the metabolic syndrome have been published. Nevertheless, the pathophysiological mechanisms, the identification criteria and the real clinical meaning of the syndrome are not clear yet. We discuss the issue on the basis of our practical experience in the ambulatory management of hypertension.

Key words: Metabolic syndrome; Hypertension

Le prime osservazioni relative all'associazione frequente e non casuale tra alcune condizioni cliniche, quali l'ipertensione, l'obesità centrale e le anomalie del metabolismo glicidico, risalgono addirittura a 250 anni fa.¹

Nel secolo scorso si sono moltiplicati i tentativi di definire i meccanismi fisiopatologici comuni in grado di determinare l'aggregazione di questi fattori di rischio, nonché di identificare i componenti stessi di quella che andava delineandosi come una vera e propria sindrome. Risalgono infatti alla seconda metà del XX secolo le definizioni di *sindrome plurimetabolica*, *sindrome metabolica*, *sindrome X* e *sindrome dell'insulino-resistenza*.²⁻⁶

È evidente già da queste prime note storiche che l'inquadramento, la comprensione e persino la definizione di questa entità di cui sia i ricercatori sia i medici pratici sembravano "sentire" l'esistenza presentassero

molte difficoltà; e ancora oggi sono molte le questioni aperte, a proposito delle cause, della classificazione e del significato clinico, che possono creare difficoltà al medico pratico; cionondimeno, sono più di 7000 gli articoli scientifici pubblicati sull'argomento dall'inizio del decennio (Internet Pub Med Library).⁷

Per quanto riguarda il meccanismo fisiopatologico unificante, in grado cioè di provocare la comparsa associata dei disordini metabolici in questione, si è attualmente orientati su due possibili meccanismi:

- *Resistenza periferica all'azione dell'insulina*,⁸⁻¹⁰ con ridotta risposta dei tessuti bersaglio all'azione dell'ormone e incremento dei livelli circolanti dello stesso (iperinsulinemia) che ha, in estrema sintesi, come conseguenze:
 - intolleranza glicidica
 - incremento dei trigliceridi circolanti e delle LDL piccole dense

- riduzione dei livelli di HDL
- incremento dell'attività simpatica
- aumento del riassorbimento tubulare di sodio
- alterata funzione endoteliale
- accumulo di tessuto adiposo viscerale
- *Produzione, da parte del tessuto adiposo viscerale, di sostanze ad azione metabolica*, le adipochine, in grado di influenzare:
 - il metabolismo lipidico e glicidico
 - l'omeostasi ossidativa
 - la struttura della parete vascolare.
 - lo stato proinfiammatorio⁹⁻¹¹

Ulteriori aspetti controversi sono quelli relativi ai criteri identificativi.

Sono infatti attualmente disponibili tre diverse classificazioni (descritte nelle Fig. 1, 2 e 3), alle quali si aggiungono ulteriori definizioni¹² (Fig. 4).

A causa delle differenti classificazioni, accade quindi che la prevalenza della SM in una popolazione oggetto di studio possa variare a seconda dei criteri utilizzati. Nello studio di Brunico si passava, ad esempio dal 32% secondo la definizione WHO al 18% secondo la definizione ATP III.¹³

Il significato prognostico della SM sembra, viceversa, avere un valore più uniforme: sono infatti disponibili diversi studi che dimostrano un significativo aumento della mortalità cardiovascolare nei soggetti affetti dalla sindrome rispetto a quelli esenti. Nello studio di Kuopio, ad esempio, il rischio relativo era 2,43 (1,64-3,61) per la mortalità totale e 3,55 (1,96-6,43) per la mortalità cardiovascolare,¹⁴ mentre in due studi americani di ampie dimensioni il rischio di mortalità cardiovascolare risultava due volte maggiore nei soggetti con SM.^{15,16} È interessante notare che il potere predittivo della SM non variava sostanzialmente al variare dei criteri utilizzati per la diagnosi all'interno dei vari studi.¹⁷

Nuovi elementi di discussione scaturiscono, tuttavia, dalla molteplicità dei criteri usati e dalle possibili combinazioni che ne derivano: se, infatti, si considera la definizione NCEP-ATP III, sono possibili 16 combinazioni, che diventano 11 con le definizioni WHO o IDF. È lecito domandarsi se queste combinazioni si

Presenza di **diabete mellito** oppure **alterata glicemia** a digiuno oppure **ridotta tolleranza ai carboidrati** oppure insulino-resistenza (valutata mediante la tecnica del "clamp") più almeno 2 delle seguenti condizioni:

- Rapporto vita/fianchi >0,90 negli uomini o >0,85 nelle donne
- Trigliceridi >150 mg/dl oppure colesterolo HDL <35 mg/dl negli uomini e <40 mg/dl nelle donne
- Pressione arteriosa >140/90 mmHg
- Microalbuminuria (>20 µg/min oppure rapporto albumina/creatinina nelle urine >30 mg/g)

Figura 1. *Sindrome metabolica (WHO 1999).*

Tre o più dei seguenti criteri:

- Circonferenza addominale ≥102 cm nell'uomo o >88 cm nella donna
- Glicemia a digiuno ≥110 mg/dl
- Trigliceridi plasmatici ≥150 mg/dl
- Colesterolo HDL <40 mg/dl nell'uomo o <50 mg/dl nella donna
- Pressione arteriosa >130/85 mmHg

Figura 2. *Sindrome metabolica (NCEP-ATP III, 2001).*

Presenza di **obesità centrale**

(circonferenza addominale >94 cm nell'uomo o >80 cm nella donna), più almeno due dei seguenti criteri:

- Glicemia a digiuno ≥100 mg/dl
- Trigliceridi plasmatici ≥150 mg/dl
- Colesterolo HDL <40 mg/dl nell'uomo o <50 mg/dl nella donna
- Pressione arteriosa sistolica ≥130 o diastolica >85 mmHg

Figura 3. *Sindrome metabolica (IDF, 2005).*

E ancora... **AACE e AHA/NHLBI**, nelle quali vengono considerate anche

- AACE: familiarità DM, PCOS, sedentarietà, età avanzata
- AHA/NHLBI: familiarità DM, PCOS, steatosi epatica, PCR >3 mg/dl, IGT, apo B

Figura 4. *Sindrome metabolica (ulteriori definizioni).*

presentino con la stessa prevalenza e abbiano lo stesso peso prognostico: è noto, infatti, che il diabete mellito o la semplice iperglicemia a digiuno (IFG) e l'intolleranza glicidica (IOGT) hanno un impatto sul rischio cardiovascolare tale da porre i soggetti affetti sullo stesso piano di quelli che hanno già sofferto di un evento cardiovascolare.¹⁸

È corretto allora considerare un paziente con SM diagnosticata secondo i criteri WHO, che hanno il diabete come conditio sine qua non, sullo stesso piano di un altro soggetto, nel quale la SM è stata diagnosticata usando un'altra classificazione e che non sia affetto da alterazioni del metabolismo glicidico? E ancora, al di là del probabile differente significato prognostico dei vari componenti, è evidente che sarà più a rischio un paziente con tutti e 5 i componenti della SM rispetto a uno con quattro o tre fattori di rischio.¹⁹

Nel dibattito, anche piuttosto vivace, sorto negli ultimi anni sulla natura e persino sull'esistenza della SM si sono poi aggiunte ulteriori osservazioni relative al reale impatto del rischio rappresentato dai fattori di rischio compresi nella SM, che parrebbe non essere superiore a quello ottenibile sommando il rischio rappresentato dalle singole componenti (in altri termini, il totale non sarebbe maggiore della somma delle parti).²⁰ Questa osservazione diventa ancora più significativa se si considera che comunque non esiste una terapia specifica per la SM ed è pertanto necessario trattare singolarmente ogni fattore di rischio presente nel singolo paziente.

Alla luce di queste considerazioni, abbiamo voluto valutare la prevalenza della SM e dei fattori di rischio nel nostro Ambulatorio di Cardiologia dedicato alla prevenzione cardiovascolare e alla cura dell'ipertensione. Tale rilievo epidemiologico risente del fatto che i nostri pazienti hanno, per definizione, un elemento della sindrome, appunto l'ipertensione arteriosa.

La popolazione valutata nell'anno 2007 ammonta a 406 pazienti (54% di sesso maschile, 46% di sesso femminile) di età media pari a $61,2 \pm 11,6$ anni.

Utilizzando i criteri diagnostici NCEP-ATP III, la SM è stata diagnosticata nel 26% dei soggetti afferenti all'ambulatorio (51% femmine, 49% maschi); usando i criteri IDF la percentuale scendeva al 23%.

Va osservato che la percentuale totale di pazienti affetti da diabete o IFG, con o senza SM, era pari al 19%, mentre l'ammontare totale di soggetti con obesità viscerale era del 36%. All'interno della popolazione con SM, tali percentuali passavano al 49% per il DM IFG e a 87% per l'obesità.

Due dati epidemiologici a nostro avviso rilevanti sono quelli relativi all'ipercolesterolemia e all'ipertensione "isolata".

L'ipercolesterolemia (definita come colesterolo totale >200 mg/dl), che, come noto, non rientra nei criteri identificativi della SM, era presente nel 37% dei pazienti totali e nel 65% di quelli affetti da SM, mentre l'ipertensione arteriosa era presente in modo isolato solo nel 15% dei nostri pazienti.

Sempre ricorrendo alla classificazione NCEP-ATP III, abbiamo rilevato che la combinazione più frequente era rappresentata dal "quartetto" ipertensione-obesità-ipertrigliceridemia-basso HDL, che caratterizzava il 29% dei pazienti con SM, seguiti dal gruppo con tutti e cinque i fattori, ossia la combinazione precedente più il DM IFG, che rappresentava il 23% dei nostri pazienti.

Il 18% dei pazienti presentava, oltre all'ipertensione, obesità e ipertrigliceridemia, mentre il 9% dei pazienti con SM era iperteso, diabetico e obeso oppure iperteso, diabetico e con alterazione combinata dei trigliceridi e del colesterolo HDL (Tab. 1).

Tabella 1. Combinazioni di fattori di rischio nella SM

Ipertensione-obesità-basso HDL-ipertrigliceridemia	29%
Ipertensione-obesità-basso HDL-ipertrigliceridemia-diabete/IFG	23%
Ipertensione-obesità-ipertrigliceridemia	18%
Ipertensione-obesità-diabete/IFG	9%
Ipertensione-ipertrigliceridemia-basso HDL	9%
Ipertensione-ipertrigliceridemia-diabete/IFG	5%
Ipertensione-diabete/IFG-ipertrigliceridemia-obesità	4%
Ipertensione-ipertrigliceridemia-basso HDL	3%

Possiamo osservare come la percentuale di pazienti cui viene diagnosticata la SM vari sensibilmente a seconda della classificazione utilizzata, soprattutto tenendo conto della presenza "obbligata" nei nostri pazienti dell'elemento ipertensione; la diagnosi di SM posta con i più elastici criteri NCEP-ATP III individua, come è logico, una popolazione in cui i disordini del metabolismo glicolipidico sono più concentrati, ma anche un gruppo di pazienti in cui l'ipercolesterolemia, già ben presente nella popolazione generale, è ancora più rappresentata. Inoltre, è possibile rilevare come le varie combinazioni possibili della SM non siano egualmente presenti: infatti, si presentano più spesso associazioni per così dire complesse, come quella comprendente tutti e cinque i fattori.

I dubbi e le incertezze sul reale significato (e per alcuni autori persino sulla reale esistenza) di un'entità come la sindrome metabolica sono quindi numerosi e si sono sviluppati di pari passo al proliferare di pubblicazioni sull'argomento.^{21,22}

Questo infinito dibattito tra esperti di patologie metaboliche, epidemiologi e ricercatori ha certamente il significato e il pregio di dare impulso allo studio e alla comprensione della sindrome in particolare e dei fattori di rischio in genere. Può però disorientare il medico pratico, che corre il rischio di perdere l'orientamento nella molteplicità di proposte, argomenti e classificazioni.

Secondo una definizione apparsa sul *Giornale Italiano di Cardiologia* (e forse per questo vicina alla nostra "sensibilità"), la SM può dirsi "...un cluster di fattori di rischio con meccanismi patogenetici comuni, che si presentano spesso associati e quindi individuano soggetti più esposti a eventi cardiovascolari".²³ Come tale, è possibile pensare all'impiego della diagnosi di SM come strumento di predizione globale del rischio.

Anche per quanto riguarda la nostra piccola casistica, emerge che nel paziente iperteso la presenza di SM sembra infatti identificare i soggetti con anomalie combinate, spesso associate ad alterazioni di altri parametri, magari non compresi nelle varie definizioni e classificazioni (colesterolo totale e LDL, microalbuminuria, prevista come criterio solo nella classificazione WHO), che andrebbero quindi ricercati specificamente,

vista la tendenza all'associazione "multipla". Al momento attuale ci sembra che per il cardiologo ambulatoriale il significato clinico della SM possa essere riferito a questi aspetti: ricerca attenta dei fattori di rischio associati (e, perché no, del danno d'organo) nei pazienti ipertesi che presentano le stimate della sindrome e trattamento determinato dei singoli fattori individuati nel singolo paziente.

Ai ricercatori il compito di individuare la possibili origini genetiche e i meccanismi fisiopatologici e patogenetici della sindrome.

Bibliografia

1. Erkelens DW, de Bruin TWA, Castro Cabezas M. Tulp syndrome. *Lancet* 1993;342:1536-1537
2. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G. Association of hyperlipemia, diabetes mellitus, and mild obesity. *Acta Diabetol Lat* 1967;4:572-590
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Banting Lecture* 1988. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
4. Kaplan NM. The deadly quartet: Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520
5. De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194
6. Groop I, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001;250:105-120
7. Menotti A, Lanti MP. The metabolic syndrome, the Guy syndrome, and the hypofit syndrome. *J Cardiovasc Med* 2007;6:397-398
8. Averna M, Bosello O, Derosa G, et al. *Sindrome metabolica e rischio aterotrombotico*. Vol. 1. Pharma Project Group 2005:11-13
9. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003;46:1594-1603
10. Licata G. Sindrome metabolica: dalla medicina molecolare alla medicina clinica. Conclusioni. *Ann Ital Med Int* 2005;20(suppl. 1):80-91
11. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300
12. Licata G, Scaglione R, Parrinello G. Il concetto di sindrome metabolica e i criteri identificativi. *Medici Oggi* 2006;3:137-142
13. Bonora E, Kiechl R, Willeit J, et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: Prospective data from the Bruneck Study. *Diabetes Care* 2003;26:1251-1257
14. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716
15. Trevisan M, Liu J, Bahas FB, et al. Syndrome X and mortality: A population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol* 1998;148:958-966
16. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359
17. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003;52:2160-2167

18. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, et al. Mortality from coronary disease in subjects with type 2 diabetes and non-diabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234
19. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Community study. *Diabetes Care* 2005;28:385-390
20. Sundström JVE, Risérus U, Byberg L, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care* 2006;29:1673-1674
21. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. Joint Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-2304
22. Reaven GM. The metabolic syndrome: Requiescat in pace. *Clin Chem* 2005;51:931-938
23. Reboldi GP, Castello CM, Perriello G. La sindrome metabolica: un "cluster" di fattori di rischio. *Ital Heart J* 2004;5(suppl 4):20S-24S

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Ferrero
S.C. Cardiologia Ospedale S. Croce
Piazza Amedeo Ferdinando, 3
10024 Moncalieri (TO)
Tel.: 011-6930296

Il diabete e le sue recenti opzioni terapeutiche nella malattia coronarica

Diabetes and its recent therapeutic options in coronary disease

A. Diana, M.S. Sbriglia

*Dipartimento Area Medica, SOC Medicina Generale,
Ospedale SS. Annunziata, Savigliano (CN)*

Abstract

La mortalità correlata al diabete è in progressivo incremento, a causa in particolare dei fattori di rischio cardiovascolare che, variamente associati all'iperglicemia, conducono a una sindrome metabolica. In fase acuta post-IMA nel diabetico coronaropatico è fondamentale normalizzare la glicemia. Relativamente al trattamento a lungo termine, alle raccomandazioni sullo stile di vita (calo ponderale, esercizio fisico, cessazione del fumo) si affianca la terapia farmacologica antidiabetica. Le linee guida sulla scelta dei farmaci antidiabetici sono state profondamente riviste negli ultimi dieci anni; viene proposta una rassegna delle principali classi farmacologiche, alla luce di numerosi studi retrospettivi e di intervento.

Parole chiave: Diabete; Rischio cardiovascolare; Terapia farmacologica

Diabetes-related mortality is increasingly growing especially because of cardiovascular risk factors that lead to a metabolic syndrome through their various associations with hyperglycemia.

Normalizing blood glucose levels in the post-AMI acute phase in a diabetic patient with coronaropathy is paramount. As far as long-term care is concerned, the antidiabetic pharmacological treatment must support recommendations on lifestyle changes (weight loss, exercise, smoking cessation). Guidelines on the choice of antidiabetic drugs have been deeply revised in the last decade. A review of the main pharmacological classes is presented according to several retrospective and interventional studies.

Key words: Diabetes; Cardiovascular risk; Pharmacological treatment

La malattia diabetica rappresenta un'emergenza sanitaria mondiale. Si stima, infatti, che la sua prevalenza, nel decennio 2000-2010, aumenterà globalmente del 46% circa e in modo più significativo nei Paesi in via di sviluppo (Estremo Oriente, Africa, America Latina), dove i mutamenti dello stile di vita sono stati molto rapidi nel secolo scorso. È inoltre dimostrato che, mentre la mortalità della popolazione generale per tutte le cause diminuisce, quella legata al diabete è in progressivo incremento (Fig. 1).¹ L'emergenza riguarda, in special modo, le complicanze cardiovascolari del diabete: infatti, la malattia coronarica è la principale causa di morte nei soggetti affetti da diabete tipo 2,² sia perché al momento della diagnosi oltre il 50% di loro ne risulta già affetto sia perché il rischio

di IMA nei diabetici è molto elevato, pari a quello dei non diabetici già infartuati.³

L'entità del rischio dipende dal fatto che, nella maggioranza dei soggetti diabetici, all'iperglicemia si associano molteplici fattori di rischio cardiovascolare, variamente associati, che possono anche precedere l'insorgenza del diabete e che ci consentono di parlare piuttosto di *sindrome metabolica* (obesità e insulino-resistenza, ipertensione arteriosa, dislipidemia, trombofilia, stato pro-infiammatorio). Tale sindrome costituisce uno straordinario acceleratore della malattia aterosclerotica, la quale può manifestarsi clinicamente anche allo stadio di ridotta tolleranza glucidica (Fig. 2 e 3).^{4,5}

Dal punto di vista fisiopatologico, il danno causato

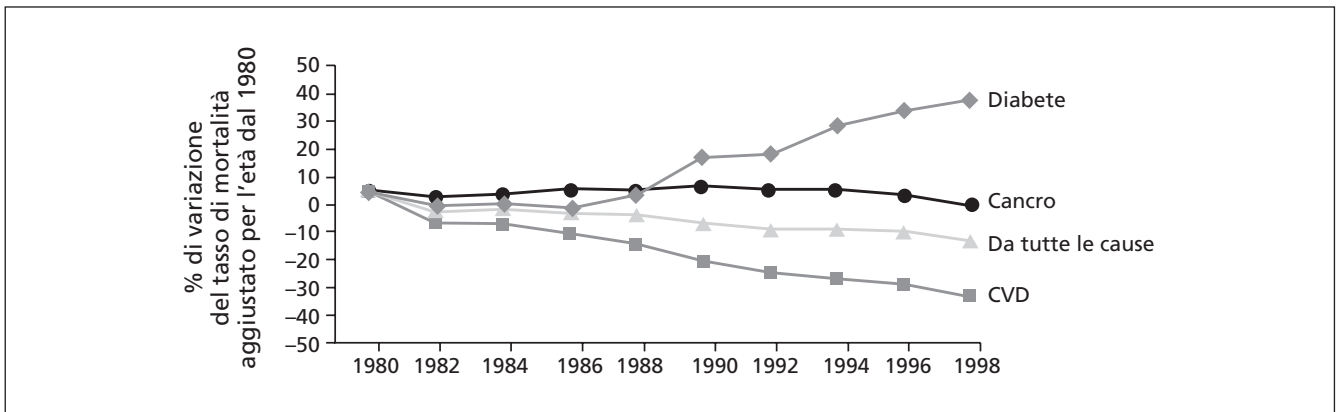


Figura 1. La mortalità CV diminuisce nella popolazione generale e aumenta la mortalità per diabete.¹

dal diabete si ripercuote sia sulla funzione contrattile del miocardio sia sulla parete di tutti i vasi del distretto coronarico. In particolare, la cardiomiopatia diabetica è caratterizzata dalla disfunzione diastolica, che non pare sia legata alla durata di malattia né al compenso glicemico o all'entità del danno microvascolare. Le alterazioni della funzione sistolica a riposo compaiono dopo molti anni dall'esordio e sono dipendenti dalla gravità della neuropatia autonoma.

Il danno da aterosclerosi dei rami coronarici maggiori non differisce da quello che interessa gli altri distretti dell'organismo. Nel diabete possono, inoltre, esistere anomalie della microcircolazione coronarica anche nelle fasi iniziali di malattia. Tali anomalie dipendono dalla disfunzione endoteliale (aumento dello stress ossidativo e dei mediatori dell'infiamma-

zione). Ne risulta la riduzione della riserva coronarica e della vasodilatazione epicardica endotelio-dipendente.

Per tutti questi motivi, risulta irrinunciabile mirare a uno stretto controllo metabolico del diabetico coronaropatico, sia nella fase acuta post-IMA sia nel trattamento a lungo termine.

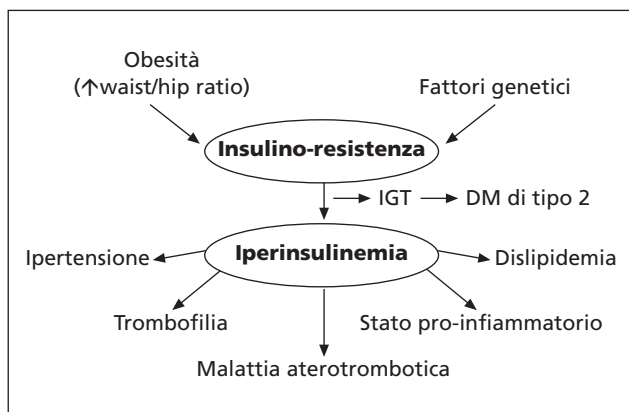


Figura 2. Sindrome metabolica.



Criteri per la diagnosi di sindrome metabolica:

- Obesità addominale:
circonferenza addominale >102 cm
nell'uomo, >88 cm nella donna
- Glicemia a digiuno >100 mg/dl
- Pressione arteriosa >130/80 mmHg
- Colesterolo HDL:
<40 mg/dl nell'uomo,
<50 mg/dl nella donna
- Trigliceridi >150 mg/dl

Figura 3. Identificare un paziente con insulino-resistenza.⁵

In particolare, per la fase acuta dell'infarto, i dati dello studio DIGAMI⁶ hanno dimostrato che al momento del ricovero non bisogna solo ridurre, ma addirittura normalizzare le glicemie dei pazienti diabetici già noti e anche dei non diabetici con iperglicemia da stress.⁷ Nello studio, sono stati messi a confronto uno schema di terapia cosiddetta convenzionale e un protocollo di terapia "intensiva" (infusione glucosio/insulina per almeno 24 ore più 4 iniezioni sottocute al giorno per circa tre mesi) che tendeva alla normalizzazione delle glicemie, riducendo la mortalità a tre anni del 29% nei diabetici già noti e del 51% nei pazienti senza precedente diagnosi di diabete.

GLI ANTIDIABETICI ORALI

Per quanto riguarda la terapia a lungo termine, proprio in funzione degli elementi della sindrome metabolica, bisognerà tenere in considerazione e trattare adeguatamente l'eccesso ponderale, incoraggiare all'esercizio fisico e alla cessazione dell'abitudine al fumo, perseguire valori pressori minori di 130/80 mmHg, colesterolemia totale inferiore a 200 mg% (con colesterolo LDL <100 mg% e trigliceridi <150 mg%) e un livello di emoglobina glicosilata <7%.

Le linee guida sulla scelta dei farmaci antidiabetici sono state profondamente riviste all'inizio di questo decennio, alla luce di numerosi studi retrospettivi e di intervento. In particolare, è stato evidenziato che, dopo la fase acuta dell'IMA (studi CCPK, TRACE, DIGAMI 2), l'uso dell'insulina rispetto agli antidiabetici orali si associa ad aumento dei casi di re-IMA e mortalità.^{8,9}

Lo studio UKPDS 34¹⁰ ha consentito di rivalutare, in termini di efficacia e sicurezza, la metformina, molecola precedentemente demonizzata per il potenziale rischio di acidosi lattica, mettendo in evidenza nel gruppo dei diabetici obesi una riduzione del rischio CV rispetto a tutte le altre opzioni terapeutiche valutate. Una possibile spiegazione di ciò potrebbe derivare dal fatto che, in pazienti apparentemente non coronaropatici, la metformina, a differenza della sulfonilurea di confronto (glibenclamide), non aumenta la di-

spersione del QT, fenomeno associato ad aritmie e morte improvvisa. La metformina può quindi essere considerata una valida opzione terapeutica qualora non sussistano controindicazioni al suo impiego, quali età avanzata, insufficienza cardiaca e renale (clearance della creatinina <60 ml/min), acidosi metabolica.

Nel gruppo dei farmaci secretagoghi, abbiamo ormai a disposizione numerose molecole, tra le quali andrebbero preferite le glinidi (repaglinide) per la breve durata di azione e le sulfoniluree di ultima generazione (glimepiride, gliclazide formulazione a lento rilascio), presentando la prima il vantaggio della selettività di legame per i canali del potassio della beta cellula e la seconda un effetto antiapoptotico nei confronti delle isole pancreatiche.

I tiazolidinedioni (TDZ) (pioglitazone, rosiglitazone),¹¹ antagonisti dei recettori nucleari PPAR γ , interferendo su diversi processi di sintesi proteica esercitano un effetto pleiotropico, attraverso il quale, oltre a ridurre l'insulino-resistenza e l'iperglicemia, migliorano una serie di fattori di rischio cardiovascolare (riduzione dei trigliceridi e aumento del colesterolo HDL;¹² diminuzione dei valori pressori e della microalbuminuria;¹³ possibile azione antiflogistica;¹⁴ miglioramento della disfunzione endoteliale¹⁵). I TDZ sono farmaci efficaci e sicuri e non presentano interazioni con molti dei farmaci usati da pazienti cardiopatici (altri antidiabetici orali, digossina, statine, calcio antagonisti, ranitidina); il loro uso ci è precluso nel caso di importante insufficienza epatica e renale e nello scompenso cardiaco (NYHA I-IV); a causa dell'aumentato rischio di edema polmonare, in Europa non possono essere associati all'insulina (Fig. 4).

I primi studi di intervento su queste nuove molecole hanno dato risultati molto promettenti riguardo alla prevenzione cardiovascolare.

Nello studio PROActive, l'uso del pioglitazone in pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare ha consentito di ridurre l'incidenza di IMA non fatale, stroke e la mortalità per tutte le cause.¹⁶ Il gruppo di Choi ha inoltre evidenziato come l'uso del rosiglitazone in diabetici sottoposti a stenting coronarico riduca significativamente la percentuale di restenosi rispetto al gruppo controllo.¹⁷

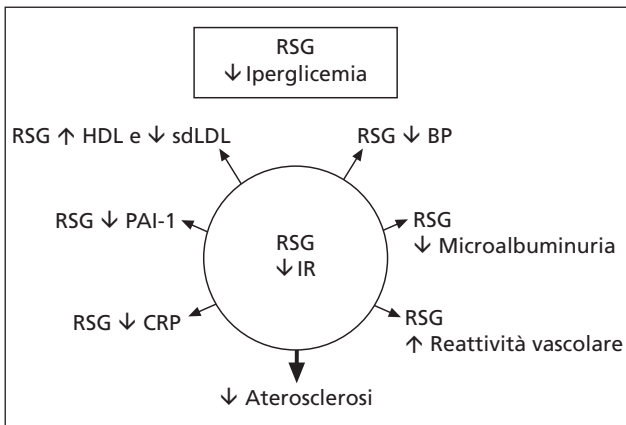


Figura 4. Rosiglitazone: effetto potenziale su fattori di rischio CV.

LA TERAPIA INSULINICA

In presenza di estesa compromissione non solo coronarica, ma anche sistemica, angina stabile o instabile, cardiopatia di classe funzionale NYHA >1 e insufficienza renale con valori di creatinina >1,7 mg/dl è indicato l'uso dell'insulina.

La modalità più fisiologica per attuare una terapia insulinica sostitutiva consiste nell'indurre un rapido incremento dell'insulinemia in coincidenza dei pasti, somministrando una dose di insulina rapida, e riproducendo i livelli insulinemici basali nei periodi interprandiali con un'insulina ad azione "lenta" (modello di terapia indicato come regime basal/bolus).

Tuttavia, le insuline tradizionali presentano diversi limiti, sintetizzati nella Tabella 1.

Le insuline modificate, o analoghi, sono state inventate per sostituire in modo efficace e sicuro le funzioni che l'insulina esercita nel soggetto normale. Le modifiche sono state realizzate con la tecnica del DNA ricombinante e sono stati sviluppati due tipi di analoghi: uno ad azione rapida per l'impiego al momento del pasto e l'altro ad azione protratta per assicurare un'insulinizzazione costante durante il digiuno notturno e interprandiale.

I vantaggi degli analoghi dell'insulina sono sintetizzati nella Tabella 2.

Rispetto alle insuline tradizionali, gli analoghi semi-

Tabella 1. Limiti delle insuline umane convenzionali

- Insulina umana ad azione "rapida"
 - Inizio di azione lento (somministrare 30-45 min prima dei pasti)
 - Picco di azione tardivo, dose- e sede-dipendente
 - Durata di azione eccessiva (ipoglicemie tardive)
- Insulina umana ad azione "lenta"
 - Assorbimento erratico (variabilità glicemia/ipoglicemia)
 - Insufficiente durata di azione (necessità di più iniezioni)
 - Picco di azione (ipoglicemia notturna)

sintetici hanno reso più agevole il mantenimento di un adeguato controllo glicometabolico, in associazione sia tra loro sia con antidiabetici orali. In particolare, gli analoghi Glargine¹⁸ e Detemir,¹⁹ la cui concentrazione plasmatica si mantiene costante nelle 24 ore, consentono un livello di insulinizzazione basale ottimale e, in associazione agli analoghi a rapida durata di azione, contribuiscono a ridurre il rischio di ipoglicemie postprandiali tardive e notturne.²⁰ Gli analoghi LysPro, Aspart e Glulisina, per la rapidità di assorbimento e la breve durata di azione, offrono il vantaggio di poter essere somministrati prima, durante o dopo i pasti nei pazienti critici e con alimentazione irregolare.²¹⁻²³

Più recentemente, sono state introdotte formulazioni premiscelate ottenute con varie proporzioni di analoghi a rapida e lunga durata di azione. L'impiego di questi analoghi è stato promosso per renderne l'uso

Tabella 2. Vantaggi degli analoghi dell'insulina

- Analoghi "prandiali"
 - Somministrabili prima, durante o dopo il pasto (flessibilità) in pazienti fragili
 - Picco di azione fisiologico, dose- e sede-indipendente
 - Durata di azione relativa al pasto (minor rischio di ipoglicemia tardiva)
- Analoghi "basali"
 - Assorbimento più riproducibile (minore variabilità glicemica e rischio di ipoglicemia)
 - Sufficiente durata di azione (minore ricorso a terapia multiiniettiva)
 - Nessun picco di azione (minor rischio di ipoglicemia notturna)

più facile al paziente, mediante la riduzione degli errori che possono verificarsi quando due insuline vengono usate separatamente e la diminuzione dei livelli glicemici postprandiali. Tuttavia, la componente “lenta” è costituita dall’analogo rapido ritardato con protamina e quindi con le stesse proprietà farmacocinetiche dell’insulina NPH.

In commercio, attualmente esistono proporzioni di LysPro/protamina pari a 25/75 e 50/50, oltre che varie miscele di insulina Aspart/protamina (30/70; 50/50; 70/30). L’esplorazione di vie alternative a quella sottocutanea per somministrare l’insulina non ha finora raggiunto risultati incoraggianti (Tab. 3).

L’uso dell’insulina spray orale (EXUBERA®, Pfizer) è già autorizzato in molte nazioni del mondo, ma non in Europa. Secondo questa modalità, una preparazione di insulina in polvere viene sottoposta ad aerosol e inalata con una profonda inspirazione; in tal modo, l’insulina aerosolizzata giunge in contatto con la superficie alveolare del polmone e da qui passa nel ricco circolo capillare intorno agli alveoli. L’insulina è contenuta in blister che vengono inseriti nell’inalatore e la polvere è nebulizzata all’interno di una camera di contenimento. Il paziente inala l’intero bolo di aerosol così predisposto. Questa modalità consente un dosaggio sufficientemente accurato e una buona riproducibilità dei risultati. I blister contengono 1 o 3 mg di insulina umana ricombinante in 5 mg di polvere composta anche di mannitolo, glicina e citrato di sodio. Si stima che la quota di insulina inalata sia del 10-30% circa. L’inalazione di 1 mg di polvere di insu-

lina genera, approssimativamente nel circolo sistemico, l’equivalente di 3 unità di insulina somministrata per via sottocutanea.

La velocità di assorbimento nel circolo polmonare dell’insulina umana aerosolizzata è superiore a quella umana somministrata sottocute, ma simile a quella degli analoghi. L’insulina inalatoria viene perciò assunta prima di ogni pasto, mentre l’insulinemia basale può essere ricostituita con un analogo ad azione protratta, riducendo le iniezioni a una al giorno.

Fino a oggi, dopo almeno due anni di impiego, non è stato osservato alcun effetto collaterale negativo per quanto concerne la funzione respiratoria, non essendo stata registrata alcuna alterazione di esami spirometrici, capacità di diffusione e saturazione d’ossigeno.²⁴

LA TERAPIA CON INCRETINO-MIMETICI

Le incretine sono ormoni peptidici secreti dal tratto gastrointestinale in risposta all’introduzione alimentare, in grado di indurre un rapido incremento della secrezione insulinica solo in presenza di elevati livelli glicemici, aumentando pertanto la sensibilità beta-cellulare al glucosio e la capacità insulino-secretagoga postprandiale. In studi sperimentali è stato anche evidenziato che le incretine esercitano un effetto citoprotettivo (antiapoptosi) e proliferativo sulle cellule beta, preservando pertanto l’integrità cellulare, nonché effetti centrali sulla modulazione del comporta-

Tabella 3. Nuove vie di somministrazione dell’insulina

Via	Vantaggi	Limiti
Endovenosa	Buona biodisponibilità, profilo insulinemico fisiologico	Pompa, blocco catetere, flebite
Peritoneale	Assorbimento portale, buona biodisponibilità, profilo insulinemico fisiologico	Pompa, blocco catetere, infezioni, alti costi
Transdermica	Non invasiva	Scarsa biodisponibilità, necessita di ionoforesi
Nasale	Profilo insulinemico fisiologico, uso facile	Scarsa biodisponibilità, necessita di carrier
Buccale	Profilo insulinemico fisiologico	Scarsa biodisponibilità, necessita di dispenser
Polmonare	Profilo insulinemico fisiologico	Scarsa biodisponibilità, necessita di dispenser, alte dosi di insulina

Tabella 4. *Principali caratteristiche delle incretine*

Glucagon-like peptide (GLP-1)	Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)
• Ormone peptidico (30 aminoacidi)	• Ormone peptidico (42 aminoacidi)
• Prodotto dal gene del proglucagone nelle cellule intestinali L (ileo distale e colon)	• Prodotto dalle cellule intestinali K (duodeno e digiuno prossimale)
• Secreto rapidamente in risposta ai pasti	• Secreto rapidamente in risposta ai pasti
• Stimola la secrezione insulinica e svolge diverse azioni sul metabolismo glucidico	• Stimola la secrezione insulinica
• Secrezione ridotta nel diabete tipo 2	• Secrezione inalterata nel diabete tipo 2

mento alimentare (effetto anoressante) e periferici sulla motilità gastrointestinale (inibizione dello svuotamento gastrico, con conseguente modulazione dell'assorbimento intestinale del glucosio).

Le principali incretine sono il glucagon-like peptide (GLP-1) e il glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) (Tab. 4).

Il contatto dei nutrienti, in particolare dei lipidi, con le cellule intestinali K determina una rapida immissione in circolo del GIP, in quantità proporzionale al tasso di assorbimento dei nutrienti stessi. La secrezione del GLP-1, in risposta all'ingestione di lipidi, glucosio, aminoacidi e fibre, segue una modalità bifasica con primo picco entro 10-15 minuti (indotto dallo stesso GIP tramite meccanismi endocrini e neurogeni) e un secondo picco entro 30-60 minuti dall'assunzione alimentare (indotto dal contatto diretto con gli alimenti).

Una volta immessi in circolo, entrambi i peptidi sono rapidamente inattivati dall'enzima proteolitico dipeptidil dipeptidasi (DPP-4); ne risulta un'emivita di 1-2 minuti per il GLP-1 e circa 4 minuti per il GIP.

I recettori per il GIP sono presenti nelle beta- e alfa-cellule pancreatiche, negli adipociti, nello stomaco, nei surreni e nel sistema nervoso centrale; i recettori del GLP-1 nelle beta- e delta-cellule pancreatiche, nel tratto gastrointestinale, nel nervo vago, nel cuore, nei reni, nei polmoni e in varie aree cerebrali. Questa diffusa espressione dei recettori per il GIP e il GLP-1 è alla base delle loro attività di modulazione del metabolismo glucidico e di numerosi altri effetti biologici a carico di diversi organi e apparati (Tab. 5).

In accordo con tali premesse fisiopatologiche, appare

Tabella 5. *Azioni pancreatiche ed extrapancreatiche delle incretine*

	GLP-1	GIP
• Stimolazione insulinica glucosio-dipendente	+	+
• Potenzamento della risposta beta-cellulare al glucosio	+	+
• Induzione proliferazione e inibizione dell'apoptosi beta-cellulare	+	+
• Inibizione della secrezione del glucagone	+	—
• Stimolazione della secrezione della somatostatina	+	—
• Inibizione dello svuotamento gastrico	+	—
• Inibizione della secrezione acida gastrica	+	+
• Induzione del senso di sazietà	+	+
• Effetti cardioprotettivi post-ischemici	+	—
• Attività lipogenica	—	+

suggestiva l'ipotesi che la ridotta secrezione di incretine (GLP-1) e/o l'incretino-resistenza (GIP) sia alla base della perdita del picco precoce di secrezione insulinica tipica del diabete di tipo 2.

Sebbene molto rimanga ancora da chiarire sui meccanismi di azione attraverso i quali le incretine modulano il metabolismo glucidico, la manipolazione farmacologica dell'attività di questo sistema rappresenta un approccio terapeutico del diabete di tipo 2 del tutto nuovo e promettente. In particolare, agonisti sintetici del recettore del GLP-1 hanno mostrato in trial clinici sui diabetici un miglioramento della tolleranza glucidica, una riduzione dei livelli di emoglobina glicata e

un decremento ponderale. Risultati promettenti derivano anche da studi su molecole in grado di inibire la degradazione enzimatica del GLP-1 endogeno indotta dalla DPP-4.

L'exenatide (Byetta®, Lilly, via di somministrazione sottocutanea) è il primo analogo del GLP-1 a essere stato utilizzato. L'exenatide è la versione sintetica dell'exendin-4, un peptide presente nella saliva del Gila Monster, un rettile dell'Arizona, responsabile di ipoglicemie fatali nell'uomo.

L'exenatide, mimando le azioni del GLP-1 endogeno, ne riproduce quasi tutti gli effetti biologici sia in vitro sia in vivo ed è in grado di ridurre il peso corporeo e i livelli di emoglobina glicata dell'1% circa in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina,²⁵ sulfonilurea²⁶ o l'associazione dei due farmaci.²⁷ Gli effetti collaterali principali sono la nausea, sebbene lieve-moderata e transitoria, e le ipoglicemie, soprattutto in associazione alle sulfoniluree.

La permanenza relativamente breve in circolo dell'exenatide (circa 4-6 ore) è alla base della doppia somministrazione giornaliera, anche se è in fase di studio una formulazione LAR.

Tra gli analoghi del GLP-1, la liraglutide è quello in più avanzata fase di sviluppo (studi clinici di fase II e III). Il lento assorbimento sc e il legame non covalente con l'albumina circolante (emivita 10-14 ore) ne consentono la monosomministrazione giornaliera, con analoga efficacia ed effetti collaterali dell'exenatide.

Il sitagliptin (Januvia®, 100 mg, Merck, e Xelevia®, 100 mg, Angelini, monosomministrazione giornaliera, per via orale) e il vildagliptin (Galvus®, 50 mg, Novartis monosomministrazione giornaliera se associato a sulfonilurea, bid se associato a metformina o glitazone, per via orale), sono, tra i numerosi inibitori della DPP-4, le due molecole introdotte nel prontuario terapeutico italiano.

A tutto gennaio 2008, sono stati pubblicati 26 studi controllati randomizzati sull'efficacia terapeutica di sitagliptin-vildagliptin, con i più interessanti risultati se i due farmaci vengono associati a metformina²⁸ o glitazone.²⁹ Il profilo generale di sicurezza di questi due farmaci è estremamente incoraggiante, per la bassa incidenza di ipoglicemia e nausea e l'effetto neutro su peso

e lipidi. Restano ancora da chiarire gli effetti a lungo termine sugli endpoint cardiovascolari e sulla massa beta-cellulare, positivamente influenzata nei modelli animali, ma in atto sconosciuta nell'uomo.

Bibliografia

1. Sobel BE, Frye R, Detre KM; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: Rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation* 2003;107:636-642
2. Sirtell AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104:517-529
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234
4. Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1998;82(12A):67U-73U
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-34216.
6. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-1517.
7. Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB. Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: A statewide study. Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. *Am Heart J* 1995;130:51-588.
8. Gustafsson I, Hildebrandt P, Seibaek M, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: Relation to antidiabetic treatment regimen. The TRACE Study Group. *Eur Heart J* 2000;21:1937-1943
9. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al.; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-661
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865
11. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-1118
12. Kerenyi Z, Samer H, James R, et al. Combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide compared with upward titration of glibenclamide alone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63:213-223
13. Bakris G, Viberti G, Weston WM, et al. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003;17:7-12
14. Stocker DJ et al. *Diabetes metabolism* 2003;29:45341-45428
15. Natali A, Baldeweg S, Toschi E, et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1349-1357
16. The official PROactive results website: www.proactive-results.com

17. Choi D, Kim SK, Choi SH, et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2654-2660
18. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: A rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 2006;145:125-134
19. Soran H, Younis N. Insulin detemir: A new basal insulin analogue. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:26-30
20. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142-2148
21. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, et al. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:1151-1167
22. Perriello G, Pampanelli S, Porcellati F, et al. Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. *Diabet Med* 2005;22:606-611
23. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2363-2368
24. Skyler JS, Jovanovic L, Kioze S, et al.; Inhaled Human Insulin Type 1 Diabetes Study Group. Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:579-585
25. De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100
26. Buse JB, Henry RR, Han J, et al.; Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-2635
27. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-1091
28. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, et al.; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987
29. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2008;31:30-35

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Antonio Diana
Ospedale SS. Annunziata
Via Ospedali, 14
12038 Savigliano (CN)
Tel.: 0172/719310
E-mail: antonio.diana@asl17.it

La distensibilità arteriosa: metodiche di misurazione e significato clinico

Arterial distensibility: measurement techniques and clinical significance

V. Apuzzi, G. Bosso, A. Valvano, S. Soreca,* U. Oliviero

Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari e Immunologiche, Università "Federico II", Napoli

*Presidente regionale ARCA Campania

Abstract

Background. La riduzione della distensibilità arteriosa è un processo di invecchiamento vascolare e consiste nell'ispessimento e nella perdita di elasticità delle pareti arteriose. L'accelerazione di questo processo è una manifestazione precoce dell'aterosclerosi e partecipa allo sviluppo delle sue principali complicanze. La misurazione della distensibilità arteriosa può essere pertanto utilizzata nell'identificazione precoce dei soggetti a rischio cardiovascolare.

Materiali e metodi. La distensibilità arteriosa può essere studiata in maniera non invasiva. Comunemente si usano tre metodiche: l'analisi della velocità di trasmissione dell'onda sfingica attraverso un segmento arterioso (aortic Pulse Wave Velocity, aPWV), il calcolo dell'Augmentation Index (AIx) e la misurazione ultrasonografica della distensibilità dell'arteria brachiale (Brachial Artery Distensibility).

Risultati. Le alterazioni della distensibilità arteriosa svolgono un ruolo determinante nella storia naturale dell'ipertensione arteriosa, nel diabete mellito, nelle alterazioni della circolazione cerebrale e nell'insufficienza renale terminale. Il miglioramento della distensibilità arteriosa rappresenta pertanto un importante bersaglio terapeutico: a tale proposito, i farmaci più efficaci sono quelli che interferiscono con il sistema renina-angiotensina.

Conclusioni. La riduzione della distensibilità arteriosa è un marker sensibile e specifico di danno vascolare. Per la relativa semplicità di esecuzione e il valore predittivo indipendente, lo studio non invasivo della distensibilità arteriosa rappresenta una metodica importante per l'identificazione precoce della patologia aterosclerotica e un elemento aggiuntivo per la stratificazione del rischio cardiovascolare. Infine, dato il valore di marker cardiovascolare surrogato, il miglioramento della distensibilità arteriosa può essere considerato un importante bersaglio terapeutico.

Parole chiave: Distensibilità arteriosa; aortic Pulse Wave Velocity; Augmentation Index; Brachial Artery Distensibility

Background. The decrease of arterial compliance is an expression of vascular aging characterized by thickening and loss of elasticity of the arterial wall. The increase of arterial stiffness, moreover, is an early manifestation of atherosclerosis which is involved in the development of the main atherosclerosis complications.

Materials and methods. Three methods are usually used for the non-invasive study of arterial compliance: the measurement of the velocity of arterial pulse wave transmission across an arterial segment (aortic Pulse Wave Velocity, aPWV), the Augmentation Index (AIx) evaluation and the ultrasonographic assessment of brachial artery distensibility.

Results. The alterations of arterial compliance can be used for the early identification of subjects at cardiovascular risk and, moreover, they play an important role in the natural history of hypertension, diabetes, cerebrovascular disease, and end-stage renal failure. The improvement of arterial compliance is an important therapeutic target; in this regard renin-angiotensin system inhibitors are the most effective drugs.

Conclusions. Reduced arterial compliance is a sensitive and specific marker of vascular damage. For its relatively easy availability and its independent predictive value, the study of arterial compliance represents the method of choice for the early identification of atherosclerotic disease and can be used for cardiovascular risk stratification. Finally, the improvement of arterial compliance can be considered a surrogate cardiovascular end-point and an important target of cardiovascular therapy.

Key words: Arterial compliance; aortic Pulse Wave Velocity; Augmentation Index; Brachial Artery Distensibility

INTRODUZIONE

La valutazione dei principali fattori di rischio (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito, obesità, fumo di sigaretta) rappresenta un momento fondamentale nell'approccio clinico al paziente ed è indispensabile per stabilire la probabilità di sviluppare patologie cardiovascolari. Tuttavia, i principali fattori di rischio cardiovascolare individuabili in pazienti colpiti da infarto del miocardio o da ictus ischemico sono anche presenti in larga parte della popolazione generale. Sembra, quindi, che algoritmi prognostici basati sui soli fattori di rischio convenzionali non siano sufficienti a inquadrare i pazienti in classi omogenee e che sia necessario definire nuovi parametri in grado di determinare una più accurata stratificazione del rischio cardiovascolare.¹

D'altronde, è ben noto che alcuni test diagnostici utilizzati di routine nella pratica clinica hanno limiti importanti in prevenzione primaria. I test ergometrici, ad esempio, evidenziano soltanto patologie coronariche avanzate, spesso emodinamicamente significative, e la stessa coronarografia, test invasivo e non facilmente ripetibile nello stesso soggetto, pur mostrando ogni riduzione di calibro delle arterie coronarie, non identifica le placche aterosclerotiche sicuramente vulnerabili e/o instabili. Per questi motivi, la ricerca clinica si propone di caratterizzare metodiche che identifichino parametri tipici delle fasi precliniche della malattia aterosclerotica, sicuramente predittivi del successivo danno d'organo.²

L'identificazione precoce dell'aterosclerosi è teoricamente possibile, dal momento che le alterazioni di struttura e funzione vascolare precedono in genere lo sviluppo della malattia aterosclerotica clinicamente manifesta e che tali alterazioni, pur presenti in misura più evidente nel singolo distretto vascolare interessato, sono comunque estese a tutto l'albero arterioso. Utilizzando strumenti validati e affidabili per lo studio di funzione e struttura vascolare, dovrebbe pertanto essere possibile identificare le manifestazioni precliniche della malattia aterosclerotica e adottare le opportune misure profilattiche (correzione dei fattori di rischio cardiovascolare, misure igienico-dietetiche,

ecc.). Strumenti diagnostici fondamentali per lo studio non invasivo della struttura e della funzione arteriose sono l'ecocolordopplergrafia e la tonometria vascolare. Con queste metodiche sono stati identificati diversi e importanti marker precoci di aterosclerosi, quali lo spessore intima-media carotideo,³ la reattività vascolare⁴ e ancora la distensibilità arteriosa e le sue alterazioni.

Quest'ultimo parametro è argomento della presente rassegna.

La riduzione della distensibilità arteriosa è una manifestazione precoce dell'aterosclerosi e consiste nell'ispessimento e nella perdita di elasticità della parete vascolare. Tale alterazione riguarda principalmente le arterie di conduttanza e i vasi di capacità. L'aumento di rigidità della parete arteriosa è sotteso da alterazioni strutturali, quali l'ipertrofia della media, l'aumento del contingente di fibre collagene, l'aumento dei ponti tra elastina e cellule muscolari lisce e la riduzione di ampiezza delle fenestrature della lamina elastica interna, come è stato dimostrato in studi condotti su modelli animali.⁵

Dal punto di vista funzionale, quando le pareti arteriose diventano più rigide si hanno una riduzione della pressione diastolica e un aumento della pressione sistolica, quindi della pressione differenziale. Queste alterazioni provocano l'aumento della velocità di propagazione dell'onda sfingica, ma anche un più precoce ritorno dell'onda sfingica riflessa dalla periferia verso il cuore che, insieme all'aumento del post-carico, è sicuramente tra le cause principali dello sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra nell'ipertensione arteriosa.⁶ Il picco pressorio sistolico e l'aumento della pressione differenziale determinano anche alterazioni nei vasi periferici, come l'aumento dello stress parietale circonferenziale e il conseguente danno endoteliale.⁷ Inoltre, l'irrigidimento dell'aorta e dei suoi rami principali riduce o elimina del tutto il gradiente elastico normalmente presente tra i segmenti centrali e quelli periferici dell'albero arterioso, con conseguente incremento di ampiezza dell'onda pressoria distale, fenomeno deleterio per i letti microvascolari di molti organi e tessuti.⁸

Lo studio della rigidità arteriosa, pertanto, è di

estrema attualità per il ruolo che questo fattore esercita nella fisiopatologia dell'aterosclerosi. La riduzione della rigidità arteriosa, inoltre, può rappresentare un elemento aggiuntivo tra gli approcci terapeutici che si propongono di modificare la storia naturale delle malattie cardiovascolari.

MISURA DELLA DISTENSIBILITÀ ARTERIOSA

Comunemente si usano tre metodiche per la misurazione della rigidità arteriosa:

1. *Analisi della velocità di trasmissione dell'onda sfigmica attraverso un segmento arterioso (aortic Pulse Wave Velocity, aPWV):* la velocità di trasmissione dell'onda sfigmica attraverso due diversi punti dell'albero arterioso dipende, principalmente, dalla rigidità arteriosa e ne costituisce quindi stima accurata. In breve, con un trasduttore cutaneo di pressione (tonometro) si registra in maniera non invasiva la morfologia dell'onda sfigmica contemporaneamente in due diversi punti, in genere l'arteria carotide comune destra e l'arteria femorale dello stesso lato. La velocità di progressione dell'onda sfigmica tra le due sedi di registrazione è data dal rapporto tra lo spazio percorso (D , calcolato in metri) e il tempo di propagazione (*time delay*, t , espresso in secondi) dell'onda stessa durante un ciclo cardiaco (Fig. 1). La formula risultante è:

$$aPWV = D/t \text{ (m/sec)}$$

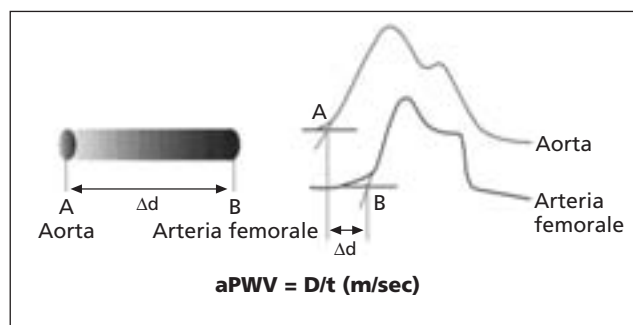


Figura 1. Velocità di propagazione dell'onda sfigmica (aortic Pulse Wave Velocity).

In soggetti adulti in buona salute, aPWV è compresa tra 5 e 7 m/sec. L'aumento della aPWV, e quindi della rigidità arteriosa, è associato alla presenza di aterosclerosi coronarica e ai comuni fattori di rischio cardiovascolare ed è correlato a una maggiore incidenza di eventi vascolari indipendentemente da altri fattori di rischio.⁹ La correlazione tra distensibilità ed eventi cardiovascolari, inoltre, è di tipo lineare (più aumenta la rigidità arteriosa, maggiore è la probabilità di comparsa degli eventi).⁹ Il valore predittivo indipendente di aPWV e la relativa semplicità e rapidità di esecuzione sono stati recepiti dalla Task Force che ha stilato le ultime linee guida europee per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione arteriosa: la aPWV è stata pertanto introdotta nella pratica clinica come elemento aggiuntivo per la stratificazione del rischio cardiovascolare degli ipertesi.¹⁰

2. *Analisi della morfologia dell'onda sfigmica arteriosa:* viene studiata attraverso il calcolo dell'*Augmentation Index* (AIx), che può essere definito come l'incremento dell'onda di pressione sistolica causato dall'onda sfigmica riflessa. In ogni ciclo cardiaco, infatti, la sistole ventricolare genera un'onda pressoria anterograda che viene parzialmente riflessa a livello dei punti di massima impedenza dell'albero arterioso (biforcazioni, emergenza di collaterali, arteriole e altri siti di discontinuità dell'elasticità vascolare). L'aumento della rigidità arteriosa comporta un più precoce ritorno e la sommazione dell'onda sfigmica riflessa alla susseguente onda pressoria sistolica. L'AIx, che rappresenta pertanto l'incremento percentuale del picco sistolico dell'onda sfigmica centrale prodotto dall'incontro con l'onda riflessa (Fig. 2), viene registrato in periferia, ponendo il tonometro a livello dell'arteria radiale o a livello carotideo, ed è espressione della pressione aortica centrale.

L'aumento dell'AIx è significativamente associato alla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra; tuttavia, il valore predittivo di questo parametro è stato dimostrato solo in gruppi selezionati di pazienti, ad esempio negli uremici¹¹ o in pazienti con malattia coronarica documentata¹² e non in donne anziane ipertese¹³ o in soggetti diabetici.¹⁴ L'impiego di questa metodica,

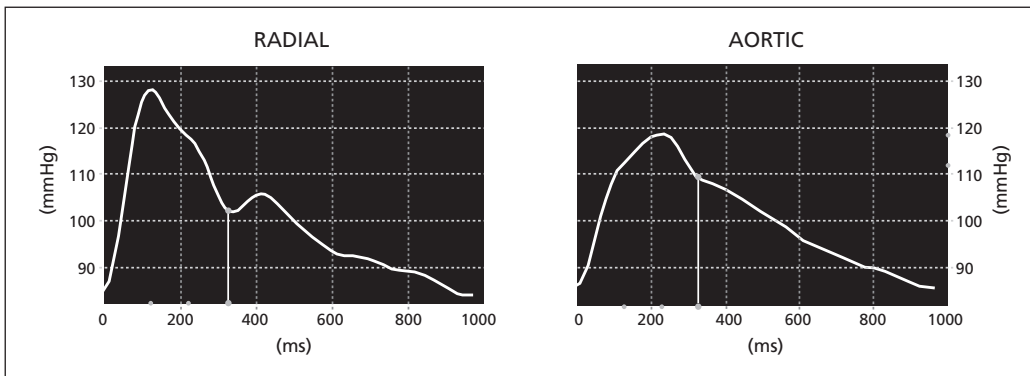


Figura 2. Calcolo dell'Augmentation Index (AIx).

comunque, ha permesso di confermare che l'effetto anti-pertensivo dei farmaci sulla pressione sistolica centrale non riflette in ogni circostanza quanto osservato sull'arteria brachiale¹⁵ e va sottolineato che i risultati di un sottostudio del CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) dimostrerebbero una correlazione significativa tra AIx e incidenza di eventi cardiovascolari.¹⁶

3. Misurazione di compliance e distensibilità dell'arteria brachiale con metodica ultrasonografica. Nel nostro laboratorio di ricerca siamo soliti usare anche questa tecnica per la misura della distensibilità arteriosa. La metodica ultrasonografica prevede l'impiego di un ecografo con sonda lineare da 7,5 MHz, opportunamente manipolata. In breve, dopo che il paziente è rimasto a riposo per 10 minuti su un lettino cardiologico in una stanza climatizzata, con monitoraggio elettrocardiografico, l'arteria brachiale del braccio dominante viene studiata in diverse scansioni longitudinali con la sonda posta 3-5 cm sopra il gomito fino a ottenere immagini perfettamente riproducibili (utilizzando, ad esempio, un repere ecografico o marcando il punto esatto di collocazione della sonda con una matita dermatografica). Le misurazioni necessarie per il calcolo di compliance e distensibilità vasale sono il massimo diametro dell'arteria brachiale in sistole (D_s) e il minimo diametro in diastole (D_d), registrate in modalità M-mode. Inoltre, è importante rilevare, con lo sfigmomanometro, la pressione differenziale (ΔP) espressa normalmente in millimetri di mercurio e convertirla in kilopascal. La compliance (C) del vaso, ovvero la variazione assoluta del diametro del vaso

per la pressione differenziale registrata, è definita dalla formula

$$C = (D_s^2 - D_d^2) / \Delta P$$

La distensibilità (D), ovvero la variazione percentuale del diametro del vaso per la pressione differenziale corrispondente, è invece espressa dalla relazione¹⁷

$$D = 100 \times [(D_s^2 - D_d^2) / D_d^2] / \Delta P$$

SIGNIFICATO CLINICO DELLA DISTENSIBILITÀ ARTERIOSA

La riduzione della distensibilità arteriosa deve essere sicuramente interpretata come un processo para-fisiologico di invecchiamento vascolare, come dimostrato dalla correlazione tra età e valori di rigidità arteriosa misurati tramite aPWV.¹⁸ Molti fattori di rischio cardiovascolare, d'altronde, provocano come meccanismo iniziale l'accelerazione di questo processo: la riduzione della distensibilità arteriosa, pertanto, rappresenta spesso il legame fisiopatologico tra fattore di rischio e sviluppo della malattia aterosclerotica. Così, è stato osservato che le alterazioni della distensibilità arteriosa assumono un ruolo determinante nella storia naturale dell'ipertensione arteriosa, in particolare per quanto riguarda lo sviluppo delle principali complicanze non solo vascolari, ma anche cardiache della malattia ipertensiva: la rigidità arteriosa negli ipertesi è risultata correlata a morbidità e mortalità coronarica,¹⁹ comparsa di accidenti cerebrovascolari²⁰ e insufficienza renale

terminale.²¹ La riduzione della distensibilità arteriosa, peraltro, rappresenta un momento precoce nella storia naturale dell'ipertensione arteriosa: soggetti con danno d'organo subclinico (microalbuminuria, aumento dello spessore intima-media carotideo e ipertrofia ventricolare sinistra) mostrano un aumento significativo dei valori di rigidità arteriosa, proporzionale al numero di distretti interessati²² (Fig. 3).

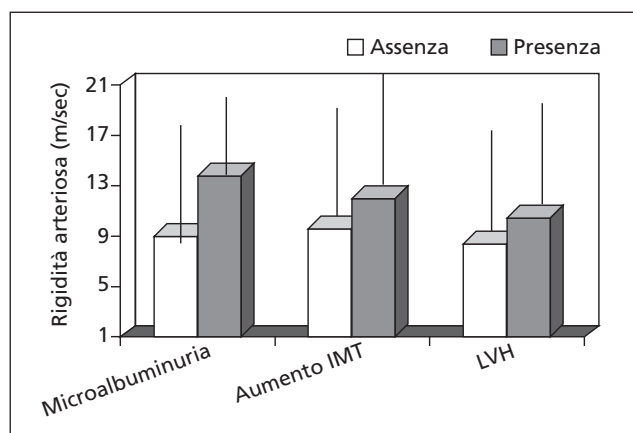


Figura 3. Rigidità arteriosa in soggetti ipertesi con e senza microalbuminuria, aumento dello spessore intima-media, ipertrofia ventricolare sinistra.

Nell'ipertensione arteriosa, l'aumento della rigidità arteriosa è stato riconosciuto come fattore predittivo indipendente di eventi cardiovascolari,²³ più importante, ad esempio, di quello calcolato con il Framingham Risk Score, almeno in alcuni sottogruppi di pazienti,¹⁹ e pertanto lo studio della distensibilità arteriosa è attualmente considerato elemento cardine della stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti ipertesi.¹⁰

Anche nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 la riduzione della distensibilità arteriosa assume un ruolo importante nel determinare l'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare. È stato dimostrato, infatti, che l'aumento della rigidità arteriosa ha valore predittivo indipendente sia per quanto riguarda la comparsa della vasculopatia periferica²⁴ sia per l'incidenza di eventi cardiovascolari.²⁵ Come per l'ipertensione arteriosa, l'alterazione delle proprietà meccaniche vascolari costituisce un fenomeno precoce nella storia naturale della

malattia diabetica: un aumento della rigidità arteriosa si osserva in pazienti con ridotta tolleranza al glucosio²⁶ e in soggetti giovani in buon compenso glicidico e pressorio figli di genitori diabetici.²⁷

Anche la sindrome metabolica, una condizione a elevato rischio cardiovascolare, comporta un incremento della rigidità arteriosa, principalmente correlato all'ipertensione sistolica, all'insulino-resistenza e alla microalbuminuria.²⁸

Bisogna aggiungere che la rigidità arteriosa è stata recentemente riconosciuta fattore di rischio per l'insorgenza di ictus ischemico, soprattutto nei soggetti anziani,²⁹ ma il meccanismo alla base di questa associazione è ancora poco chiaro. Uno studio recente suggerisce che l'aumento della rigidità arteriosa comporta principalmente alterazioni del microcircolo cerebrale, che permangono nonostante la sostanziale assenza di coinvolgimento aterosclerotico dei grossi vasi.³⁰

Ancora, nei pazienti con nefropatia cronica le arterie di grosso calibro diventano poco distensibili per la presenza di grossolane calcificazioni vascolari e si documentano alterazioni della rigidità arteriosa che risultano correlate alla severità e all'estensione della malattia coronarica e all'elevata mortalità cardiovascolare.³¹

Alla luce di questi dati, la rigidità arteriosa deve essere considerata un target dell'intervento terapeutico, soprattutto nei pazienti ipertesi, in cui lo studio della distensibilità è parte integrante della valutazione del rischio aggiunto, e devono essere usati farmaci con una documentata capacità di correggere la disfunzione endoteliale e migliorare la distensibilità vascolare.

A tale proposito, la terapia a lungo termine con i calcio antagonisti, che comporta riduzione dello spessore intima-media carotideo,³² lascerebbe presagire un effetto equivalente sulla rigidità arteriosa, ma l'azione sulla distensibilità vascolare non può che risultare limitata per l'attivazione riflessa del sistema simpatico. Anche per alcuni β -bloccanti di nuova generazione, come il bisoprololo, è stato documentato, nel corso di studi a breve termine, un miglioramento della rigidità arteriosa.³³ Numerosi studi, tuttavia, dimostrano che i farmaci più efficaci nel ridurre la rigidità arte-

riosa sono quelli che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'angiotensina II è, infatti, la principale responsabile dell'ipertrofia delle cellule muscolari lisce, della proliferazione delle cellule endoteliali e della produzione e accumulo di collagene nella parete vasale, effetti questi mediati dal recettore AT1,³⁴ e per gli ACE-inibitori è stato dimostrato un effetto farmacologico di *remodeling* della parete arteriosa in gran parte indipendente dalla riduzione dei valori pressori. Stessi risultati si sono ottenuti con i sartani.^{34,35} Inoltre, l'associazione ACE-inibitore-sartano sembra molto più efficace dei singoli farmaci usati in monoterapia, probabilmente per effetto dell'inibizione anche di quella quota di angiotensina II non prodotta attraverso meccanismo enzimatico.³⁶

La valutazione della distensibilità arteriosa può essere usata pertanto come parametro per monitorare la risposta terapeutica e si propone quale marker surrogato cardiovascolare.

Per tutti questi motivi, lo studio della distensibilità arteriosa assumerà un ruolo sempre più importante nell'esercizio di una pratica clinica a carattere preventivo. Attualmente, è indubbio che essa rappresenti una valida metodica per l'identificazione precoce della patologia aterosclerotica e, nel contempo, ne costituisca un bersaglio terapeutico estremamente interessante. Sono tuttavia necessari studi che dimostrino come il miglioramento della distensibilità vascolare comporti una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare, degli eventi coronarici e dell'ictus ischemico affinché la riduzione della rigidità arteriosa possa essere considerata un endpoint primario in terapia farmacologica cardiovascolare.

Bibliografia

1. Boutouyrie P, Vermeersch S, Laurent S, Briet M. Cardiovascular risk assessment through target organ damage: Role of carotid to femoral pulse wave velocity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:530-533
2. Kullo IJ, Malik R. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1413-1426
3. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, et al. Normal value of carotid intima-media thickness – a surrogate marker of atherosclerosis: Quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:112-116
4. Oliviero U, Apuzzo V, Bosso G, Valvano A. Valutazione non invasiva della funzione endoteliale: la flow-mediated dilation. *Cardiologia Ambulatoriale* 2007;2:3:68-75
5. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005;45:1050-1055
6. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, et al. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension* 2000;36:489-494
7. Laurent S, Tropeano AI, Lillo-Lelouet A, et al. Local pulse pressure is a major determinant of large artery remodelling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:1011-1014
8. Safar ME, Lacolley P. Disturbance of macro- and microcirculation: Relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:1-7
9. McLeod AL, Uren NG, Wilkinson IB, et al. Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans. *J Hypertens* 2004;22:363-368
10. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187
11. London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-438
12. Chirinos JA, Zambrano JR, Chakko S, et al. Aortic pressure augmentation predicts cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005;45:980-985
13. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension* 2006;47:785-790
14. Lacy PS, O'Brien DG, Stanley AG, et al. Increased pulse wave velocity is not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1937-1944
15. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin R, et al. Atenolol and eprosartan: Differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006;19:214-219
16. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-1225
17. Nakamura M, Sugawara S, Arakawa N, et al. Reduced vascular compliance is associated with impaired endothelium-dependent dilation in the brachial artery of patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2004;10:36-42
18. Benetos A, Waeber B, Izzo J, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: Clinical applications. *Am J Hypertens* 2002;15:1101-1108
19. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: A longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-15
20. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:454-460
21. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:897-992
22. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2006;48:397-403
23. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241

24. Rahman S, Ismail AA, Ismail SB, et al. Early manifestation of macrovascularopathy in newly diagnosed never treated type II diabetic patients with no traditional CVD risk factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 [in press]
25. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: A pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 2008 [in press]
26. Seo HS, Kang TS, Park S, et al. Insulin resistance is associated with arterial stiffness in nondiabetic hypertensives independent of metabolic status. *Hypertens Res* 2005;28:945-951
27. Giannattasio C, Failla M, Capra A, et al. Increased arterial stiffness in normoglycemic normotensive offspring of type 2 diabetic parents. *Hypertension* 2008;51:182-187
28. Mulè G, Cottone S, Mongiovi R, et al. Influence of metabolic syndrome on aortic stiffness in never treated hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:54-59
29. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657-663
30. Cheung N, Islam FM, Jacobs DR Jr, et al. Arterial compliance and retinal vascular caliber in cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 2007;62:618-624
31. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, et al. Aortic pulse wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2005;18:388-396
32. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002;106:2422-2427
33. Kahonen M, Ylitalo R, Koobi T, et al. Influences of nonselective, beta(1)-selective and vasodilatory beta(1)-selective beta-blockers on arterial pulse wave velocity in normotensive subjects. *Gen Pharmacol* 2000;35:219-224
34. Agata J, Nagahara D, Kinoshita S, et al. Angiotensin II receptor blocker prevents increased arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Circulation* 2004;68:1194-1198
35. Lacourciere Y, Beliveau R, Conter HS, et al. Effects of perindopril on elastic and structural properties of large arteries in essential hypertension. *Can J Cardiol* 2004;20:795-799
36. Anan E, Takahashi N, Ooje T, et al. Effects of valsartan and perindopril combination therapy on left ventricular hypertrophy and aortic arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:353-359

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Ugo Oliviero
Dipartimento di Medicina Clinica
Scienze Cardiovascolari e Immunologiche
Università "Federico II"
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli
Tel. e Fax: 081-7463369
E-mail: uolivier@unina.it

Una sincope insidiosa. Ruolo del loop recorder impiantabile alla luce delle linee guida

F. Fedeli, M.G. Pinzagli*

U.O. Cardiologia ASL 1 Umbria, P.O. Città di Castello

**Specialista Ambulatoriale di Cardiologia ASL 4 Umbria, Terni*

INTRODUZIONE

La sincope è definita come un'improvvisa e transitoria perdita di coscienza associata all'incapacità di mantenere il tono posturale, dalla quale il paziente si riprende prontamente con completo recupero. L'incidenza annuale è superiore al 6%, con una prevalenza del 10% nella popolazione generale; è responsabile del 3% degli accessi in Pronto Soccorso ed è un evento che si manifesta almeno una volta nella vita nel 50% degli Italiani.¹ Molto spesso l'eziologia della sincope è estremamente difficoltosa: accanto alla valutazione basale, che consiste in attenta anamnesi ed esame obiettivo, misurazione della pressione arteriosa ed elettrocardiogramma di superficie, sono necessari nel 16% dei casi 3 o più test diagnostici prima di giungere a una diagnosi circostanziata. Ciononostante, quasi il 20% delle sincopi resta di natura indeterminata.²

CASO CLINICO

Il caso clinico in esame si riferisce a una donna di 72 anni di età, ipertesa da oltre 10 anni e in attuale terapia con ACE-inibitore (ramipril, 10 mg/die) che garantisce un ottimo controllo dei valori pressori.

La paziente è giunta alla nostra osservazione in seguito alla comparsa di un episodio sincopale della durata di circa un minuto insorto durante una passeggiata. Alla prima valutazione in regime di Pronto

Soccorso la paziente era asintomatica, PA 135/80 mmHg, FC 65 bpm, saturazione di ossigeno pari al 98%. Obiettivamente, assenza di segni neurologici e un IV tono all'ascoltazione cardiaca. L'ECG di superficie mostrava ritmo sinusale 65 bpm condotto a BBSx (Fig. 1).

La presenza di BBSx e l'insorgenza durante attività fisica suggeriscono, secondo le linee guida europee, la possibilità di una genesi cardiogena della sincope.³ Per tale motivo, la paziente è stata sottoposta ad approfondimento diagnostico in tale direzione. Il monitoraggio Holter non ha evidenziato aritmie ipercinetiche di significato e l'HRV è risultata nella norma; all'ecocardiogramma di base, il ventricolo sinistro è risultato di normali dimensioni con funzione sistolica globale conservata e lieve discinesia del SIV (movimento da BBSx); dopo stress farmacologico con dobutamina, nessuna modificazione della cinesi o sintomi. È stato eseguito il massaggio del seno carotideo, sia in clino- sia in ortostatismo, risultato negativo, come anche l'head-up tilt test.

Lo step successivo è stato lo studio elettrofisiologico, che ha evidenziato un lieve allungamento dell'intervallo HV (TRNSC 450 msec, PW 145 bpm, AH 45 msec, HV 90 msec) in assenza di aritmie ipercinetiche ventricolari. Considerando che la presenza di un intervallo HV >70 msec allo studio elettrofisiologico endocavitario è espressione di un rischio di sviluppo di BAV avanzato nel 12% dei casi nei successivi 4 anni⁴ e che, secondo le linee guida europee (Classe I, livello di evidenza C) la stimolazione cardiaca può essere sal-

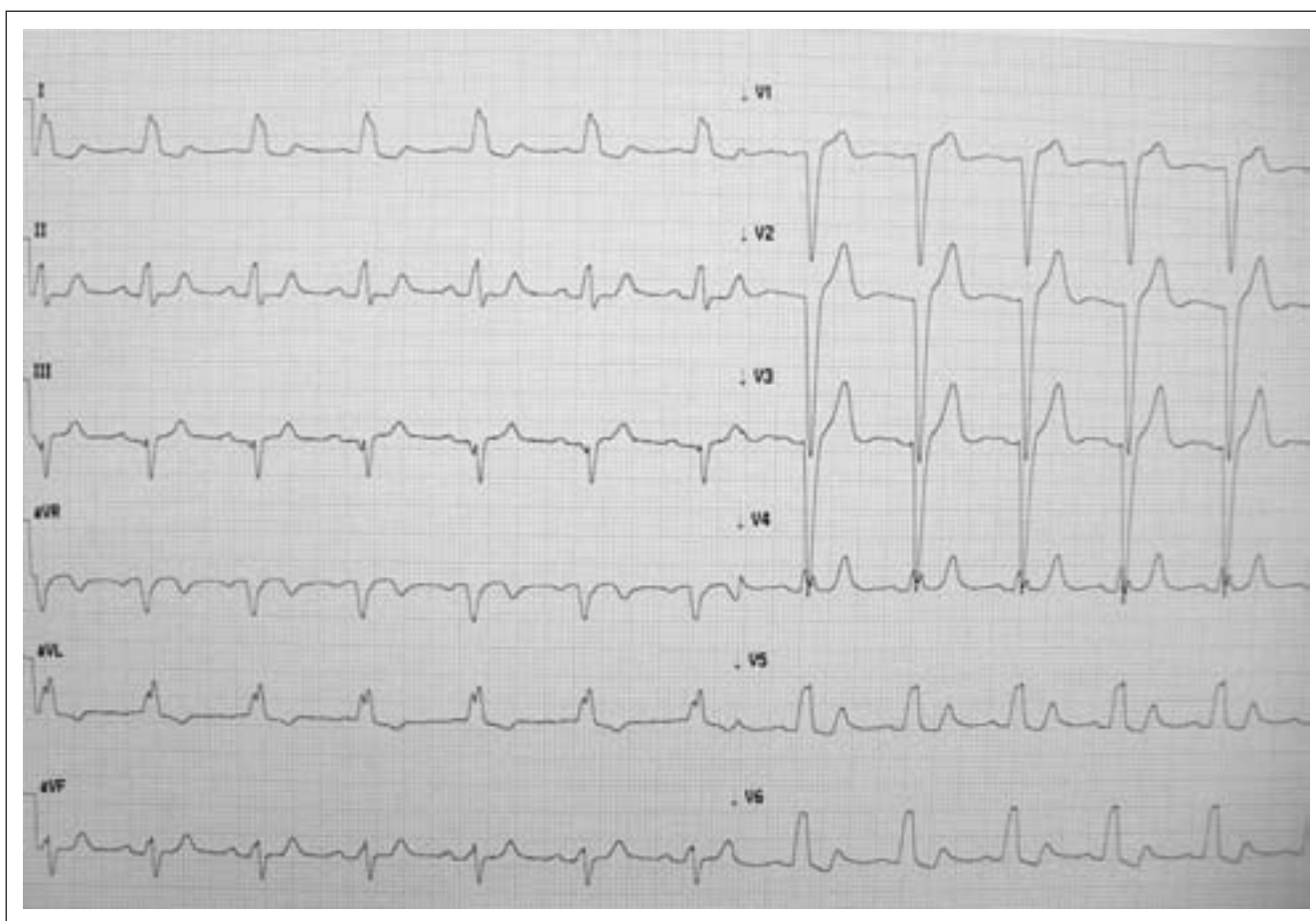


Figura 1. ECG di superficie: ritmo sinusale, PQ 180 msec, blocco di branca sinistra.

vavita in pazienti con BBSx e sincope,³ abbiamo proposto l'impianto profilattico di un PMK che non è stato accettato dalla paziente. Tuttavia, nella speranza di una recidiva "benigna" dell'aritmia che potesse dimostrare in modo inconfutabile la genesi aritmica della sincope, abbiamo concordato per l'impianto di un loop recorder (Reveal Plus 9526, Medtronic, Inc.), che ci permetteva di avere un'alta affidabilità in considerazione che la durata della batteria garantiva registrazioni fino a 24 mesi dall'impianto. Il dispositivo, le cui dimensioni sono estremamente ridotte, viene impiantato in regione toracica anteriore e non richiede particolari abilità da parte dell'operatore: è dotato di un software che consente la registrazione sia in automatico sia autonoma da parte del paziente anche a posteriori dopo il recupero della coscienza; ha un potere diagnostico

elevato in termini di correlazione sintomo-ECG per l'alta probabilità di registrazione di un evento aritmico durante la recidiva dei sintomi⁵ (Fig. 2).



Figura 2. Loop Recorder Reveal plus (dimensioni in mm: 6 × 18 × 70).

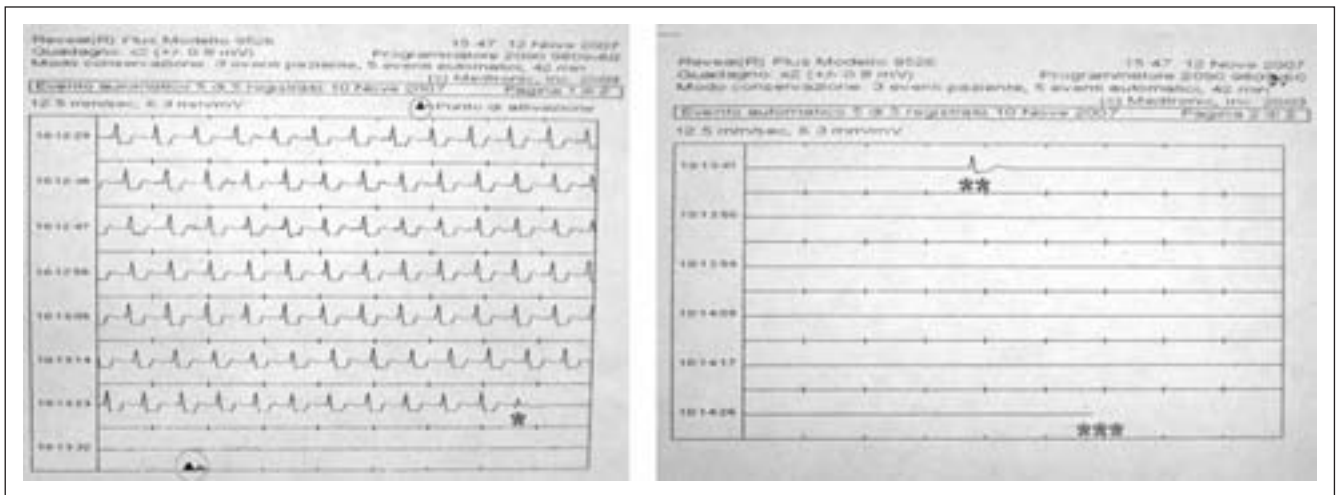


Figura 3. Analisi registrazione evento: vedi testo per la descrizione.

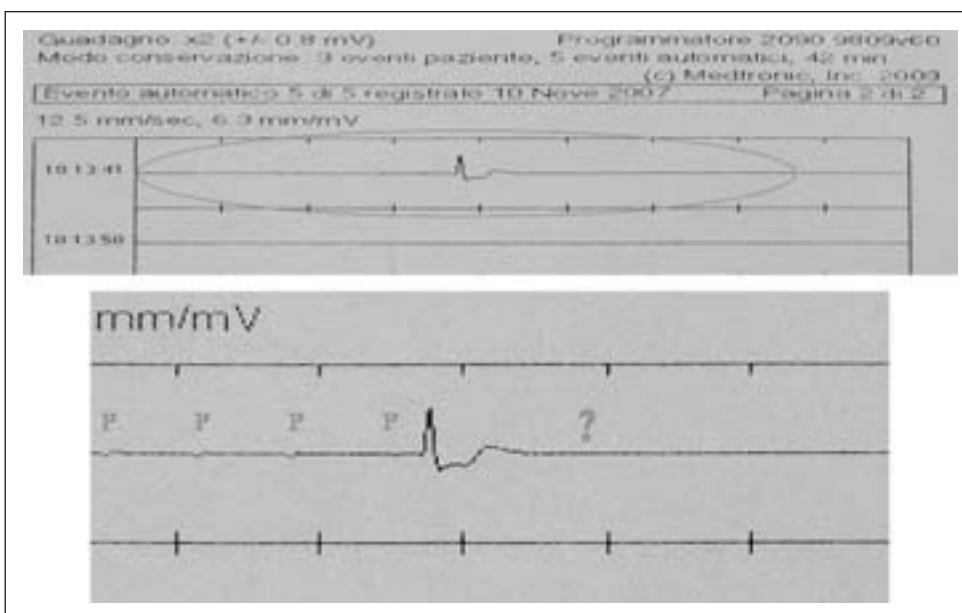


Figura 4. Dettaglio episodio. Dopo 14 secondi di asistolia ventricolare, comparsa di un ciclo cardiaco completo e successivo assoluto silenzio elettrico.

A distanza di 13 mesi dall'impianto, la paziente ha presentato una recidiva sincopale nel corso di una circostanza analoga a quella del precedente episodio. L'analisi elettronica del dispositivo (Fig. 3) ha permesso di evidenziare alle ore 10:13:30 l'ultimo QRS registrato (*), la successiva comparsa per 14 secondi di onde P non seguite da QRS fino alle ore 10:13:44 (**), la presenza di un singolo ciclo cardiaco completo "P-QRS-T" e la completa assenza di attività elettrica atriale e ventricolare fino almeno alle ore 10:14:31 (***, 47

secondi) (Fig. 4). Non è stato possibile stabilire con esattezza la durata dell'episodio in quando il registratore ha interrotto la memorizzazione dopo un minuto, tempo massimo di memoria per singolo episodio consentito a quel tipo di dispositivo. Il recupero della coscienza e delle funzioni vitali è avvenuto, a detta dei familiari, dopo circa 4-5 minuti, in assenza di manovre rianimatorie, senza esiti neurologici. La paziente è stata ricoverata per l'impianto di un PMK: nel corso della breve degenza che ha preceduto la pro-



Figura 5. Termine della procedura di impianto di PMK. Sono visibili gli elettrocateri per stimolazione definitiva in ventricolo destro e auricola destra via vena succlavia sinistra e l'elettrocateretere per stimolazione temporanea in ventricolo destro via vena femorale destra; il loop recorder in tasca sottocutanea parasternale sinistra non è ancora espantato.

cedura si sono verificati altri due episodi sincopali ravvicinati da dissociazione atrioventricolare che hanno richiesto elettrostimolazione temporanea. È stato quindi impiantato un PMK bicamerale (KDR 701, Medtronic, Inc.) (Fig. 5) e al follow-up a 4 mesi la paziente è in ottimo benessere soggettivo, senza recidive sincopali.

DISCUSSIONE

Il caso descritto offre lo spunto per importanti considerazioni conclusive. Di fronte a un paziente che riferisce un episodio sincopale, l'anamnesi e una valutazione iniziale (esame obiettivo, misurazione della pressione arteriosa in clino- e ortostatismo ed ECG di superficie) orientano fortemente nella genesi della stessa.

Molto spesso vengono eseguiti tanti e non strettamente appropriati esami diagnostici che non portano a conclusioni definitive, ma implicano un notevole dispendio di risorse economico-organizzative.

Le linee guida, pur con riconosciuti limiti oggettivi spesso legati alla difficoltosa applicabilità nelle singole realtà locali, rappresentano un caposaldo da tenere costantemente presente nella pratica quotidiana.

I registratori impiantabili permettono diagnosi di certezza altrimenti non perseguibili con altre metodiche, il cui impiego andrebbe implementato soprattutto nei casi di dubbia interpretazione.

Infine risulta quanto meno singolare osservare che asistolie anche molto prolungate, come ad esempio quella occorsa alla protagonista del nostro caso clinico, vengano ben tollerate e si assista alla rapida, completa e spontanea ripresa dello stato di coscienza in assenza di postumi di alcun genere.

Bibliografia

1. Silverstein MD, Singer DE, Muller A, et al. Patient with syncope admitted to medical intensive care units. *JAMA* 1982;248:1185-1189
2. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. The diagnostic value of history in patients with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921-1928
3. ESC Guideline on management, diagnosis, and treatment of syncope – Update 2004. *Europace* 2004;6:467-537
4. Scheinman MM, Peters RW, Sauvé MJ, et al. Value of the H-V interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;50:1316-1322
5. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Norris C. Final result from a pilot study with an implantable loop recorder to determine the etiology of syncope in patients with negative noninvasive and invasive testing. *Am J Cardiol* 1998;82:1117-1119

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Federico Fedeli
UO Cardiologia
ASL 1 Umbria – Città di Castello
06012 Città di Castello (PG)
Tel.: 075/8509691
E-mail: fefedeli@tiscali.it

Riabilitazione cardiovascolare nell'anziano*

L. Scarnato

*Responsabile U.F. Riabilitazione Cardiologica Intensiva
Casa di Cura "Regina Pacis", San Cataldo (CL)*

INTRODUZIONE

Pare che l'orologio biologico dell'uomo fosse programmato per un'età di circa 110/120 anni, ma per fattori prettamente fenotipici e ambientali la durata della vita è nettamente inferiore; incontrare soggetti ultracentenari non dovrebbe stupirci, è un fatto di normalità, dovremmo stupirci del contrario.

Secondo le statistiche, la popolazione anziana di oggi (Fig. 1), ovvero soggetti di età superiore a 75 anni, è una popolazione sempre più in aumento; è importante sottolineare che tra questi soggetti troviamo sempre più cardiopatici ischemici (trombolisati e post-infartuati), soggetti con scompenso cardiaco, pazienti rivascolarizzati con angioplastica e BAC, cardioperati valvolari e cardiotrapiantati.

Gli ovvi risvolti che ciò comporta in ambito assi-

stenziale e sociale, se consideriamo l'elevata comorbidità associata e le inevitabili carenze di supporto familiare e sociale di questa popolazione, portano a far emergere sempre più uno dei problemi sanitari futuri da risolvere, che probabilmente nella riabilitazione cardiovascolare intensiva e a lungo termine ha una sua concreta soluzione.¹

PROBLEMATICHE APERTE

Tuttavia, l'approccio alla riabilitazione cardiovascolare nell'anziano, che non si identifica ovviamente solo con il training fisico, ma con quella molteplicità di interventi propri della disciplina, porta a riflessioni e considerazioni sugli effetti legati all'intervento riabilitativo e alle sue modalità di attuazione e forse ciò spiega perché sempre pochi pazienti anziani, peraltro affetti da alterazioni anatomico-funzionali e da numerose patologie associate, frequentano i centri riabilitativi: solo il 10-15% di loro vi giunge.

Ma perché in realtà così in pochi giungono ai centri di riabilitazione? Probabilmente per:

- Diffusa ed erronea convinzione di un decadimento funzionale inevitabile e irreversibile che non giustifica un intervento riabilitativo
- Elevata frequenza di controindicazioni o fattori limitanti il training fisico
- Elevata comorbidità (neurologica, respiratoria, ortopedica, ecc.)
- Oggettiva difficoltà a eseguire programmi di training fisico disegnati di fatto per soggetti più giovani (necessità di individualizzare i programmi)

1. Incremento del 30% della prevalenza di cardiopatici ischemici, a fronte di una presunta riduzione dell'incidenza del 20-25%
2. Incremento esponenziale di prevalenza e incidenza dello scompenso cardiaco a partire dalla quinta decade di età
3. La patologia cardiaca, insieme all'ictus, alla depressione e all'artrosi, rappresenterà la condizione maggiormente limitante nell'anziano

Principale problema culturale, etico, politico, sociale e sanitario dei prossimi anni

Figura 1. Cardiopatico anziano e riabilitazione cardiologica.

*Relazione presentata al I Congresso Siciliano di Cardiologia e Cardiochirurgia, Agrigento 29/30 novembre-1 dicembre 2007.

- *Ma soprattutto per un'inadeguata opera di persuasione e di motivazione da parte del medico curante, del cardiologo e del cardiocirurgo.*

PROFILO DEL CARDIOPATICO ANZIANO

Gli studi condotti su soggetti ultrasettantacinquenni, o comunque molto anziani, sono pochi e al contempo solo di tipo osservazionale, con non pochi problemi di natura metodologica; i pochi studi condotti su pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni non possono valere per gli ultrasettantacinquenni, che già presentano problematiche diverse.²

Tra i pochi studi condotti sulla popolazione anziana, gran parte si riferisce alla cardiopatia ischemica, ai cardioperati ischemici e all'insufficienza cardiaca; quest'ultima tipologia potrebbe rappresentare il paradigma del soggetto anziano per quanto riguarda le modalità di studio e di intervento in ambito riabilitativo (sindrome cardiogeriatrica del XXI secolo).

Si cita questa tipologia di pazienti anziani perché sono i soggetti a più alto consumo di risorse per l'assistenza ospedaliera; molti ricoveri sono riospedalizzazioni spesso non legate alla problematica clinica secondaria allo scompenso, bensì a disabilità e difficoltà a gestire il paziente anche in ambito domestico o per problematiche legate a deficit motori e cognitivi che compromettono l'aderenza alle terapie (Tab. 1). È in questo contesto che si inserirebbe l'intervento riabilitativo quale risposta ai problemi assistenziali e sociali sopra descritti.³

Tabella 1. *Paziente anziano con scompenso cardiaco*

1. Maggior numero di ricoveri nella fascia 75-85 anni, fascia a più alto consumo di risorse per l'assistenza ospedaliera
2. Sui 100 ricoveri per SC, 70 sono primi ricoveri e 30 sono riospedalizzazioni; su questi la prevenzione secondaria comporterebbe un considerevole risparmio
3. Quasi la metà dei ricoveri è correlata a disabilità e problemi cognitivi che compromettono l'aderenza alla terapia ("anziano fragile")

Dagli studi sullo scompenso cardiaco e sulla riabilitazione del soggetto anziano emerge l'importanza, nella popolazione anziana, della frequenza delle disabilità e della dipendenza rispetto alle attività strumentali, mettendo in evidenza come risulti problematico prendere in carico tale paziente nel processo riabilitativo e quale richiesta di risorse ciò possa comportare.

Nello studio INCHF-VAS, condotto su una popolazione di 205 ultrasettantenni di 26 centri della rete ANMCO IN-CHF in Italia, sono emerse almeno una dipendenza nelle attività strumentali quotidiane nel 56% dei soggetti e un'incidenza di deficit sensoriali del 68% e di deficit cognitivi del 39%. Più o meno lo stesso accade nello studio BRING-UP 2, condotto su una popolazione di 1444 ultrasettantenni in cui una percentuale del 38,5% aveva disabilità e il 40,7% aveva deficit cognitivi.

Va sottolineata l'incidenza elevata di depressione in entrambi gli studi citati (20% nel INCHF-VAS e 48% nel BRING-UP 2); tale incidenza risultava correlata all'avanzare della classe NYHA (Tab. 2 e 3).

Tabella 2. *Paziente anziano con scompenso cardiaco: studio INCHF-VAS*

Popolazione di 205 ultrasettantenni di 26 centri della rete ANMCO IN-CHF
• Almeno una dipendenza nelle attività strumentali quotidiane nel 56% • Almeno una dipendenza nel 40,7% • Deficit cognitivo nel 39% • Deficit sensoriali nel 68% • Sintomi depressivi nel 20%

Tabella 3. *Paziente anziano con scompenso cardiaco: studio BRING-UP 2*

Popolazione di 1444 ultrasettantenni
• Disabilità nel 38,5% • Depressione nel 48% • Deficit cognitivo nel 40,7%
Prevalenza di sintomi depressivi e classe NYHA
• 34,5% in classe NYHA II • 67% in classe NYHA IV

Deficit cognitivi e depressione sono fattori molto condizionanti la qualità di vita di questi pazienti e dei loro familiari (ciò spesso giustifica la maggiore frequenza di riospedalizzazioni) ed è lecito ritenere che l'intervento riabilitativo possa influenzare lo spontaneo andamento negativo di questi pazienti, a prescindere dal loro decadimento funzionale cardiaco.⁴

CENNI DI FISIOPATOLOGIA CARDIOVASCOLARE DELL'ANZIANO

Parlare di fisiopatologia cardiovascolare nell'invecchiamento aiuta a comprendere le differenti modalità di presentazione clinica dell'anziano e del relativo intervento valutativo e terapeutico riabilitativo; serve a interpretare, e soprattutto a comprendere, molti segni e sintomi normalmente presenti nell'anziano per darne una razionale spiegazione, essendo tali sintomi talvolta di ambigua interpretazione. Quando si parla di senilità cardiaca è importante distinguere lo stato di salute del soggetto dalla sua età cronologica; occorre distinguere inoltre la senilità cardiaca del soggetto anziano sano da quella del soggetto anziano affetto da patologie concomitanti, essendo fattori condizionanti la senilità organica fisiologica (l'età), l'eventuale patologia cardiaca e lo stile di vita. In estrema sintesi, le variazioni della capacità funzionale (CF) nell'anziano possono essere così riassunte:

- L'acme di CF si ha intorno a 20-30 anni; il declino comincia dopo i 30 anni con riduzione significativa del VO_2 in età senile
- La riduzione della CF è direttamente proporzionale all'invecchiamento; può essere rallentata dall'esercizio fisico
- I soggetti attivi presentano il 25% in più di CF in tutte le fasce di età
- L'esercizio fisico rappresenta l'intervento con il miglior rapporto costo-beneficio nella prevenzione del decadimento fisico e nel mantenimento della CF
- La sarcopenia è causa diretta di riduzione età-correlata della forza muscolare e dell'incidenza di cadute negli anziani

- L'esercizio fisico comporta un rallentamento di questo declino, portando a una percezione minore dello sforzo e della fatica; ciò non si può dire per gli anziani che hanno praticato poca attività fisica (a maggior ragione se obesi e fumatori); la dispnea da sforzo compare per sforzi molto più bassi e questo spesso crea anche difficoltà interpretative nella comparsa del sintomo, che possono sfociare in accertamenti strumentali che alla fine portano a concludere circa la natura "fisiologica" del sintomo, per non dire delle inutili ospedalizzazioni e interventi farmacologici superflui quando sarebbe sufficiente un'adeguata prescrizione di attività fisica a risolvere il problema.
- Nell'anziano si ha una tendenza spontanea alla riduzione della frequenza cardiaca stimabile attorno al 30% dai 20 agli 80 anni, che porta spesso a considerarla patologica già con frequenze attorno a 50 bpm, con frequenti ipotesi di accertamenti e provvedimenti terapeutici (elettrostimolazione) discutibili
- La frazione di eiezione diminuisce all'ecocardiogramma, così come la sensibilità barocettoriale; alta incidenza di ipotensione posturale, con cadute, vertigini e lipotimie spesso "fisiologiche"
- Il miocardio riduce la capacità di risposta contrattile ai β -agonisti (desensibilizzazione adrenergica) e l'effetto protettivo del preconditionamento ischemico diminuisce soprattutto se il soggetto anziano ha condotto vita sedentaria
- L'efficienza del cuore nell'anziano, infine, e il suo grado di decadimento fisiologico possono essere correlati all'*elastanza cardiaca*, un parametro ecocardiografico che si rapporta con le curve flusso-volume e che sembra essere indipendente dagli altri fattori di carattere fisiologico
- Per finire, va citata la fibrillazione atriale, che, va ricordato, è presente nel 3-4% degli ultrasessantenni e nel 10-30% dei pazienti con scompenso.

SCARSITÀ DI STUDI

Recenti trial suggeriscono che la maggior parte dei pazienti ultrasessantacinquenni può essere trattata

come le popolazioni più giovani; in questi soggetti, tuttavia, il trattamento riabilitativo cardiovascolare deve essere individualizzato perché l'età cronologica non è un indice corretto, al contrario dell'età fisiologica e della capacità funzionale.⁵

Molti studi, prevalentemente osservazionali e non controllati, documentano, dopo training aerobico di 8-12 settimane, un miglioramento analogo a quello dei soggetti non anziani, che aumenta ulteriormente se protratto oltre le 12 settimane; da qui emerge l'importanza di una riabilitazione estensiva di mantenimento.

In uno studio su soggetti di età media di 72 anni (65-84 anni) si è osservato un miglioramento dopo 3 mesi di training fisico che si perdeva a un anno nonostante una seduta settimanale di richiamo.

Nella maggior parte dei trial, tuttavia, i pazienti di età superiore a 70 anni sono esclusi e le donne rappresentano solo il 3%: lo stesso studio GOSPEL, promosso e condotto dal GICR, ha escluso gli ultrasessantacinquenni. Uno studio svedese, condotto nel 1995 su pazienti infartuati ultrasessantacinquenni e residenti nei pressi di un centro riabilitativo, ha riportato una percentuale di minore riospedalizzazione nei riabilitati per 8 settimane rispetto i non riabilitati.

Lo studio CR-AGE (Cardiac Rehabilitation in Advanced Age, Università di Firenze) è uno studio prospettico controllato con assegnazione randomizzata di pazienti con infarto miocardico recente a tre braccia:

1. Riabilitazione cardiaca condotta in ospedale (day hospital)
2. Riabilitazione cardiaca condotta a domicilio
3. Controllo (senza riabilitazione)

Le fasce di età erano tre con lo stesso numero di pazienti (45-65 anni, 66-75 anni, 76-85 anni). I risultati sono stati i seguenti:

- È stato riscontrato un incremento significativo delle prestazioni fisiche nei gruppi day hospital e domicilio in tutte le fasce di età esaminate rispetto al gruppo controllo (no riabilitazione)
- Il miglioramento della capacità funzionale è stato correlato al tipo di trattamento riabilitativo (meglio in day hospital rispetto al domiciliare)

- Un incremento significativo della tolleranza allo sforzo è stato ottenuto con 8 settimane di riabilitazione in infartuati oltre i 75 anni
- Il programma domiciliare è stato un'alternativa valida nella riabilitazione dell'anziano
- **Il miglioramento della tolleranza allo sforzo non è risultato correlato all'età**

Ogni percorso riabilitativo deve sempre essere preceduto da una valutazione preliminare multidisciplinare, che spazia dalla valutazione della capacità funzionale alla sfera cognitivo-comportamentale (Tab. 4).

Paradigmatica è l'esperienza condotta su pazienti anziani dal gruppo di F. Cobelli nell'Elderly Patient-centered Rehabilitation After Cardiac Surgery, studio condotto su una popolazione di 160 pazienti clinicamente stabili di età superiore a 70 anni dopo cardiocirurgia.⁶

Il percorso riabilitativo era preceduto da una valutazione multidimensionale che prendeva in considerazione:

- La valutazione dei bisogni fisiologici umani (assistenza infermieristica; definizione di Maslow)
- La presenza di deficit cognitivo (Mini-Mental State Examination)
- Il tono dell'umore (Geriatric Depression Scale)
- L'autopercezione dello stato di salute (EuroQol)

Se il punteggio era basso, i pazienti venivano esclusi dalle successive valutazioni, altrimenti veniva effettuata una valutazione allargata del funzionamento fisico con valutazione del rischio di caduta (equilibrio statico, BPOMA, abilità motoria, Get-Up-and-Go test); alla fine di questa prima valutazione sono state selezionate tre tipologie di pazienti: *no frail*, *moderate frail* e *severely frail*.

I *no frail* e i *moderate frail* sono stati avviati alla valutazione della forza muscolare e della flessibilità degli arti superiori (test Arm Curls e Back Scratch) e inferiori (Chair Stand e Chair Sit-and-Reach) e sottoposti al 6-minute walking test, sempre sotto monitoraggio telemetrico. Dopo la fase valutativa è stato prescritto un training fisico individualizzato:

- Pazienti *severely frail*: sessioni quotidiane di cam-

Tabella 4. Fisiopatologia cardiovascolare nell'invecchiamento: valutazione preliminare multidisciplinare

Ambito di valutazione	Metodica	Nota
Qualità di vita	Questionari specifici per cardiopatici (Minnesota, ecc.) Questionari generici	Sensibili alle variazioni nel tempo
Stato cognitivo	Test di screening (MMSE) Test di II livello Test di memoria	Va fatto sempre
Stato affettivo	Scale per la depressione Scale per l'ansia (STAI)	Fondamentali per eventuali interventi di supporto
Autonomia sociale	Attività strumentali della vita quotidiana (IADL)	Vanno sempre rilevate
Autonomia fisica	Attività di base della vita quotidiana (ADL)	Da non rilevare se vi è completa autonomia nella IADL

mino assistito, esercizi di rinforzo muscolare arti inferiori

- Pazienti *moderate frail*: esercizi giornalieri di forza e flessibilità degli arti, esercizi di equilibrio di difficoltà crescente
- Pazienti *no frail*: aggiungevano ai precedenti esercizi cyclette e treadmill secondo schemi tradizionali, con monitoraggio ECG e PAO a ogni cambio di carico

Molta importanza nello studio è stata attribuita al fatto di dedicare sedute solo a ultrasessantenni.

Appare fondamentale pertanto valutare a fondo la qualità di vita, lo stato cognitivo, lo stato affettivo e l'autonomia sociale e fisica con test che spesso, purtroppo, nei centri riabilitativi più piccoli non vengono somministrati.

TRAINING FISICO E INTERVENTI DI PREVENZIONE SECONDARIA

L'allenamento fisico è progettato su canoni ormai ben noti e consolidati in ambito riabilitativo; si ricordano i punti fondamentali della sua prescrizione.⁷

Tipologia

- Esercizi di resistenza alla forza
- Esercizi di resistenza di lunga durata (*endurance training*)

Frequenza

- Anche una volta al giorno

Precocità dell'intervento

- Prima possibile

Programma individualizzato

- Uno dei motivi di fallimento della riabilitazione dell'anziano è il fatto di adeguare l'anziano ai protocolli dedicati ai giovani

Training fisico tipo endurance

- *Fase intensiva*
 - Dopo 2 settimane dall'intervento
 - 3-5 sedute/sett per 8-12 settimane
 - Carico lavorativo all'80% della FCMT al test ergometrico
 - Graduale, max 30 minuti (5 min di riscaldamento e defaticamento)
- *Fase estensiva*
 - Sedute di richiamo in ambulatorio o day hospital

Mantenimento o a lungo termine

- Durata indefinita
- La cyclette va preferita al treadmill, per il minor carico, nei pazienti compromessi; utile l'interval training (pausa 2 min, esercizio 2 min)

Training fisico di potenziamento muscolare

- Miglioramento del tono muscolare e rafforzamento dei muscoli posturali
- Esercizi individuali con utilizzo e superamento del proprio peso (carico posturale)
- Esercizi a coppie (contro la resistenza del compagno)
- Esercizi con attrezzi, elastici e pesi

- Dosati per numero, intensità, frequenza e durata, a seconda del paziente
- Ripetuti 8 volte di seguito per gruppo muscolare, con un massimo di 6 gruppi di esercizi, con un intervallo di qualche minuto tra le ripetizioni
- Nei cardioperati si inizia 2 mesi dopo, negli altri prima (dopo 3 settimane)

Interventi di prevenzione secondaria

- Cessazione del fumo
- Controllo pressorio, beneficio validato da molti trial anche sopra gli 80 anni (metanalisi dell'Indiana Group)
- Profilo lipidico con dieta, esercizio fisico e statine (sottoanalisi del 4S, Prosper, NCEP-ADT III); beneficio maggiore nel cardioperato anziano che nel giovane
- Diabete
- Controllo del peso
- Studio Prosper, pravastatina, 40 mg, pazienti a rischio ultrasessantenni, riduzione della mortalità coronarica ed eventi coronarici a 3 anni (lieve aumento dei tumori)
- NCEP-ADT III raccomanda anche negli anziani livelli di LDL<100 mg/dl

Interventi sulla sfera psicologica e cognitiva

- Depressione e isolamento
 - Effetti sfavorevoli sul recupero funzionale
 - Uso di farmaci, se necessario
- Ansia
- Decadimento delle funzioni cognitive
 - Va valutato con test di screening; può inficiare il risultato della RC come trarne grande beneficio⁸

RISULTATI DELL'INTERVENTO RIABILITATIVO

Parlare di prevenzione secondaria in un soggetto anziano oggi alla luce dei trial ha molta importanza; tali interventi fanno ormai parte integrante del processo riabilitativo per i loro importanti benefici, come evidenziato da una metanalisi dell'Indiana Group: vi sono benefici anche per gli ultraottantenni, per quanto riguarda il profilo metabolico e l'uso delle statine in

generale nei soggetti anziani.⁹ L'intervento psico-comportamentale e sulla sfera psicologica e cognitiva ha un suo razionale nell'anziano ancor più che sul soggetto giovane: depressione e isolamento sono sintomi frequenti che condizionano il recupero, come lo sono anche ansia e decadimento.

Sul piano fisico, i risultati più significativi si riflettono su aumento della forza muscolare dopo i 70 anni, aumento del VO₂ max e della portata cardiaca, reversibilità del declino della massima capacità aerobica, aumento della forza muscolare e maggior senso di benessere (Tab. 5 e 6).

Tabella 5. Effetti della RC nell'anziano: risultati dell'approccio multidimensionale. Parte I

Capacità funzionale CV
• Aumento della forza muscolare con il training dopo i 70 anni • Aumento del VO₂ max e della portata cardiaca (che diminuiscono con l'età) • Reversibilità del declino della massima capacità aerobica età-dipendente (e/o sedentarietà-dipendente) analogamente a soggetti giovani • Aumento della "forza" muscolare (riserva fisiologica per sforzi massimali della vita quotidiana)
Qualità di vita
• Studio CR-AGE • Stahle et al.
Benessere che si annullava a 12 mesi

Tabella 6. Effetti della RC nell'anziano: risultati dell'approccio multidimensionale. Parte II

Profilo di rischio CV
• Peso, PAO, IMC, assetto lipidico, regressione del grado di IVS
Miglioramento dell'ischemia da sforzo
• ↓ DP massimale, miglioramento dei circoli collaterali
Riduzione progressione della CI verso lo scompenso
Effetto protettivo dell'esercizio fisico nell'angina da sforzo
• Precondizionamento ischemico (J Am Coll Cardiol 2000;36: 643-650)
Riduzione dei sintomi dello scompenso
• Decondizionamento, sarcopenia e metabolismo muscolare, pattern neuromuscolare, arteriopatie, emodinamica da sforzo

Pertanto, si assiste a un miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare, un miglioramento dell'ischemia da sforzo, una riduzione della progressione della cardiopatia ischemica verso lo scompenso, un effetto protettivo dell'esercizio fisico dell'angina da sforzo e una riduzione dei sintomi dello scompenso. Effetti positivi rilevabili anche per sintomi depressivi e decadimento cognitivo.

Per concludere, le domande che ci poniamo sono: gli effetti della riabilitazione cardiovascolare nell'anziano sono scientificamente validati? Le sue modalità sono codificate?

Le risposte non sono incoraggianti perché a tutt'oggi non sono concrete o comunque tali da darci informazioni esatte per quanto concerne gli effetti su mortalità e morbidità.¹⁰

Stessi dubbi e ombre permangono sui rapporti costo-beneficio e soprattutto sulla sicurezza della riabilitazione cardiovascolare nell'anziano. Il capitolo rimane dunque aperto a nuovi e ulteriori studi.

Bibliografia

1. Pollock ML, Schmidt DH. *Cardiopatie e Riabilitazione*. Milano: EDRA, 1995;113-121
2. Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F, et al. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): Design and methods. *Aging Clin Exp Res* 1994;6:467-471

3. Nickel JT, Chirikos TN. Functional disability of elderly patients with long term coronary heart disease: A sex stratified analysis. *J Gerontol* 1990;45:560-568
4. Vigorito C, Incalzi RA, Acanfora D, et al.; Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva. Raccomandazioni per la riabilitazione cardiovascolare del paziente molto anziano. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003;60:25-39
5. Blumental JA, Babyak MA, Moore KA, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999; 159:2349-2356
6. Cobelli F, Mazza A, Camera F, et al. Percorso riabilitativo individualizzato dedicato al paziente ultrasettantenne cardioperato. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007;68:36-43
7. Stahle A, Ryden L. Improved physical fitness and quality of life following training of elderly patients after acute coronary event. A 1-year follow-up. *Eur Heart J* 1999;20:1475-1484
8. Opasich C, De Feo S, Pinna GD, et al. Distance walked in the 6-minute walking test soon after cardiac surgery: Toward an efficient use in the individual patient. *Chest* 2004;126:1796-1801
9. Pagano M, Termini R, et al. Esercizio fisico e anziani. *Geriatrics* 2006;XVIII:277-284
10. Corsini F, Scaglione A, Iacomino M, et al. L'infarto miocardico acuto nell'ultrasettantacinquenne: studio caso-controllo con una popolazione più giovane e rassegna della letteratura. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006;66:13-19

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Luigi Scarnato
Viale della Regione, 54
93100 Caltanissetta
Tel.: 0934-596240
Cell.: 335-8441991
E-mail: luigi.scarnato@libero.it

Insufficienza cardiaca e riabilitazione cardiovascolare ambulatoriale*

S. Gibiino¹, E. Barbagallo²

¹Consigliere regionale ARCA Sicilia, Cardiologo ambulatoriale accreditato, ²Cardiologo ambulatoriale

PREMESSA

La riabilitazione cardiovascolare ambulatoriale nell'insufficienza cardiocircolatoria comprende programmi di esercizi fisici individualizzati, nonché di educazione sanitaria, tenendo comunque conto dei problemi clinici e dello stato di rischio di ogni singolo paziente. Gli obiettivi che tale riabilitazione si propone sono il ripristino e il mantenimento della migliore condizione possibile da parte dei pazienti, sia dal punto di vista clinico che da quello psico-sociale. L'allenamento di soggetti in condizioni clinicamente stabili tende ad avere come risposta un miglioramento della resistenza al carico di lavoro, con conseguente favorimento della ripresa lavorativa e/o relazionale. L'esercizio fisico, se ben condotto, deve impegnare tutti i grandi gruppi muscolari, quindi non solo quelli degli arti superiori e inferiori, ma anche gli addominali e i muscoli respiratori, diaframma compreso (Fig. 1).

Viceversa il recupero sarebbe solo parziale con comparsa di sintomatologia dispnoica, allorquando venissero impegnati gruppi muscolari non allenati. Infatti in pazienti affetti da insufficienza cardiocircolatoria si instaurano anomalie muscolari complesse: anatomiche, biochimiche e funzionali, facilmente verificabili dopo training fisico.¹⁻² Particolare importanza ai fini di una buona ossigenazione riveste l'educazione

respiratoria, poiché i muscoli respiratori, sebbene sempre attivi, sono anch'essi coinvolti nel processo miopatico che tanta importanza riveste nella patogenesi dello scompenso cardiocircolatorio.³

Una specifica ginnastica respiratoria migliora il quadro clinico attraverso un più efficiente ricambio gassoso a livello alveolare. D'altra parte è abbastanza noto come tra cuore e polmoni sussista una triplice interdipendenza:

- 1) *diretta per continuità*: ossia come accoppiamento ventilazione-perfusione (VA-Q). Essa permette una continuità tra ventilazione esterna (aria) e ventilazione interna (mitocondrio). L'intolleranza all'esercizio fisico fin dagli stati iniziali dell'insufficienza cardiaca riconosce un alterato rapporto VA/Q;⁴

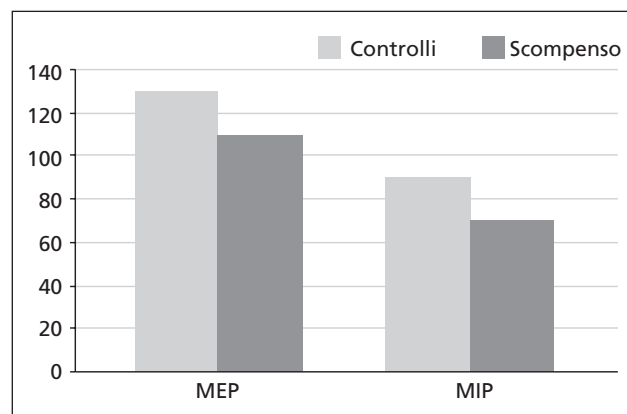


Figura 1. Riduzione della forza dei muscoli respiratori e del diaframma in cm H₂O. MEP, massima pressione espiratoria. MIP, massima pressione inspiratoria. (Modificata da Huges et al.³)

*Relazione presentata al I Congresso Siciliano di Cardiologia e Cardiochirurgia, Agrigento 29/30 novembre-1 dicembre 2007.

- 2) *diretta per contiguità*: per essa si intende l'intimo rapporto che sussiste tra cuore e polmoni in virtù dello stretto contatto anatomico tra i suddetti organi. Cuore e polmoni infatti sono criticamente dipendenti da uno stretto rapporto anatomo-spaziale (cuore alloggiato tra i due polmoni nella fossa cardiaca del torace);⁵
- 3) *indiretta per interazione mediata*: il circolo polmonare partecipa al metabolismo di sostanze vasoattive e neuro-ormonali, il cui squilibrio gioca un ruolo importante nello scompenso cardiaco: vedi ad esempio il ruolo di endotelina plasmatica I, noradrenalina e del NO.⁶

Tutto quanto si è succintamente esposto in queste premesse suggerisce come il quadro clinico dell'insufficienza cardiocircolatoria, caratterizzato da dispnea, tachipnea, tachicardia e affaticabilità, sia un fenomeno complesso e multifattoriale legato a momenti diversi sia cardiaci, sia polmonari, sia muscolari, con le reciproche interdipendenze neuro-ormonali. La complessità del fenomeno chiarisce che l'approccio terapeutico non può essere solo farmacologico, ma anche fisico e comportamentale. I sistemi neuroendocrino, autocrino e paracrino, con le loro possibili attivazioni o inibizioni di diverso segno, stanno alla base del rimodellamento cardiaco (epifenomeno di ogni danno miocardico), che può essere orientato nel senso dell'apoptosi (ossia maggiormente invalidante) o nel senso dell'ipertrofia e forse, in minima parte, anche dell'iperplasia (ossia più efficiente e meglio tollerato). Pertanto solo presidi terapeutici complessi – farmacologici, fisici, dietetici e comportamentali – possono agevolare nel migliore dei modi la ripresa fisica del paziente, facilitando un rimodellamento cardiaco più efficiente e quindi agevolando anche se in difetto la ripresa cinetica del muscolo cardiaco, dopo che l'insulto ischemico o di qual si voglia altra natura lo abbia interessato.

Casistica e metodologia

La nostra esperienza di cardiologi ambulatoriali si basa sull'arruolamento in un triennio di 322 pazienti

scelti tra soggetti affetti da insufficienza cardiocircolatoria in II o III classe NYHA. Si tratta di pazienti in condizioni di sufficiente stabilità clinica avviabili senza prevedibili rischi all'allenamento fisico ambulatoriale di II livello (il I livello è infatti appannaggio nella fase acuta di reparti ospedalieri specializzati).

I pazienti giunti alla nostra osservazione erano 229 uomini e 93 donne, di età compresa tra i 43 e i 75 anni, affetti da insufficienza cardiaca di origine diversa: per il 62% pazienti ischemico-ipertensivi, per il 25% valvolari trapiantati, per il 13% suddivisi tra pazienti affetti da miocardiopatia dilatativa primitiva, portatori di pacemaker o altro.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- angina instabile o scompenso in fase di instabilità clinica;
- aritmie ventricolari severe o FA ad alta risposta ventricolare;
- ipertensione polmonare >60 mmHg;
- ipertensione arteriosa severa non controllata dai farmaci;
- stenosi aortica serrata;
- invalidità muscolo-scheletrica tale da non consentire una corretta esecuzione dell'allenamento.

I pazienti arruolati quindi rientravano tutti nel novero dei soggetti affetti da cardiopatia cronica o post-acuta in condizioni di stabilità clinica. Le componenti della riabilitazione si articolavano come segue:

- 1) Assistenza clinica e corretta impostazione terapeutica.
- 2) Training fisico e prescrizione di programmi di attività fisica.
- 3) Educazione sanitaria volta alla correzione dei fattori di rischio.

I pazienti valutati a basso rischio raggiungevano come carico di lavoro i 6-7 METS*, quelli a medio rischio i 5 METS, quelli a rischi più alto (FE inferiore al 30%) i 3-4 METS. Come criterio di massima abbiamo sot-

*1 MET corrisponde al consumo di ossigeno a riposo equivalente approssimativamente a 3,5 ml di O₂/kg/min.

toposto i pazienti a un carico di lavoro pari al 70% di quello ricavato attraverso l'ECG da sforzo, quando possibile massimale, praticato prima dell'arruolamento.

Le sedute riabilitative sono state condotte trisettimanalmente per 24 o 32 settimane secondo la diversa compliance dei rispettivi pazienti. Le sedute comprendevano 20-30 minuti di ginnastica respiratoria e callistenica e 20 minuti di allenamento monitorato telemetricamente su cyclette o al treadmill.

In circa il 65% dei pazienti l'allenamento ha comportato, come ricavato dagli ECG da sforzo e dalle indagini ecocardiografiche postriabilitative, un miglioramento della capacità funzionale del miocardio (incremento della FE di circa il 20% e un'equivalente maggiore risposta al carico di lavoro). Viceversa nel 35% dei casi gli effetti dell'allenamento sono stati meno evidenti. Inoltre 23 pazienti hanno interrotto l'allenamento volontariamente per scarso interesse partecipativo, mentre 8 sono stati precocemente dimessi per il verificarsi dei seguenti incidenti:

- 2 casi di tachicardia ventricolare sostenuta;
- 3 casi di FA ad alta risposta ventricolare durante l'allenamento;
- 3 casi di crisi ipertensiva oltre i 200 mmHg nei valori massimi.

Considerazioni

Il miglioramento della funzione cardiaca e dei parametri emodinamici è indubbiamente legato non solo agli effetti favorevoli della riabilitazione sul rimodellamento ventricolare strettamente inteso,⁷ ma anche ai vantaggi sul trofismo e sull'efficienza della muscolatura scheletrica, muscoli respiratori compresi. La riabilitazione determina infatti un miglioramento del flusso ematico periferico endotelio-dipendente (maggiore produzione di NO) con conseguente maggior utilizzo dell'ossigeno da parte dei muscoli esercitati.⁸⁻⁹ Oltre a ciò, come si è precisato nelle premesse, la migliorata efficienza dei muscoli respiratori determina una più valida risposta ventilatoria al carico di lavoro.¹⁰ Infine l'allenamento fisico modifica favorevolmente il sistema simpato-vagale e l'equilibrio neuro-ormonale

con una riduzione della frequenza cardiaca di base e un minore rischio di eventi aritmici.¹¹

Dati gli effetti favorevoli della riabilitazione e il conseguente miglioramento della qualità di vita sarebbe necessario non vanificare i risultati raggiunti, catechizzando i pazienti a seguire programmi di vita più consoni al loro stato di salute:

- dieta ipocalorica e iposodica;
- abolizione del fumo e limitazione dell'alcool;
- attività fisica programmata anche con sedute in palestra;
- un più attivo svolgimento delle attività quotidiane con maggiore indipendenza e minore tendenza alla depressione.

Sarebbe utile quindi che alla riabilitazione ambulatoriale, ossia al II livello, facesse seguito una riabilitazione di III livello da praticare da parte dei pazienti a domicilio.

Riassunto

Gli autori hanno riferito sugli effetti della riabilitazione cardiologia praticata in 322 pazienti arruolati nella loro struttura ambulatoriale. I risultati depongono per un miglioramento delle condizioni fisico-cliniche in circa il 65% dei casi. I motivi di tale favorevole riscontro sono da ricercare, come si è brevemente esposto nelle premesse, in un più efficiente rimodellamento cardiaco, in un miglioramento del trofismo muscolare, in una più valida ventilazione polmonare e in un migliore equilibrio neuro-vegetativo e neuro-endocrino. Gli autori avanzano la proposta dell'utilità di una riabilitazione fisico-comportamentale da seguire a domicilio come terzo livello da parte dei singoli pazienti.

Bibliografia

1. Belardinelli R. Fisiopatologia dell'esercizio. Adattamenti muscolari. *Ital Heart J* 2000;3:352-360
2. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, et al. Low-intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:975-982

3. Hughes PD, Polkey MI, Harrus ML, et al. Diaphragm strength in chronic heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:529-534
4. Johnson RL Jr. Gas exchange efficiency in congestive heart failure. *Circulation* 2000;101:2774-2776
5. Agostoni PG, Marenzi GC, Sganzerla P, et al. Lung-heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity after body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:793-798
6. Kobayashi T, Miyauchi T, Sakai S, et al. Expression of endothelin-1, ETA and ETB receptors, and ECE and distribution of endothelin-1 in failing rat heart. *Am J Physiol* 1999;276:H1197-H1206
7. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, et al. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction; results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation* 1997;96:1790-1797
8. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988;78:506-515
9. Minotti JR, Johnson EC, Hudson TL, et al. Skeletal muscle response to exercise training in congestive heart failure. *J Clin Invest* 1990;86:751-758
10. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989;79:324-329
11. Coats AJ, Adamopoulos S, Randelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992;85:2119-2131

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Salvatore Gibiino
Viale Vittorio Veneto, 263
95125 Catania
Tel.: 095/551858
E-mail: salvo.gib@inwind.it

Cardiopatia ischemica e riabilitazione nella donna*

M. Scarpulla

Dirigente medico I livello, UO Cardiologia UTIC-Riabilitazione, AO Umberto I, Enna

Su *Circulation* di marzo 2007 leggiamo: "In many countries, including the United States, more women than men die every year of CVD".¹ Infatti, a partire dall'inizio degli anni Ottanta, le modifiche dello stile di vita e l'avvento di nuovi approcci terapeutici hanno consentito una riduzione della mortalità maschile per cause cardiovascolari; nella donna, al contrario, si è osservata una tendenza esattamente opposta (Fig. 1).² I dati che in precedenza avevano indotto a pensare che il sesso maschile fosse un rischio aggiuntivo per patologia CV avevano fatto sì che l'attenzione ai fattori di rischio e l'approccio terapeutico nei confronti della donna fossero meno considerati. Contemporaneamente il ruolo della donna nella

società occidentale e il suo stile di vita, sempre più somiglianti a quello maschile, l'hanno esposta a un rischio maggiore.

I fattori di rischio, sostanzialmente gli stessi nei due sessi, hanno un'incidenza diversa su uomini e donne. Oggi è l'essere donna il fattore più insidioso: infatti la prevalenza di patologia CV, maggiore negli uomini in fasce d'età più giovani, tende a eguagliarsi nel periodo d'insorgenza della menopausa con aumento per la donna in fasce d'età più avanzate (Fig. 2).³ Ciò è, in parte, spiegato con la più lunga durata della vita media delle donne e la conseguentemente più lunga durata del periodo postmenopausale con peggiore evoluzione clinica della patologia, per presenza di comorbidità legate all'età avanzata.

La donna sta percorrendo la strada già percorsa dall'uomo. Uomini e donne svolgono le stesse professioni

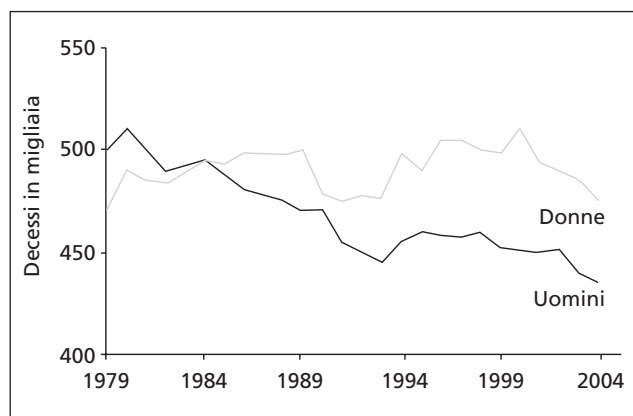


Figura 1. Andamento della mortalità per cause cardiovascolari in donne e uomini. (Tratta dal riferimento bibliografico 2.)

*Relazione presentata al I Congresso Siciliano di Cardiologia e Cardiochirurgia, Agrigento 29/30 novembre-1 dicembre 2007.

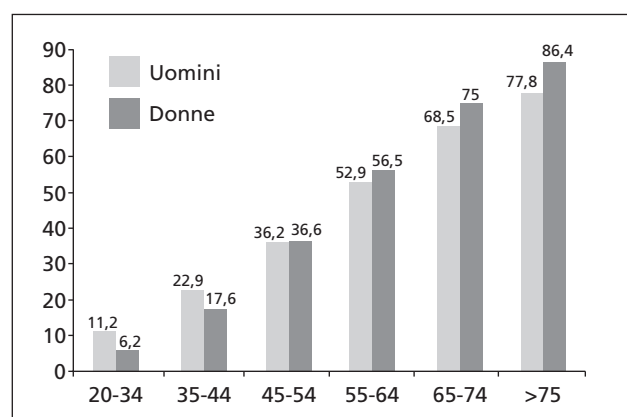


Figura 2. Prevalenza stimata di malattie cardiovascolari per età e sesso. (Tratta dal riferimento bibliografico 2.)

e ricoprono gli stessi ruoli sociali. Le giovani donne fumano più dei giovani uomini⁴ e il rischio CV del fumo agisce sinergicamente con quello collegato all'uso di contraccettivi orali, specie nelle donne di età superiore a 35 anni. Lo stress, che come fattore di rischio sembra incidere più sulla donna che sull'uomo, nella donna assume aspetti diversi. Infatti la donna subisce gli stimoli stressanti propri dell'attività lavorativa così come l'uomo, ma continua anche a rivestire i ruoli tradizionali che non sono esenti da stress (la casalinga deve giornalmente rifare ciò che sarà disfatto: stress da "tela di Penelope").

In relazione a un'esagerata risposta allo stress, sembra essere propria del sesso femminile una manifestazione clinica di recente identificazione, associata a forti stress (spesso gravi lutti), detta sindrome di Tako-Tsubo,⁵ caratterizzata da sintomi d'angina, modifiche elettrocardiografiche e minimo rialzo enzimatico, associati a immagine ecocardiografica di un transitorio rigonfiamento apicale in assenza di patologia coronaria.

Sin dall'antichità la figura della donna è stata associata all'idea di abbondanza. D'altra parte, in tempi in cui le carestie potevano mettere a serio repentaglio la sopravvivenza, la capacità di accumulare riserve aumentava le possibilità di sopravvivere e riprodursi. Nei Paesi occidentali, nel corso degli anni la vita sedentaria e la sovralimentazione hanno portato a un incremento dell'incidenza di obesità che, peraltro, ha maggiore prevalenza nel sesso femminile, soprattutto nel periodo postmenopausale.⁶ Negli Stati Uniti la prevalenza di sindrome metabolica fra uomini e donne è in generale pressoché sovrapponibile. In Italia vengono riportati dati secondo i quali il 33% delle donne in menopausa sarebbe portatrice di caratteristiche assimilabili alla sindrome metabolica.⁶ Il diabete mellito rappresenta un fattore di rischio importante in entrambi i sessi ma pare sia associato a una maggiore mortalità per patologia CV nella donna.⁶ La prevalenza d'ipertensione in epoca postmenopausale è maggiormente riscontrabile nel sesso femminile (dal 49% al 53% delle donne in menopausa in statistiche diverse).⁶ Nelle donne, sia negli Stati Uniti sia in Italia, è più elevata la percentuale con rialzo dei valori di colesterolo totale ed LDL. I bassi livelli di colesterolo HDL e gli elevati

valori di trigliceridi sembra siano correlati nella donna più che nell'uomo col rischio di cardiopatia ischemica.

Elevata la percentuale di popolazione, in particolare di donne, che non pratica attività fisica regolare. Da studi internazionali sembra che a parità di esercizio fisico la donna abbia meno benefici in termini di riduzione di peso e aumento delle HDL.

È dimostrato che gli estrogeni svolgono azione protettiva ritardando la comparsa di aterosclerosi agendo soprattutto su un ritardo nella comparsa dei fattori di rischio con azioni a vari livelli (sui recettori della muscolatura liscia e il rilascio di NO, con conseguente riduzione del tono coronario e della pressione arteriosa, interferenza su alcuni valori della coagulazione quali fibrinogeno e piastrine, sul metabolismo glucidico).⁷ In epoca premenopausale l'ipoestrogenismo è una condizione da considerare a rischio per coronaropatia.⁸ Fattore di rischio per vasculopatia è la terapia anticoncezionale, specie se associata a fumo e/o a storia d'ipertensione arteriosa, che soprattutto nelle formulazioni ad alto dosaggio di estrogeni aumenta di circa 20 volte il rischio di trombosi. Con l'avvento della menopausa, la caduta degli estrogeni determina tutta una serie di modifiche quali sovrappeso/obesità a localizzazione prevalentemente addominale, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, alterazioni dei fattori che regolano la coagulazione e insulinoresistenza, che contribuiscono a un aumento del rischio. Inoltre, gli estrogeni esercitano attività endotelio-attiva, per cui fra le alterazioni troviamo anche la disfunzione endoteliale (con alterazione della vasodilatazione flusso-mediata) che, agendo sul microcircolo, è alla base di tutta una serie di alterazioni presumibilmente responsabili di manifestazioni cliniche tipiche del sesso femminile. La disfunzione endoteliale potrebbe essere alla base del rischio postmenopausale.⁹

La terapia ormonale sostitutiva, prima esaltata, poi demonizzata (studi HERS e WHI, che hanno dimostrato un aumento del rischio di eventi coronarici in donne trattate sia in prevenzione primaria sia secondaria con estrogeni), è oggi in fase di nuova valutazione. Su un articolo pubblicato su *JAMA*, da un'estrapolazione dei dati dello studio WHI si è evidenziato un gruppo di donne giovani che hanno iniziato

la terapia per sintomi climaterici all'inizio della menopausa conducendola per non più di 4-5 anni, con tendenza, non evidenza, a una meno frequente patologia cardiaca (ma non per l'ictus).¹⁰ Questi dati necessitano di ulteriori convalide, anche in rapporto al rischio di tumore alla mammella e all'utero.

Il valore predittivo dei marker di flogosi potrebbe essere indicativo della genesi dell'aterosclerosi nella donna per fenomeni su base autoimmune. Ma la donna si differenzia dall'uomo anche per caratteristiche anatomiche: coronarie più piccole, lesioni coronariche erosive e dissecanti, prevalenza di lesioni multiple e diffuse con riduzione continua del calibro. Fattore rilevante nella donna, i sintomi d'ischemia si riscontrano spesso in soggetti con arterie angiograficamente normali: si ha infatti un prevalere della disfunzione microvascolare.

Inoltre l'evoluzione clinica dell'IMA può essere peggiore perché, a causa dell'aterosclerosi più tardiva e meno pronunciata, sono minori i fenomeni di preconditionamento, stordimento, ibernazione e lo sviluppo di circoli collaterali.

A contribuire all'aumento del rischio CV nella donna, oltre allo stile di vita modificato e alla mancata consapevolezza del rischio, può anche aggiungersi la presentazione spesso non tipica della sintomatologia: il dolore toracico, che rappresenta ancora oggi un elemento fondamentale per la diagnosi, nella donna spesso manca nella sua forma tipica, prevalendo in genere sintomi atipici fra cui per lo più dolore al dorso, al collo e alla mascella associato non a sudorazione, ma a dispnea, nausea, vomito e tosse (spesso scatenato non dallo sforzo fisico ma da uno stress mentale).

Nella diagnosi di ischemia viene raccomandata la valutazione della probabilità pretest di malattia coronarica.¹¹ Per una bassa probabilità non viene raccomandato alcun test, ma modifiche dello stile di vita. Per una probabilità intermedia o alta viene invece raccomandata l'esecuzione di test ECG da sforzo o test di imaging sotto stress.¹² È ormai nota la bassa accuratezza diagnostica dell'ECG da sforzo nella donna: infatti la sensibilità, la specificità e la predittività dei test tradizionali appaiono minori rispetto all'uomo. Maggiore accuratezza diagnostica mostrano l'ecostress

e la SPECT (l'ecostress dobutamina ha buona sensibilità solo nelle donne con stenosi vascolari multiple, bassa in quelle con patologia di un singolo vaso).¹³

Per migliorare l'affidabilità diagnostica nel campo della cardiopatia ischemica della donna e comprenderne la fisiopatologia è stato progettato lo studio WISE. Esso si prefigge di ottimizzare i test diagnostici, studiare i meccanismi fisiopatologici in assenza di patologia ostruttiva coronarica e valutare l'influenza degli ormoni e della menopausa sui sintomi e sui risultati dei test diagnostici. Sulla base di questi presupposti nuovi approcci devono essere identificati nell'iter diagnostico di donne con sintomi di angina e coronarie indenni.

La risonanza magnetica spettroscopica (P MRS), che evidenzia anomalie metaboliche del miocardio ischemico (rivelate da una riduzione del rapporto creatinina plasmatica/ATP dopo stress), e la valutazione della perfusione mediante radionuclidi, quale la SPECT, potrebbero aumentare l'accuratezza diagnostica nelle donne affette da coronaropatia.¹⁴ Con lo studio WISE si sta cercando inoltre di approfondire il ruolo dell'infiammazione, l'eventuale base immunologica e il ruolo del sistema renina-angiotensina nella disfunzione microvascolare coronarica.

Essendo le donne poco rappresentate nei trial e mancando quasi del tutto studi dedicati, i dati che possediamo riguardo la risposta ai farmaci sono stati desunti dall'analisi di sottogruppi, e spesso ci si imbatte in risultati contraddittori (mancano studi su popolazione mediterranea). Tuttavia sappiamo che:

- i beta-bloccanti raggiungono nella donna maggiore livello plasmatico, determinando maggiore riduzione della PA e della FC; in termini di mortalità, sia per infarto sia per scompenso, hanno effetto sovrapponibile a quello ottenuto negli uomini;
- i nitroderivati e i calcio-antagonisti sono indicati perché le coronarie sono più piccole e sensibili agli stimoli vasocostrittori;
- i diuretici sono più usati nella cura dell'ipertensione della donna senza una motivazione razionale (studio Brisighella);
- gli ACE-inibitori causano nella donna maggiore incidenza di effetti collaterali;

- i bloccanti dei recettori AII e gli antialdosteronici mantengono uguali benefici per ipertensione e scompenso;
- la digitale determina maggiore incidenza di tossicità per cui sono raccomandate dosi più basse nella donna;
- gli antiaritmici di classe I-III hanno maggiore rischio di torsione di punta in quanto nella donna il QTc è più lungo;
- l'ASA presenta uguali benefici in prevenzione secondaria mentre nella prevenzione primaria dell'infarto nella donna non sono evidenti benefici;
- le statine hanno uguali benefici in prevenzione primaria e secondaria nei due sessi;
- la trombolisi, meno adoperata nella donna (maggiore età, BBS all'ECG, turbe della ripolarizzazione meno marcate, ricovero tardivo) ha, secondo alcuni dati, una maggiore percentuale di riuclusione e può risultare inefficace (la lesione coronarica non è il trombo stenosante tipico dell'uomo ma più spesso una lesione erosiva e dissecante) e con maggiore rischio di sanguinamento cerebrale nella donna;
- influiscono sul dosaggio dei farmaci la minore massa corporea, le ridotte dimensioni degli organi, la maggiore percentuale di tessuto adiposo, il diverso metabolismo e il polimorfismo genetico nell'espressione e nell'attività del citocromo P450.

Anche sulle terapie non farmacologiche i dati non sono univoci; tuttavia nella donna l'angioplastica ha maggiore incidenza di restenosi ed è più difficoltoso il posizionamento di stent per le dimensioni più piccole delle coronarie. La rivascolarizzazione chirurgica presenta nella donna una maggiore mortalità e morbidità perioperatoria, maggiore incidenza di angina residua e stroke, mentre sono minori la pervietà dei graft a due anni e la sopravvivenza a cinque. Queste differenze possono essere correlate alla più elevata età media della donna sottoposta all'intervento, alla maggiore incidenza di diabete e alle dimensioni più piccole delle coronarie.

Le donne sono state escluse dalla maggior parte dei primi studi sulla cardiologia riabilitativa e hanno costituito solo una minima percentuale nei trial di riabili-

tazione cardiologica, motivo per cui abbiamo pochi dati a riguardo. Tuttavia possiamo ritenere che il beneficio della riabilitazione sia simile nei due sessi. Problemi particolari si riscontrano perché le donne, più anziane, sono ancora soggette a inibizioni sociali e hanno minore autonomia rispetto all'uomo; ciò comporta minore reclutamento e una minore aderenza delle pazienti ai cicli di riabilitazione. Le donne presentano, inoltre, un maggiore decondizionamento.¹⁵⁻¹⁸

Fondamentale come nell'uomo è l'intervento psico-educativo: *l'attenzione allo stile di vita e l'eliminazione dei fattori di rischio sono imprescindibili in entrambi i sessi per ridurre il rischio cardiovascolare.*¹⁹ *Particolare attenzione nella donna deve essere posta riguardo alla "transizione menopausale", periodo di importanti cambiamenti biologici, psicologici e socio-relazionali che incidono sulla ristrutturazione dell'identità in una nuova stagione della vita.*

Bibliografia

1. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *Circulation* 2007;115:1481-1501
2. AHA Statistical Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. NCHS E NHLBI. Heart Disease and Stroke Statistics. *Circulation* 2007;115:e69-e171
3. Volpe M, Savoia C, Bagalino A, et al. Cerebrovascular disease in women. *J Hyper* 2002;20:S39-S43
4. Prevalence of high school students smoking by sex. Youth Risk Behavior Surveillance System, 2005
5. Dentali GM, et al. Apical ballooning syndrome or Tako-Tsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;27:1523-1529
6. Woman and cardiovascular diseases-statistic, 2004 Update, American Heart Association
7. Gilligan DM, Badar D, Panza J, et al. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1994;90:786-791
8. Bairey Merz C, Johnson B, Sharaf B, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: from the NHLB WISE study. *J Am Coll Card* 2003;41:413-419
9. Reis SE, Holubkov H, Conrad Smith A, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: from the NHLB WISE study. *Am Heart J* 2003;141:735-741
10. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;13:297
11. Mieres JH, Shaw LJ, Arai J, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005;111:682-696
12. Fleishmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. *JAMA* 1998;280:913-920

13. Maynard C, Beshansky JR, Griffith JL. Influence of sex on the use of cardiac procedures in patients presenting to the emergency department. *Circulation* 1996;94 (Suppl. 2):93
14. Marroquin O, Kip K, Kelley D, et al. Metabolic syndrome modifies the vascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women. WISE study. *Circulation* 2004;109(6):714-721
15. Cowley M, Mullin S, Kelsey S. Sex differences in early and long term results of coronary angioplasty in NHLBI PTCA registry. *Circulation* 1985;71:90-97
16. Brezinka V, Dusseldorp E, Maes S. Gender differences in psychosocial profile at entry into cardiac rehabilitation. *J Cardiopul Rehabil* 1998;18(3):445-449
17. Moore S. Women views of cardiac rehabilitation programs. *J Cardiopul Rehabil* 1996;16(6):123-129

18. Ebbesen L. *Women in Cardiac Rehabilitation: our stories*. University of Toronto Ed. 1999:192
19. Mosca L, et al. Priorities for prevention in practice according to risk group. *Circulation* 2004;109:672-693

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Mirella Scarpulla
Via Dalmazia, 20
94013 Leonforte (EN)
Tel.: 0935/902806-3397730987
E-mail: mirella.scarpulla@virgilio.it

Che cosa si nasconde dietro un'apparente fibrillazione atriale a QRS larghi?

F. Saporito, M. Cerrito, L. Oreto

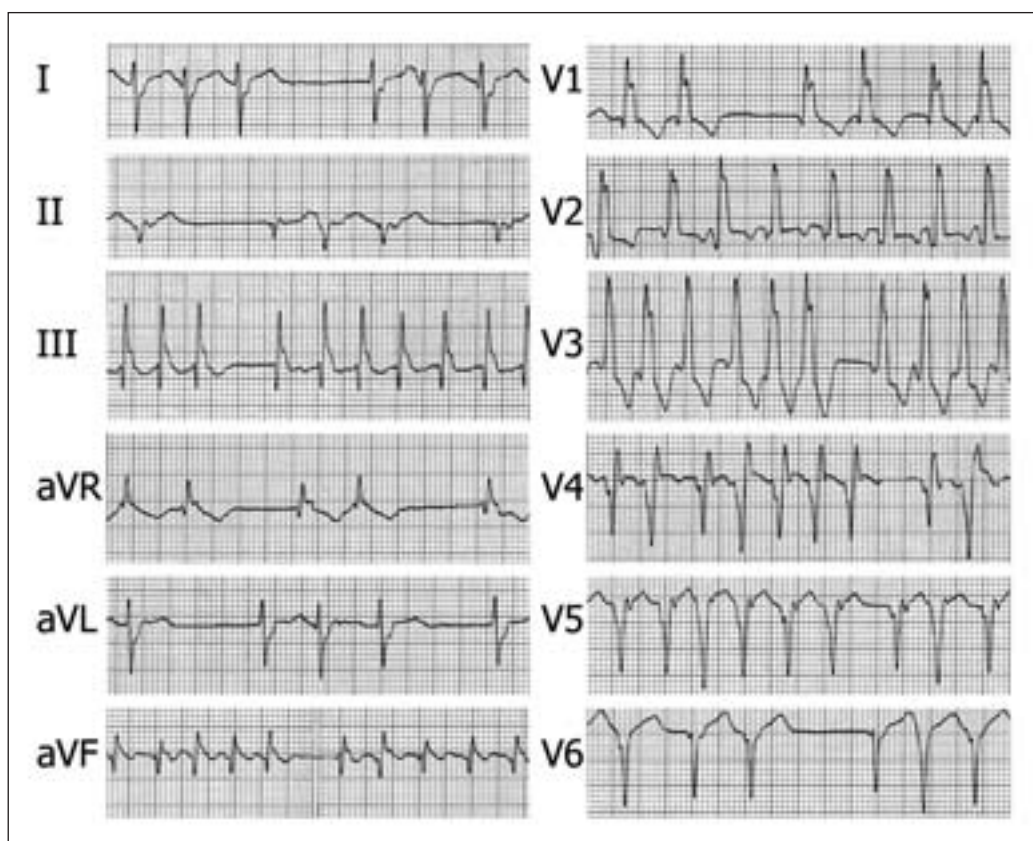
Dipartimento di Medicina e Farmacologia, Università di Messina

La marcata irregolarità degli intervalli R-R, in assenza di onde P chiaramente riconoscibili, suggerisce immediatamente una fibrillazione atriale.

In questo contesto, specialmente se la frequenza ventricolare è elevata, l'osservazione di complessi QRS larghi propone la diagnosi differenziale tra fibrillazione atriale a conduzione aberrante e fibrillazione atriale preeccitata, nella quale gli impulsi atriali vengono con-

dotti ai ventricoli attraverso una via accessoria. Il caso qui presentato mostra come sia vero l'assioma (attribuito da alcuni a Richard Langendorf e da altri a Mauricio Rosenbaum) secondo il quale "un'aritmia che si rispetti comporta almeno tre possibili diagnosi" e come talvolta quella delle tre che appare a prima vista come la meno probabile si dimostri alla fine quella corretta.

Figura 1.



L'elettrocardiogramma della Figura 1, registrato in una donna di 71 anni giunta al Pronto Soccorso per cardiopalmo, presenta intervalli R-R variabili da 0,27 secondi (frequenza istantanea 222) a 1 secondo (frequenza istantanea 60); i complessi QRS sono larghi e la loro durata raggiunge 0,16 secondi in alcune derivazioni. Nessun complesso ventricolare è preceduto da un'onda P e anche quando gli intervalli R-R sono lunghi, come accade in I e II derivazione, non si riconoscono prima dei QRS onde riferibili con certezza ad atriogrammi.

Nonostante la durata aumentata dei complessi QRS, una tachicardia ventricolare appare molto improbabile, vista l'irregolarità degli intervalli R-R, mentre la diagnosi che viene subito in mente è quella di fibrillazione atriale. Si pone allora il quesito riguardante l'origine dei QRS larghi: blocco di branca (preesistente o funzionale, legato a conduzione aberrante) oppure preeccitazione? Il modo migliore per rispondere a questa domanda è l'analisi della morfologia dei QRS in V1 e V6.

La Figura 2 mostra schematicamente le morfologie caratteristiche di aberranza e di ectopia nei battiti larghi "a tipo blocco di branca destra", cioè con QRS prevalentemente positivo in V1. Paragonando i QRS registrati in questa paziente nelle derivazioni V1 e V6 con quelli degli schemi, ci si accorge che i complessi ventricolari non hanno una morfologia compatibile con aberranza (o blocco di branca preesistente) né in V1 (qRr') né in V6 (QS) e suggeriscono invece ectopia.

Esclusa l'aberranza, bisogna chiedersi se sia possibile la preeccitazione. Anche questa, però, non può essere accettata perché nessuna via accessoria può generare complessi con profonde onde Q o aspetto Qr in una derivazione da V2 a V6.^{1,2}

Per quanto possa sembrare a prima vista incredibile, avendo escluso sia l'aberranza sia la preeccitazione non si può che diagnosticare una tachicardia ventricolare!

In genere, la tachicardia ventricolare sostenuta si presenta con intervalli R-R costanti, ma ogni regola ha le

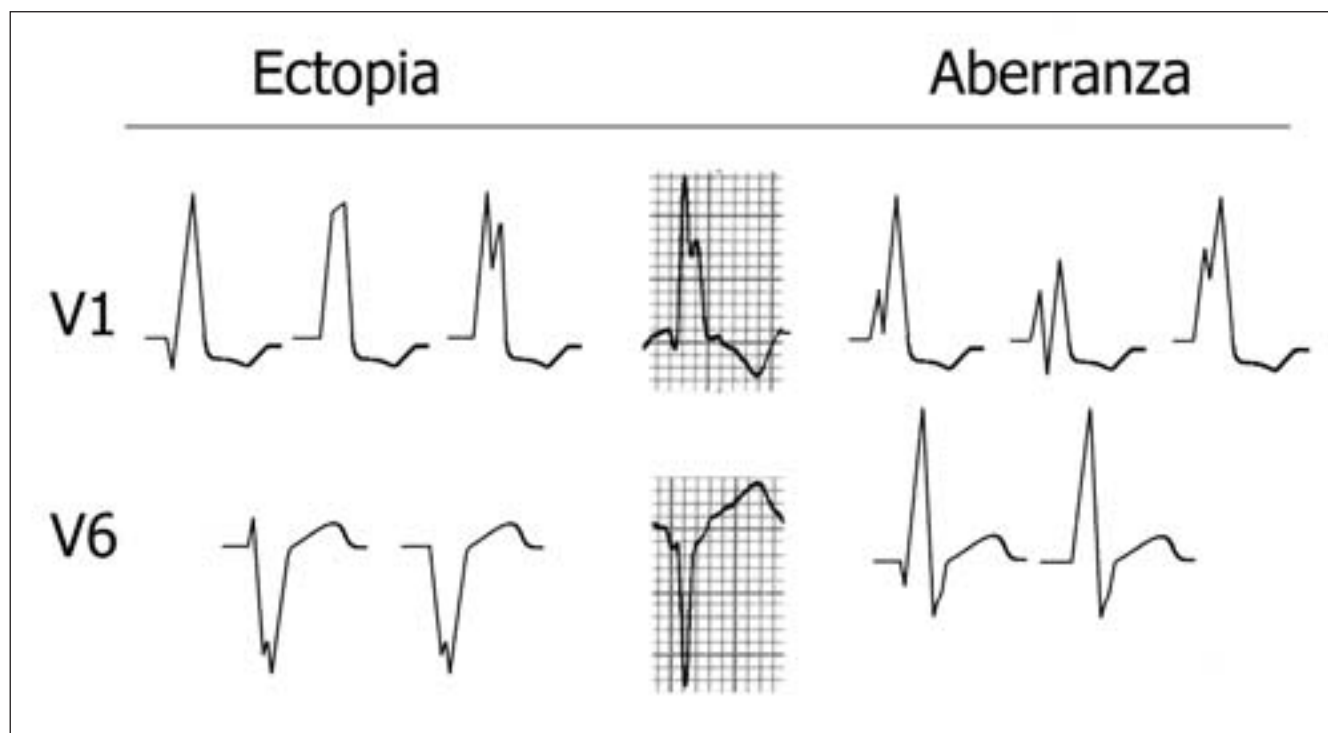


Figura 2.



Figura 3.

sue eccezioni: variazioni più o meno marcate dei cicli si osservano talvolta non solo nella tachicardia ventricolare non sostenuta, dove l'irregolarità è molto comune, ma anche nella forma sostenuta.³

In realtà, un'analisi attenta del tracciato consente di scoprire che i complessi QRS sono seguiti da onde P retrograde, evidenti soprattutto in II e in V1: questa osservazione sancisce l'origine ventricolare dell'aritmia, indipendentemente dalla morfologia dei QRS. La Figura 3 mostra l'inizio della tachicardia; le frecce indicano le onde P retrograde, che seguono il QRS da vicino; gli intervalli R-P sono inversamente proporzionali alla durata dei cicli R-R. In conclusione, fra le tre possibili cause dei QRS larghi (aberranza, preeccitazione, ectopia) due potevano essere agevolmente escluse e l'ultima rimasta in campo non poteva che essere quella vera. Pertanto, "un'aritmia che si rispetti comporta almeno tre possibili diagnosi, ma una sola di esse è quella giusta".

Bibliografia

1. Antunes E, Brugada J, Steurer G, et al. The differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex on the 12-lead ECG: Ventricular tachycardia, supraventricular tachycardia with aberrant intraventricular conduction, and supraventricular tachycardia with antero-grade conduction over an accessory pathway. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1515-1524
2. Oreto G, Luzzo F, Satullo G, Donato A. *I disordini del ritmo cardiaco*. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997:157-173
3. Oreto G, Satullo G, Luzzo F, et al. Irregular ventricular tachycardia: A possible manifestation of longitudinal dissociation within the reentry pathway. *Am Heart J* 1992;124:1506-1511

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Lilia Oreto
Via Terranova, 9
98122 Messina
Tel.: 090-675067
E-mail: oretogmp@tin.it

Amiloidosi cardiaca: un precario equilibrio tra scompenso cardiaco e problematiche emorragico-emboliche

D. Bertoncelli, C. Reverberi, A. Squeri

*U.S.D. Coordinamento attività specialistiche ambulatoriali cardiologiche,
Dipartimento Cardio-Polmonare, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma*

INTRODUZIONE

L'amiloidosi è una rara patologia dovuta alla deposizione interstiziale, tramite differenti meccanismi patogenetici, di fibrille con conformazione caratteristica a β -foglietto ripiegato, derivate da varie proteine. Questi accumuli causano la disorganizzazione architetturale dell'organo bersaglio e la sua conseguente disfunzione.

L'amiloidosi è classificata in base ai differenti depositi extracellulari di fibrille:

- *Amiloidosi primaria (AL)*: derivata dal deposito delle catene leggere delle immunoglobuline, può svilupparsi secondariamente a un problema di discrasia immunocitaria come il mieloma multiplo
- *Amiloidosi secondaria* (così definita perché conseguente a una condizione infiammatoria): deriva dall'accumulo di un unico tipo di proteina sintetizzata dal fegato (detta AA) di natura non immunoglobulinica
- *Amiloidosi ereditaria*: caratterizzata dal deposito di forme mutanti della transtiretina (proteina che lega e trasporta di norma la tiroxina e il retinolo)
- *Amiloidosi senile*: deriva dall'accumulo di una proteina simile al peptide natriuretico atriale o alla transtiretina non mutante
- *Amiloidosi secondaria a emodialisi*: è caratterizzata dall'accumulo di β_2 -microglobulina¹

La compromissione cardiaca è presente fino al 50% dei casi e rappresenta la causa di morte più frequente nell'amiloidosi associata a discrasia immunocitaria (un terzo di tali pazienti presenta cardiopatia clinicamente evidente). Circa un quarto dei pazienti affetti da amiloidosi secondaria presenta un interessamento cardiaco clinico evidente, generalmente solo nelle fasi tardive della malattia. La compromissione cardiaca nell'amiloidosi senile varia dalla presenza di piccoli depositi atriali che non determinano alcuna alterazione funzionale all'interessamento ventricolare massivo con conseguente scompenso cardiaco.² L'amiloidosi colpisce maggiormente gli uomini rispetto alle donne ed è rara sotto i 30 anni.

La deposizione di proteina β -amiloide riduce la compliance ventricolare e determina un alterato rilasciamento e quindi una disfunzione diastolica. Recenti studi hanno mostrato, tuttavia, che è la componente sistolica, in particolare l'accorciamento longitudinale, a essere alterata nelle prime fasi di malattia, mentre nelle fasi avanzate si sviluppa una cardiopatia restrittiva.³ Va sottolineato quindi il ruolo fondamentale che riveste la funzione atriale in termini di riempimento ventricolare e di gittata sistolica. Il coinvolgimento atriale, con perdita di funzione contrattile, può da un lato peggiorare il compenso emodinamico e dall'altro condurre alla formazione di trombi atriali anche in corso di ritmo sinusale.

Da non dimenticare sono i conseguenti disturbi della

conduzione, a genesi anche fatale, che possono intercorrere durante tale patologia.⁴ Da valutare con attenzione è l'associazione di questa patologia con il sanguinamento e, anche se meno frequentemente, con la trombosi.^{5,6}

Il classico ripiegamento a β -foglietto che assumono le fibrille permette di fare diagnosi certa di tale patologia. Infatti, questa conformazione dona loro l'aspetto caratteristico di birifrangenza, visibile dopo colorazione rosso Congo del preparato bioptico al microscopio a luce polarizzata.

CASO CLINICO

Donna di 65 anni ipertesa in trattamento, sovrappeso e con pregresso intervento di sostituzione valvolare aortica con protesi biologica (Edwards Lifescience n. 23) per steno-insufficienza su base reumatica (intervento avvenuto nel novembre 2002).

La paziente, dal marzo 2005, ha cominciato a presentare una sintomatologia astenica e dispnoica, prevalentemente notturna o da sforzo, che l'ha portata a

diversi ricoveri. Durante tali accessi, a fronte di un'invalidente sintomatologia dispnoica, non si sono evidenziati, agli esami strumentali, segni di disfunzione d'organo responsabili di tali disturbi. All'ecocardiografia transtoracica, svolta durante i numerosi accessi in ospedale, si sono sempre evidenziate: ipertrofia settale (circa 14 mm) con ventricolo sinistro di normali volumi e con cinetica globale conservata, insufficienza mitralica (già nota in passato) di grado lieve-moderato e protesi valvolare aortica con normali gradienti.

A luglio 2005, in seguito a un ulteriore importante episodio di dispnea, la paziente è stata ulteriormente ricoverata. L'ecocardiografia transtoracica ha rivelato un pattern di flusso transmitralico di tipo restrittivo nel contesto di un ventricolo sinistro ipertrofico, con frazione di eiezione conservata e con insufficienza mitralica moderata (Fig. 1).

Abbiamo quindi iniziato a vagliare le diagnosi possibili di cardiopatia restrittiva. In seguito al riscontro all'immunofissazione siero-urine di componente monoclonale di tipo lambda con proteinuria di Bence-Jones positiva, la paziente è stata sottoposta a biopsia del grasso periombelicale. Dopo colorazione del preparato

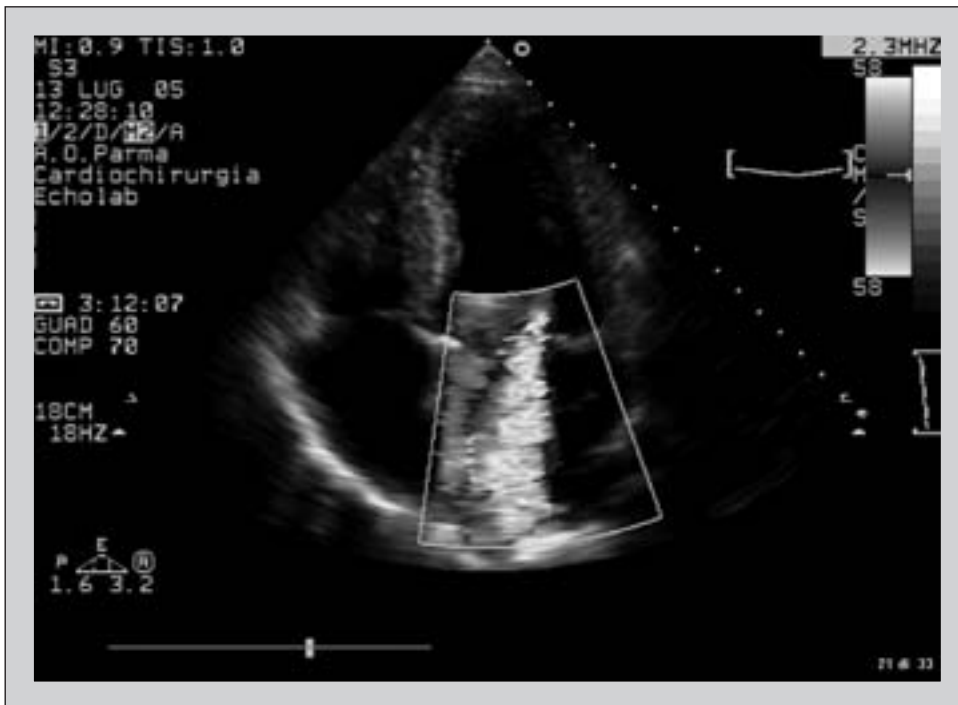


Figura 1. Insufficienza mitralica di grado moderato.

con rosso Congo, si è evidenziata la marcata birifrangenza "verde mela" del tessuto biopsiato.

In seguito al deterioramento emodinamico della paziente, derivato dal precario equilibrio esistente tra il quadro di scompenso cardiaco e la sindrome da bassa portata, è stato eseguito un ecocardiogramma transesofageo, con riscontro di lembo posteriore mitralico retratto, acinetico, con ispessimento tipo formazione pseudocistica (Fig. 2) e insufficienza valvolare mitralica severa (Fig. 3). Per un ulteriore peggioramento dell'equilibrio emodinamico, la paziente è stata portata con urgenza in Sala di Cardiocirurgia e sottoposta a intervento di sostituzione della valvola mitralica con protesi biologica (Edwards Lifescience n. 29). All'analisi istopatologica di parte dei lembi valvolari mitralici si è riscontrata la presenza di fibrosclerosi con deposizioni multiple di amiloide sotto forma di accumuli amorfi intraconnettivali. Nel postintervento è subentrata fibrillazione atriale; pertanto, la paziente è stata dimessa in terapia anticoagulante orale.

Nel gennaio 2006, ulteriore ricovero per ictus cardioembolico in corso di terapia anticoagulante orale. All'ecocardiografia transtoracica si è riscontrata una

massiva trombosi atriale sinistra (Fig. 4), con presenza di trombo mobile che impegnava i lembi della protesi in sede mitralica e severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra (Fig. 5). Il decorso ospedaliero è stato ulteriormente complicato da sindrome da bassa portata con insufficienza renale acuta, che ha richiesto terapia emodialitica. La paziente è deceduta nel gennaio 2007 per scompenso cardiaco refrattario, secondario ad amiloidosi primitiva.

CONCLUSIONI

Le cardiomiopatie restrittive sono malattie del miocardio caratterizzate, dal punto di vista emodinamico, da elevate pressioni di riempimento di uno o di entrambi i ventricoli, in assenza di importante dilatazione, ipertrofia e disfunzione sistolica. Si distinguono una forma primitiva idiopatica e forme secondarie. Queste ultime si differenziano in infiltrative (amiloidosi, sarcoidosi), da deposito intracellulare di varie sostanze (malattia di Fabry, emocromatosi, glicogenosi) e da interessamento endomiocardico (endomiocar-

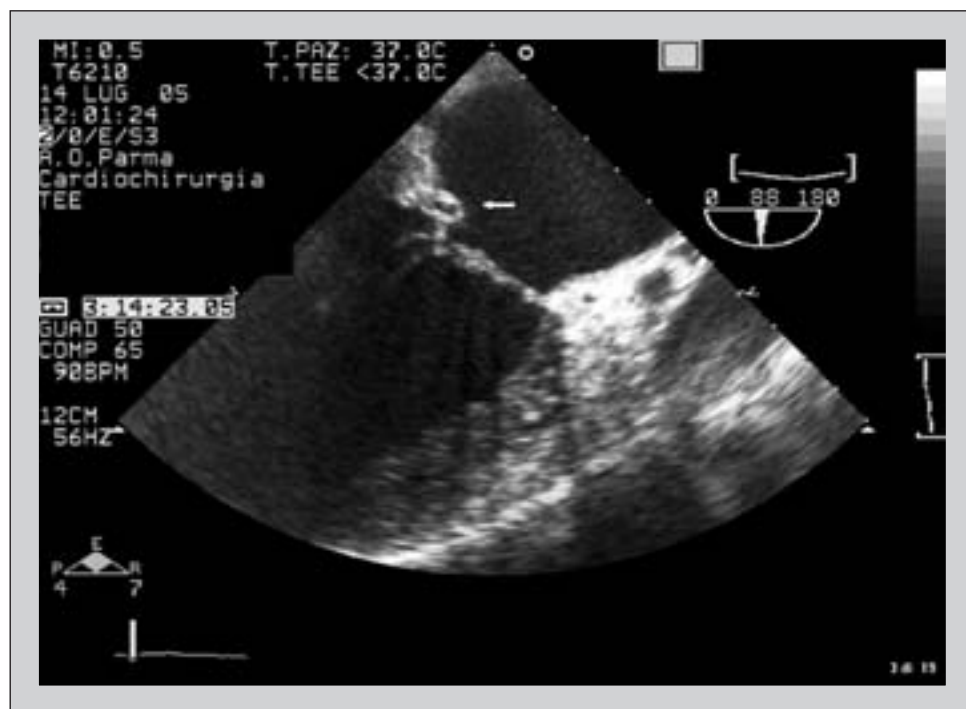


Figura 2. Retrazione del lembo posteriore con evidente pseudocisti visibile all'ecocardiogramma transesofageo.

diofibrosi ed endocardite di Loeffler, sindrome da carcinoma, da uso di antracicline). La deposizione di proteina β -amiloide conduce all'insufficienza cardiaca

mediante due meccanismi principali: sostituzione di miocardio contrattile, che causa disfunzione sistolica, e diffusa infiltrazione dell'interstizio con proteine

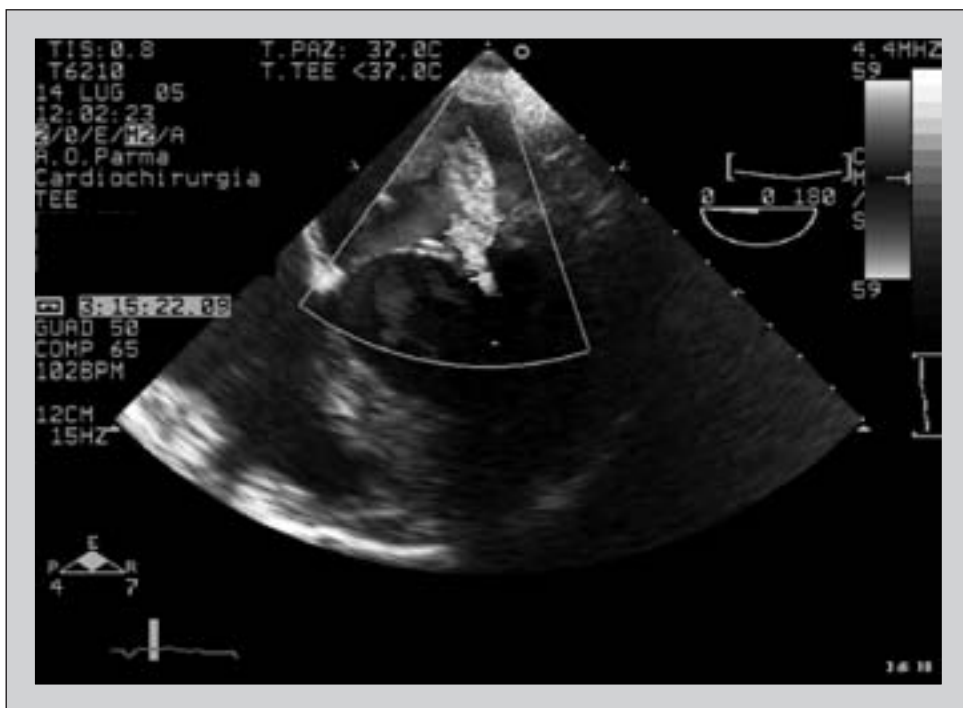


Figura 3. Insufficienza mitralica di grado severo all'ecocardiogramma transesofageo.



Figura 4. Trombosi atriale sinistra massiva con impegno dinamico dei lembi valvolari protesici.



Figura 5. Severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra.

rigide, che provocano riduzione della compliance ventricolare e disfunzione diastolica. Da qui, ecco l'insorgenza di tutto il corteo sintomatologico (astenia, dispnea, angina, fino al quadro conclamato dell'edema polmonare) che accompagna questi pazienti.^{7,8}

Nel caso qui riportato, oltre al quadro della disfunzione ventricolare sinistra rivestono molta importanza il coinvolgimento valvolare e le alterazioni emocoagulative correlate all'amiloidosi.

La deposizione di proteina amiloide nei lembi valvolari, documentata poi dall'istologia postoperatoria, con retrazione e formazione di pseudocisti ha condotto a insufficienza valvolare di grado severo e al peggioramento dell'equilibrio emodinamico non più gestibile dalla sola terapia medica.

È noto come la fragilità vascolare, derivata dall'infiltrazione delle fibrille e dalla successiva rottura dell'integrità della parete vascolare, e la riduzione del solo fattore X della coagulazione o il deficit combinato dell'X con altri fattori rendano i pazienti affetti da amiloidosi facilmente vulnerabili ai sanguinamenti. Tuttavia, come si evidenzia da questo caso, una predisposizione alla formazione di trombi, con tutte le successive com-

plicanze emboliche, sembra accompagnare questa patologia. Qui il ruolo principale sembrano svolgerlo l'iperviscosità del sangue, la disfunzione endoteliale successiva all'accumulo di amiloide, il deficit di anticoagulanti naturali come le proteine S e C e, infine, la fondamentale predisposizione alla trombosi che accompagna il paziente con sindrome nefrosica.^{9,10}

Analizzando il problema tromboembolico, si è visto come la presenza di amiloidosi primaria, di ridotta funzione diastolica, e l'incremento della frequenza cardiaca risultino fattori predisponenti l'eventuale sviluppo di trombi.^{11,12}

Come corollario a questi ultimi, l'interessamento atriale in corso di amiloidosi può portare alla perdita dell'attività meccanica atriale anche in presenza di ritmo sinusale (standstill atriale) e favorire così la formazione di trombi.¹³⁻¹⁵ In letteratura non vi sono chiare indicazioni alla sostituzione valvolare né casi di sostituzione avvenuta in pazienti con amiloidosi cardiaca.

Nell'urgenza dello specifico caso, si era di fronte a un quadro di scompenso a funzione sistolica conservata, in un primo tempo misconosciuto, in cui il trattamento cardiocirurgico ha permesso una buona

qualità di vita alla paziente senza ulteriori ricoveri per oltre un anno. Tuttavia, l'amiloidosi è gravata da un'elevata incidenza di fenomeni tromboembolici anche in corso di terapia anticoagulante, che hanno complicato il decorso della malattia.

In conclusione, questo caso evidenzia tre aspetti caratterizzanti dell'amiloidosi cardiaca: la cardiopatia restrittiva con conseguente scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata, il coinvolgimento valvolare e le alterazioni emocoagulative.

Bibliografia

1. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: A comprehensive review. *Arch Intern Med* 2006;166:1805-1813
2. Kabbani SS, LeWinter MM. Diastolic heart failure. Constrictive, restrictive, and pericardial. *Cardiol Clin* 2000;18:501-509
3. Bellavia D, Abraham TP, Pellikka PA, et al. Detection of left ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis with strain rate echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1194-1202
4. Vaishali S. Light-chain (AL) amyloidosis: Diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1331-1341
5. Eby CS. Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;2007:158-164
6. Spicka I, Rihova Z, Kvasnicka J, et al. Disturbances of anticoagulation and fibrinolytic systems in monoclonal gammopathies – Another mechanism of M-protein interference with hemostasis. *Thrombosis Research* 2003;112:297-300
7. Maurer MS, King DL, El-Khoury Rumbarger L, et al. Left heart failure with a normal ejection fraction: Identification of different pathophysiologic mechanism. *J Card Fail* 2005;11:177-187
8. Liao R, Jain M, Teller P, et al. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. *Circulation* 2001;104:1594-1597
9. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420-2426
10. Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G. Hemostatic dysfunction in paraproteinemias and amyloidosis. *Sem Thromb Hemost* 2007;33:339-349
11. Bappa A. Amyloidosis and vascular thrombosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19:137-141
12. Halligan CS, Lacy MQ, Rajkumar SV, et al. Natural history of thromboembolism in AL amyloidosis. *Amyloid* 2006;13:31-36
13. Marini M, Arbustini E, Deserti M. Atrial standstill: A paralysis of cardiologic relevance. *Ital Heart J Suppl* 2004;5:681-686
14. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, Falk RH. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: Evidence for atrial electromechanical dissociation. *Heart* 1995;74:541-544
15. Maeda S, Tanaka T, Hayashi T. Familial atrial standstill caused by amyloidosis. *Heart* 1988;59:498-500

Il lavoro, realizzato da giuristi, parte da un caso giudiziario reale per disquisire sull'effettiva importanza del concorso di cause in caso di responsabilità medica. Sarebbe inutile disquisire su temi giuridici apparentemente distanti dalla realtà medica se non fosse per il fatto che molto spesso (direi più spesso di quanto si pensi), durante l'accertamento della colpa, e in caso di evento avverso (lesioni o morte), il contenzioso giudiziario mira a trovare la causa o le cause che direttamente hanno prodotto il fatto illecito giuridicamente rilevante. Nella maggior parte dei casi nella determinazione del danno da fatto illecito non si individua una sola causa, ma una "successione di cause" che in qualche maniera hanno concorso in modo tale da influenzare la realtà finale del danno e che prendono il nome di concause. Il più delle volte l'operato del medico è fondamentale nel modificare la realtà finale del danno da fatto illecito, specie se trattasi di soggetto leso e a lui affidato in cura, e non ci si stupisce come nell'immaginario collettivo, ma anche, purtroppo, nella pratica giudiziaria quotidiana si tenti di "privilegiare o enfatizzare" l'errore medico come causa preponderante, e a volte da sola sufficiente, a provare la derivazione esclusiva del danno da fatto illecito. Il lavoro, pertanto, tramite il caso illustrato, evidenzia l'importanza delle concause e la metodologia (giuridica) necessaria per valutarne il giusto peso in sede processuale.

S. Cocuzza

Concorso di cause e responsabilità medica

B. Magro¹, D. Riccioli²

*¹Ordinario di Diritto Penale presso la Facoltà di Scienze Politiche
dell'Università degli studi di Catania*

²Avvocato del Foro di Catania

IL CASO GIUDIZIARIO

Con decreto di citazione a giudizio del Procuratore della Repubblica presso il Tribunale di C., L.R. è stato citato in giudizio davanti al Tribunale di C. in composizione monocratica, per rispondere del reato di omicidio colposo, per aver violato l'art. 141 del codice della strada. In particolare gli è stato contestato di non aver adeguato la velocità alle condizioni e alle caratteristiche della strada e di non aver prestato sufficiente attenzione nella guida del suo motociclo. Così, avrebbe investito durante l'attraversamento pedonale il Sig. T.A., provocandone la morte. Nel corso dell'udienza del 16.12.2005, il consulente del P.M. che aveva eseguito l'esame autoptico ha concluso che la morte appariva dovuta a complicanze connesse all'ospedalizzazione e, più precisamente, a una polmonite contratta durante il ricovero dell'anziana vittima e in conseguenza della riduzione delle difese immunitarie, condizione comunque dipendente dall'incidente che aveva prodotto le

fratture. All'udienza del 21.4.2006 è stato sentito il consulente dell'imputato, che ha sollevato il fondato dubbio che la morte potesse essere connessa imprescindibilmente a un processo broncopneumonitico ritenendo "...tutt'altro che remota la possibilità che il decesso fosse sopraggiunto quale complicanza di un infarto miocardico acuto...".

Non potendo accertare in alcun modo la causa del decesso, se non attraverso il conferimento di un incarico peritale, il Giudicante ha ritenuto utile nominare un proprio perito igienista, tra l'altro Presidente del Comitato Infezioni Nosocomiali di un'azienda ospedaliera di rilievo nazionale e dotato di alta specialità, esperto, pertanto, nella gestione igienica e infettivologica dei locali dove si ospedalizza in massima sicurezza. Il perito, nel caso di specie, è stato affiancato da uno specialista cardiologo, Direttore di Struttura Complessa Ospedaliera di Cardiologia.

Scopo del mandato era quello di accertare se il "...decesso di T.A. fosse riconducibile, con un grado di pro-

bilità vicino alla certezza, ad arresto cardiorespiratorio irreversibile conseguente a broncopolmonite a focolai confluenti in soggetto broncopatico con pregresso politrauma...” e se tale infezione fosse di natura “...nosocomiale quale infezione insorta dopo il ricovero ospedaliero e contratta solo in seguito a questo o se, invece, la morte del T.A. non fosse stata riconducibile con sufficiente certezza al pregresso evento traumatico patito per mano dell’imputato...”.

In ordine al quesito posto, alla fine di una laboriosa istruttoria dibattimentale, è stato accertato che la grave polmonite contratta dalla vittima dell’incidente ha avuto natura nosocomiale e che era stata conseguente all’incidente stradale che aveva reso necessaria l’ospedalizzazione. I consulenti hanno affermato, tuttavia, che il decesso di T.A. è stato riconducibile, con alto grado di probabilità, proprio in forza del reperto autoptico e delle consulenze redatte durante il ricovero, ad arresto cardiorespiratorio secondario a occlusione coronarica acuta e precisamente del ramo circonflesso dell’arteria coronaria sinistra, in soggetto già cardiopatico, ischemico cronico, con pregresso infarto antero-laterale, evidenziato anatomopatologicamente e già affetto da turba della conduzione intraventricolare (blocco bifascicolare).

Il Giudice ha pronunciato, pertanto, sentenza di assoluzione dell’imputato per il reato ascritto in quanto, nel caso di specie, “...saremmo dinanzi ad un fatto sopravvenuto che realizza una linea di sviluppo del tutto anomala e imprevedibile della condotta antecedente e riferibile all’imputato: il T.A. non è morto in conseguenza dell’infezione nosocomiale od in conseguenza di un errore medico. Entrambe le ipotesi, anche secondo la più recente giurisprudenza, non escludono il nesso causale per come prevede il comma II dell’art. 41 del c.p. La morte, invece, è conseguenza di patologie cardiache che sono, appunto, fatti sopravvenuti che realizzano una linea di sviluppo del tutto anomala ed imprevedibile della condotta antecedente e riferibile all’imputato...”.

IL CONCORSO DI CAUSE

L’art. 41 comma II del c.p. stabilisce che “...le cause sopravvenute escludono il rapporto di causalità quando sono state da sole sufficienti a determinare l’evento”.

Sono noti i termini del pluridecennale dibattito svoltosi sull’interpretazione da dare a questa norma, il cui scopo, secondo l’opinione maggiormente seguita, è quello di temperare il rigore derivante dalla meccanica applicazione del principio generale contenuto nel primo comma dell’art. 41 c.p., che si ritiene abbia accolto il principio condizionalistico o dell’equivalenza delle cause (*conditio sine qua non*): il nesso di condizionamento esiste, e la condotta può essere considerata causa di un evento se non può essere mentalmente eliminata senza che l’evento venga meno. È stato affermato in dottrina che, se il secondo comma in esame venisse interpretato nel senso che il rapporto di causalità dovesse ritenersi escluso solo nel caso di un processo causale del tutto autonomo, verosimilmente si tratterebbe di una disposizione inutile, perché, in questi casi, all’esclusione si porrebbe anche con l’applicazione del principio condizionalistico.

Deve pertanto trattarsi, secondo questo orientamento, di un processo non completamente avulso dall’antecedente, ma caratterizzato a seconda delle varie teorie della causalità (che in realtà su questo tema non divergono significativamente, salvo forse la teoria della “causalità adeguata”) da un percorso causale completamente atipico, di carattere assolutamente anomalo ed eccezionale: un evento che non si verifica se non in casi del tutto imprevedibili a seguito della causa presupposta.

È noto l’esempio riportato nella relazione ministeriale al codice penale vigente: l’agente ha posto in essere un antecedente dell’evento (ha ferito la persona offesa), ma la morte è stata determinata dall’incendio dell’ospedale nel quale il ferito era stato ricoverato.

Il che, appunto, non solo non costituisce il percorso causale tipico (ad es., il decesso a seguito del ferimento), ma realizza una linea di sviluppo del tutto anomala della condotta, imprevedibile in astratto e imprevedibile per l’agente che non può anticipatamente rappresentarla come conseguente alla sua azione od omissione (quest’ultimo versante riguarda l’elemento soggettivo, ma il problema, dal punto di vista dell’elemento oggettivo del reato, si pone in termini analoghi).

Questa elaborazione del concetto di causa soprav-

venuta è stata ribadita in più occasioni anche dalla giurisprudenza di legittimità¹.

La natura eccezionale e imprevedibile del fatto sopravvenuto è però un tipico accertamento devoluto al giudice del merito, che deve logicamente valutare il suo convincimento sul punto.

A tale proposito, la Cassazione², chiamata a decidere in un caso analogo a quello descritto sopra, con riferimento al problema dell'interruzione del nesso causale tra l'incidente stradale occorso e l'evento mortale successivamente verificatosi in relazione al comportamento professionale dei medici curanti durante il ricovero ospedaliero, ha ritenuto che la colpa dei medici, anche se grave, non può ritenersi causa autonoma e indipendente, ex art. 41 c.p., comma 2, rispetto al comportamento dell'imputato che ha reso necessario l'intervento dei sanitari avendo provocato il fatto lesivo.

Nella circostanza presa in esame dai giudici di legittimità, la Corte di appello aveva richiamato le risultanze del giudizio di primo grado secondo cui, nonostante ben tre perizie medico-legali, non era stata raggiunta la prova certa di una condotta colposa ascrivibile ai medici che ebbero in cura la paziente in seguito deceduta; aveva inoltre aggiunto che l'errore non costituisce un accadimento al di fuori di ogni immaginazione e che era preventivabile l'ulteriore aggravamento della situazione clinica, ritenuta in primo grado già compromessa per effetto dell'incidente stradale e bisognosa di interventi chirurgici di notevole complessità.

Pertanto, la Cassazione, in quella sentenza, ha pronunciato il seguente principio di diritto: *"L'eventuale errore dei sanitari nella prestazione delle cure alla vittima di un incidente stradale non può ritenersi causa autonoma ed indipendente, tale da interrompere il nesso causale tra il comportamento di colui che ha causato l'incidente e la successiva morte del ferito"*.

¹Consultare, tra le numerose altre: Cassazione sez. 1, 10 giugno 1998 n. 11.024, Ceraudo; 12 novembre 1997 n. 11.124, Insirello; sez. 4, 21 ottobre 1997 n. 10.760, Lini; 19 dicembre 1996 n. 578, Fundarò; 6 dicembre 1990 n. 4793, Bonetti; 12 luglio 1990 n. 12.048, Gotta.

²Cassazione pen., sez. 4, 4 ottobre 2007, n. 41.293.

CONCLUSIONI

Il legislatore, con la previsione di cui all'art. 41 c.p., ha voluto fornire una disciplina il più possibile completa al fenomeno del concorso di più condizioni nella produzione dello stesso evento. Condizioni che possono essere, per esplicita volontà del legislatore, antecedenti, concomitanti o successive. Affinché l'azione umana venga considerata un antecedente per il verificarsi dell'evento, è sufficiente che essa costituisca una delle condizioni necessarie che concorrono a determinare l'evento tipico descritto nella norma incriminatrice. Per tale motivo, appare quasi del tutto spontanea la disposizione contenuta nel primo comma dell'art. 41 c.p., dov'è affermato che *"...il concorso di cause preesistenti, simultanee o sopravvenute, anche se indipendenti dall'azione od omissione del colpevole, non esclude il rapporto di causalità..."*. All'interno di questa previsione normativa deve essere inquadrato il principio di diritto affermato dalla Cassazione e sopra trascritto. Ciò significa, nell'esempio sopra riportato, che l'eventuale responsabilità penale dell'automobilista che ha determinato il ferimento della vittima dell'incidente stradale non viene meno se la morte di questi è determinata dall'errore dei sanitari che hanno eseguito l'intervento chirurgico, ovviamente sempre sulla base dell'evidenza disponibile nel caso concreto. La responsabilità viene interrotta tutte le volte in cui l'evento è determinato da una causa sopravvenuta da sola sufficiente a determinarlo, ovvero quando esso, ancorché legato da un nesso condizionalistico alla condotta tipica, non è inquadrabile in una successione normale di accadimenti, ma si inserisce quale causa del tutto autonoma che sfugge a qualsiasi previsione (per esempio la morte è stata determinata dall'incendio dell'ospedale nel quale il ferito era stato ricoverato).

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dario Riccioli

Piazza della Repubblica, 32

95132 Catania

Tel.: (095)531635

Fax: (095)530052

E-mail: darioriccioli@studiolegalepeluso.it

VIVERE *in* SALUTE

C. MANGANARO

Consigli dietetici per antinvecchiamento e prevenzione delle malattie

In questi tempi, assistiamo a un enorme sviluppo della biochimica, dell'informatica, della tecnologia, ma anche all'allungamento della vita media. Al tempo stesso riscontriamo un continuo e preoccupante aumento di obesità, diabete di tipo 2, tumori, ipertensione, oltre all'espansione della sindrome X e della malattia di Alzheimer.



CONTENUTI

Vitamine
Minerali
Enzimi
Danni cellulari da radicali liberi
Antiossidanti e flavonoidi
La dieta cruda
La dieta antiossidante
Acidi grassi omega 3-6-9
Indice glicemico degli alimenti
Cottura dei cibi e cancro

Colesterolo e grassi
Regressione dell'arteriosclerosi
Prevenzione del cancro
Ipertensione
Diabete di tipo 2
Sindrome X, zuccheri raffinati e infarto
Obesità e dieta
Avvelenamento da sale
Proteggere il DNA con la dieta
Dieta e sport

Partendo da tali presupposti il testo inizia descrivendo l'importanza delle vitamine, dei minerali, degli enzimi, dei bioflavonoidi e dei polifenoli, sostanze indispensabili per l'organismo umano.

Approfondisce l'argomento sui radicali liberi, come problema di importanza vitale, in quanto è alla base della salute, delle malattie e della longevità.

Recenti acquisizioni scientifiche aprono scenari interessantissimi e propongono, nel campo della prevenzione e della terapia, nuove possibilità e prospettive impensabili negli anni scorsi.

Attraverso i vari capitoli del volume l'Autore espone, in modo chiaro e schematico, le più recenti informazioni dietologiche utili per la prevenzione del cancro, del diabete di tipo 2, dell'obesità. Interessanti sono anche le proposte per la dieta antinfiammatoria e quella antinvecchiamento.

Questo volume intende fornire notizie utili e aggiornate per la prevenzione e la terapia dietologica di malattie che spesso sono il risultato del tipo di vita che si sta conducendo nella nostra "moderna" ed "evoluita" società.



Edizioni Minerva Medica

Volume di 192 pagine con numerose figure a colori e 64 tabelle.