

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 23 N. 3 SETTEMBRE 2015

ISSN 1971-6818

EDITORS

Ettore Antoncicchi
Enrico Orsini

PAST EDITORS

Vittorio Fabbrocini
Sandro Fontana

COMITATO SCIENTIFICO

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

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

DIRETTORE RESPONSABILE

Raffaele Grandi

MARKETING E PUBBLICITÀ

Luisa Berretta, Magda Fioravanti

REDAZIONE

Adriana Lombardi, Maria Grazia Mattavelli

PROGETTO GRAFICO

Roberto De Gregorio

STAMPA

Arti Grafiche Colombo - Milano

DIREZIONE, REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE

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

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

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

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

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

La rivista *Cardiologia Ambulatoriale* viene inviata per abbonamento.

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

© by Edi.Ermes S.r.l.

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

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



ARCA
Associazioni
Regionali
Cardiologi
Ambulatoriali

<http://www.arcacardio.eu>

PRESIDENTE NAZIONALE
Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo
Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata
Antonio Giovanni Cardinale

Calabria
Giuseppe Putorti

Campania
Biagio Fimiani

Emilia Romagna
Kamal Al Yassini

Lazio
Luciano Arcari

Liguria
Giacomo Susco

Lombardia
Antonio Maggi

Marche
Massimo Offidani

Molise
Franco Fraticelli

Piemonte
Damiano Casalucci

Puglia
Umberto Rizzo

Sardegna
Gianmarco Fiori

Sicilia
Luigi Stella Brienza

Toscana
Carlo Panesi

Trentino Alto Adige
Mauro Larcher

Umbria
Maria Gabriella Pinzagli

Veneto
Anna Antonietta Puggioni

Cardiologia Ambulatoriale

VOL. 23 N. 3 SETTEMBRE 2015

LA RIVISTA DELLE

ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

EDITORIALE

- 151 ARCA E L'EVOLUZIONE
DELLA CARDIOLOGIA AMBULATORIALE
G. B. Zito

ARTICOLI ORIGINALI

- 153 PROGNOSI DEL DOLORE TORACICO
NEI PAZIENTI AMBULATORIALI
A BASSO RISCHIO ISCHEMICO
F. Cosmi, D. Cosmi, M. G. Pinzagli

RASSEGNE

- 161 LA PARODONTOPATIA
E IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE
A. Bianchi, G. Zito
- 168 IPOVITAMINOSI D E MALATTIE CARDIOVASCOLARI
G. Caccamo, S. Sarullo, F. M. Sarullo
- 176 IMAGING PER L'ENDOCARDITE INFETTIVA:
NON SOLO ECOCARDIOGRAFIA
U. Conti, P. A. Erba
- 184 LA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA
NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO
*F. D'Auria, A. Panza, S. Iesu, M. A. Villano,
A. Longobardi, P. Masiello, G. Mastrogiovanni,
F. Cafarelli, M. Colombino, G. Di Benedetto*
- 189 ANGINA A CORONARIE INDENNI, REFRATTARIA,
PERSISTENTE E RICORRENTE:
CONSIDERAZIONI TERAPEUTICHE
A. Huqi

- 193 LE SFIDE DELLA CRONICITÀ
E LE POSSIBILITÀ DEL SISTEMA SANITARIO:
IL CASO DELLO SCOMPENSO CARDIACO
*S. Pede, a nome del Gruppo Ambulatori Scompenso
Regione Puglia*

NUTRIGENOMICA

- 203 POLIFENOLI E PREVENZIONE
DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE
L. Mele, M. Dall'Asta, I. Zanotti, D. Del Rio

ELETTROCARDIOGRAFIA

- 212 UN'INSPIEGABILE INSTABILITÀ DEL TRATTO S-T!
V. Carbone

ECOCARDIOGRAFIA

- 217 PUÒ L'ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA
AIUTARCI NELLA DIAGNOSI DI STENOSI CRITICA
DEL TRONCO COMUNE
IN CORSO DI SINDROME CORONARICA ACUTA?
F. del Giudice, S. del Giudice

- 222 APPUNTAMENTI CONGRESSUALI ARCA 2015

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

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

RUBRICHE

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

PREPARAZIONE DELL'ARTICOLO

Il manoscritto va organizzato come segue:

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

Bibliografia

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

ESEMPI:

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

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

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

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

ESEMPIO:

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

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

ESEMPIO:

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

Figure

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

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

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

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

Tabelle

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

I manoscritti vanno indirizzati a:

Edi.Ermes srl

Viale E. Forlanini, 65

20134 Milano

Tel. 02.70.21.121

Fax 02.70.21.12.83

E-mail: a.lombardi@eenet.it

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

ARCA e l'evoluzione della Cardiologia Ambulatoriale

Giovanni Battista Zito

Presidente nazionale ARCA

ARCA, dopo la veloce quanto incredibile crescita avuta nei 23 anni della propria storia, inizia a vivere una nuova avventura che, a mio sommosso parere, porterà l'Associazione verso ulteriori importanti traguardi. I buoni risultati ottenuti fino a oggi non si sono verificati per caso, ma sono stati frutto di tanti piccoli punti di partenza, pazientemente sommati, che hanno portato alla concretizzazione della più importante società scientifica di Cardiologia Ambulatoriale, in Italia e in Europa.

Ho avuto l'onore di essere uno dei dodici soci fondatori e, in quanto tale, ho vissuto tutte le fasi di crescita di ARCA. Quant'acqua è passata sotto i ponti. Oggi sento di poter affermare che ARCA ha ali più grandi del nido!

La netta sensazione che avverto è di una continuità evolutiva. Una società scientifica che continua imperterrita la propria crescita non travolgendo tutto ciò che incontra ma, al contrario, molto attenta a recepire quanto di innovativo intercetta, anche assumendosi il rischio di trovarsi, strada facendo, differente da come era in partenza. Ovviamente senza modificare minimamente i propri valori! Solo al passo con i tempi. Quindi migliore. Procediamo con ordine.

ARCA è stata, in assoluto, la prima società scientifica a rappresentare in modo esclusivo la Cardiologia Ambulatoriale. A difesa di ciò, *illo tempore*, a livello statutario furono poste importanti limitazioni all'accesso di nuovi soci, in particolare nei criteri di scelta dei Dirigenti regionali e nazionali. L'obiettivo

era di dimostrare al mondo cardiologico italiano che i Cardiologi Ambulatoriali esistevano e che la Cardiologia Ambulatoriale non era l'inutile fanalino di coda, così come ritenuto da ampia parte della cardiologia negli anni Ottanta, fortemente ripartita tra mondo universitario e ospedaliero con modalità molto conflittuale. Al contrario, era una parte fondamentale nella gestione del paziente cardiopatico in prevenzione primaria e nel post-acuto.

Una delle cose che più ci rende fieri del lavoro sin qui portato avanti è che, indiscutibilmente, ARCA in questi anni è riuscita a "sdoganare" il Cardiologo Ambulatoriale dall'emarginazione in cui per anni era stato costretto. Ricordate quale era il ruolo che avevamo venti anni fa? Oggi la realtà è decisamente diversa e le competenze della cardiologia ambulatoriale sono riuscite ad affermarsi in modo fortemente gratificante, senza assolutamente invadere il "campo" dei colleghi ospedalieri e universitari, il cui lavoro fortemente stimiamo. È di grande rilievo che oggi la stessa stima è ricambiata nei nostri confronti, a eccezione – forse – di qualche isolata sacca di resistenza che ha a cuore più la gestione del potere acquisito piuttosto che un vero e fattivo rapporto di collaborazione per migliorare la qualità dell'assistenza al malato.

ARCA ha sempre avuto grande attenzione ai cambiamenti che si sono verificati nel complesso mondo della cardiologia e, quindi, ancora una volta non ci siamo fatti sfuggire l'occasione di una nuova visione

del mondo cardiologico, che è oggi la realtà con la quale confrontarsi.

Da tempo viene riproposta alla comunità cardiologica la necessità di un'integrazione fra ospedale e territorio per la gestione delle malattie cardiovascolari e della cardiopatia ischemica, in particolare. Chi non ha proposto o assistito a eventi cardiologici incentrati su questo tema? In realtà noi siamo convinti che se una contrapposizione deve essere superata non è quella tra ospedale e territorio o tra ospedale e ambulatorio cardiologico: la reale "contrapposizione" da superare è fra regime di ricovero (Unità di terapia intensiva cardiologica, corsia di degenza) e ambulatori dove vengono gestite le cardiopatie.

Gli ambulatori cardiologici operano, infatti, con gli stessi strumenti e con le stesse finalità sia in ospedale sia sul territorio. Non a caso ARCA, come già detto, è l'associazione dei Cardiologi Ambulatoriali e non dei Cardiologi extraospedalieri o del territorio. L'ambulatorio cardiologico è, innanzitutto, uno spazio culturale (non uno spazio fisico), dove si opera prevenzione primaria e secondaria, dove si gestisce la fase post-acuta delle cardiopatie e dove si realizza il *follow-up* a lungo termine delle malattie cardiovascolari.

È questa l'integrazione vera da realizzare in tema di cardiopatia ischemica e non solo. Un'integrazione fra la gestione di un momento molto limitato della malattia (fase di acuzie) e la gestione della sua complessiva

storia naturale, molto più lunga e articolata, in cui il Cardiologo Ambulatoriale ha compiti di primaria responsabilità.

Noi abbiamo preso atto che tante cose sono cambiate, fuori e dentro di noi, e ne abbiamo fatto tesoro. Abbiamo quindi da tempo avviato un'ampia discussione, con gli amici di sempre e con l'entusiasmo di sempre, sulle cose da fare per far crescere ulteriormente ARCA nel prossimo futuro. I tantissimi nuovi dirigenti e soci che, in questi anni, si sono aggregati alla nostra grande famiglia sono in perfetta sintonia e armonia con i "più anziani" e questo ha agevolato, non poco, la grande mole di lavoro che abbiamo svolto e quello che ancora ci sarà da svolgere. I nuovi arrivati hanno portato all'interno della nostra società scientifica anche le loro diverse interpretazioni delle cose fatte e da fare, suscitando, a volte, anche animati dibattiti. Un nostro punto fermo è sempre stato: un buon dirigente deve avere i piedi ben saldi nel presente, ma lo sguardo proiettato nel futuro! Quindi, questa nuova energia non è stata assolutamente ignorata da ARCA, anzi...

A partire da queste convinzioni e dopo averne lungamente discusso, nell'Assemblea Nazionale del 9 maggio abbiamo apportato alcuni cambiamenti strutturali al nostro Statuto, cambiamenti che aprono le porte alla nuova realtà della Cardiologia Ambulatoriale e che disegnano per ARCA un futuro al passo con l'evoluzione del mondo cardiologico.

Prognosi del dolore toracico nei pazienti ambulatoriali a basso rischio ischemico

Prognosis of chest pain in cardiology outpatients evaluation at low ischemic risk

Franco Cosmi¹, Deborah Cosmi¹, Maria Gabriella Pinzagli²

¹Cardiologia Valdichiana, Cortona (AR)

²Cardiologia Specialistica Ambulatoriale USL 1 Umbria

Abstract

In una popolazione di 8.915 pazienti di età superiore a 30 anni, valutati in un ambulatorio cardiologico generalista, in anamnesi il 10% presentava uno o più episodi di dolore toracico da più di due giorni. Di questi, 782 non avevano segni attuali di ischemia né storia di cardiopatia ischemica o eventi ischemici di altra natura, né storia di scompenso cardiaco, disfunzione ventricolare sinistra, cardiomiopatia. I pazienti che manifestavano dolore clinicamente non anginoso erano 229 (29%). In questi pazienti non è stato eseguito alcun approfondimento diagnostico e non si è verificato alcun evento clinico. I pazienti che manifestavano dolore toracico e probabilità pre-test >15% sono stati sottoposti a stress test con elettrocardiogramma o diagnostica per immagine. I 362 pazienti con test negativo e probabilità pre-test <85% sono stati considerati a basso rischio. In 3 di questi pazienti (0,8%, tutti fumatori) nei successivi dodici mesi di *follow-up* si è verificata una sindrome coronarica acuta, in un caso fatale. Abbinando alla valutazione diagnostica l'analisi degli stili di vita, nei pazienti con meno di tre parametri a rischio su cinque e non forti fumatori non si è verificato alcun evento ischemico. In conclusione nei pazienti senza storia di cardiopatia ischemica, con dolore toracico anamnestico, valutati in ambulatorio cardiologico e considerati a basso rischio dopo la stratificazione clinica e la diagnostica strumentale, persiste un rischio residuo basso, ma non trascurabile di eventi ischemici a 12 mesi (0,8%). Abbinando alla stratificazione diagnostica l'analisi degli stili di vita, la valutazione del rischio residuo per eventi clinici maggiori migliora notevolmente. Il profilo di rischio complessivo, oltre che degli esami clinici e strumentali, deve tener conto quindi degli stili di vita attuali dei pazienti valutati per dolore toracico.

Parole chiave: dolore toracico; prognosi; probabilità pre-test; stili di vita.

In a population of 8915 patients older than 30 years, which underwent an ambulatory cardiology evaluation, 10% showed one or more episodes of chest pain from more than two days. Among these patients, 782 had a medical history negative for previous cardiovascular or other ischemic events and didn't show any ischemic signs at the moment of the evaluation. A clearly not anginal pain was found in 229 subjects (29%). In this group we have not made any further investigation and no clinical events occurred. Patients with chest pain and pre-test probability (PPT) >15% underwent an exercise ECG test or an imaging stress test. Patients with negative test and PPT <85% were considered at low risk. Out of these patients (all smokers), three (0,8%) incurred in an acute coronary syndrome, that was fatal in one patient. Associating life-styles analysis to diagnostic evaluation, we found no ischemic events in patients not heavy smokers with less than three life-styles at risk. In conclusion, patients with anamnestic chest pain but no history of ischemic heart disease, evaluated in an outpatient setting and considered at low risk after clinical and laboratory stratification, have a low but not negligible residual risk of ischemic events (0,8% at 12 months). The evaluation of residual risk for adverse events greatly improves associating life-styles analysis to diagnostic stratification. The evaluation of overall risk profile, in addition to clinical and laboratory tests, should include life styles analysis of patients with chest pain.

Key words: chest pain; prognosis; pre-test probabilities; life styles.

INTRODUZIONE

Circa l'1% dei pazienti visitati negli Ambulatori di Medicina generale ha un dolore toracico¹. Questi pazienti vengono inviati per una successiva valutazione presso il Pronto Soccorso o l'Ambulatorio Cardiologico, secondo il giudizio clinico del medico. L'11% delle visite ambulatoriali cardiologiche viene effettuato su pazienti che riferiscono in anamnesi uno o più episodi di dolore toracico². Nell'Ambulatorio Cardiologico il primo obiettivo è l'esclusione di una sindrome coronarica acuta, oltre che di una patologia pericardica, aortica, tromboembolica polmonare, di pneumotorace, di perforazione esofagea. Le cause più comuni di dolore toracico sono il dolore toracico di origine parietale (cosiddetto "dolore intercostale") e il reflusso esofageo, ma lo snodo più difficile è la differenziazione tra natura ischemica o non ischemica del dolore toracico³. Dopo l'anamnesi e l'esame obiettivo, il primo esame di scelta è l'elettrocardiogramma (ECG). Se l'ECG è positivo per ischemia, il paziente viene avviato verso il percorso diagnostico-terapeutico specifico; se l'ECG è negativo per ischemia, le linee guida *Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) per la valutazione del dolore toracico in ambulatorio consigliano:

- l'invio al Pronto Soccorso dei pazienti che manifestano sintomi ad alto rischio negli ultimi due giorni per la valutazione della troponina;
- una valutazione clinica urgente (nello stesso giorno) per i pazienti con sintomi ad alto rischio riferiti da più di due giorni a due settimane o a insorgenza imprecisata;
- una valutazione clinica entro 72 ore nei pazienti ad alto rischio riferiti da più di due settimane a due mesi;
- una valutazione clinica entro due settimane nei pazienti con sintomi ad alto rischio riferiti da più di due mesi⁴.

Nei pazienti con sintomi non ad alto rischio, la valutazione viene effettuata secondo l'offerta ambulatoriale locale. Dopo la valutazione di primo livello (anamnesi, esame obiettivo, elettrocardiogramma ed

ecocardiogramma), il paziente può essere inviato a effettuare un test non invasivo per la valutazione della riserva coronarica (elettrocardiogramma da sforzo, scintigrafia, ecografia da sforzo o stress farmacologico) o per una valutazione dell'anatomia coronarica mediante TC. Nonostante gli accurati approfondimenti diagnostici, nei giorni e nelle settimane successive una piccola percentuale di pazienti può presentare un evento ischemico fatale o non fatale.

In uno studio recente, dopo la dimissione dal Pronto Soccorso dopo un accesso per dolore toracico, lo 0,1% e lo 0,3% dei pazienti, rispettivamente a una settimana e a 30 giorni, presentava un infarto, indipendentemente dal fatto di essere stati sottoposti o non sottoposti a un test non invasivo per la valutazione della riserva coronarica⁵. In un altro studio, lo 0,9% dei pazienti valutati al Pronto Soccorso, con ECG, troponina e *TIMI score* negativi, nel mese successivo ha presentato un evento ischemico cardiaco maggiore⁶. Fra i pazienti ambulatoriali, quelli con un ECG da sforzo negativo hanno un rischio di mortalità a un anno dello 0,7%⁷, mentre la mortalità a un anno è 0,5% per una scintigrafia negativa⁸ e <1% con un ecostress negativo⁹. Queste percentuali non tengono in considerazione, però, il contesto clinico, i fattori di rischio e le caratteristiche del dolore. In uno studio che considerava anche le variabili cliniche, il *Goldman risk score*, la probabilità pre-test di Diamond e Forrester e il *Framingham risk score* si rivelavano strumenti potenzialmente importanti nel ridurre la possibilità di mancata diagnosi di infarto miocardico¹⁰. Tuttavia, non esistono in letteratura studi longitudinali che confermano quest'osservazione. Accanto all'approfondimento diagnostico, è importante analizzare gli stili di vita dei pazienti, in quanto potenzialmente correggibili. Infatti, quando questi sono stati corretti, il miglioramento prognostico è stato netto, con riduzione dell'incidenza degli eventi ischemici fino all'86%, come evidenziato nell'*HALE Trial*¹¹, nello studio EPIC-Norfolk¹², nell'*Interheart Study*¹³ e nel Registro svedese¹⁴.

Nel nostro studio, è stata stimata l'incidenza di eventi ischemici fatali e non fatali dopo una valutazione cardiologica ambulatoriale in pazienti considerati a basso rischio, tenendo presente sia la probabilità

pre-test di coronaropatia, come suggerito dalla Società Europea di Cardiologia¹⁵, sia la presenza dei corretti stili di vita che hanno dimostrato di ridurre gli eventi coronarici.

MATERIALE E METODI

Sono stati valutati 8.915 pazienti di età superiore a 30 anni che hanno richiesto, negli ultimi due anni di osservazione, una visita ambulatoriale non urgente negli Ambulatori di Cardiologia della Valdichiana Aretina. Di questi, 857 (10%) riferivano di avere avuto un dolore toracico da più di due giorni alla data della valutazione. In 21 pazienti (2,1%) erano presenti alterazioni ECG compatibili con ischemia recente o aumento della troponina; altri 54 pazienti (6,3%) avevano una storia di infarto miocardico o angina pectoris. Tutti questi pazienti sono stati esclusi dall'analisi.

Sono stati esclusi dall'analisi anche pazienti che presentavano scompenso cardiaco, disfunzione ventricolare sinistra, cardiomiopatie. La visita cardiologica e l'elettrocardiogramma venivano effettuati su richiesta del medico di medicina generale dopo prenotazione presso il Centro Unificato di Prenotazione (CUP), con un tempo di attesa medio richiesta-prestazione di dieci giorni. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che richiedevano una visita cardiologica urgente, che venivano visitati in regime di attività libero-professionale o che richiedevano solo una prestazione strumentale (ECG, ecocardiogramma, stress test, monitoraggio ambulatoriale dell'elettrocardiogramma). Al momento della visita veniva valutato il dolore toracico in base alla classificazione clinica tradizionale: angina tipica (dolore toracico retrosternale di tipologia e durata tipici, provocato da esercizio fisico o stress emotivo, regredito a riposo e/o con nitrati entro pochi minuti), angina atipica (soddisfa due delle precedenti caratteristiche), dolore toracico non anginoso (soddisfa una sola o nessuna delle precedenti caratteristiche)¹⁵. Il dolore veniva considerato tipico quando il *Chest Pain Score* (CPS) era ≥ 4 secondo le indicazioni ANMCO-SIMEU¹⁶. Il paziente quindi veniva attribuito a uno delle quattro classi della *Canadian Cardiovascular Society*¹⁷. In caso di

dolore toracico tipico, veniva eseguito un test da sforzo al cicloergometro entro uno-tre giorni dalla visita, a discrezione del cardiologo, mentre in caso di dolore toracico atipico lo stesso stress test veniva prenotato tramite CUP. In caso di dolore toracico ritenuto non anginoso, lo stress test non veniva consigliato. Il tempo di attesa medio per l'esecuzione del test era di venti giorni. A discrezione del cardiologo, se il test da sforzo al cicloergometro o al *treadmill* risultava negativo o se il paziente non era in grado di eseguirlo, veniva proposto anche un *imaging test* (scintigrafia, ecostress). Lo stress test veniva ritenuto positivo in base alle linee guida dell'*American Heart Association*¹⁸. Le linee guida ESC del 2013 considerano a basso rischio i pazienti con probabilità di eventi fatali a un anno dopo stress test con ECG $< 1\%$, secondo l'algoritmo della *Duke University*, quelli senza evidenza di ischemia alla diagnostica per immagini con scintigrafia ed ecocardiografia, quelli con coronarie indenni o piccole placche alla TC coronarica¹⁵. Alla fine di questo percorso non invasivo, comunque, si proponeva la coronarografia a tutti i pazienti con dolore toracico ritenuto tipico in base al CPS. La coronarografia era ritenuta positiva in caso di stenosi $> 50\%$ del diametro vasale in almeno un vaso coronarico. A questi pazienti veniva consigliata la rivascolarizzazione mediante *percutaneous transluminal coronary angioplasty* (PTCA) o bypass aortocoronarico. A dodici mesi (con una tolleranza $\pm$ due settimane) veniva effettuata una visita di controllo finale. Con un semplice questionario, i pazienti con probabilità pre-test 15-85 sono stati stratificati anche per la presenza di stili di vita a rischio (fumo, consumo di alcol, consumo di frutta e vegetali, attività fisica, circonferenza di vita < 95 cm) ≥ 3 o < 3 . I forti fumatori (più di venti sigarette al dì) erano comunque considerati a rischio più elevato.

RISULTATI

Nella tabella 1 sono riportate le motivazioni principali della visita ambulatoriale nella popolazione globale dei pazienti valutati. La tabella 2 riporta, invece, i dati di distribuzione della PPT nei 782 pazienti con dolore toracico e con ECG normale o non diagnostico

Tabella 1 - Motivazioni delle visite ambulatoriali con relative percentuali nei due anni di osservazione

Motivo della visita	n.	%
Dolore toracico	857	10
Dispnea	616	7
Cardiopalmò	557	6
Lipotimia	445	5
Altro	561	6
Controllo	3.102	35
Accertamenti	2.777	31
Totale	8.915	100

In 12 pazienti con dolore toracico (1,2%) era presente un ECG positivo per ischemia o necrosi recente al momento della visita e in altri 9 soggetti (0,9%) era presente un valore significativo di troponina, diagnostico per recente infarto miocardico. Questi 21 pazienti (2,1%) sono stati esclusi dall'analisi. Sono stati esclusi dall'analisi anche 54 pazienti che avevano nell'anamnesi una storia di infarto, angina pectoris o coronaropatia nota (6,3%). Nell'analisi sono stati quindi considerati 782 pazienti degli 857 valutati per dolore toracico.

Tabella 2 - Distribuzione della probabilità pre-test (PPT) nei 782 pazienti*

PPT	n.	%
<15	229	29
15-65	330	42
66-85	146	19
>85	77	10
Totale	782	100

* ECG normale o non diagnostico per ischemia, senza anamnesi di pregressi eventi coronarici.

Tabella 3 - Stress test nei 490 su 553 pazienti con PPT >5% che hanno eseguito un'ulteriore valutazione dopo la visita cardiologica, l'elettrocardiogramma e l'ecocardiogramma.

PPT	Pazienti (n.)	ECG	Scintigrafia	Ecografia	TC coronarica	Positività ≥1 test n. (%)	Coronarografia normale o coronaropatia non ostruttiva nei pazienti con test positivo n. (%)
15-65	254	256	64	35	6	16 (6)	8 (50)
65-85	159	134	66	30	7	35 (22)	6 (17)
>85	77	73	20	23	1	65 (84)	2 (3)
Totale	490	463	150	88	14		

Il totale dei test è superiore al numero complessivo dei pazienti in quanto alcuni ne hanno eseguito più di uno.

per ischemia, senza pregressi eventi coronarici. La maggioranza dei pazienti (61%) presentava una probabilità pre-test tra 15 e 85% e, quindi, la necessità di una valutazione ulteriore con un test funzionale o anatomico. Questi comprendono il test da sforzo al cicloergometro o al *treadmill*, la scintigrafia da sforzo o da stress farmacologico, l'ecografia da sforzo o da stress farmacologico, la TC coronarica.

Nella tabella 3 sono riportati i risultati del tipo di esame eseguito e della positività. Nei pazienti con probabilità pre-test >85%, la frequenza di positività di uno o più test è elevata (74%), mentre – nei pazienti con probabilità intermedia – la positività è del 6% in quelli con PPT tra 15 e 65% e del 22% in quelli con PPT del 66-85%.

Nel nostro ambulatorio, la maggioranza dei pazienti ha eseguito un test al cicloergometro, mentre pochi sono stati valutati mediante TC coronarica. Nel 40% dei pazienti con PPT tra 15 e 65 e positività di almeno un test non invasivo, la coronarografia è risultata normale o con coronaropatia non significativa. Questi pazienti erano nel 75% di sesso femminile. Negli 82 pazienti con PPT >85% e positività di almeno un test, la presenza di coronaropatia ostruttiva è stata riscontrata nel 96% dei casi. Anche in questo caso, i tre pazienti (4%) con coronarie angiograficamente indenni o con coronaropatia non ostruttiva erano di sesso femminile e probabilmente affetti da angina microvascolare. In 8 dei 374 pazienti con stress test negativo (2,1%), in funzione della ricorrenza dei sintomi di dolore toracico, è stata eseguita una coronarografia, risultata negativa in

Tabella 4 - Eventi nei 374 pazienti con stress test o diagnostica per immagini negativi nei 12 mesi di *follow-up*

PPT	Pazienti (n.)	Eventi n. (%)	
15-65	238	2 (0,8)	2 NSTEMI
65-85	124	1 (0,8)	Morte improvvisa
>85	12	0	
Totale	374	3 (0,8)	

7 casi (88%). Una paziente presentava una stenosi >50% della circonflexa, sottoposta a rivascolarizzazione.

Nella tabella 4 sono riportati gli eventi clinici coronarici nei pazienti con stress test negativo. Complessivamente, a un anno, gli eventi ischemici si sono verificati in tre dei 374 soggetti con stress test negativo (0,8%). In due pazienti si è trattato di un *non-ST elevation myocardial infarction* (NSTEMI), in un soggetto di morte improvvisa. I tre eventi si sono verificati nei pazienti con presenza di un numero di stili di vita non corretti ≥ 3 (tabella 5). In particolare, i

Tabella 5 - Eventi nei pazienti con stress test o diagnostica per immagini negativi, stratificati anche per la presenza di stili di vita a rischio (fumo, consumo di frutta e vegetali, assunzione di alcol, attività fisica, circonferenza di vita). I pazienti forti fumatori (≥ 20 sigarette al dì) sono considerati comunque a rischio più elevato.

PPT	Pazienti (n.)	Eventi coronarici n. (%)	
15-65 con stili di vita a rischio ≥ 3 o forti fumatori	104	2 (1,9)	1 morte improvvisa; 1 NSTEMI
15-65 con stili di vita a rischio <3	134	0	
66-85 con stili di vita a rischio ≥ 3 o forti fumatori	49	1 (2,0)	1 NSTEMI
66-85 con stili di vita a rischio <3	75	0	

tre pazienti erano tutti fumatori. Il paziente deceduto per morte improvvisa era un forte fumatore.

DISCUSSIONE

I pazienti con dolore toracico rappresentano un'importante sfida per il clinico. Nonostante i progressi nel campo diagnostico e terapeutico, nei pazienti con test diagnostici negativi rimane un rischio residuo di eventi anche fatali non trascurabile e, talvolta, motivo di contenzioso medico-legale. Fra i pazienti dimessi dal Pronto Soccorso dopo valutazione negativa per dolore toracico, lo 0,1% va incontro a un evento clinico entro una settimana e lo 0,3% entro un mese⁵. Questo significa, in numeri assoluti, che in un Pronto Soccorso con 50.000 accessi/anno, considerando che mediamente il 10% viene valutato per dolore toracico, circa cinque pazienti/anno hanno un evento ischemico anche fatale entro una settimana dalla dimissione e circa 30 entro un mese dalla dimissione.

Per i pazienti ambulatoriali esistono meno dati in proposito. Nelle casistiche in cui sono stati effettuati test funzionali, nei pazienti con test ECG da sforzo negativo il rischio residuo di mortalità a un anno è dello 0,7%, con un test scintigrafico negativo è dello 0,5%, con un ecostress negativo <1%⁷⁻⁹. Nello studio CASS, il 40% degli uomini e il 24% delle donne con dolore toracico atipico avevano una coronaropatia aterosclerotica, ma solo il 3% e lo 0,6%, rispettivamente, avevano stenosi >50% del tronco comune o >70% dei tre vasi coronarici²⁰.

Come ridurre il rischio residuo in questi pazienti rimane una sfida tuttora aperta. I pazienti con dolore toracico tipico ed elevata probabilità pre-test di coronaropatia significativa andrebbero avviati direttamente a coronarografia ed eventuale rivascolarizzazione, con la prescrizione di una terapia medica ottimale e un'attenta correzione degli stili di vita. Tuttavia, la maggioranza dei pazienti con una storia di dolore toracico clinicamente stabili, valutati nell'ambulatorio cardiologico in regime di non urgenza, presenta un dolore toracico atipico o chiaramente non anginoso. Nei pazienti con dolore toracico non anginoso e pro-

bilità pre-test di coronaropatia <15% probabilmente non è necessario eseguire alcun test ulteriore per la diagnosi di coronaropatia, mentre nei pazienti con probabilità pre-test del 15-85% va eseguito un test funzionale con ECG (cicloergometro o *treadmill*) o un test funzionale di diagnostica per immagini (scintigrafia o ecografia) per la valutazione della riserva coronarica o una valutazione anatomica non invasiva mediante TC¹⁵. Questi test non hanno un'accuratezza ottimale nel diagnosticare una coronaropatia, ma i pazienti in cui risultano negativi sono considerati a basso rischio (probabilità di eventi <1%/anno). Questi test hanno differente sensibilità e specificità. La migliore sensibilità è nella TC coronarica (95-99%), mentre i test migliori riguardo alla specificità sono l'ecocardiografia con stress farmacologico con vasodilatatori (92-95%) e l'ECG con test da sforzo al cicloergometro o *treadmill* (85-90%). I test ecocardiografici sono maggiormente operatore-dipendente rispetto alla scintigrafia che ha una sensibilità del 73-92% e una specificità del 63-87%.

Complessivamente, i test scintigrafici di immagine e la TC coronarica sono costosi e non è ben chiaro il loro rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio, a causa della possibilità sia di *overdiagnosis* sia di *overtreatment*. Nello studio PROMISE (*Prospective multicentre imaging study for evaluation of chest pain*) sono stati randomizzati più di 10.000 pazienti con sospetta cardiopatia ischemica⁹. Nel primo gruppo i pazienti venivano valutati con test anatomico (angiografia coronarica con TC), nel secondo gruppo con test funzionale mediante ECG, scintigrafia o ecocardiografia da stress. I pazienti erano a rischio intermedio con un PPT medio di 53,3. Il 25,3% dei soggetti era affetto da diabete con coronaropatia nota. Il 6,2% dei soggetti randomizzati a indagine TC ha eseguito una coronarografia e una rivascolarizzazione rispetto al 3,2% dei pazienti che ha eseguito un test funzionale. Non è stata osservata alcuna differenza fra i due gruppi negli esiti clinici (infarto miocardico fatale e non fatale, mortalità complessiva, angina instabile, complicanze periprocedurali maggiori) in un *follow-up* medio di 25 mesi (3,3 vs 3%), probabilmente anche per l'elevata frequenza di utilizzo di una terapia medica ottimale, compreso l'uso delle statine. Tali risultati suggeriscono, dunque,

che nei pazienti con dolore toracico "a basso rischio", la ricerca di coronaropatia attraverso TC, scintigrafia o ecocardiogramma da stress sia di valore relativo, potendo portare a una *overdiagnosis*, cioè al trattamento anche di lesioni non responsabili di ischemia o che, comunque, non avrebbero modificato la prognosi del paziente se non trattate. Questo dato emergeva anche nello studio di prevalenza di Savafi et al., in cui si evidenziava come, negli ospedali in cui si effettuava un maggiore numero di test di *imaging*, ci fosse anche una maggiore percentuale di coronarografie e rivascolarizzazioni, senza una riduzione dei ricoveri per infarto miocardico acuto nei successivi due mesi²⁰.

Nel nostro studio, il test maggiormente utilizzato è stato il test da sforzo al cicloergometro (67% dei pazienti). Nelle linee guida dell'*American Heart Association* pubblicate nel 2014, il test ergometrico, anche per il suo basso costo e la semplicità nell'esecuzione, è indicato come test di induzione da effettuare in prima istanza nei pazienti a rischio basso o intermedio, con sintomatologia sospetta per origine cardiogena, che abbiano un ECG interpretabile e possano svolgere adeguatamente l'esercizio²¹. Questo test presenta una sensibilità non ottimale (45-50%), ma una buona specificità (85-90%) e nello studio PROMISE ha presentato un *trend* favorevole rispetto alla TC nella prognosi a due anni. Probabilmente questo è legato al fatto che con la TC e la diagnostica funzionale per immagini vengono diagnosticate coronaropatie clinicamente poco rilevanti, mentre il test da sforzo con ECG è positivo quando il territorio ischemico è abbastanza esteso. Tuttavia, a questo quesito risponderà probabilmente lo studio ISCHEMIA, attualmente in corso, che valuta l'impatto della terapia medica o invasiva sulla prognosi dei pazienti in base al grado di estensione del territorio ischemico⁹.

La probabilità pre-test considerata nelle linee guida ESC tiene conto delle caratteristiche del dolore, dell'età e del sesso del paziente. Non tiene conto dei fattori di rischio e degli stili di vita che, invece, condizionano pesantemente la prognosi di questi pazienti. Nei nostri pazienti sono stati valutati anche gli stili di vita risultati più importanti nella prevenzione della cardiopatia ischemica. Sia nello studio INTERHEART¹³

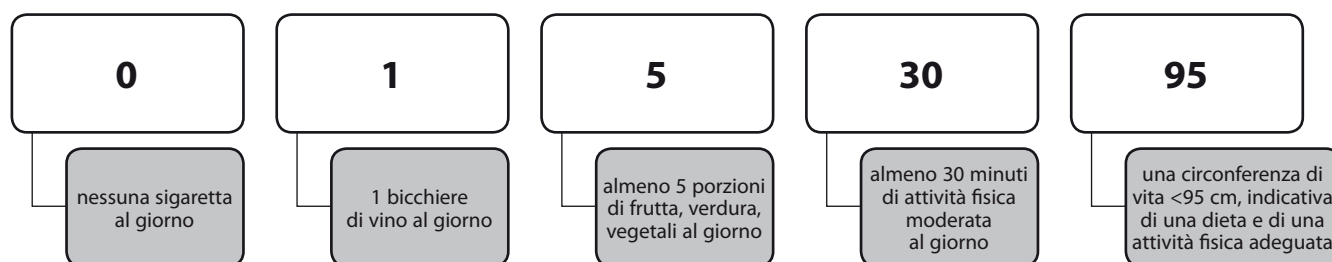


Figura 1 - Formula mnemonica per ricordare i cinque stili di vita atti a prevenire gli eventi cardiovascolari.

sia nel Registro svedese¹⁴ non fumare, assumere alcol in dosi moderate, mangiare almeno cinque porzioni di frutta e vegetali al giorno, effettuare attività fisica almeno 30 minuti al giorno e avere una circonferenza di vita <95 cm comporta una riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio fino all'86%. In questi pazienti l'approccio prognostico mediante la valutazione del profilo di rischio è probabilmente altrettanto importante di quello diagnostico e la valutazione e la correzione degli stili di vita hanno dimostrato di essere un potente strumento nella prevenzione degli eventi cardiovascolari ischemici. Nello studio INTERHEART, nove fattori di rischio sono responsabili del 90% del rischio attribuibile alla popolazione. In particolare non fumare, consumare una moderata quantità di alcol, consumare almeno cinque porzioni di frutta e vegetali al giorno ed effettuare almeno 30 minuti di attività fisica moderata al giorno comportano una riduzione dell'81% del rischio di infarto. Nello studio EPIC-Norfolk¹² la contemporanea correzione di questi quattro stili di vita comportava un incremento della speranza di vita media di 14 anni. Nel Registro svedese gli stessi stili di vita, insieme a una circonferenza di vita <95 cm negli uomini, riducevano gli eventi ischemici dell'86%. Nel nostro studio la valutazione degli stili di vita nei pazienti con PPT intermedia ha individuato i pazienti che, pur considerati a basso rischio, sono andati incontro a eventi ischemici maggiori anche fatali nello 0,8% dei casi. Tutti questi pazienti avevano stili di vita non corretti ≥ 3 ed erano fumatori. Il fumo sicuramente rappresenta il fattore di rischio che maggiormente condiziona la prognosi di

questi pazienti, insieme alla sedentarietà. Negli ultimi anni, numerosi studi hanno evidenziato l'importanza di quest'ultimo fattore soprattutto quando è abbinato alla presenza di sindrome metabolica. I cinque stili di vita da noi considerati possono facilmente essere ricordati con la formula mnemonica "0, 1, 5, 30, 95" (figura 1) dove:

- 0 sta per nessuna sigaretta al giorno;
- 1 per 1 bicchiere di vino al giorno;
- 5 per almeno 5 porzioni di frutta, verdura, vegetali al giorno;
- 30 per almeno 30 minuti di attività fisica moderata al giorno;
- 95 per una circonferenza di vita <95 cm, indicativa di una dieta e di una attività fisica adeguata.

CONCLUSIONI

I pazienti che richiedono una valutazione cardiologica ambulatoriale per dolore toracico atipico, con negatività dei test funzionali e/o della diagnostica per immagini (compresa la TC coronarica) e, quindi, considerati a basso rischio, presentano un rischio residuo dello 0,8% di eventi cardiovascolari anche fatali a un anno. La valutazione del profilo di rischio ischemico e la prognosi di questi pazienti possono essere migliorate, oltre che con un'attenta valutazione clinica e strumentale e con l'ottimizzazione della terapia medica, soprattutto con la correzione dei principali stili di vita, in grado di ridurre l'incidenza di infarto del miocardio fino all'86%.

Bibliografia

1. Hsiao CJ, Cherry DK, Beatty PC, Rechsteiner EA. National ambulatory medical care survey: 2007 summary. Natl Health Stat Report 2010; 27: 1-32.
2. Cosmi F, Cosmi D, Pinzagli MG. Il dolore toracico nell'ambulatorio cardiologico. *Cardiologia ambulatoriale* 2010; 2: 81-7.
3. Bosner S, Becker A, Hani MA, et al. Chest wall syndrome in primary care patients with chest pain: presentation, associated features and diagnosis. *Fam Pract* 2010; 27: 363-9.
4. Diagnosis and treatment of chest pain and acute coronary syndrome (ACS). 4th Ed. Health care guideline, ICSI, 2008.
5. Foy AJ, Liu G, Davidson WR, et al. Comparative effectiveness of diagnostic testing strategies in emergency department patients with chest pain. An analysis of downstream testing, interventions, and outcomes. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 428-36.
6. Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011; 377: 1077-84.
7. Jelinek M, Barraclough K. Chest pain. *BMJ* 2009; 339: b4117.
8. Nudi F, Pinto A, Procaccini E. Valore prognostico della scintigrafia miocardica GATED SPECT. *Cardiology Science* 2005; 3: 171-8.
9. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1291-300.
10. Sequist TD, Bates DW, Cook EF, et al. Prediction of missed myocardial infarction among symptomatic outpatients without coronary heart disease. *Am Heart J* 2005; 149: 74-81.
11. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women the Hale project. *JAMA* 2004; 292: 1433-9.
12. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Plos-Medicine* 2008; 5: 39-47.
13. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
14. Åkesson A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A. Low-Risk Diet and Lifestyle Habits in the Primary Prevention of Myocardial Infarction in Men. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1299-306.
15. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* 2013; 34: 2949-3003.
16. Ottani F, Binetti N, Casagrande I, et al. Percorso di valutazione del dolore toracico. *G Ital Cardiol* 2009; 10: 46-63.
17. Canadian Cardiovascular Society, Campeau L. Grading of angina pectoris (Letter to the Editor). *Circulation* 1976; 54: 522-3.
18. Pina IL, Balady GJ, Hanson P, et al. Guidelines for clinical exercise testing laboratories. A statement for healthcare professionals for the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation. American Heart Association. *Circulation* 1995; 91: 912-21.
19. Safavi KC, Li SX, Dharmarajan K, et al. Hospital variation in the use of noninvasive cardiac imaging and its association with downstream testing, interventions, and outcomes. *JAMA Intern Med* 2014; 174(4): 546-53.
20. CASS Principal Investigators and Their Associates. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984; 310: 750-8.
21. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 380-406.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Franco Cosmi
Strada Santa Lucia 72
06125 Perugia
Cell.: 3398506862
Fax: 0575639650
E-mail: francocosmi@virgilio.it

La parodontopatia e il rischio cardiovascolare

The periodontitis and the cardiovascular risk

Alfio Bianchi¹, Giovanni Zito²

¹Ospedale S. Luca, Milano

²Ambulatorio di Cardiologia Napoli 3 Sud, Napoli

Abstract

La parodontopatia sembra ormai essere riconosciuta quale *marker* emergente di rischio cardiovascolare per la sua capacità di innescare e mantenere un substrato infiammatorio in sede locale che può poi essere trasferito per via ematica in altre aree dell'organismo. Lo stato di infiammazione cronica favorisce lo sviluppo e la progressione aterosclerotica con interessamento di organi lontani dal cavo orale e potenzia l'effetto che i comuni fattori di rischio hanno nella insorgenza e progressione della malattia cardio-cerebrovascolare.

L'infiammazione cronica a livello orale favorisce, inoltre, una persistente batteriemia che determina una modificazione della struttura dell'ateroma, trasformando la placca da stabile a instabile. La vulnerabilità della placca può, così, diventare possibile causa dell'evento ischemico.

Un adeguato trattamento della parodontopatia sembra ridurre lo stato di infiammazione cronica sia in sede locale sia a distanza con conseguente rallentamento della progressione aterosclerotica.

Parole chiave: parodontopatia; infiammazione; aterosclerosi; rischio cardiovascolare.

The periodontitis may be a new marker of cardiovascular risk. The chronic inflammation promotes the development and the progression of atherosclerotic burden with the involvement of distant organs from the mouth. The inflammation increases the effect that the risk factors normally have on development and progression of the cerebrovascular disease. The periodontitis treatment may reduce the local and systemic inflammation with consequent reduction of atherosclerotic progression.

Key words: periodontitis; inflammation; atherosclerosis; cardiovascular risk.

*"Holmes perché mi sfuggono i particolari?
Perché, caro Watson, tu guardi e non vedi..."*

(da A. Conan Doyle, *Le Avventure di Sherlock Holmes*)

INTRODUZIONE

Nel cavo orale possono essere presenti comunemente agenti patogeni che, a livello gengivale, normalmente non determinano infiammazione, ma che si possono virulentare, creando le condizioni per l'insorgenza di uno stato di infiammazione cronica.

Condizioni socio-economiche disagiate con una conseguente scarsa igiene orale¹⁻² e una dieta povera o scorretta possono essere cause favorevoli la modificazione dell'assetto biologico dei batteri. La trasfor-

mazione di patogeni normalmente presenti in batteri con carica virulenta determina, infatti, un processo gengivale che va dalla gengivite semplice alla gengivite con sanguinamento e, infine, alla parodontopatia.

La gengivite è un processo reversibile ed è caratterizzata da uno stato infiammatorio delle gengive senza perdita di tessuto. Colpisce il 75% degli americani. La parodontopatia è, invece, un disordine irreversibile del cavo orale, caratterizzato da una disorganizzazione del tessuto gengivale con la conseguente formazione di sacche gengivali nelle quali si possono annidare i batteri. La carica batterica patogena è inizialmente locale, ma successivamente, quando supera le barriere gengivali, si viene a creare una batteriemia che per via ematica provoca danni in organi bersaglio mediante un meccanismo immuno-infiammatorio.

In sede locale, la malattia interessa gli strati tissutali profondi con possibile perdita della componente ossea. Negli Stati Uniti, la parodontopatia ha un'incidenza dal 30 al 50% dei soggetti e la forma severa può raggiungere il 10%.

INFIAMMAZIONE, RISPOSTA IMMUNITARIA E CARICA BATTERICA

La parodontopatia, oltre a determinare perdita di sostanza tissutale e ossea, può anche causare mobilità dentaria e perdita dei denti. Anche se la carica batterica ha la massima responsabilità eziologica nella distruzione tissutale locale, può altresì assumere il ruolo di antigene e determinare una risposta immunitaria con attivazione di citochine e di metallo-proteasi. L'attivazione immuno-infiammatoria determina poi una alterazione del metabolismo del connettivo e della parte ossea attivando così il processo degenerativo locale³.

Con la progressione della parodontopatia le sacche gengivali, nelle quali si annidano i batteri, possono raggiungere la profondità anche di 12 mm e quanto maggiore è la profondità delle sacche, tanto maggiore è la carica batterica presente. L'ulcerazione delle sacche e il loro epitelio vulnerabile possono favorire l'ingresso dei batteri nel circolo ematico dove gli stessi possono sopravvivere e determinare, oltre a un danno meccanico, l'attivazione di un processo infiammatorio in aree lontane dalla sede orale. La persistenza della carica batterica a livello ematico può essere favorita da una scorretta igiene dentale o da trattamenti odontoiatrici particolarmente destruenti e ripetuti.

La batteriemia può, inoltre, direttamente o indirettamente influenzare la fisiopatologia dell'ateroma. Liposaccaridi e altri prodotti di batteri Gram negativi sono in grado di stimolare l'infiammazione sistemica, che a sua volta potrebbe interagire con la parete vasale provocando una disfunzione endoteliale. I batteri possono peraltro determinare infezioni in più aree; infatti, vi sono dimostrazioni della presenza di batteri nelle placche aterosclerotiche e anche in sede di aneurismi dell'aorta addominale⁴.

La carica batterica, se da una parte può avere azione diretta sulla parete vascolare, dall'altra può anche indirettamente influenzare il processo aterosclerotico incrementando l'LDL colesterolo e i trigliceridi circolanti e riducendo l'HDL colesterolo. Può altresì influenzare la cascata procoagulativa, favorendo l'aggregazione piastrinica e l'attivazione del fattore X. La complessità di questi meccanismi favorisce il fenomeno trombotico, promuove la vulnerabilità di placca e può determinare, come conseguenza, l'evento ischemico⁵. L'infiammazione e la batteriemia tendono a ridurre la funzione protettiva dell'endotelio, non solo favorendo la formazione dell'ateroma nelle grandi arterie, ma anche compromettendo l'integrità strutturale della placca e promuovendo la sua instabilizzazione, che diventa così suscettibile alla trombosi.

In merito al rapporto tra carica batterica e coronaropatia è stato condotto uno studio su 263 soggetti affetti da malattia coronarica nota e 526 soggetti senza coronaropatia. Vi è stata dimostrazione statisticamente significativa che la carica batterica (log/10 della somma di tutti i patogeni) presente nelle sacche determinava un rischio relativo di coronaropatia pari a 1,92. Il rischio relativo raggiungeva il valore di 2,74 ($p<0,01$) quando nella carica batterica era di gran lunga preminente la presenza del batterio *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*⁶.

In un altro studio di popolazione condotto su 39.863 soggetti di sesso femminile, di età media 45 anni, seguiti in un *follow-up* di 15,7 anni, la prevalenza della parodontopatia (dato preso in considerazione all'inizio del *follow-up*) è stata del 18% mentre l'incidenza della stessa (dato preso in considerazione durante il *follow-up*) è stata del 7% a confronto con il 74,7% dei soggetti che non presentavano parodontopatia. In soggetti con incidenza di parodontopatia pari al 7%, vi è stata evidenza di rischio per evento cardiovascolare maggiore pari a 1,42 per infarto del miocardio, a 1,72 per *stroke* ischemico, a 1,41 e 1,27 per malattia cardiovascolare totale. Per soggetti con prevalenza di parodontopatia pari al 18% il rischio cardiovascolare per le stesse cause era rispettivamente di 1,14, 1,27, 1,12 e 1,15⁷ (figura 1).

Un altro lavoro ha correlato la parodontopatia con *marker* ormai consolidati di aterosclerosi e con l'obesità.

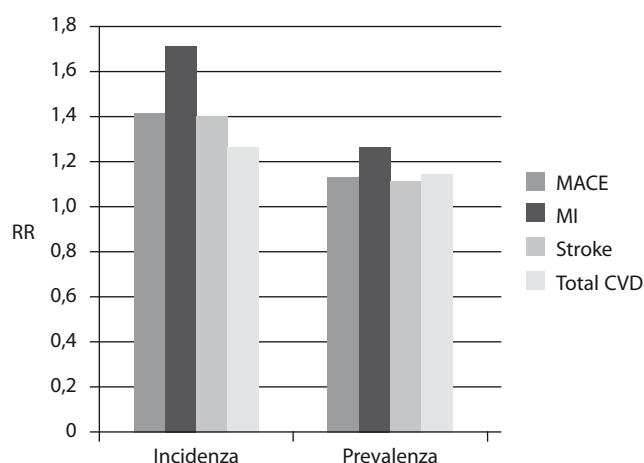


Figura 1 - Rischio cardiovascolare e incidenza/prevalenza di parodontopatia (CVD, cerebrovascular disease; MACE, eventi cardiovascolari maggiori; MI, myocardial infarction).

In soggetti affetti da parodontopatia si è evidenziato, in confronto con soggetti senza parodontopatia, un livello più basso di colesterolo HDL e un livello di monociti e di proteina C reattiva (PCR) più elevato. Non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi per quanto riguarda i livelli del *tumor necrosis factor* (TNF) e i livelli di elastasi. Nei soggetti affetti da parodontopatia è stato, inoltre, evidenziato un più alto indice di massa corporea (BMI)⁸.

Un rapporto diretto tra parodontopatia e PCR è stato dimostrato, inoltre, in un lavoro condotto su 359 soggetti ricoverati in ospedale per diverse cause. Soggetti con parodontopatia cronica, anche dopo correzione per fattori confondenti, presentavano un più elevato livello di PCR rispetto a soggetti senza parodontopatia (2,7 mg/L vs 1,78 mg/L)⁹.

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE, PATOLOGIE CORRELATE E PARODONTOPATIA

Fumo

Il meccanismo con il quale il fumo sembra favorire l'insorgenza della parodontopatia pare sia da ricondurre a un effetto vasocostrittore sulle arteriole gengivali con

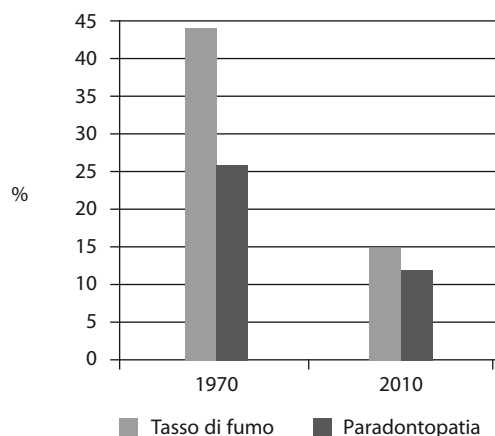


Figura 2 - Riduzione del fumo e riduzione della parodontopatia.

conseguente riduzione del flusso ematico. Uno stretto rapporto tra fumo e parodontopatia è stato confermato, inoltre, da una *survey* condotta in Svezia dal 1970 al 2010. Durante questo periodo è stata riscontrata una riduzione del fumo dal 44 al 15% e della prevalenza della parodontopatia dal 26 al 12%¹⁰ (figura 2).

A dimostrazione dello stretto legame fra fumo e parodontopatia, sono stati studiati soggetti fumatori che presentavano sacche gengivali superiori a 3 mm. A distanza di un anno vi è stata dimostrazione di una riduzione della profondità delle sacche nei soggetti che avevano smesso di fumare, mentre la profondità delle sacche permaneva invariata nei soggetti che avevano parzialmente sospeso il fumo o che non avevano smesso di fumare¹¹.

DIABETE

L'incidenza della parodontopatia in soggetti con diabete tipo 2 risulta 2,5 volte più elevata rispetto a soggetti non diabetici e, inoltre, i soggetti affetti da diabete hanno una maggiore probabilità di avere perdita di sostanza ossea perialveolare. Il peggioramento della parodontopatia si associa spesso a un peggioramento dell'assetto glicemico, mentre un adeguato trattamento topico della parodontopatia sembra migliorare i livelli di HBA1c. Lo stretto rapporto tra parodontopatia e

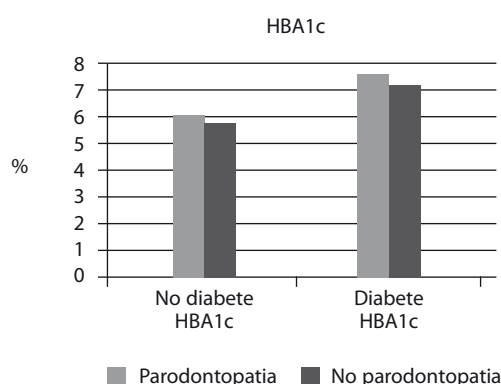


Figura 3 - Parodontopatia e HbA1c (periodontitis and glycemic control in diabetes: NHANES 2009-2012).

diabete sembra essere sostenuto da un meccanismo infiammatorio cronico¹². L'iperglicemia stessa determina un'attivazione immuno-infiammatoria con incremento dello stress ossidativo cellulare e del livello delle citochine. Questo processo, che si automantiene poi per via immunitaria, favorisce la distruzione tissutale, riduce la possibilità riparativa tissutale e di conseguenza produce e aggrava la parodontopatia¹³.

È dimostrato un rapporto bidirezionale tra parodontopatia e diabete. Da una parte il diabete sembra essere responsabile dell'insorgenza e del peggioramento della parodontopatia, dall'altra la parodontopatia può mantenere una carica batterica tale da influenzare e provocare un elevato effetto immuno-infiammatorio con conseguente peggioramento dell'assetto glicemico stesso¹⁴. L'infiammazione, insieme ai comuni fattori di rischio cardiovascolare come ipertensione, dislipidemia, obesità, stile di vita scorretto e fattori sociodemografici (età, sesso, razza, educazione) può favorire l'insorgenza di uno stato pre-diabetico¹⁵.

Anche una recente *survey* ha messo in evidenza uno stretto rapporto tra parodontopatia e diabete. In una coorte di 7.042 soggetti, seguiti dal 2009 al 2012, è stato dimostrato che, nei soggetti con parodontopatia, la HbA1c era più elevata, in particolare se i soggetti erano affetti da diabete¹⁶ (figura 3).

La parodontopatia nel soggetto affetto da diabete e da insufficienza renale rappresenta un fattore aggiuntivo di incremento di mortalità. Infatti, in una coorte di 628 soggetti con diabete tipo 2, età media ≤ 35

anni, seguiti in un *follow-up* di undici anni, il rischio di mortalità si è dimostrato superiore di 3,5 volte nei soggetti con severa parodontopatia a confronto con soggetti senza o con modesti segni di parodontopatia¹⁷.

SINDROME METABOLICA

La sindrome metabolica è caratterizzata da un *cluster* di fattori di rischio cardiovascolare e sembra presentare uno stretto legame con la parodontopatia. Infatti, in uno studio condotto su 125 soggetti affetti da sindrome metabolica, seguiti dal 2003 al 2006, la frequenza di parodontopatia era due volte e mezzo superiore rispetto a soggetti non affetti da sindrome metabolica, con la conseguente persistenza di uno stato infiammatorio cronico e i relativi effetti di potenziamento dei fattori di rischio cardiovascolare¹⁸.

In un'altra *survey*, condotta dal 2005 al 2008 su 5.511 soggetti, è stato dimostrato un rapporto inversamente proporzionale fra numero di elementi dentari e presenza di sindrome metabolica¹⁹ (figura 4).

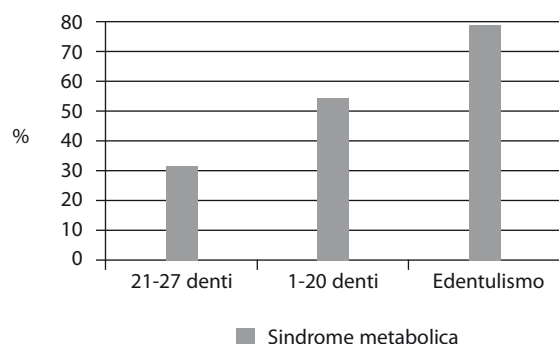


Figura 4 - Rapporto fra numero di elementi dentari e presenza di sindrome metabolica.

VASCULOPATIA CEREBRALE E STROKE

Anche la vasculopatia cerebrale sembra avere uno stretto rapporto con la parodontopatia. In uno studio, condotto su soggetti di età compresa tra 25 e 74 anni, sono stati messi a confronto individui affetti da gen-

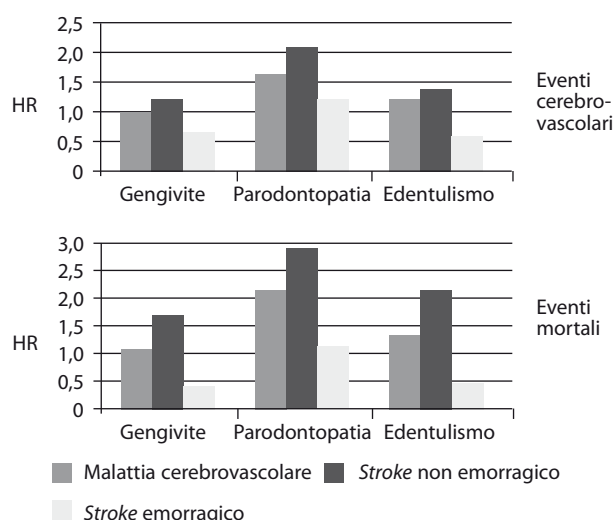


Figura 5 - Vasculopatia cerebrovascolare o stroke in soggetti con gengivite, parodontopatia o assenza di elementi dentari.

givite, parodontopatia e assenza di elementi dentari. Soggetti affetti da parodontopatia hanno mostrato un'incidenza maggiore di malattia cerebrovascolare, *stroke* non emorragico e *stroke* emorragico rispetto a soggetti a cui mancavano alcuni elementi dentari o con sola gengivite²⁰ (figura 5).

Un altro studio di popolazione, di elevata consistenza numerica (41.380 soggetti seguiti per dodici anni), ha dimostrato che un ridotto numero di elementi dentari si correlava con un'aumentata incidenza di *stroke* (1,57 volte superiore nei soggetti con dentatura inferiore a 25 denti *vs* soggetti con dentatura superiore a 25). I soggetti con storia di parodontopatia avevano inoltre un'incidenza di *stroke* 1,33 volte superiore rispetto ai soggetti senza storia di parodontopatia²¹.

Una correlazione direttamente proporzionale è stata, inoltre, dimostrata tra profondità delle sacche gengivali e incidenza di *stroke* ischemico. Soggetti con sacche di profondità ≥ 6 mm hanno mostrato un'incidenza di *stroke* 4,3 volte superiore rispetto a soggetti con sacche la cui profondità non superava i 3 mm²².

Una conferma di analoga correlazione tra parodontopatia e malattia cerebrovascolare viene da uno studio condotto su 1.137 soggetti di sesso maschile, con normale dentatura, seguiti per 34 anni. Una significativa parodontopatia con perdita di sostanza ossea

ha messo in evidenza un'incidenza di *stroke* 3,52 volte superiore rispetto a soggetti senza o con modesta perdita di sostanza ossea. Inoltre, i soggetti di età inferiore a 65 anni hanno mostrato una maggiore incidenza di *stroke* (rischio relativo 5,81) rispetto ai soggetti di età superiore (rischio relativo 2,39)²³.

VASCULOPATIA CAROTIDEA E OBESITÀ

In uno studio condotto su 711 soggetti senza storia di coronaropatia o *stroke*, dopo adeguato aggiustamento per i fattori di rischio, è stato evidenziato uno stretto rapporto tra parodontopatia con perdita di dentatura e placche carotidee. Infatti, l'incidenza della placca carotidea era del 46% nei soggetti con perdita di dentatura tra 0 e 9 elementi dentari, mentre saliva al 64% in soggetti con perdita di dentatura superiore a 10 elementi²⁴.

Anche l'obesità ha mostrato uno stretto rapporto con la parodontopatia. In soggetti di età superiore a 18 anni e partecipanti al terzo *National Health and Nutrition Study* è stato valutato il rapporto tra indice di massa corporea (BMI), circonferenza addominale (*waist circumference*, WC) e parodontopatia. Vi è stata evidenza di un rapporto proporzionale tra incremento di BMI e WC e parodontopatia. Il tessuto adiposo presente in eccesso nel soggetto affetto da obesità sembra essere responsabile della immissione in circolo di adipochine che innescano un incremento dei *marker* infiammatori, con particolare riferimento a interleuchina-6 e proteina C reattiva²⁵.

GRAVIDANZA E PARODONTOPATIA

In situazioni socioeconomiche particolarmente compromesse e in presenza di polifattorialità di rischio cardiovascolare, la parodontopatia, specie se severa, può influenzare negativamente il decorso della gravidanza. I patogeni possono, infatti, raggiungere la placenta, determinando compromissione

della circolazione fetale e dell'organicità del liquido amniotico. La carica batterica determina, inoltre, una risposta immuno-infiammatoria che conduce a una risposta anticorpale IgM contro i patogeni. A ciò consegue un elevato livello ematico di mediatori infiammatori, che possono diventare i responsabili di un aborto o una nascita prematura. Lo stato immuno-infiammatorio può altresì essere causa di modifica strutturale della placenta con conseguente compromissione della nutrizione del feto e nascita pre-termine. Questa complessità di eventi, determinando un danno tissutale, può alla fine aumentare la morbilità e la mortalità fetale²⁶.

TRATTAMENTO DELLA PARODONTOPATIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

È ormai noto che un elevato livello di PCR costituisce un *marker* consolidato di stato infiammatorio favorente la progressione aterosclerotica. Dal 2003 al 2005 è stato condotto uno studio, su 305 individui, che ha documentato, in soggetti non affetti da obesità e con PCR superiore a 3 mg/l, una riduzione dei livelli di PCR dopo adeguato trattamento orale della parodontopatia²⁷. Un'altra evidenza che il trattamento della parodontopatia migliora l'assetto vascolare periferico viene da un lavoro che ha dimostrato come esso abbia determinato una riduzione della profondità delle sacche gengivali, della carica batterica presente nelle stesse e dello spessore medio-intimale a livello carotideo²⁸.

Nella valutazione del rapporto tra trattamento della parodontopatia e miglioramento del rischio cardiovascolare è stato notato, inoltre, come il trattamento della parodontopatia migliorasse il livello di HbA1c nel soggetto affetto da diabete²⁹, la disfunzione erettile³⁰ e il quadro infiammatorio della sindrome metabolica³¹.

Il meccanismo con il quale il trattamento della parodontopatia migliora l'assetto dei fattori di rischio sembra essere in rapporto a una riduzione dei *marker* infiammatori sierologici e della disfunzione endoteliale³².

Un'altra evidenza importante in merito al rapporto fra trattamento della parodontopatia e progressione aterosclerotica è la dimostrazione di un miglioramento del profilo aterosclerotico nei fumatori e nei soggetti in sovrappeso od obesi³³.

CONCLUSIONI

La parodontopatia è una patologia sostenuta da uno stato di infiammazione cronica e batteriemia che ha effetto favorente lo sviluppo e la progressione della malattia aterosclerotica.

Inoltre, il substrato infiammatorio potenzia l'effetto negativo che di per sé hanno i comuni fattori di rischio cardiovascolare come fumo, obesità e diabete.

La riduzione dello stato infiammatorio locale mediante un adeguato trattamento della parodontopatia è in grado di migliorare quell'*humus* infiammatorio sistemico che sembra essere uno dei principali fattori capaci di provocare disfunzione endoteliale, alterazione dell'ateroma e destabilizzazione della placca, sino a trasformarla in placca vulnerabile con le conseguenti complicazioni ischemiche.

Se un messaggio pratico può venire dalle attuali conoscenze in merito alla parodontopatia è che il cardiologo, oltre all'odontoiatra, dovrà abituarsi a guardare il cavo orale del paziente, valutare l'entità di compromissione gengivale e agire, di conseguenza, con maggiore aggressività nel controllo e nel trattamento dei comuni fattori di rischio, specialmente se in presenza di parodontopatia di grado severo.

Bibliografia

1. Meurmann JH, Sanza M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 403-13.
2. Ashraf J, Bokhari SAH, Manzoor S, Khan AA. Poor oral health and coronary artery disease. *J Periodontol* 2012; 83(11): 1382-7.
3. Tonetti MS, Wan Dyke TE; on behalf of working group of the Joint WFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 40(Suppl 14): S24-9.
4. Bouchard P, Boutoury P, D'Aiuto F, et al. European Workshop on the link between periodontal health and cardiovascular disease. *Eur Heart J Supplements* 2010; 12: B3-12.

5. Demmer RT, Desvarieux M. Periodontal infections and cardiovascular disease. The heart of the matter. *J Am Dent Assoc* 2006; 137(10 Supplement): 14S-20S.
6. Spahr A, Klein E, Khuseynova N, Boeckh CW, et al. Periodontal infections and coronary artery disease. *Arch Inter Med* 2006; 166: 554-9.
7. Yu Y-H, Buring JE, Rose L, Ridker PM. Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2015; 42: 21-8.
8. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegard J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart Journal* 2003; 24: 2099-17.
9. Suzart Gomes-Filho I, Freitas Coelho JM, Sexias da Cruz S, et al. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol* 2011; 82: 969-78.
10. Bergstrom J. Smoking rate and periodontal disease prevalence: 40 years trend in Sweden 1970-2010. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 952-7.
11. Preshaw PM, Heasman L, Stacey F, et al. The effect of quitting smoking on chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 869-79.
12. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009; 80: 1021-32.
13. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol* 2013; 40(4 Suppl.): S 113-34.
14. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal disease and diabetes: an overview. *Ann Periodontol* 2001; 6: 91-8.
15. Papapanou ON, Rosebaum N, Jacobs DR Jr, Desvarieux M, Demmer RT. Periodontal infection, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: result from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 643-52.
16. Garcia D, Tarima S, Okunseri C. Periodontitis and glycemic control in diabetes: NHANES 2009-2012. *J Periodontol* 2015; 86: 499-506.
17. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2005; 28: 27-32.
18. Iwasaki M, Sato M, Minagawa K, et al. Longitudinal relationship between metabolic syndrome and periodontal disease among Japanese adults aged ≥70 years: The Niigata Study. *J Periodontol* 2015; 86: 491-8.
19. Zhu Y, Hollis JH. Association between the number of natural teeth and metabolic syndrome. *J Clin Periodontol* 2015; 42: 113-20.
20. Whu T, Trevisan M, Genco RG, et al. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease. *Arch Int Med* 2000; 160: 2749-55.
21. Joshipura HJ, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 47-52.
22. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 496-501.
23. Jimenez M, Krall EA, Garcia RI, Vokonas PS, Dietrich T. Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. *Ann Neurol* 2009; 66: 505-12.
24. Desvarieux M, Demmer TM, Rundnek T, et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque; the Oral Infections And Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke* 2003; 34: 2120-5.
25. Al-Zahrani MS. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol* 2003; 74(5): 610-5.
26. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenetic mechanism. *J Clin Periodontol* 2013; 40(S14): S170-80.
27. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, et al. Result from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: A pilot multicenter, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009; 80(2): 190-201.
28. Desvarieux M, Demmer TR, Jacobs DR. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: The Oral Infections and Vascular Disease Study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000254.
29. Engebretson S, Kochner T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2013; 40(14): S153-63.
30. Eltas A, Oguz F, Uslu MO, Akdemir E. The effect of periodontal treatment in improving erectile dysfunction: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2013; 40(2): 148-54.
31. Lopez JN, Quintero A, Casanova PA, et al. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012; 83(3): 267-78.
32. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontology* 2013; 40(S14): S85-105.
33. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, et al. Treatment of periodontitis improves atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41(1): 70-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Alfio Bianchi
Ospedale S. Luca
Piazzale Brescia 20
20149 Milano
E-mail: alfiobianchi@tin.it

Ipovitaminosi D e malattie cardiovascolari

Vitamin D deficiency and cardiovascular disease

Giuseppa Caccamo¹, Silvia Sarullo², Filippo Maria Sarullo¹

¹Unità Operativa di Riabilitazione Cardiovascolare, Ospedale "Buccheri La Ferla" Fatebenefratelli, Palermo;

²Facoltà di Medicina, Università degli Studi di Palermo

Abstract

La tendenza al peggioramento in tutto il mondo dell'insufficienza nutrizionale e l'emergente conoscenza delle azioni non-ormonali della vitamina D e dei suoi metaboliti hanno accresciuto l'interesse della comunità scientifica per la sintesi, il metabolismo e l'azione che la carenza di vitamina D esplica nel determinismo di varie patologie. La carenza di vitamina D è stata, infatti, collegata allo sviluppo di ipertensione arteriosa, di infarto del miocardio e di ictus cerebrale, così come di altre malattie cardiovascolari correlate, come il diabete, l'insufficienza cardiaca congestizia, la malattia vascolare periferica, l'aterosclerosi e la disfunzione endoteliale.

Questa recensione discute la fisiologia e la definizione di carenza di vitamina D, valuta la prevalenza mondiale di carenza della stessa e mette in risalto le recenti evidenze di un'associazione tra ipovitaminosi D e malattie cardiovascolari. Pochi studi randomizzati e controllati hanno valutato l'effetto della terapia sostitutiva con vitamina D sugli esiti cardiovascolari e, comunque, i risultati sono stati inconcludenti o contraddittori. Pertanto, studi randomizzati e controllati, disegnati con cura, sono essenziali per valutare il ruolo della supplementazione di vitamina D nel ridurre le malattie cardiovascolari.

Parole chiave: aterosclerosi; rischio cardiometabolico; malattie cardiovascolari; fattori di rischio; terapia sostitutiva; deficienza di vitamina D.

The worsening worldwide trend toward nutritional insufficiency and the emerging knowledge of the non hormonal actions of vitamin D and its metabolites have increased interest in the synthesis, metabolism, and action of vitamin D.

The role of vitamin D in the regulation of bone metabolism has been well established. However, in recent years, many studies have demonstrated that its role extends far beyond bone health. Growing evidence has shown a strong association between vitamin D deficiency and hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus and atherosclerosis. The mechanisms by which vitamin D exerts its cardiovascular protective effects are still not completely understood, but there is evidence that it participates in the regulation of renin-angiotensin system and the mechanisms of insulin sensitivity and activity of inflammatory cytokines, besides its direct cardiovascular actions.

This review discusses the physiology and definition of vitamin D deficiency, evaluates the worldwide prevalence of vitamin D deficiency, and discusses recent evidence for the association between hypovitaminosis D and cardiovascular disease. Few randomized, controlled trials have evaluated the effect of vitamin D replacement on cardiovascular outcomes, and the results have been inconclusive or contradictory. Carefully designed randomized, controlled trials are essential to evaluate the role of vitamin D supplementation in reducing cardiovascular disease.

Key words: atherosclerosis; cardiometabolic risk; cardiovascular disease; risk factor; supplementation; vitamin D deficiency.

INTRODUZIONE

La malattia cardiovascolare (MCV) è la principale causa di mortalità e morbidità nel mondo¹. Sebbene il ruolo svolto dai fattori di rischio tradizionali nella genesi di tale patologia sia ben dimostrato, è anche noto che tali fattori talora non spiegano completamente lo sviluppo di MCV e pertanto si è alla continua ricerca

di nuovi fattori di rischio. Evidenze crescenti, ottenute negli anni recenti, hanno suggerito che la deficienza di vitamina D può essere associata a un incrementato rischio di MCV².

In questa recensione, oltre a presentare gli aspetti fondamentali del metabolismo e della fisiologia della vitamina D, si discute l'associazione tra la sua carenza e l'insorgenza di MCV, come pure i possibili meccani-

smi coinvolti in questa associazione e l'impatto che la terapia sostitutiva con vitamina D può svolgere sulla prevenzione e il controllo delle malattie cardiovascolari.

FISIOLOGIA E METABOLISMO DELLA VITAMINA D

La vitamina D è un ormone steroideo presente in natura sotto due principali forme: la vitamina D₂ (ergocalciferolo), prodotta dagli invertebrati e dalle piante dopo esposizione ai raggi ultravioletti, e la vitamina D₃, clinicamente rilevante, presente in alcuni alimenti e sintetizzata a livello cutaneo per irradiazione del 7-deidrocolesterolo con raggi ultravioletti di specifica

lunghezza d'onda (tra 290 e 315 nm)³; quest'ultima provvede all'80% circa del fabbisogno giornaliero.

La vitamina D₃, derivante dal processo di sintesi endogena ovvero assunta con la dieta, viene accumulata a livello epatico, dove subisce un primo processo di idrossilazione del carbonio in posizione 25, con formazione della 25-idrossi-D₃ o calcidiolo, reazione catalizzata da una idrossilasi microsomiale, dipendente dal citocromo P450 e inibita dallo stesso calcidiolo. A livello renale, la 25-idrossi-D₃ viene nuovamente idrossilata per opera della calcidiolo idrossilasi mitocondriale, con produzione della 1 α ,25-diidrossi-D₃ o calcitriolo; questo processo è sotto il controllo del paratormone, che regola, in particolare, la biosintesi delle idrossilasi renali (figura 1)⁴.

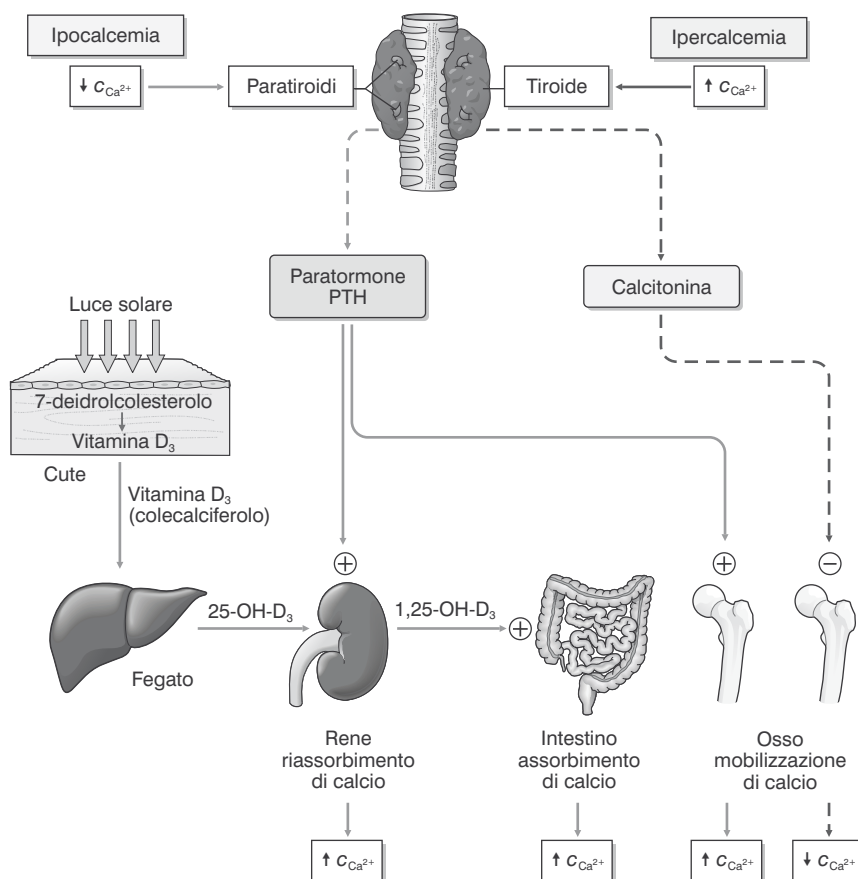


Figura 1 - Metabolismo della vitamina D. Linee continue, sequenza di eventi indotti dall'ipocalcemia; linee tratteggiate, sequenza di eventi indotti dall'ipercalcemia; ⊕, aumento; ⊖, diminuzione; ↓ $C_{Ca^{2+}}$, ipocalcemia; ↑ $C_{Ca^{2+}}$, ipercalcemia; 25-OH-D₃, 25-idrossicolecalciferolo; 1-25-OH-D₃, diidrossicolecalciferolo (calcitriolo) (da AA.VV. Trattato di Anatomia umana. Edi.Ermes).

Pur essendo biologicamente inerte, la 25-idrossi-D3, forma più stabile e maggiormente presente in circolo, è dosata nella pratica clinica per la valutazione dei livelli sierici della vitamina D3. Il calcitriolo ottenuto dalla seconda reazione di idrossilazione viene a questo punto rilasciato in circolo e trasportato grazie a una specifica α globulina ai tessuti bersaglio, dove esplica le sue funzioni tramite il legame al suo recettore (*vitamin D receptor*, VDR); quest'ultimo può essere localizzato a livello nucleare, dove, legato al recettore dell'acido retinoico, agisce direttamente da fattore di trascrizione, promuovendo la sintesi *ex novo* di proteine (meccanismo genomico), o sulla membrana cellulare, dove agisce inducendo la formazione dei secondi messaggeri o fosforilando alcune proteine cellulari.

La vitamina D3 è prevalentemente coinvolta nel mantenimento dell'omeostasi del calcio e del fosforo e nel metabolismo minerale e osseo, in particolare attraverso lo stimolo a livello intestinale dell'assorbimento di calcio e fosfato, a livello osseo del riassorbimento osteoclastico (e, quindi, della mobilitazione di calcio) e a livello del tubulo renale del riassorbimento del calcio; recenti acquisizioni circa la natura ubiquitaria dei recettori e la presenza delle idrossilasi in altri organi e tessuti (mammella, prostata, ovaio, ipofisi) hanno senza dubbio contribuito ad ampliare le conoscenze sulla funzione di questa vitamina, che risulterebbe implicata anche nella regolazione delle funzioni cognitive e dei sistemi immunitario e cardiovascolare, nonché nei processi di oncogenesi e di infiammazione⁵⁻⁷.

È stato dimostrato, in particolare, come la vitamina D – a livello dei miocardiociti – espliciti uno specifico effetto di modulazione dell'attività immunitaria, del metabolismo intracellulare del ferro e dei processi cellulari durante stress ossidativo o ischemia; sembrerebbe, in più, che anche la sintesi del tessuto collagene, l'attivazione del sistema renina-angiotensina e delle metalloproteinasi, meccanismi fisiopatologici attraverso i quali si sviluppa l'ipertrofia miocardica, siano controllate dalla vitamina D. Essa, infine, esercita un'azione diretta sulla funzione miocardica, riducendo la frequenza di contrazione, inibendo i processi di sequestro di calcio nel reticolo sarcoplasmatico e

regolando l'espressione della proteina legante il calcio vitamina D-dipendente, garantendo, in ultima analisi, un migliore accorciamento delle miofibrille e un'efficace *performance* cardiaca⁸.

In accordo con le linee guida dell'*International Osteoporosis Foundation*⁹, la carenza di vitamina D viene definita in presenza di livelli sierici inferiori a 50 nmol/l, mentre concentrazioni inferiori a 25 nmol/l identificano lo stato di deficit; entrambe le condizioni risultano particolarmente frequenti nella popolazione anziana, soprattutto in relazione alla ridotta capacità di sintesi endogena. Dal momento che, come già anticipato, l'irradiazione solare garantisce circa l'80% del fabbisogno di vitamina D, l'ipovitaminosi D può diventare particolarmente grave durante la stagione invernale o nei soggetti con disabilità; alcuni studi multicentrici hanno, inoltre, dimostrato come paradossalmente la prevalenza sia maggiore nelle aree meridionali europee, dove le popolazioni praticano una dieta più povera di vitamina D e, malgrado le migliori condizioni climatiche, hanno una esposizione ai raggi solari più limitata¹⁰, correlata verosimilmente anche all'uso delle creme protettive come strategia di prevenzione dei tumori cutanei. Insieme all'età avanzata e alle inabilità che riducono le possibilità di esposizione alla luce solare, un terzo fattore predisponente l'ipovitaminosi D è il sovrappeso: il lento processo di saturazione della vitamina D, non immediatamente disponibile nei grandi depositi adiposi dei soggetti affetti da obesità, il maggiore spessore dei tessuti cutaneo e sottocutaneo che sfavorisce i processi di sintesi a questi livelli e l'iperparatiroidismo secondario all'aumentato riassorbimento degli ioni calcio a livello dei tubuli renali rappresentano i meccanismi fisiopatologici alla base della correlazione inversa tra indice di massa corporea e livelli sierici di vitamina D¹¹. Tra i fattori di rischio per l'ipovitaminosi D, bisogna infine ricordare condizioni quali le sindromi da malassorbimento, le patologie renali ed epatiche, l'assunzione di alcuni farmaci (antiepilettici, corticosteroidi, immunoppressori, antivirali) o l'abitudine tabagica, che ne alterano il metabolismo a vari livelli.

L'ipovitaminosi D è caratterizzata da un elevato tasso di prevalenza, dato ancor più rilevante considerando

che, come dimostrato dai dati di letteratura, in circa la metà della popolazione mondiale si riscontrano concentrazioni sieriche di vitamina D inferiori a 30 ng/ml (o <75 nmol/l); in Europa, in particolare, il deficit di vitamina D sembrerebbe interessare sino al 30% della popolazione adulta, percentuale destinata a salire oltre il 75% considerando i soggetti anziani istituzionalizzati.

Dall'analisi dei dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III emerge come il deficit severo di vitamina D, caratterizzato da livelli sierici inferiori a 10 ng/ml (o <25 nmol/l), interessi il 3% dei soggetti di razza caucasica, il 7% di razza ispanica e il 30% degli afro-americani*, senza, tuttavia, influire sull'incremento della mortalità di questi ultimi¹².

Numerose evidenze scientifiche dimostrano come l'ipovitaminosi D, accanto alle note alterazioni del metabolismo minerale e osseo e alla riduzione della *performance* dei muscoli scheletrici, che, aumentando il rischio di caduta, aggravano chiaramente la fragilità dei soggetti anziani¹³, sia significativamente correlata a un incremento del rischio di malattie cardiovascolari, giustificato da una maggiore prevalenza di condizioni quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'obesità o ancora la dislipidemia.

IPOVITAMINOSI D E IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'incidenza dell'ipertensione arteriosa è, come noto, maggiore durante i mesi invernali e alle alte latitudini; i dati relativi ad alcuni studi trasversali, compreso il NHANES III, dimostrano una correlazione inversa tra valori pressori e livelli sierici della vitamina D, supportando l'ipotesi che l'epidemiologia dell'ipertensione possa in parte essere spiegata da una condizione di ipovitaminosi D¹⁴. Dallo studio di una recente metanalisi emerge, inoltre, come il rischio di ipertensione sia ridotto di circa il 12% per ogni incremento dei livelli sierici di vitamina D pari a 10 ng/ml¹⁵.

* Nei soggetti di razza afro-americana la sintesi cutanea della vitamina D è ridotta di oltre il 50%, dal momento che la melanina agisce come schermo protettivo naturale contro i raggi solari.

Il ruolo esercitato dalla vitamina D sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS), coinvolto nei processi di regolazione della pressione arteriosa, è stato dimostrato da diversi studi sperimentali: in particolare è stato osservato come in topi *knockout* per il recettore VDR vi sia un'elevata produzione di renina e angiotensina II, condizione che determina insorgenza di elevati valori pressori, ipertrofia miocardica e sovraccarico di volume; in topi *wild type*, invece, il deficit di vitamina D stimola una maggiore sintesi di renina, secondaria anche a un incremento dei livelli sierici di paratormone⁷.

Accanto al ruolo svolto dal sistema RAS, anche la disfunzione endoteliale riscontrata nei soggetti con carenza/deficit di vitamina D, verosimilmente correlata a una ridotta produzione di ossido nitrico, a un'aumentata espressione di molecole di adesione ovvero a una maggiore predisposizione alla formazione delle *foam cell* da parte dei macrofagi, può giustificare l'elevata incidenza di ipertensione arteriosa in questa popolazione, in relazione alla conseguente maggiore rigidità vascolare¹⁶.

In considerazione, dunque, della correlazione tra ipovitaminosi D e ipertensione arteriosa, sono stati recentemente elaborati diversi *trial* clinici volti a dimostrare l'eventuale effetto positivo della somministrazione di supplementi di vitamina D nei pazienti ipertesi: i risultati analizzati dimostrano come solo nei soggetti con carenza o deficit di vitamina D tale strategia determini una riduzione dei valori pressori sistodistolici di circa 4 mmHg¹⁷.

IPOVITAMINOSI D E DIABETE MELLITO

In diversi studi prospettici e osservazionali emerge una significativa correlazione tra l'ipovitaminosi D e le alterazioni del metabolismo glucidico, prescindendo dalla presenza di obesità come comorbidità frequentemente presente nei soggetti diabetici. Lo studio di Knekt e coll.¹⁸ rappresenta il primo studio prospettico, caso-controllo, che dimostra l'incremento del rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 in presenza di bassi livelli sierici di vitamina D, dopo aggiustamento per i

fattori di rischio noti; in particolare, viene sottolineato come concentrazioni elevate di vitamina D, presenti soprattutto nei soggetti di sesso maschile, riducano del 72% il rischio di diabete.

Diversi studi *in vitro* hanno dimostrato un incremento dell'espressione dei recettori per l'insulina su promonociti umani 24 ore dopo trattamento con calcitriolo; inoltre, il ruolo della vitamina D nel garantire un adeguato flusso di calcio nelle membrane cellulari e nel reticolo sarcoplasmatico, nonché nella stimolazione della sintesi dell'osteocalcina, contribuirebbe al mantenimento dell'insulino-sensibilità dei tessuti scheletrico e adiposo¹⁹. L'espressione del VDR e dell'enzima 1- α -idrossilasi a livello delle β cellule pancreatiche indica un potenziale ruolo della vitamina D sulla funzione β cellulare, meccanismo, insieme all'autoimmunità, alla base della possibile correlazione anche con il diabete di tipo 1.

Numerose evidenze scientifiche suggeriscono come la somministrazione supplementare di vitamina D nei soggetti ad alto rischio o con intolleranza agli idrati di carbonio possa svolgere un efficace ruolo di prevenzione del diabete di tipo 2; tuttavia, sebbene promettenti, i risultati di tali studi sono limitati dalla ridotta durata dei *trial*, dall'esiguo numero di soggetti arruolati, dall'utilizzo di diverse formulazioni di vitamina D, talora associata all'assunzione di calcio, e dalla presenza di analisi *post-hoc*²⁰.

IPOVITAMINOSI D E DISLIPIDEMIE

Il ruolo esercitato dalla vitamina D sul metabolismo lipidico è ancora oggetto di dibattito; in uno studio disegnato per chiarire la correlazione tra l'ipovitaminosi D e i fattori di rischio metabolici nei soggetti non affetti da diabete emerge come, prevalentemente nei soggetti di sesso maschile e indipendentemente dall'indice di massa corporea, esista una relazione inversa tra bassi livelli sierici di vitamina D e colesterolo LDL²¹. Analoga associazione lega l'ipovitaminosi D ai ridotti livelli di colesterolo HDL e apolipoproteina A, all'ipertrigliceridemia e iperapoproteinemia²²⁻²³.

Dall'analisi di studi clinici recenti sul ruolo della supplementazione di vitamina D nelle alterazioni del metabolismo lipidico (e in assenza di *trial* clinici specificamente disegnati per tale scopo) emergono risultati contrastanti rispetto alla maggior parte delle evidenze scientifiche finora note, secondo cui non vi sarebbe alcun beneficio rispetto al placebo²⁴, soprattutto in relazione ai livelli sierici di colesterolo LDL.

IPOVITAMINOSI D E SINDROME METABOLICA

L'ipovitaminosi D, come descritto in letteratura, risulta essere inversamente correlata con i fattori componenti la sindrome metabolica; per citare alcuni esempi, nello studio NHANES III¹² il rischio di sviluppare tale condizione diminuisce progressivamente all'aumentare dei livelli sierici di vitamina D, mentre nelle donne arruolate nello studio *Women's Health Initiative* (WHI) l'assunzione con la dieta di vitamina D determina una significativa riduzione della prevalenza della sindrome metabolica²⁵, nonché un significativo effetto sulla prevenzione dell'aumento ponderale, confermando quindi la correlazione dell'obesità con le alterazioni del sistema endocrino secondarie all'ipovitaminosi D²⁶.

IPOVITAMINOSI D E ATEROSCLEROSI SUBCLINICA

L'azione immunoregolatrice esercitata dalla vitamina D è coinvolta anche nella prevenzione della malattia aterosclerotica; l'evidenza di un'associazione tra bassi livelli di vitamina D e aterosclerosi subclinica è, dunque, particolarmente forte. In uno studio caso-controllo effettuato su una popolazione di soggetti affetti da diabete è stato dimostrato come i soggetti con carenza di vitamina D avessero un significativo aumento dello spessore intima-media rispetto ai controlli²⁷, dato confermato anche dal *Rancho Bernardo Study*, effettuato su una coorte di soggetti sani ultrasettantenni²⁸; nell'analisi effettuata

da Bonakdaran viene messo inoltre in evidenza come, sempre nei soggetti diabetici, l'ipovitaminosi D sia correlata con un incremento dei livelli sierici della proteina C reattiva ad alta sensibilità e con la presenza di microalbuminuria²⁹.

In uno studio coinvolgente 100 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica è stata osservata una correlazione positiva tra bassi livelli sierici di vitamina D ed entità della dilatazione flusso-mediata in arteria brachiale, proporzionale al grado di disfunzione endoteliale³⁰; importanti evidenze scientifiche hanno concordemente documentato, inoltre, una stretta associazione inversa tra livelli ematici di vitamina D e calcificazioni aterosclerotiche dei vasi coronarici, confermando l'ipotesi che i processi che generano e sviluppano queste ultime siano potenzialmente regolati da vie metaboliche comuni a quelle dell'osteogenesi scheletrica³¹.

IPOVITAMINOSI D E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

In considerazione dell'associazione tra lo stato di carenza/deficit di vitamina D e i fattori di rischio cardiovascolare, è intuibile che la prevalenza dell'ipovitaminosi D sia più alta nei pazienti che manifestano eventi di natura cardiovascolare³²⁻³³.

Per citare solo alcuni tra i maggiori studi in quest'ambito, nel *Framingham Offspring Study*, indagine di natura prospettica effettuata su una popolazione di 1.739 soggetti con anamnesi cardiologica negativa, è stato osservato come in presenza di livelli sierici di vitamina D inferiori a 15 ng/ml vi fosse un incremento del 62% dell'incidenza di coronaropatie e scompenso cardiaco rispetto alla popolazione con valori oltre tale *cut off* (HR 2,13, CI 1,30-3,48); tale associazione è stata dimostrata solo nei pazienti che presentano ipertensione arteriosa³⁴. Dall'analisi dell'*Health Professionals Follow up Study*, inoltre, emerge come nei soggetti di sesso maschile il deficit di vitamina D (concentrazioni inferiori a 15 ng/ml) sia correlato a un incremento del rischio relativo di infarto miocardico (HR 2,09, CI 1,24-3,54), anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio

tradizionali, così come accade anche in presenza di uno stato carenziale (concentrazioni <30 ng/ml; RR >60%).

Nello studio NHANES III, i livelli basali di vitamina D risultano essere inversamente correlati a un incremento del rischio sia di mortalità globale sia, ancor più significativamente, di quella per cause cardiovascolari³⁵; analoghi risultati sono stati ottenuti nel *Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health* (LURIC), studio prospettico in cui le più basse concentrazioni sieriche della 25-idrossi-D3 (correlate in maniera significativa con i *marker* di flogosi, di stress ossidativo e di adesione cellulare) e della 1 α ,25-diidrossi-D3 sono risultate associate a un incremento del rischio relativo di morte per tutte le cause e per cause cardiovascolari, indipendentemente dalla presenza di coronaropatia, dal livello di attività fisica e dalla classe funzionale NYHA³⁶.

In una recente metanalisi viene, infine, dimostrato come l'incremento del rischio relativo di eventi cardiovascolari risulti essere lineare per concentrazioni di vitamina D comprese tra 20 nmol/l e 60 nmol/l e aumenti significativamente per riduzioni pari a 25 nmol/l³⁷.

In contrasto con i dati sinora analizzati, nell'*Australian Study*, studio prospettico validato in una popolazione di donne sane in post-menopausa, viene messa in discussione la correlazione tra ipovitaminosi D e incremento del rischio di eventi cardiovascolari e muscoloscheletrici: la maggiore incidenza di *stroke* ed eventi cardiovascolari registrata nella popolazione di donne con concentrazioni sieriche inferiori a 50 nmol/l risulta, infatti, dipendente dalle comorbidità e dall'età più avanzata, riducendosi pertanto dopo correzione per questi ultimi fattori³⁸; sembrerebbe, pertanto, che l'ipovitaminosi D, frequente nella popolazione in generale più fragile, sia correlata solo indirettamente con gli *outcome* peggiori³⁹.

Nonostante numerosi studi epidemiologici abbiano dimostrato una stretta correlazione tra i livelli sierici di vitamina D e il rischio cardiovascolare globale, i meccanismi fisiopatologici alla base di tale associazione non sono ancora completamente noti. Dall'analisi dei dati di letteratura, inoltre, emergono risultati contrastanti sull'effetto prognostico favorevole della correzione

dello stato di ipovitaminosi D nei soggetti con plurimi fattori di rischio cardiovascolare, nonostante studi in fase preclinica abbiano messo in evidenza i benefici esercitati dalla vitamina D e dai suoi analoghi sui meccanismi coagulativi (fibrinolisi e trombogenesi), sul metabolismo lipidico, sulla funzione endoteliale e sulla crescita delle cellule muscolari lisce.

CONCLUSIONI

La vitamina D sembra giocare un ruolo importante sul sistema cardiovascolare. Numerosi studi hanno dimostrato una forte associazione indipendente tra ipovitaminosi D e rischio cardiometabolico. Evidenze crescenti suggeriscono che gli effetti sul sistema cardiovascolare possono derivare da azioni sia indirette, attraverso la modulazione di fattori di rischio noti, sia dirette, sulle cellule cardiache e vascolari. Anche se c'è ancora bisogno di ulteriori studi, l'importanza potenziale della carenza di vitamina D come un problema emergente di salute pubblica di proporzioni globali, con considerevoli implicazioni per la morbilità e la mortalità cardiovascolare, è innegabile. In particolare in relazione alla MCV, l'ipovitaminosi D può essere di particolare importanza, considerando da un lato l'alta prevalenza di entrambe le condizioni in tutto il mondo e dall'altro la possibilità della sua prevenzione e correzione in modo semplice.

Tuttavia, mancano ancora le evidenze fondate su grandi *trial* controllati con placebo e randomizzati con dosi elevate di vitamina D, con un adeguato periodo di *follow-up* e con una potenza statistica sufficiente per valutare i risultati, in modo da poter stabilire definitivamente il ruolo della vitamina D, in particolare nella sua forma orale, nella prevenzione e nel trattamento della MCV. A oggi infatti, molti studi pubblicati hanno coinvolto piccoli campioni di popolazione, senza criteri uniformi di inclusione, di somministrazione della vitamina D e di durata del trattamento, e inoltre spesso la vitamina D è stata somministrata insieme con il calcio. Quindi, sono necessari ulteriori *trial* per valutare in primo luogo il ruolo della vitamina D e poi per stabilire la sua dose appropriata in questo contesto.

Riteniamo, tuttavia, che i dati già pubblicati colleghino la carenza di vitamina D a numerosi problemi di salute e alle malattie cardiovascolari, in particolare. Infatti, la semplicità e la sicurezza del trattamento sostitutivo accanto all'evidenza di molteplici meccanismi di riduzione del rischio cardiovascolare spingono fortemente al trattamento delle ipovitaminosi D come mezzo per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare, nonostante la mancanza di studi definitivi.

Bibliografia

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anad S. Global burden of cardiovascular disease. Part I General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746-53.
2. Reis JP, von Mühlen D, Michos ED, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 207(2): 585-90.
3. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 92-8.
4. Siliprandi N, Tettamanti G. Vitamine e coenzimi. In: Siliprandi N, Tettamanti G. *Biochimica Medica Biochimica Medica – Strutturale, Metabolica e Funzionale*, 4a edizione. Padova: Piccin, 2013.
5. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678S-88S.
6. Annweiler C, Allali G, Allain P, et al. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *Europ J Neurol* 2009; 16: 1083-9.
7. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
8. Giovanni Cioffi, Davide Gatti, Silvano Adami. Carenza di vitamina D, disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2010; 11(9): 645-53.
9. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1151-4.
10. Van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
11. Bell NH, Epstein S, Greene An, et al. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76: 370-3.
12. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr, et al. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 626-32.
13. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *BioMed Res Inter* 2015; 2015: 953241.
14. Nadir MA, Szejewski BR, Witham MD. Vitamin D and cardiovascular prevention. *Cardiovasc Therap* 2010; 28: e5-12.
15. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: Meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 205-21.

16. Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* 2013; 5: 3005-21.
17. Larsen T, Mose FH, Bech JN, et al. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens* 2012; 25: 1215-22.
18. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19(5): 666-71.
19. Muscogiuri G, Sorice GP, Ajjan R, et al. Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 81-7.
20. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2017-29.
21. Gannagé-Yared MH, Chedid R, Khalife S, et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 965-71.
22. Auwerx J, Bouillon R, Kesteloot H. Relation between 25-hydroxyvitamin D3, apolipoprotein A-I, and high density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 671-4.
23. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 303-12.
24. Ponda MP, Huang X, Odeh MA, et al. Vitamin D may not improve lipid levels: A serial clinical laboratory data study. *Circulation* 2012; 126: 270-7.
25. Liu S, Song Y, Ford ES, et al. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older US women. *Diabetes Care* 2005; 28: 2926-32.
26. Mascitelli L, Goldstein MR, Pezzetta F. Carencia di vitamina D e malattie cardiovascolari. *Recenti Prog Med* 2010; 101: 202-11.
27. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 593-7.
28. Reis JP, von Muhlen D, Michos ED, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 207: 585-90.
29. Bonakdaran S, Varasteh AR. Correlation between serum 25 hydroxy vitamin D3 and laboratory risk markers of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients. *Saudi Med J* 2009; 30: 509-14.
30. Syal SK, Kapoor A, Bhatia E, et al. Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and endothelial dysfunction: observations from a coronary angiographic study in Indian patients. *J Invasive Cardiol* 2012; 24(8): 385-9.
31. De Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1805-12.
32. Ribeiro Mandarino N, das Chagas Monteiro F Júnior, Leal Salgado JV, et al. Is vitamin D deficiency a new risk factor for cardiovascular disease? *Open Cardiovasc Med* 2015; 9: 40-9.
33. McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin D and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2011; 155: 820-6.
34. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
35. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older US adults. *J AM Geriatr Soc* 2009; 57: 1595-603.
36. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168(12): 1340-9.
37. Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 819-29.
38. Bolland MJ, Bacon CJ, Horne AM, et al. Vitamin D insufficiency and health outcomes over 5 y in older women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(1): 82-89.
39. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1135-41.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Filippo M. Sarullo
 UO di Riabilitazione Cardiovascolare
 Ospedale "Buccheri La Ferla" Fatebenefratelli
 Via Messina Marine 197
 90123 Palermo
 Tel.: 091479263
 Fax: 0915070542
 E-mail: fsarullo@neomedia.it

Imaging per l'endocardite infettiva: non solo ecocardiografia

Imaging for infective endocarditis: not just echocardiography

Umberto Conti¹, Paola Anna Erba²

¹Unità Operativa Malattie Cardiovascolari I, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

²Centro Regionale di Medicina nucleare, Università degli Studi di Pisa

Abstract

Negli ultimi 30 anni sono stati ottenuti grandi miglioramenti nella conoscenza della patogenesi, nella diagnosi e nell'impostazione terapeutica dell'endocardite infettiva. Nonostante questo la mortalità rimane ancora elevata e la sua riduzione rappresenta ancora la sfida principale. La diagnosi resta difficile e il traguardo più importante è la diagnosi precoce che potrebbe fortemente migliorare la prognosi della malattia e prevenire danni irreparabili. La capacità dei criteri Duke di stabilire la diagnosi di endocardite infettiva può essere migliorata attraverso l'uso di metodiche nucleari di *imaging* funzionale, come i leucociti marcati (99Tc-HMPAO-WBC) e la tomografia a emissione di positroni (18F-FDG-PET).

Parole chiave: endocarditi; 18F-FDG-PET/TC; 99Tc-HMPAO-WBC.

In the last 30 years, major improvements have been made in understanding the pathogenesis, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Nevertheless mortality still remains high and its reduction is the main challenge. Diagnosis still remains difficult and the most important challenge is the early diagnosis, which could greatly improve the prognosis of the disease preventing irreversible damages. The clinical performance of the Duke Endocarditis Service criteria to establish the diagnosis of infective endocarditis can be improved through nuclear functional imaging procedures such as radiolabeled leukocytes (99mTc-hexamethylpropyleneamine oxime[HMPAO]-labeled white blood cells [WBC]) and positron emission tomography imaging (18F-FDG-PET).

Key words: endocarditis; 18F-FDG-PET/TC; 99Tc-HMPAO-WBC.

INTRODUZIONE

L'endocardite infettiva (EI) è una patologia a eziologia batterica o fungina che colpisce l'endocardio o i corpi estranei intracardiaci a esso adesi. L'incidenza varia da 1,9 a 6,2 episodi/anno per 100.000 soggetti, secondo le casistiche. È gravata da una mortalità del 20-40%¹. L'EI è una malattia che, in assenza di diagnosi, porta invariabilmente alla morte.

Negli ultimi decenni sono stati fatti molti progressi nella diagnosi e nella cura dell'EI, ma la prognosi è variata di poco, mentre restano molte aree di incertezza. Per questo l'avanzamento delle conoscenze e l'utilizzo di nuove metodiche potrebbero produrre un netto miglioramento nella diagnosi, nella cura e nella gestione dei pazienti.

EZIOLOGIA

Potenzialmente molte specie batteriche possono causare endocardite e sono descritti casi dovuti a germi anche molto rari. Tuttavia, più dell'80% è dovuto a streptococchi, stafilococchi ed enterococchi. Negli ultimi anni si è assistito a un cambiamento del tipo di agente patogeno più spesso in causa, con una prevalenza degli stafilococchi rispetto agli streptococchi, che erano più frequenti nel passato².

FISIOPATOLOGIA

La lesione iniziale riguarda l'endotelio. Le alterazioni emodinamiche, secondarie a patologia pre-esistente,

sembrano rivestire un ruolo nell'innescare il processo: su microaggregati piastrinici sterili s'impianterebbe successivamente l'agente patogeno, favorito dalla fibronectina e da altre molecole di adesione, come la Selettina E e P, dando luogo alla vegetazione batterica³. L'infezione determina, comunque, una zona di minore resistenza: lo stress emodinamico può portare a lacerazione, perforazione o alla formazione di "aneurismi" valvolari. La diffusione locale può inoltre provocare ascessi perivalvolari, talora fistolizzati, e propagazione alla fibrosa mitroaortica, alla parete dell'aorta o al setto interventricolare, con interessamento del sistema di conduzione.

Il meccanismo con cui si sviluppa l'endocardite in presenza di valvole integre non è del tutto conosciuto. Negli anziani è possibile che fenomeni infiammatori conseguenti alla sclerosi valvolare degenerativa favoriscano il processo, probabilmente a causa di alterazioni del flusso.

Nelle valvole native la localizzazione più frequente delle vegetazioni è il versante atriale delle atrioventricolari e il versante ventricolare delle semilunari, soprattutto sulla rima di chiusura. Tutte le superfici endocardiche possono tuttavia essere interessate: per esempio, il tratto d'efflusso ventricolare sinistro in caso di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva o la sede d'impatto di getti ad alta velocità.

Nelle endocarditi su protesi valvolari (EPV), il substrato in fase precoce è costituito da trombi di recente formazione sull'interfaccia protesi-anulus con successiva infezione per contaminazione; nelle forme tardive si tratta ancora di vegetazioni primitivamente abatteriche, che si sviluppano nell'interfaccia protesi-tessuti nativi, in conseguenza di fenomeni infiammatori cicatriziali cronici attorno al materiale chirurgico, e che s'infettano per maggiore suscettibilità alle batteriemie. Nelle protesi i lembi valvolari possono essere direttamente interessati, essendo in tal caso le lesioni da usura il *primum movens*.

Anche le vegetazioni su elettrocateri sono inizialmente trombotiche e sterili. Solo successivamente si infettano, di regola per migrazione di germi dalla tasca del generatore. Le endocarditi su *device* intracardiaci o vascolari, nonché su *patch* o altro materiale

chirurgico, riconoscono di regola la stessa patogenesi iniziale.

L'immunodepressione, le gravi cardiopatie congenite e lo scompenso cardiaco possono avere un ruolo aggiuntivo.

PERCORSO CLINICO-DIAGNOSTICO

La diagnosi di endocardite infettiva è essenzialmente clinica e di probabilità, essendo quella di certezza solo istobatterologica; è quindi necessario che i dati di *imaging* (ecocardiografici e non) vengano integrati da quelli clinici e di laboratorio.

In quest'ottica i criteri Duke (tabella 1) permettono di classificare la diagnosi di EI come certa, possibile o rifiutata: tuttavia tali criteri, introdotti nel 1994, hanno mostrato limiti sostanziali, perciò sono stati modificati nel 2000⁴, soprattutto in considerazione della diffusione dell'ecocardiogramma transesofageo (TEE) e del suo decisivo contributo addizionale, allo scopo di incrementarne l'accuratezza diagnostica. Attualmente si stima che la sensibilità dei criteri Duke sia dell'80% e la specificità del 94%, con un valore predittivo positivo (VPP) dell'85%.

La sensibilità dell'ecocardiogramma transtoracico (TTE) su valvole native è di circa il 65%; con il TEE si raggiunge l'85-95%. Nelle protesi valvolari il TTE ha una sensibilità ridotta al 15-35%, mentre con il TEE si raggiunge l'82-90% e una specificità del 91-100%. Un TEE negativo ha un impatto rilevante sulla diagnosi con un VPN che varia dal 91 al 100%⁵.

La diagnosi precoce è il modo più efficace per diminuire mortalità e morbilità dell'EI, in conseguenza del sostanziale calo delle complicanze e della maggior probabilità di guarigione, effetti che possono essere ottenuti qualora la terapia sia tempestivamente introdotta. Tuttavia, un ecocardiogramma o un altro test di *imaging* eseguito troppo precocemente comporta invariabilmente un maggior numero di casi classificati come possibili o rifiutati. Da qui l'opportunità di esami di *imaging* seriati. Il percorso diagnostico deve essere, quindi, dinamico, in considerazione dell'evoluitività

Tabella 1 - Criteri Duke modificati**Criteri maggiori****Emocolture positive per EI**

- Microrganismi tipici compatibili con EI isolati da due emocolture separate: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, o Gruppo HACEK; *Staphylococcus aureus* oppure enterococchi acquisiti in comunità in assenza di un focus primario
- Microrganismi compatibili con EI isolati da emocolture persistentemente positive, definite come:
 - almeno due emocolture positive ottenute, distanziate di più di 12 ore
 - tutte e tre o la maggior parte di quattro emocolture separate, la prima e l'ultima distanziate di più di un'ora
- Singola emocoltura positiva per *Coxiella burnetii* o titolo anticorpale IgG antifase I superiore a 1/800.

Evidenza di interessamento endocardico

- Risultati ecocardiografici positivi per EI (TEE raccomandato per valvole protesiche, EI possibile secondo criteri clinici, o EI complicata – per esempio, ascesso paravalvolare)
- Nuova insufficienza valvolare (peggioramento o variazione di un soffio pre-esistente non costituiscono criterio sufficiente)

Criteri minori

- Condizione cardiaca predisponente o uso di droghe per via endovenosa
- Temperatura >38 °C
- Fenomeni vascolari: embolia arteriosa maggiore, infarti polmonari settici, aneurismi micotici, emorragia intracranica o congiuntivale, lesioni di Janeway
- Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, positività del fattore reumatoide
- Evidenza microbiologica: una emocoltura positiva non costituente criterio maggiore (come definito sopra) o evidenza serologica di infezione attiva da parte di microrganismo compatibile con EI

EI, endocardite infettiva

della malattia nelle sue componenti anatomiche e funzionali, con possibilità di riclassificare alcuni casi.

Pertanto, quando persista il sospetto clinico è raccomandato eseguire un secondo ed eventualmente un terzo esame a intervalli di circa una settimana. È ormai dimostrato che oltre il terzo esame ecocardiografico non si aggiungono di regola informazioni diagnostiche significative. La sensibilità della strategia diagnostica “classica” basata su emocolture, clinica ed ecocardiogramma ha una sensibilità limitata, soprattutto negli stadi precoci della malattia dove invece sarebbe più opportuno intervenire, in caso di emocolture negative e soprattutto in presenza di elettrocateri, protesi valvolari o altri *device*.

È in questo contesto che una metodica di *imaging* complementare all'ecocardiografia risulta assolutamente utile nel percorso diagnostico.

ALTRE METODICHE DI IMAGING

La tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e le tecniche di *imaging* nucleare, come

la PET e la scintigrafia con leucociti autologhi marcati (WBC), possono essere impiegate nella valutazione clinica dei pazienti con sospetta endocardite. I dati disponibili sulla capacità di TC e RM di visualizzare direttamente le vegetazioni sono pochi. Tuttavia queste metodiche possono avere un ruolo complementare, soprattutto per quanto riguarda la RM, nella definizione dell'estensione peri-valvolare dell'infezione e delle localizzazioni emboliche a distanza: infarti o ascessi.

Per questo motivo è più utile soffermarsi sulle tecniche nucleari che hanno ormai dimostrato un notevole impatto clinico supportato da dati sempre più numerosi in letteratura.

Particolare interesse hanno raggiunto le metodiche cosiddette ibride: la tomografia a emissione di positroni con fluoro-desossiglucosio (FDG) contemporanea a una acquisizione TC *total body*.

Tale esame di *imaging* nucleare (18F-FDG-PET/CT) ha dimostrato di avere ottime capacità di incrementare il valore della sensibilità dei test di *imaging*, andando a evidenziare zone di captazione aumentata, a livello sia cardiaco sia extracardiaco, su valvole sia native

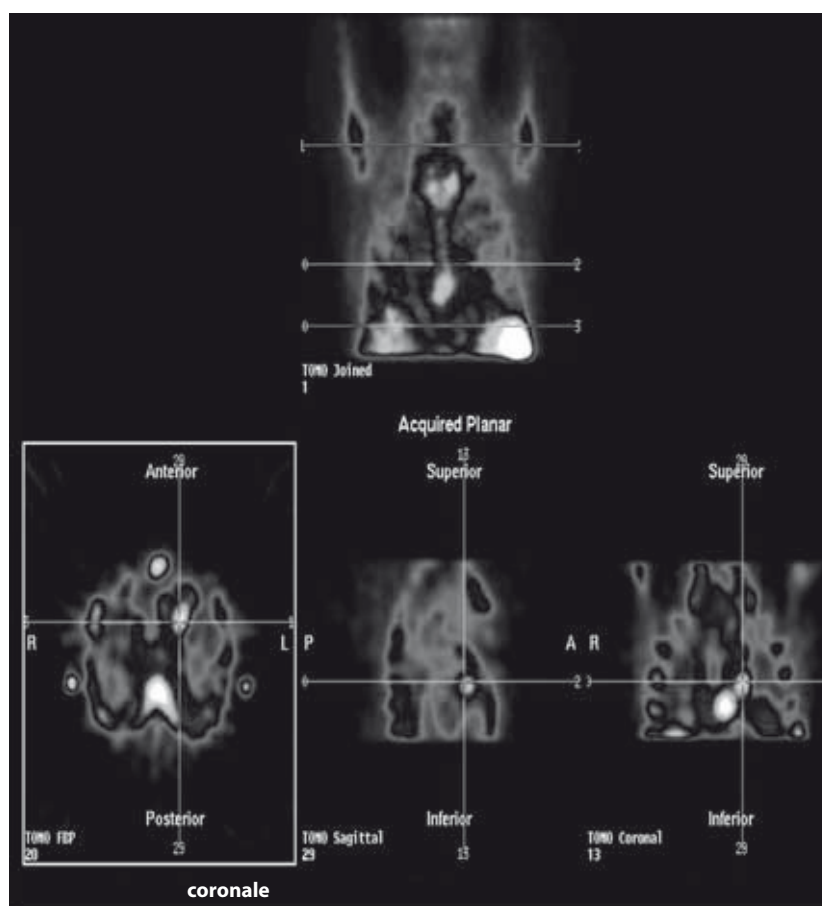


Figura 1 - Tc-HMPAO-WBC: GA (maschio, 56 anni), impianto di pacemaker bicamerale con febbre. Ecocardiogramma: "unica vegetazione endocardica sulla regione postero-laterale dell'anello valvolare aortico".

sia protesiche e su qualsiasi tipo di *device* intra- o extracardiaco.

La metodica prevede una iniezione di ^{18}F -FDG marcato in un paziente con un tasso glicemico non superiore a 200 mg/dl. In questi casi è critica la corretta stabilizzazione del metabolismo glicidico del paziente.

Viene quindi effettuata un'acquisizione PET *scan total body*. Successivamente, si procede alla somministrazione di contrasto iodato e successiva TC *scan total body*. In questo modo le immagini ricavate dalla TC permettono di ricostruire tridimensionalmente tutti gli organi toracici e addominali e avere una perfetta localizzazione delle eventuali zone di ipercaptazione sia intra- che extracardiache.

In un recente lavoro⁶ condotto su 27 pazienti portatori di valvole protesiche, la PET ha dimostrato una sensibilità dell'85% rispetto all'ecocardiografia TEE

(69%) e ai criteri Duke (77%) nell'individuare focolai infettivi su valvole protesiche.

L'altra metodica nucleare ibrida che sta dando ottimi risultati come supporto all'*imaging* nelle endocarditi prevede l'utilizzo di leucociti autologhi marcati con tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO-WBC) in ambiente sterile, che – dopo apposita preparazione – vengono somministrati al paziente con acquisizioni dopo 6 e 24 ore. Anche in questo caso vengono associate a TC *scan total body* SPECT e SPECT/TC (in questo modo, come già detto per la PET, si riesce a ottenere un'accurata localizzazione spaziale, figura 1). Nell'endocardite tale metodica consente di rilevare l'accumulo cellulare nella sede di infezione come area di ipercaptazione del radio farmaco legato ai leucociti stessi richiamati nella zona infetta. In altre parole, si riesce a valutare l'"attività" di malattia (figura 2).

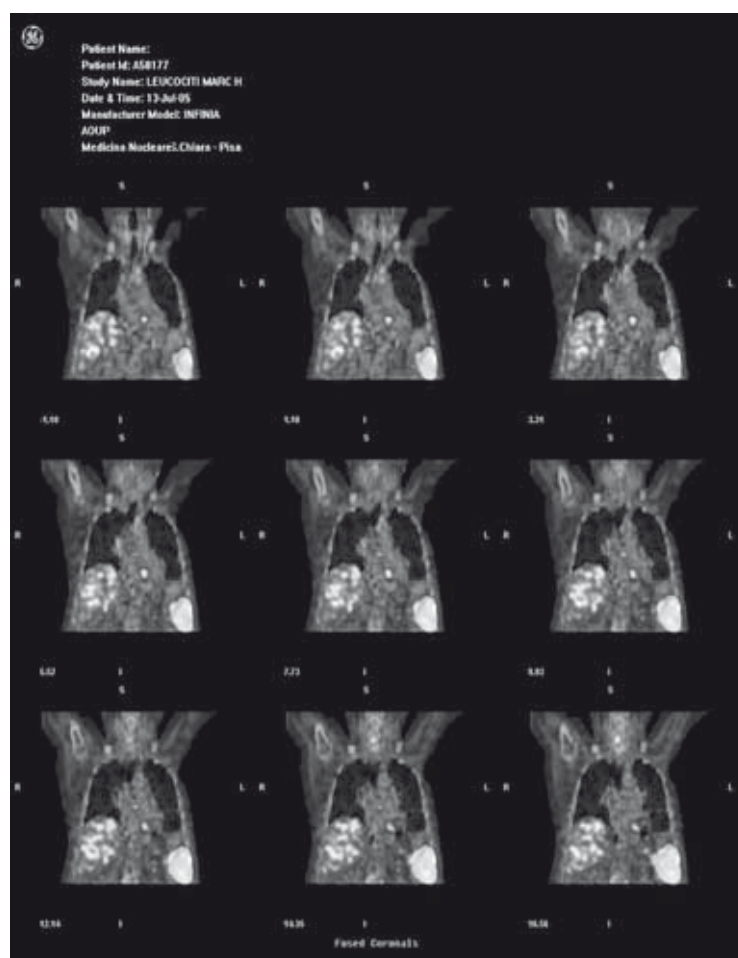


Figura 2 - Tc-HMPAO-WBC: CP donna (72 anni), setticemia post-meningite e sospetta endocardite.

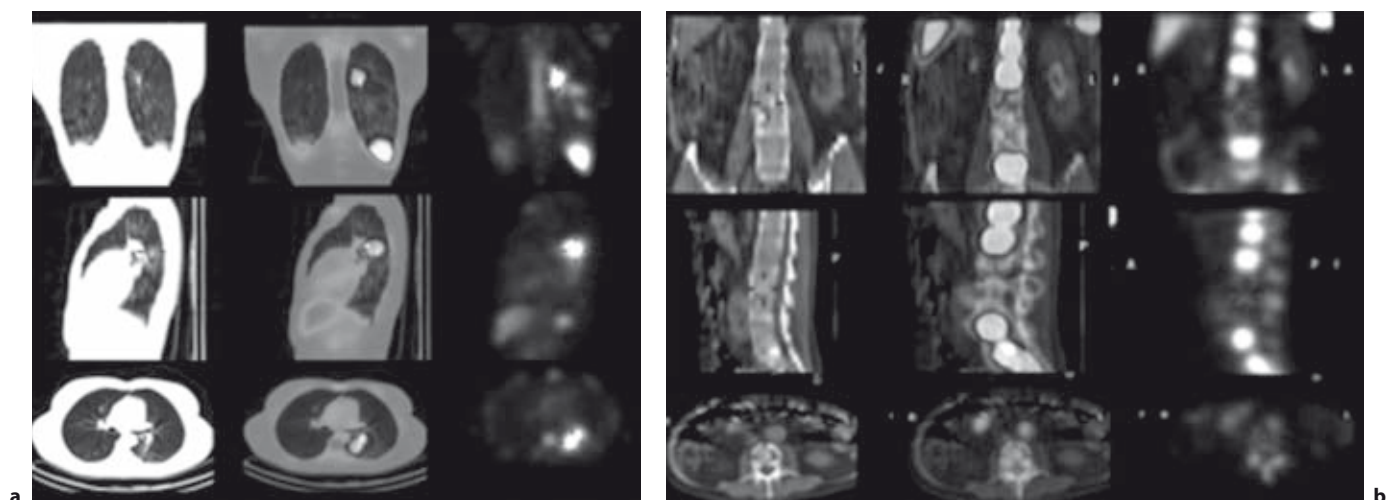


Figura 3 - Paziente con embolismo settico nel polmone sinistro (a) e paziente con embolismo settico a livello spinale (b).

In un recente studio⁷ su 131 pazienti valutati con scintigrafia con leucociti marcati in aggiunta al tradizionale studio ecocardiografico TEE, si evidenzia una sensibilità della metodica del 90%, un valore predittivo negativo del 94% e una specificità e un valore predittivo positivo del 100%. Non sono stati trovati falsi positivi, nemmeno in casi di precoce valutazione per EI. Il valore aggiunto maggiore della metodica è stato rilevato nei casi in cui i criteri Duke risultavano "possibili", ma non "definiti". Inoltre, nei tre pazienti che erano risultati falsamente positivi all'ecocardiogramma TEE, la scintigrafia WBA era negativa e sono state trovate vegetazioni marantiche.

Entrambe le metodiche presentano un grande vantaggio rispetto all'ecocardiografia: infatti, fornendo immagini funzionali, mettono in grado di interpretare formazioni iperecogene non ben caratterizzabili, non essendo possibile conoscerne, con la sola ecografia, il grado di attività metabolica (per esempio, diagnosi differenziale con le vegetazioni silenti o abatteriche).

Inoltre, le immagini *total body* forniscono informazioni molto preziose su eventuali infezioni o localizzazioni extracardiache che possono evidenziare fenomeni embolici, così come possono addirittura svelare infezioni primitive extracardiache che non erano state riconosciute precedentemente (figura 3).

INFEZIONI SU DEVICE

Nell'ultima decade, l'uso di *device* intracardiaci è aumentato enormemente per le crescenti evidenze di miglioramento della qualità di vita e di aumento della sopravvivenza in particolari coorti di pazienti. Questi *device*, come i *pacemaker* (PM), i defibrillatori impiantabili (ICD) e lo stimolatore biventricolare (CRT) presentano un certo rischio di complicanze infettive. Il numero di tali complicanze settiche è nettamente aumentato, in proporzione, rispetto al numero dei nuovi impianti di *device*.

La frequenza di infezione di *device*³ varia fortemente tra 1 e 7%, secondo le casistiche. È, quindi, cruciale individuare una strategia diagnostica di *imaging* che

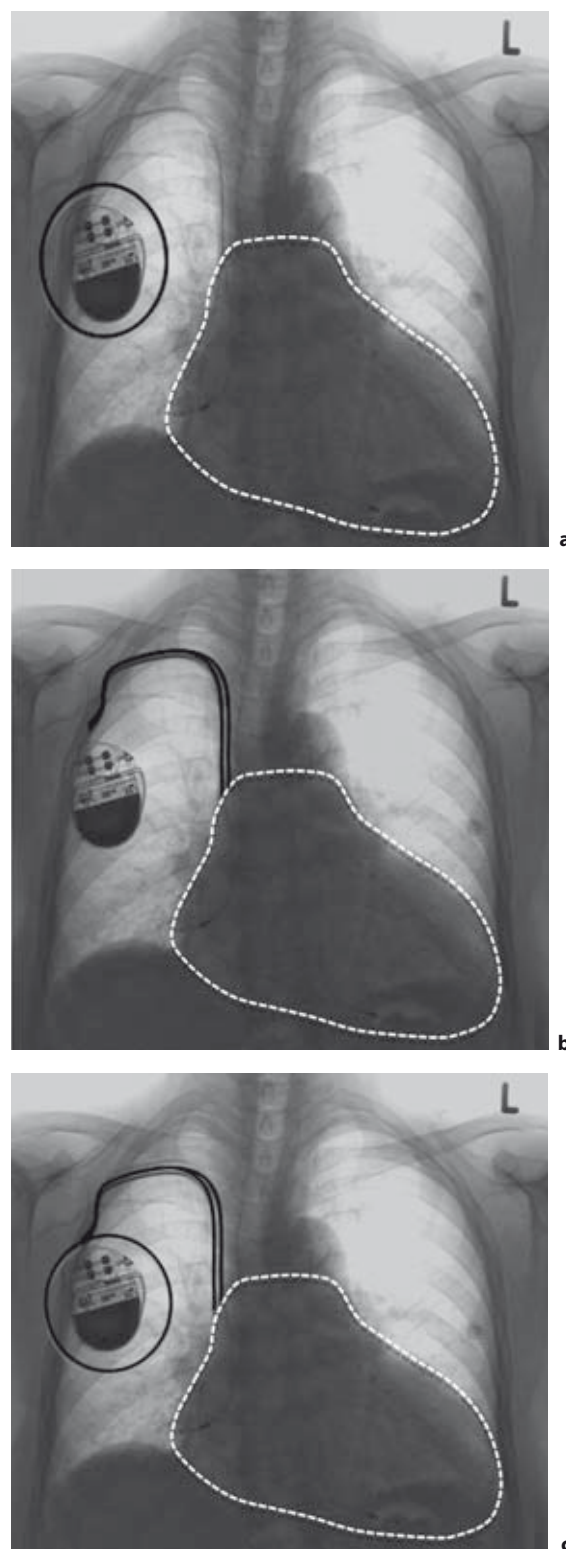


Figura 4 - Possibilità di evidenziare diverse localizzazioni settiche: tasca, elettrocatteter intra- o extracardiaco.

possa favorire una diagnosi e un trattamento precoci in modo da favorire l'*outcome* del paziente.

I sintomi presentati da questi pazienti sono spesso molto vari e di difficile interpretazione, ci possono essere manifestazioni locali minime o segni di interessamento sistemico. Nella pratica clinica diventa cruciale la decisione tra trattamento medico o estrazione del *device*, così come l'informazione di residua infezione o di sterilizzazione completa dei focolai settici (per un eventuale reimpianto). La diagnosi di questo tipo di endocarditi (chiamate anche endoplastiti) si basa attualmente su dati microbiologici e *imaging* ecocardiografico.

Ormai crescenti evidenze dimostrano che con la FDG-PET/TC *scan* e con la scintigrafia con leucociti marcati (SPECT/Tc-WBC) si ottengono informazioni utili sulla localizzazione dell'infezione sulla parte intracardiaca e su quella extracardiaca del *device* (figura 4), sull'estensione delle lesioni e sulla loro eventuale completa remissione dopo terapia antibiotica specifica.

In un recentissimo studio⁸ condotto su 63 pazienti portatori di *device*, la sensibilità della scintigrafia con leucociti marcati è stata del 94% sia per la ricerca di infezione sia per la localizzazione dell'infezione. Nessuno dei pazienti che era risultato negativo alla scintigrafia è risultato avere infezioni nei dodici mesi successivi. L'ecocardiografia delle vie venose e delle regioni cardiache interessate ha dimostrato una buona specificità (90%), ma una bassa sensibilità (81%).

DIFFERENZE FRA LE DUE METODICHE DI IMAGING NUCLEARE

La 18F-FDG-PET/TC è una metodica con alta sensibilità, in grado di localizzare focolai anche di piccole dimensioni; le immagini *whole body* permettono di evidenziare sedi di embolismo settico. È, quindi, un test ad alto valore predittivo negativo. I suoi limiti risiedono nella specificità relativamente bassa, nella possibilità di mal controllare un alto *uptake* di tracciante nel tessuto cardiaco che rende poco "leggibile" l'esame (soprattutto nei pazienti affetti da diabete). Inoltre, è un test in cui si

possono trovare falsi positivi in caso di trombi recenti, placche aterosclerotiche soft, tumori cardiaci primitivi, sarcoidosi, reazione infiammatoria post-chirurgica e nella non rarissima evenienza di artefatti.

La scintigrafia con leucociti marcati SPECT/TC ha il vantaggio di poter discriminare tra una vegetazione settica e una sterile in seguito a immagini ecocardiografiche dubbie. Nelle immagini *whole body* con SPECT/TC sono evidenziate eventuali localizzazioni settiche emboliche. I limiti sono nella possibilità di risultati falsi negativi in caso di vegetazioni molto piccole (<5 mm), infezioni da miceti o da germi a basso *recruitment* di leucociti, così come nei trattamenti antimicrobici di lunga durata. L'altro limite si può evidenziare nello studio dei pazienti nell'immediato post-operatorio, dove si possono avere risultati falsi positivi.

In conclusione, le due metodiche hanno caratteristiche leggermente diverse, una con più elevata specificità (WBC) e l'altra con altissima sensibilità (PET). La scelta spetta al clinico, in considerazione delle condizioni del paziente, della durata della malattia e della terapia antibiotica già effettuata. È, quindi, possibile ipotizzare in futuro un più esteso utilizzo di queste metodiche. Si potrebbero infatti risolvere casi che, con gli attuali criteri Duke, verrebbero classificati dubbi o negativi. Per questo il gruppo di ricercatori di Marsiglia ha proposto recentemente una modifica ai criteri Duke in cui si considera come criterio maggiore anche la positività di un test di *imaging* nucleare⁹.

CONCLUSIONI

L'uso di metodiche di *imaging* nucleare PET (18F-FDG-PET/TC) e leucociti marcati (Tc-HMPAO-WBC) ha ormai raggiunto un livello di evidenza supportato da numerose pubblicazioni che le rendono assolutamente pronte per un uso più estensivo nella pratica clinica quotidiana. Tutto questo in un *setting* patologico molto difficile e complesso come quello delle endocarditi infettive. In particolare, esse risultano ormai indispensabili nel caso di pazienti con alto sospetto clinico, con inconcludente *imaging* ecocardiografico e impossibilità di localizzare la sede di infe-

zione. Risultano utili nel differenziare tra vegetazioni sterili e attive, quando i dati clinici, di laboratorio ed ecocardiografici sono contraddittori.

L'*imaging* nucleare ha grande utilità in caso di valvole protesiche o altri *device*, in cui normalmente la sensibilità dell'ecocardiografia viene meno, e in condizioni cliniche particolari, come episodi febbrili non spiegati, nelle infezioni post-chirurgiche e in caso di sepsi.

Da ultimo, queste metodiche offrono anche la possibilità di evidenziare localizzazioni settiche extra-cardiache primitive (in tal caso il percorso diagnostico si conclude escludendo l'endocardite) o secondarie in caso di embolismo in modo da stadiare la malattia. Esse risultano, peraltro, insostituibili nella verifica della scomparsa completa della malattia dopo una terapia antibiotica mirata.

Bibliografia

1. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 90-4.
2. Cecchi E, Imazio M, Trinchero R. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 10-27.
3. Braunwald E. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders, 2005; 1633-7.
4. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the DUKE criteria for diagnosis of infective endocarditis. 2000; 30: 633-8.
5. Mantero A, D'Amato N, Erlicher A, Pepi M, Severino S. SIEC - Linee guida ecocardiografia. Milano: SIEC, 2009: 195-6.
6. Ricciardi A, Sordillo P, Ceccarelli L, et al. 18-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography: an additional tool in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis; *Int J Infect Dis* 2014; 28: 219-24.
7. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, et al. Added value of 99mTc-HMPAO labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2012; 53: 1235-43.
8. Erba PA, Solini M, Conti U, et al. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(10): 1075-86.
9. Thuny F, Lass O, Saby L, et al. Reply: positron emission tomography/ computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(2): 187-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Umberto Conti
 Cardiologia Universitaria
 Dipartimento Cardioracico
 Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
 Via Paradisa, 2
 56124 Cisanello - Pisa
 Tel./Fax: 050992355
 E-mail: umbconti@tin.it

La rivascolarizzazione miocardica nel paziente con scompenso cardiaco

Myocardial revascularization in heart failure

Francesca D'Auria, Antonio Panza, Severino Iesu, Maria Antonia Villano, Antonio Longobardi, Paolo Masiello, Generoso Mastrogiovanni, Francesco Cafarelli, Mario Colombino, Giuseppe Di Benedetto

Unità Operativa Complessa di Cardiocirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria "OORR San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno

Abstract

Il trattamento della malattia aterosclerotica coronarica ostruttiva che sottende lo scompenso cardiaco si avvale di diverse opzioni terapeutiche di rivascolarizzazione, che l'*Heart Team* seleziona caso per caso al fine di garantire la migliore cura, con il minor rischio possibile per il paziente. Gli strumenti principali disponibili sono la rivascolarizzazione coronarica chirurgica completa a cuore battente, arteriosa e venosa o totalmente arteriosa (senza manipolazione dell'aorta toracica ascendente), la rivascolarizzazione chirurgica completa a cuore fermo, la rivascolarizzazione percutanea e la rivascolarizzazione ibrida chirurgica e percutanea. Dall'esperienza maturata nell'UOC di Cardiocirurgia dell'AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona di Salerno risulta che la rivascolarizzazione miocardica completa nei pazienti con disfunzione ventricolare acuta o cronica, pur scontando una mortalità operatoria aumentata, risulta superiore alla terapia medica sia *quoad valetudinem* che *quoad vitam*, in special modo se effettuata a cuore battente.

Parole chiave: rivascolarizzazione miocardica; bypass coronarico; scompenso cardiaco; ministernotomia; *no touch technique*.

The treatment of obstructive coronary artery disease underlying heart failure makes use of different options that the Heart Team selects in order to ensure the best care with the least possible risk to the patient. The main tools available are the complete off-pump coronary artery bypass grafting (CABG) on a beating heart by the use of arterial and venous conduits or by totally arterial conduit (without manipulation of the ascending thoracic aorta), the complete on-pump CABG, the percutaneous revascularization (PCI), and the hybrid revascularization (CABG and PCI). The experience of the Cardiac Surgery Department of San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona University Hospital of Salerno shows that the complete myocardial revascularization, in patients with acute or chronic ventricular dysfunction, especially if it has been done on a beating heart, has superiority *quoad valetudinem* and *quoad vitam* than medical therapy, although it discounts an increased operative mortality.

Key words: myocardial revascularization; CABG; heart failure; ministernotomy; *no touch technique*.

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome che origina da un danno miocardico condizionante una significativa riduzione della funzionalità ventricolare sinistra (VS). Questa condizione può iniziare da un sovraccarico cronico, come nell'ipertensione arteriosa sistemica, o dalla perdita di tessuto miocardico vitale, come a seguito di un infarto miocardico (IM) o di una miocardite.

La cardiopatia ischemica (CI) è la causa più frequente di SC nel mondo occidentale. Secondo il registro dell'*Euro Heart Failure Study*¹ essa rappresenta la *noxa* patogenetica di SC nel 60% dei casi. La disfunzione ventricolare ischemica è sostenuta dalla presenza di miocardio ibernato da lunghi e ripetuti episodi di ischemia o dalla fibrosi transmurale e/o endocardica che complica un infarto più o meno esteso.

La rivascolarizzazione percutanea o chirurgica, prefiggendosi il compito di contrastare o revertire l'ischemia

che sottende alla disfunzione ventricolare quale causa della cardiomiopatia ischemica cronica, deve essere attentamente considerata in tutti questi pazienti, al fine di rallentare o anche invertire la progressione verso lo SC o lo SC stesso qualora esso si sia già instaurato²⁻³. Ciò include non solo una precisa definizione dell'anatomia coronarica, che valuta la presenza di adeguati *target* coronarici bypassabili, ma anche un'accurata valutazione della vitalità miocardica⁴. Infatti, secondo alcuni Autori, la provata presenza di miocardio non contrattile ma vitale (miocardio ibernato) è indispensabile per porre indicazione chirurgica. Anche perché il rischio operatorio rilevato da ampie casistiche, come quella riportata dall'*American Society of Thoracic Surgeons*, è sensibilmente aumentato nei pazienti sottoposti a chirurgia coronarica se affetti da cardiomiopatia ischemica. La mortalità chirurgica globale del 2,9% passa al 6,7% in presenza di SC e diviene proibitiva in caso di shock cardiogeno (>20%). Tuttavia, i risultati a distanza testimoniano la netta superiorità della rivascularizzazione meccanica rispetto alla semplice terapia medica⁵.

TERAPIA CHIRURGICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Il trattamento della malattia aterosclerotica coronarica ostruttiva che sottende lo SC si può avvalere di diverse opzioni terapeutiche che l'*Heart Team*, caso per caso, attua al fine di garantire la migliore terapia pianificabile con il minor rischio possibile per il paziente. Gli strumenti principali di cui ci si avvale sono:

- rivascularizzazione coronarica chirurgica completa a cuore battente arteriosa e venosa o totalmente arteriosa (senza manipolazione dell'aorta toracica ascendente);
- rivascularizzazione chirurgica completa a cuore fermo;
- rivascularizzazione percutanea;
- rivascularizzazione ibrida chirurgica e percutanea.

Il *Syntax Trial* ha rappresentato una pietra miliare nella definizione delle linee guida per la scelta della strategia terapeutica chirurgica o percutanea da

attuare. Da esso si evince che l'intervento di bypass coronarico (BPC) rimane il trattamento di scelta nei pazienti con malattia coronarica trivasale, coinvolgente il tronco comune distale o il così definito tronco comune equivalente, in virtù del fatto che, rispetto alla rivascularizzazione percutanea, in tali pazienti la chirurgia ha comportato una minore incidenza dell'*end-point* avverso composito di eventi cardiaci e cerebrovascolari maggiori a un anno⁶.

Inoltre, di recente, è stato evidenziato come l'utilizzo della rivascularizzazione completamente arteriosa a cuore battente, quindi senza la necessità di manipolazione dell'aorta toracica ascendente, abbia un'incidenza più bassa di eventi cerebrovascolari maggiori se comparata alla rivascularizzazione percutanea⁷.

Dalle linee guida ESC/EACTS, lo scompenso cardiaco ha indicazione IA a BPC *quoad valetudinem* se l'area ischemica è >10% del VS e l'ischemia è sostenuta da un'arteria coronaria con stenosi documentata all'angiografia >50%. *Quoad vitam* il BPC ha indicazione IB se la lesione è bi- o trivasale, anche senza coinvolgimento dell'arteria coronaria discendente anteriore in presenza di una documentata area ischemica molto estesa⁸.

Lo *STICH trial* ha evidenziato che la popolazione chirurgica di pazienti con uno stato avanzato di disfunzione ventricolare trae benefici non significativi sul piano statistico dall'intervento di BPC rispetto alla sola terapia medica; tuttavia, è da considerare che l'aspetto meno convincente di questo studio consiste proprio nei criteri di arruolamento e di randomizzazione dei pazienti⁹. In base ai dati da esso emersi, si dovrebbe proporre l'eleggibilità per il solo trattamento medico anche in condizioni cliniche che, nel mondo reale, vengono normalmente trattate con rivascularizzazione¹⁰. Secondo il registro della Società Italiana di Chirurgia Cardiaca (SICCH), in Italia lo SC è presente nel 13% dei pazienti sottoposti a intervento di BPC.

L'UOC di Cardiochirurgia dell'AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona di Salerno è il secondo centro italiano per numero di rivascularizzazioni miocardiche chirurgiche e, nella sua casistica, il dato relativo allo SC è in linea con quanto registrato sul piano nazionale¹¹. Infatti, nel biennio 2012-13 su 652 pazienti rivascularizzati, il 7% (45 soggetti) aveva una FE <30%.

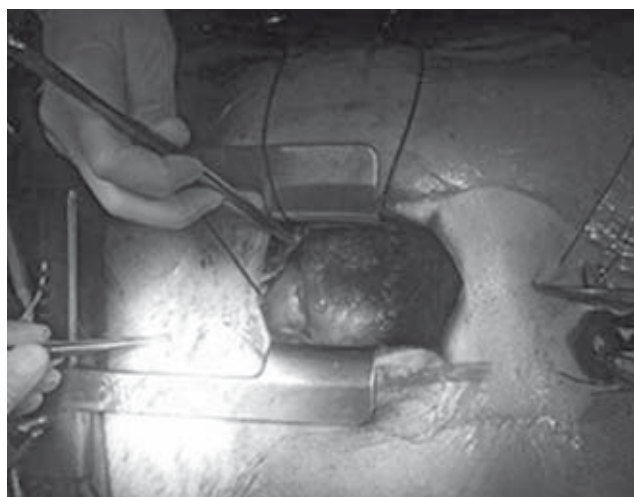


Figura 1 - Ministernotomia.

Nostro protocollo di rivascularizzazione

Nella strategia di rivascularizzazione, la documentazione di adeguata vitalità miocardica è una premessa indispensabile per porre indicazione chirurgica, come attestato dalle presenti linee guida internazionali. In particolare si preferisce effettuare uno studio di vitalità miocardica (ecostress alla dobutamina) al fine di valutare la percentuale di tessuto cardiaco disfunzionante ma vitale, poiché le evidenze scientifiche suggeriscono che l'indicazione alla rivascularizzazione chirurgica sussiste solo se almeno il 31-41% del miocardio mostra vitalità¹².



Figura 2 - Condotti arteriosi compositi.

Il nostro protocollo prevede, altresì, l'uso routinario del preconditionamento con levosimendan secondo i dosaggi suggeriti dalle linee guida validate in letteratura¹³. Inoltre, il posizionamento del contropulsatore aortico (IABP) si effettua sempre allorquando la gittata cardiaca lo richieda nelle fasi pre-, intra- e periprocedurali¹⁴.

Tecniche chirurgiche

La nostra tecnica chirurgica di elezione è la rivascularizzazione miocardica completa a cuore battente senza assistenza di circolo, che viene effettuata mediante sternotomia totale o parziale. Infatti, presso il nostro centro, in casi selezionati, l'accesso al cuore avviene mediante sternotomia mediana inferiore trasversa al secondo spazio intercostale, che garantisce un accesso mininvasivo sia osseo sia cutaneo (incisione media di $8 \pm 1,5$ cm; figura 1). L'accesso ministernotomico, da noi modificato e chiamato *Salerno Access*, permette, inoltre, la completa rivascularizzazione a cuore battente, senza variazioni nella scelta dei condotti da impiantare.

Il vantaggio della ministernotomia si manifesta nel minor numero di infezioni da ferita chirurgica superficiali e profonde, nella più rapida ripresa della meccanica respiratoria fisiologica e nella riduzione del dolore percepito nel periodo peri- e post-operatorio, precoce e tardivo, misurato mediante quantità media di terapia antalgica somministrata e scala analogica visiva del dolore. Nei pazienti con bassa frazione di eiezione, qualora sia presente instabilità emodinamica intraoperatoria, si ricorre alla circolazione extracorporea solo in modalità di assistenza e supporto al circolo, da noi definita *assist do not arrest technique*. Nella scelta dei condotti si predilige l'utilizzo dei condotti arteriosi. Le arterie mammarie interne vengono prelevate con tecnica scheletrizzata, che ne favorisce l'allungamento, mentre l'arteria radiale è prelevata con tecnica peduncolata sia a cielo aperto sia in modalità videoassistita. Si propende per l'adozione estensiva dei *graft* arteriosi ramificati (*composit graft* di arteria mammaria sinistra o destra e di arteria radiale; figura 2) confezionati a *y-conduit*, *π -conduit* o *i-conduit*¹⁵. Tuttavia, nei pazienti

Tabella 1 - Protocollo chirurgico ed esiti

	Pazienti stabili	Pazienti selezionati	FE <30%
Numero	405	102	45
Sternotomia	Totale	Mini	Totale
A cuore battente	Sempre	Sempre	Sempre
In CEC	No	No	Sì/No
Mortalità operatoria	2,1%	0%	6,6%

operati in urgenza in condizioni di shock cardiogeno, l'utilizzo della vena safena in bypass singolo o in arterizzazione trova un'indicazione più liberale. Infatti, il condotto venoso ha generalmente una maggiore portata rispetto alle arterie mammarie, risente meno dell'azione spasmogena dei farmaci vasocostrittori, che inevitabilmente caratterizzano il post-operatorio di tali pazienti, e viene costruito più rapidamente. Comunque, là dove possibile, si adotta sempre la strategia nota come *no touch technique*, ossia l'utilizzo di soli condotti arteriosi suturati a cuore battente sulle coronarie senza anastomosi prossimali sull'aorta ascendente, al fine di evitare eventi cerebrovascolari dovuti a possibili embolie conseguenti alla manipolazione dell'aorta⁸.

Al termine della procedura di rivascularizzazione, tutte le anastomosi sono testate mediante flussimetria doppler, come richiesto dalle attuali linee guida internazionali (tabella 1).

CONCLUSIONI

Dall'esperienza maturata nell'UOC di Cardiochirurgia dell'AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona di Salerno risulta che la rivascularizzazione miocardica nei pazienti che presentano disfunzione ventricolare acuta o cronica rappresenta tuttora una sfida chirurgica. Infatti, la complessità risiede nell'effettuare una scrupolosa stratificazione del rischio chirurgico, che deve essere controbilanciata dalla comprovata presenza di adeguata vitalità miocardica. La cardiomiopatia ischemica, anche se sconta una mortalità operatoria aumentata, risulta essere

superiore alla terapia medica sia *quoad valetudinem* sia *quoad vitam*. Tuttavia, esistono alcuni accorgimenti che – se implementati – possono aiutare a contenere le complicanze chirurgiche. Noi riteniamo che, qualora sussistano le condizioni, la rivascularizzazione a cuore battente offra notevoli vantaggi. Infatti, l'area ischemica, così estesa in tale patologia coronarica, trova indubbi benefici se si evita l'arresto cardiaco della tecnica a cuore fermo. Infatti, nessun protocollo di protezione miocardica risulta essere superiore alla perfusione coronarica continua. Un cuore perfuso e scaricato dal lavoro contrattile, come si verifica nella tecnica *assist do not arrest*, è nella condizione ideale per contenere le complicanze ischemiche periprocedurali. Inoltre, la rivascularizzazione completamente arteriosa garantisce una significativa riduzione degli eventi cerebrovascolari maggiori. Tuttavia, l'utilizzo della vena safena nello scompenso ischemico acuto ha i suoi indubbi vantaggi.

Bibliografia

1. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24(5): 442-63.
2. Kovács SJ. Diastolic function in heart failure. *Clin Med Insights Cardiol* 2015; 9(Suppl 1): 49-55.
3. Sankaralingam S, Lopaschuk GD. Cardiac energy metabolic alterations in pressure overload-induced left and right heart failure (2013 Grover Conference Series). *Pulm Circ* 2015; 5(1): 15-28.
4. Miller JD, Yousuf O, Berger RD. The implantable cardioverter-defibrillator: An update. *Trends Cardiovasc Med* 2015 Feb 7. [Epub ahead of print].
5. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force ACCF/AHA/AHA/ASE/

- ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(4): 380-406.
6. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014; 35(40): 2821-30.
7. Arrigoni SC, Mecozzi G, Grandjean JG, et al. Off-pump no-touch technique: 3-year results compared with the SYNTAX trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 20(5): 601-4.
8. Fröhlich G, Landmesser U. [Myocardial revascularization: the new European guidelines]. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140(7): 492-4.
9. Yancy CW. In search of a solution from the STICH trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(6): 562-4.
10. Menicanti L, Casali G, Musumeci F. Lo studio STICH. *G Ital Cardiol* 2009; 10(10): 638-43.
11. Ministero della Salute, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Programma Nazionale Esiti (PNE) 2014.
12. Bombardini T, Zoppè M, Ciampi Q, et al. Myocardial contractility in the stress echo lab: from pathophysiological toy to clinical tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2013; 11: 41.
13. Toller W, Heringlake M, Guarracino F, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol* 2015; 184: 323-36.
14. Covino E, D'Auria F. Intra-aortic balloon pump: towards continuous monitoring of control parameters. *Minerva Anestesiol* 2013; 79(7): 713-5.
15. Iqbal J, Serruys PW, Taggart DP. Optimal revascularization for complex coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(11): 635-47.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Francesca d'Auria
Unità Operativa Complessa di Cardiochirurgia
Azienda Ospedaliera Universitaria
"OORR San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona"
Largo Città di Ippocrate 1
84131 Salerno
Tel.: 089673101
Fax: 089673247
E-mail: cardiochirurgia@sangiovannieruggi.it

Angina a coronarie indenni, refrattaria, persistente e ricorrente: considerazioni terapeutiche

Normal coronary, refractory, persistent, recurring angina: therapeutic considerations

Alda Huqi

Cardiologia, Unità di Terapia Intensiva Cardiologica, ASL 5 Pisa, Alta Val di Cecina, Ospedale "Santa Maria Maddalena", Volterra

Abstract

Non tutti i pazienti affetti da angina cronica sono candidabili alla rivascolarizzazione coronarica e, di quelli sottoposti a tale trattamento, non tutti trovano un beneficio clinico significativo e persistente. Poiché questa popolazione è principalmente costituita dai pazienti affetti da diabete e anziani, un sottogruppo in continua crescita nel mondo occidentale, "l'accettazione" di questo gruppo come entità diventa il passo fondamentale per la corretta identificazione e trattamento dell'angina cronica. Questo atteggiamento è inoltre fondamentale per lo sviluppo di opzioni terapeutiche farmacologiche alternative a quelle tradizionali.

Parole chiave: angina persistente; angina ricorrente; angina refrattaria; farmaci antianginosi alternativi.

Among chronic stable angina patients, there are patients who are not suitable candidates to coronary revascularization and, among those undergoing successful treatment, not all achieve significant and/or permanent clinical benefit. Given that this patient population is mainly composed of elderly and diabetics, a continuously rising subset, their correct identification represents a critical step in the implementation of a successful treatment strategy and development of innovative therapies.

Key words: persistent angina; recurring angina; refractory angina; alternative antiangina drugs.

INTRODUZIONE

La rivascolarizzazione miocardica, sia quella percutanea mediante angioplastica sia quella chirurgica mediante bypass aorto-coronarico, costituisce un'opzione terapeutica consolidata nel trattamento dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica. Tuttavia, una parte significativa dei pazienti affetti da angina continua a presentare sintomi anche dopo rivascolarizzazione efficace¹⁻⁶. Questi risultati negativi sono stati attribuiti ai meccanismi fisiopatologici alternativi alla base dell'ischemia miocardica, non sostenuti cioè dall'aterosclerosi coronarica. In altri casi, invece, la rivascolarizzazione miocardica non è attuabile per assenza di significativa malattia aterosclerotica o per

aterosclerosi non aggredibile. Clinicamente questi pazienti possono quindi essere suddivisi in almeno quattro gruppi:

- pazienti affetti da angina e coronarie indenni da stenosi emodinamicamente significative (storicamente chiamata "sindrome – x");
- pazienti con aterosclerosi coronarica diffusa, considerati non candidabili alla rivascolarizzazione (pazienti con angina "refrattaria"). Questa popolazione è principalmente costituita dai pazienti affetti da diabete e anziani, un sottogruppo in continua crescita nel mondo occidentale;
- pazienti rivascolarizzati che presentano recidiva di angina (angina "ricorrente") per cause identificabili, come per esempio malfunzionamento dei bypass,

restenosi intrastent, progressione della malattia aterosclerotica eccetera;

- pazienti sottoposti a rivascolarizzazione tecnicamente efficace, ma con mancato beneficio clinico sia iniziale sia a lungo termine (angina “persistente”), nei quali non è possibile identificare una causa plausibile come nei casi precedenti⁷. In quest’ultimo gruppo di pazienti – quali responsabili per la persistenza della sintomatologia – sono stati ipotizzati meccanismi alternativi, come per esempio la disfunzione del microcircolo.

Mentre le prime due condizioni sono frequentemente associate in prevalenza a disagio soggettivo con senso di frustrazione e compromissione della qualità di vita (non solo per il paziente ma anche per il medico), le ultime inducono anche indagini e trattamenti invasivi ripetuti (per esempio, coronarografia con angioplastica) che comportano, fra l’altro, anche un significativo aumento dei costi sanitari. Lo stesso grado di successo è attribuibile anche alla terapia medica standard, il cui impiego è però limitato dagli effetti collaterali di tipo emodinamico dei farmaci tradizionali.

A prescindere dal meccanismo fisiopatologico sottostante, la corretta identificazione di questi sottogruppi di pazienti rappresenta il passo fondamentale per lo sviluppo di opzioni terapeutiche alternative. Per esempio, i farmaci cosiddetti non “emodinamici” rappresentano una valida soluzione da utilizzare sia in alternativa sia in aggiunta alla terapia convenzionale, con buona efficacia e generalmente in assenza di effetti collaterali significativi⁸.

IL METABOLISMO ENERGETICO CELLULARE COME TARGET TERAPEUTICO PER L’ISCHEMIA MIOCARDICA

La glicolisi e il metabolismo ossidativo mitocondriale sono le principali risorse di energia per il cuore adulto, garantendo rispettivamente il 5 e il 95% del fabbisogno totale di energia. In condizioni normali,

i mitocondri ricavano circa il 50-70% dell’energia dall’ossidazione degli acidi grassi β e il rimanente 30-50% dall’ossidazione dei prodotti glicolitici del glucosio.

Quando messe a confronto, l’ossidazione degli acidi grassi produce più energia in termini di ATP, ma a scapito di un maggiore consumo di ossigeno (10-15% di ossigeno in più)⁹. L’ossidazione del glucosio assume quindi un ruolo importante in condizioni di ridotto apporto di ossigeno (per esempio, ischemia miocardica).

Il metabolismo del glucosio inizia a livello citosolico per poi continuare a livello mitocondriale; il metabolismo degli acidi grassi avviene invece interamente dentro il mitocondrio. Entrambe le vie hanno come prodotto comune l’acetil-CoA (da cui ha inizio il ciclo di Krebs) e sono altamente interdipendenti (per esempio, un elevato livello di acidi grassi comporta una ridotta ossidazione di glucosio)¹⁰.

L’ischemia miocardica implica un limitato apporto di ossigeno, con conseguente ridotta produzione di ATP. Questo comporta un’accelerazione della glicolisi, con riduzione del pH intracellulare, accumulo di calcio e di adenosina e uscita di potassio (K)¹¹. Al dolore anginoso segue inoltre un aumentato rilascio di catecolamine e, quindi, una lipolisi accelerata, con incremento degli acidi grassi circolanti.

Come spiegato precedentemente, un aumento degli acidi grassi circolanti stimola l’ossidazione degli stessi e inibisce l’ossidazione del glucosio, riducendo in tale modo l’efficienza energetica miocardica. L’ossidazione preferenziale di acidi grassi comporta, inoltre, disaccoppiamento fra glicolisi e ossidazione del glucosio, contribuendo ulteriormente a ridurre il pH intracellulare, effetto che si associa direttamente a ridotta efficienza contrattile. Di conseguenza, parte dell’energia prodotta in queste condizioni, già di per sé precarie, verrà utilizzata per ristabilire l’omeostasi cellulare e non indirizzata al mantenimento dell’efficienza contrattile¹².

Da qui il razionale degli interventi farmacologici atti a modulare l’utilizzo dei substrati del metabolismo energetico cellulare. Vista l’interdipendenza fra ossidazione degli acidi grassi e del glucosio, questo

effetto può essere raggiunto attraverso una stimolazione diretta dell'ossidazione del glucosio oppure, indirettamente, attraverso l'inibizione dell'ossidazione degli acidi grassi.

A tale proposito, il farmaco più studiato è la trimetazidina, un inibitore parziale dell'ossidazione degli acidi grassi. La stimolazione indiretta dell'ossidazione del glucosio aumenta l'accoppiamento glicolisi/ossidazione glucosio e antagonizza tutti quegli effetti negativi menzionati precedentemente, aumentando, quindi, l'efficienza cardiaca. Questi effetti, nella pratica clinica, si sono tradotti in un miglior controllo dell'angina, senza modificazione dei parametri emodinamici¹³.

Un'altra alternativa farmacologica più recente è la terapia con ranolazina. La ranolazina viene raccomandata dalle principali linee guida per il trattamento dell'angina nei pazienti intolleranti e/o con sintomi non ben controllati con la terapia medica standard. La ranolazina è una piperazina, strutturalmente correlata alla trimetazidina, capace anch'essa di stimolare l'ossidazione mitocondriale del glucosio e di migliorare il controllo dei sintomi anginosi¹⁴⁻¹⁶. Tuttavia, il principale meccanismo d'azione è la riduzione del calcio intracellulare attraverso l'inibizione dei canali lenti del sodio, per cui viene considerata il capostipite di una nuova classe di farmaci¹⁷.

ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE

Ivabradina

L'ivabradina inibisce in modo selettivo i canali I_f Na/K localizzati a livello del nodo senoatriale, riducendo in tal modo la risposta in frequenza, sia in condizioni basali sia sotto stress¹⁸.

L'ivabradina non comporta effetti sulla contrattilità e sulla pressione arteriosa e la sua efficacia nel controllo della sintomatologia è stata documentata da studi clinici controllati¹⁹. Il suo impiego è sicuro e clinicamente efficace anche in associazione ai beta-bloccanti²⁰ e attualmente trova indicazione di utilizzo nelle principali linee guida.

Nicorandil

Al nicorandil, un derivato nicotinamidico, vengono riconosciuti due meccanismi d'azione per gli effetti antischemici: l'attivazione della guanilato ciclasi attraverso l'apertura dei canali del K, ATP dipendenti; la riduzione del precarico e del postcarico stimolando il rilassamento dei muscoli lisci vascolari²¹.

Nonostante l'efficacia clinica del nicorandil nei pazienti affetti da angina sia stata documentata²²⁻²³, i risultati non sono sempre stati univoci, mentre il suo impiego è stato frequentemente associato alla comparsa di ulcerazioni perianali²⁴. Per tali motivi l'utilizzo di nicorandil non ha ancora trovato consenso scientifico.

Fasudil

Il fasudil è un inibitore della Rho kinasi, un enzima intracellulare che fosforilizza numerose proteine, impiegate a loro volta in altrettante funzioni, quali la contrazione e il rilasciamento della muscolatura liscia vascolare. Il farmaco è stato testato con successo sia in modelli animali sia in studi clinici di fase II²⁵⁻²⁶. Tuttavia, il fasudil non è ancora disponibile per l'uso nella pratica clinica.

CONCLUSIONI

La rivascularizzazione miocardica e la terapia medica standard risultano efficaci nel controllare l'angina pectoris nella maggior parte dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica. Tuttavia, una significativa percentuale (circa il 30%) non trae da esse beneficio, manifestando una ridotta qualità di vita e determinando un aumento della spesa sanitaria per ripetute e inutili procedure invasive. La corretta identificazione di questi pazienti (clinicamente classificabili come affetti da angina a coronarie indenni, refrattaria, persistente o ricorrente) può servire da stimolo per l'ulteriore impiego e quindi lo sviluppo di opzioni terapeutiche farmacologiche alternative.

Bibliografia

1. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1743-51.
2. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161-70.
3. Deligonul U, Vandormael MG, Shah Y, et al. Prognostic value of early exercise stress testing after successful coronary angioplasty: importance of the degree of revascularization. *Am Heart J* 1989; 117: 509-14.
4. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomized trial. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *JAMA* 1997; 277: 715-21.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
6. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional Flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(3): 177-84.
7. Marzilli M, Huqi A, Morrone D. Persistent angina: the Araba Phoenix of cardiology. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10(Suppl 1): 27-32.
8. Chazov El, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in angina combination therapy: the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005; 12: 35-42.
9. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85: 1093-129.
10. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785-9.
11. Liu Q, Docherty JC, Rendell JC, Clanachan AS, Lopaschuk GD. High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 718-25.
12. El Banani H, Bernard M, Baetz D, et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischaemia. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 688-96.
13. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580-8.
14. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996; 93: 135-42.
15. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AA. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005; 95: 311-6.
16. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 309-16.
17. Wasserstrom JA, Sharma R, O'Toole MJ, et al. Ranolazine antagonizes the effects of increased late sodium current on intracellular calcium cycling in rat isolated intact heart. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 382-91.
18. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
19. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67: 393-405.
20. Koester R, Kaehler J, Ebelt H, et al. Ivabradine in combination with beta-blocker therapy for the treatment of stable angina pectoris in every day clinical practice. *Clin Res Cardiol* 99: 665-72.
21. Jahangir A, Terzic A, Shen WK. Potassium channel openers: therapeutic potential in cardiology and medicine. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1995-2010.
22. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000; 60: 955-74.
23. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-75.
24. Tiernan JP, Baraza W, Chelham W, et al. Nicorandil induced perianal ulceration. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2009; 48: 239-41.
25. Vicari RM, Chaitman B, Keefe D, et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with stable angina: a double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1803-11.
26. Otsuka T, Ibuki C, Suzuki T, et al. Administration of the Rho-kinase inhibitor, fasudil, following nitroglycerin additionally dilates the site of coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Coron Artery Dis* 2008; 19: 105-10.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Alda Huqi
Cardiologia-UTIC
ASL 5 Pisa, Alta Val di Cecina,
Ospedale Santa Maria Maddalena di Volterra
Borgo San Lazzero 5, Volterra (PI)
Tel.: 050 91793
Fax: 050 991792
E-mail: al.huqi@gmail.com

Le sfide della cronicità e le possibilità del sistema sanitario: il caso dello scompenso cardiaco

*The challenges of chronic diseases and the Healthcare System chances:
the case of heart failure*

Sergio Pede*

*Ambulatorio di Cardiologia, Distretto Socio Sanitario 1, ASL Brindisi
a nome del Gruppo Ambulatori Scompenso Regione Puglia

Abstract

Le malattie croniche e in particolare quelle cardiovascolari sono, in Italia come in tutti i Paesi occidentali, la principale causa di mortalità e di morbidità. La lotta a queste malattie richiede un'organizzazione del sistema sanitario capace di implementare appropriati percorsi diagnostico-terapeutici.

Il modello organizzativo che risponde a quest'esigenza è quello della Rete Integrata, basato sulla integrazione/interazione ospedale-territorio, per la cui applicazione sistematica sono disponibili strumenti normativi forniti dagli organismi regolatori. Prove della valenza di questo modello sono fornite da progetti realizzati nel campo dello scompenso cardiaco; tra questi lo studio Apulia HF, che ha dimostrato come la gestione integrata dei pazienti scompensati sia capace di ridurre le ospedalizzazioni e i costi.

Parole chiave: malattie croniche; rete integrata; scompenso cardiaco.

Chronic diseases, and in particular cardiovascular diseases, are the leading cause of mortality and morbidity in Italy, as well as in all the countries of the western world.

Fighting against these kind of diseases requires a Healthcare System organized in such a way as to implement appropriate diagnostic and therapeutic programs.

The organizational model that meets this need is the Integrated Network, based on the integration/interaction hospital-territory. Normative instruments provided by the regulatory bodies are available for the systematic implementation of such organizational model, whose worthiness is proved by projects carried out in relation to heart failure; among these projects, the Apulia HF study has shown that the integrated management of patients with heart failure is able to reduce hospitalization and related costs.

Key words: chronic diseases; integrated network; heart failure.

INTRODUZIONE

Le sfide cui deve rispondere il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono molteplici e di natura eterogenea. Alcune di esse hanno carattere transitorio e in qualche modo controllabile (per esempio, la recessione economica), mentre altre rappresentano condizioni consolidate e presentano una tendenza evolutiva

difficilmente reversibile e meno controllabile¹. Tra queste ultime rientrano le malattie croniche (MC). Si tratta di un ampio gruppo di malattie, che comprende le cardiopatie, l'ictus, il cancro, il diabete e le malattie respiratorie croniche; ci sono poi anche le malattie mentali, i disturbi muscolo-scheletrici e dell'apparato gastrointestinale, i difetti della vista e dell'udito, le malattie genetiche².

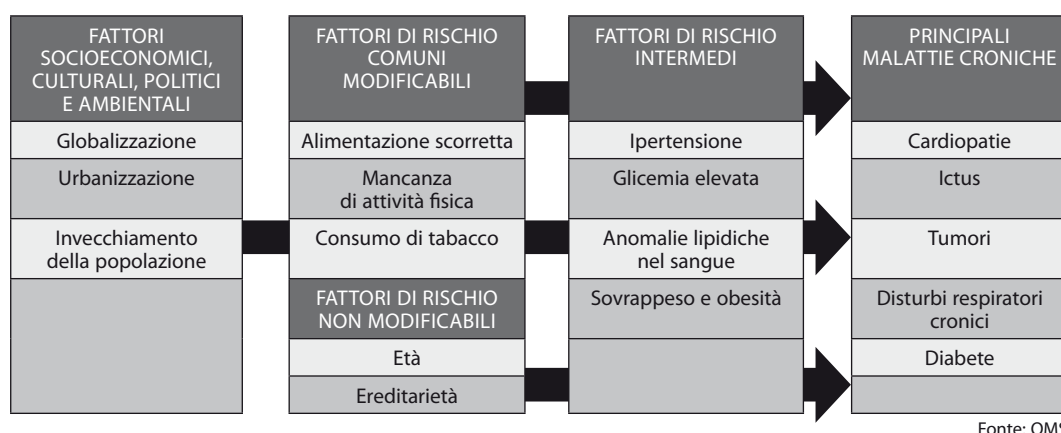


Figura 1 - Fattori di rischio per le malattie croniche.

L'EPIDEMIA DELLA CRONICITÀ

Le MC costituiscono, da tempo, la principale causa di morte in quasi tutto il mondo e, oltre ad avere un alto tasso di mortalità, possono essere anche particolarmente invalidanti. Già nel 2005 *Lancet* aveva lanciato un allarme per una possibile "epidemia della cronicità"¹.

Alla base delle MC ci sono diverse categorie di fattori di rischio (figura 1):

- quelli comuni e modificabili (come alimentazione poco sana, consumo di tabacco, abuso di alcool, mancanza di attività fisica);
- quelli che vengono definiti fattori di rischio intermedi (ovvero l'ipertensione arteriosa, la glicemia elevata, l'eccesso di colesterolo e l'obesità);
- quelli che non si possono modificare (come l'età o la predisposizione genetica).

Le MC, però, sono legate anche, e in particolare, a condizioni che connotano le modifiche sociali, economiche e culturali che intervengono nelle popolazioni: l'invecchiamento progressivo e il cambiamento epidemiologico¹.

L'invecchiamento progressivo della popolazione

L'allungamento della vita è il risultato di una risposta ai bisogni sanitari della popolazione che,

nel tempo, è progressivamente migliorata per effetto della crescita economica e del progresso scientifico e tecnologico. Secondo il rapporto del 2012 dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE), in Italia:

- dal 1960 a oggi l'aspettativa di vita alla nascita è aumentata di 12,3 anni per le donne e 12,2 anni per gli uomini, attestandosi rispettivamente a 84,6 e 79,4 anni;
- in particolare tra il 1990 (quando ha preso il via il processo di aziendalizzazione del SSN) e il 2009 la vita media si è allungata di 4,3 anni per le donne e 5,6 anni per gli uomini;
- il 20,3% della popolazione ha più di 65 anni (5,6 punti percentuali in più che nel 1990 e 11 in più rispetto al 1960) e il 6% ha più di 80 anni (percentuale che nel 1990 era pari al 3,1% e all'1,3% nel 1960)³.

Questi dati correlano naturalmente e automaticamente con un aumento dei bisogni assistenziali di base e contribuiscono in modo determinante al cambiamento epidemiologico.

Il cambiamento epidemiologico

Il cambiamento epidemiologico è la sintesi di una serie di fattori, tra cui la globalizzazione, l'urbanizzazione, le politiche ambientali. L'entità del fenomeno è

chiaramente testimoniata dai dati forniti dagli organismi di riferimento.

Secondo il rapporto del 2012 dell'OCSE³, nel 2008, l'incidenza dei tumori in Italia risulta aumentata rispetto al 1998 di 27 unità su 100.000, il che, secondo una specifica elaborazione statistica⁴, equivale a 132 casi all'anno in più per una ASL di 500.000 abitanti.

Secondo una stima del 2011 dell'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS)⁵, il 92% delle cause di mortalità in Italia è riconducibile a malattie non trasmissibili, costituite per più di due terzi da malattie cardiovascolari e tumori (figura 2).

Le malattie cardiovascolari da sole sono responsabili di più del 40% della mortalità e hanno i costi economici, oltre che umani, più elevati in tutti i Paesi europei: complessivamente sono costate nel 2006 circa 192 miliardi di euro, dovuti per il 57% (circa 110 miliardi) ai costi sanitari, per il 21% alla produttività persa e per il 22% alle cure informali (82 miliardi), comportando una spesa pro-capite diretta di 223 euro all'anno⁶.

Anche nel nostro Paese le malattie del sistema circolatorio costituiscono la principale causa di morte. Nel 2010 (ultimo dato di mortalità disponibile, come riportato nel testo del Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 del Ministero della Salute) si sono verificati, complessivamente, 220.539 decessi per malattie del sistema circolatorio (95.952 uomini e 124.587 donne); di questi, 72.023 decessi sono stati attribuiti a malattie ischemiche del cuore (36.742 uomini e 35.281 donne) e 60.586 a malattie cerebrovascolari (23.991 uomini e 36.595 donne)⁷.

Un ruolo determinante nel cambiamento epidemiologico è costituito dalle modifiche degli stili di vita, tra i quali:

- le dipendenze da alcool e tabacco⁵;
- le malattie legate all'eccessivo peso corporeo e alle patologie correlate, per le quali è dimostrata un'elevata relazione con condizioni socio-economiche svantaggiate, nonché un aggravio della spesa sanitaria (farmaceutica, diagnostica, ricoveri ospedalieri)⁸.

L'innovazione scientifica e tecnologica è alla base di un ultimo, decisivo fattore di cambiamento epidemiologico: la riduzione della mortalità specifica legata

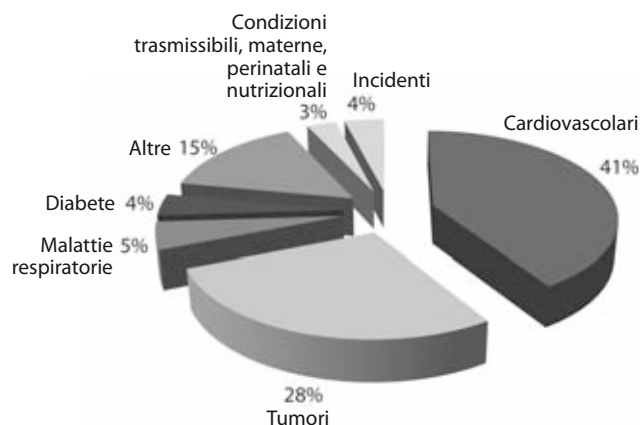


Figura 2 - Cause di mortalità in Italia (dati dell'OMS, 2011).

alle MC. È un fenomeno che statisticamente determina un aumento, con effetto immediato, della prevalenza di queste malattie.

Nel complesso ci si ammala di più, ma si muore di meno per specifiche patologie croniche; si muore per pluripatologie e dopo periodi più lunghi di cronicità, con il loro pesante carico di fragilità e disabilità¹⁻².

LE POSSIBILITÀ DEL SISTEMA SANITARIO: RIFERIMENTI

Il mutamento demografico ed epidemiologico descritto richiede un'organizzazione dell'assistenza al paziente cronico, guidata dai bisogni globali del soggetto ammalato e basata sulla implementazione di un percorso diagnostico-terapeutico personalizzato e appropriato, gestito da un team medico-infermieristico nel contesto di un modello organizzativo che garantisca gradualità e specificità delle cure.

Quest'affermazione è la sintesi di un dibattito che nel nostro Paese si sviluppa da anni e che ha prodotto una serie di documenti, i più recenti dei quali attestano, da una parte, l'elevato livello di teorizzazione, dall'altra, la notevole difficoltà della operatività organizzativa e gestionale.

Il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 del Ministero della Salute riporta un elenco dei macro obiettivi da perseguire e pone al primo posto quello di

“Ridurre il carico prevenibile ed evitabile di morbosità, mortalità e disabilità delle malattie non trasmissibili”⁷.

Il documento, dopo avere sottolineato, nell’ambito di queste patologie, il ruolo primario delle malattie cardiovascolari, fornisce, in linea con gli obiettivi del *WHO-Europe Action Plan 2012-2016*, circostanziate indicazioni sulle strategie da adottare per perseguire l’obiettivo e, al contempo, sottolinea come “la complessità di questo macro obiettivo” richieda “un approccio concettualmente articolato” in:

- strategie di promozione della salute, per definizione orientata all’*empowerment* di comunità;
- strategie di prevenzione primaria in gruppi a rischio;
- strategie di prevenzione secondaria, per l’identificazione di malattie in fase precoce⁷.

Il Patto per la Salute 2014-2016 prevede una radicale riorganizzazione dell’Assistenza Ospedaliera Territoriale⁹.

L’articolo 5 del testo del Patto prevede che l’Assistenza Territoriale venga affidata alle Aree Funzionali Territoriali (AFT, che raggruppano medici di assistenza primaria) e alle Unità Complesse di Cure Primarie (UCCP, strutture pluriprofessionali con presenza di medici di assistenza primaria e specialisti)⁹.

Il documento precisa che AFT e UCCP “perseguono obiettivi di salute e di attività definiti dall’Azienda sanitaria e dal Distretto”, riprendendo le indicazioni del DL 502, secondo cui il Distretto “assicura i servizi di assistenza primaria relativi alle attività sanitarie e sociosanitarie ... nonché il coordinamento delle proprie attività con quella dei dipartimenti e dei servizi aziendali, inclusi i presidi ospedalieri, inserendole organicamente nel Programma delle attività territoriali”¹⁰.

Lo stesso articolo 5, al punto 21, prevede che il Ministero della Salute, al fine di definire le principali linee di intervento nei confronti delle principali malattie croniche, predisponga il “Piano nazionale della cronicità”.

Il sottosegretario De Filippo, intervenuto in Commissione Affari Sociali il 14 maggio 2015 in merito a un’interrogazione parlamentare relativa all’iter di approvazione di questo Piano, ha segnalato che il Ministero della Salute ha costituito nell’autunno 2014

un Gruppo di lavoro ministeriale a cui hanno partecipato anche esperti, rappresentanti di società scientifiche e associazioni di pazienti, che ha provveduto alla stesura di una prima bozza di documento, la quale è stata ulteriormente elaborata nei primi mesi dell’anno in corso e inviata ai referenti regionali, per raccogliere osservazioni e proposte di integrazione o modifica, in vista di un incontro previsto per il mese di giugno¹¹.

Nel frattempo, con il Decreto n. 70 del 2 aprile 2015, il Ministero della Salute ha adottato il “Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all’assistenza ospedaliera”, in base al quale l’assistenza ospedaliera per acuti è affidata a Ospedali sede di Pronto soccorso, ospedali sede di Dipartimento di Emergenza e Accettazione (DEA) di primo livello e Ospedali sede di DEA di secondo livello, mentre l’assistenza ospedaliera per riabilitazione e lungodegenza è affidata a strutture di lungodegenza e di riabilitazione¹².

Tra le varie indicazioni fornite dal documento, una riguarda in particolare la costruzione delle reti e precisa che, all’interno del disegno globale della rete ospedaliera, è necessaria l’articolazione delle reti per patologia, che integrano l’attività ospedaliera per acuti e post-acuti con l’attività territoriale, e prevede rete infarto, rete ictus, rete traumatologica, rete neonatologica e punti nascita, rete medicine specialistiche, rete oncologica, rete pediatrica, rete trapiantologica, rete terapia del dolore, rete malattie rare.

Un’altra importante indicazione riguarda la continuità ospedale-territorio (punto 10) in merito alla quale il documento precisa che:

- la riorganizzazione della rete ospedaliera deve procedere di pari passo al potenziamento delle strutture territoriali, la cui carenza, o la mancata organizzazione in rete, si ripercuote negativamente sull’utilizzo appropriato dell’ospedale;
- l’integrazione/interazione funzionale tra le strutture territoriali e le strutture ospedaliere riveste un ruolo centrale nel regolamentare i flussi sia in entrata sia in uscita dall’ospedale;
- per i flussi in entrata le strutture territoriali devono svolgere azione di filtro finalizzata al contenimento dei ricoveri ospedalieri inappropriati;

- per i flussi in uscita va promosso il collegamento dell'ospedale a una centrale della continuità o altra struttura equivalente posta sul territorio di riferimento per la dimissione protetta e la presa in carico post-ricovero¹².

Da questa sintetica analisi dei più recenti documenti emergono chiare indicazioni per una "gestione attiva della cronicità"^{9,12} e vengono forniti importanti strumenti normativi, la cui incisività è alla prova della volontà e della capacità del sistema sanitario nel suo complesso.

IL CASO DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco (SC) è la grave e complessa, spesso finale, manifestazione clinica di una serie di malattie cardiovascolari e non, frequentemente coesistenti.

È una delle patologie croniche a maggior prevalenza nei Paesi avanzati, interessando dall'1 al 2% della popolazione, valore che sale al 6% nei soggetti con età superiore a 65 anni e che cresce in modo esponenziale con l'aumentare dell'età¹³⁻¹⁴.

L'incidenza di nuovi casi di SC è di 0,2% per anno nella popolazione generale e cresce con l'età fino a raggiungere il 4% annuo negli ultra 85enni¹³⁻¹⁴.

Questa patologia è caratterizzata da una crescente complessità clinica, con frequenti comorbidità, complesse politerapie, ricorrenti ricoveri ospedalieri, elevato tasso di mortalità (dal 5 al 60% per anno, secondo il grado di compromissione)¹⁴.

In Italia, l'analisi dei dati del Ministero della Salute relativa al raffronto tra il 2004 e il 2010 mostra, in un contesto generale di calo delle ospedalizzazioni per altre cause (riduzione media del 18%), un incremento medio dei ricoveri per SC del 7% associato a un dato di mortalità a breve-medio termine, del 23,6% a 6 mesi¹⁵.

La spesa per la cura dei pazienti affetti da SC è in generale elevata, tanto da rappresentare nei Paesi occidentali fino al 2,5% della spesa sanitaria nazionale,

di cui due terzi per le ospedalizzazioni; nei Paesi dell'UE è stimata intorno all'1,2-2,0% della spesa sanitaria totale¹⁴.

In Italia un'indicazione di riferimento è fornita da un'analisi eseguita nella regione Marche, dalla quale risulta che la spesa complessiva è di 27,5 milioni di euro, circa l'1,3% della spesa sanitaria regionale al netto della mobilità attiva, con un costo medio pro capite superiore a € 1.700 all'anno¹⁶.

Con questa connotazione clinico-epidemiologica, lo SC rappresenta in modo esemplare la cronicità, esprime un'efficace sintesi della gran parte dei fattori che concorrono al cambiamento epidemiologico e si propone come una delle sfide maggiori per il sistema sanitario.

A fronte di ciò in Italia, sul piano normativo, se si escludono le norme relative all'esenzione per patologia, non esiste alcun provvedimento legislativo specifico che indirizzi l'organizzazione dell'assistenza per lo SC.

Anche i più recenti documenti, dal Patto per la Salute 2014-2016 al Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera, forniscono indirizzi importanti ma generali, dai quali si ricava che, nell'ambito della riorganizzazione del Sistema:

- il "titolare" dell'assistenza ai pazienti affetti da SC è sempre il medico di assistenza primaria nell'ambito delle AFT e delle UCCP, dove interviene anche lo specialista ambulatoriale;
- l'assistenza ospedaliera per riabilitazione e lungodegenza è affidata a strutture di lungodegenza e di riabilitazione, senza che ne venga specificato il ruolo, le dimensioni e il bacino di utenza;
- l'assistenza territoriale non fa specifico riferimento ad ambulatori dedicati allo SC;
- non è prevista una rete per lo scompenso cardiaco.

Tutto ciò non è adeguato alle indicazioni delle linee guida della Società Europea di Cardiologia, che raccomandano la realizzazione di specifici programmi di intervento per i pazienti affetti da SC cronico, con l'obiettivo di realizzare un efficace percorso diagno-

stico, ottimizzare la terapia e implementare un attento *follow-up*¹⁷. E non è in linea nemmeno con l'attenzione che, opportunamente, le società scientifiche italiane stanno dedicando da anni al problema dello SC. Già dieci anni fa queste Società hanno elaborato la *Consensus Conference*, una proposta organizzativa finalizzata alla gestione dei pazienti affetti da SC basata sul modello *hub e spoke*, all'individuazione di figure di riferimento nell'ospedale e nel territorio basata su percorsi diagnostico-terapeutici comuni, condivisi e individualizzati in base al profilo dei pazienti¹⁸.

I contenuti della *Consensus Conference* sono stati implementati in maniera diversificata nelle diverse regioni: dalla formalizzazione istituzionale di un'ipotesi di rete attraverso delibera o decreto in alcune di esse al coinvolgimento istituzionale a livello progettuale senza formalizzazione in altre¹⁹.

Sulla spinta di quest'iniziativa, comunque, sono sorti in molte realtà, sia negli ospedali sia nel territorio, ambulatori dedicati allo scompenso cardiaco; secondo i dati emersi dal sesto censimento della Federazione Italiana di Cardiologia (FIC), una struttura ambulatoriale dedicata alla cura dello SC è presente nel 53% delle strutture cardiologiche (435 ambulatori), con una distribuzione diffusa, anche se frammentata, su tutto il territorio nazionale²⁰.

La strategia consiste nel:

- diffondere in maniera capillare l'ambulatorio per lo SC (ospedaliero e territoriale) inserito nel modello organizzativo della rete integrata dei servizi;
- utilizzare la rete per realizzare efficaci programmi di integrazione ospedale-territorio;
- connotare questi programmi con l'implementazione di percorsi diagnostico-terapeutici comprensivi di tutte le articolazioni assistenziali (medicina generale, specialistica ambulatoriale, ospedale di comunità, rete ospedaliera per acuti e per riabilitazione cardiovascolare).

C'è attesa per verificare se questa strategia farà parte integrante del Piano Nazionale della Cronicità e se questo Piano avrà contenuti e tempi di intervento adeguati alla necessità di affrontare con appropriatezza la "sfida dello scompenso cardiaco".

A supportare la valenza della *Consensus Conference* ci sono i risultati ottenuti da una serie di esperienze realizzate "sul campo"; tra queste lo Studio Apulia HF.

STUDIO APULIA HF

Lo studio fa parte del programma di attività 2011 del Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) del Ministero della Salute, ed è nato dalla collaborazione tra l'Agenzia Regionale Sanitaria (AReS) Puglia e gli operatori (medici e infermieri) che seguono gli indirizzi della *Consensus Conference*.

Obiettivo generale dello studio è stato quello di verificare se l'implementazione di un modello di gestione dei pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di SC cronico fosse capace di determinare una riduzione delle ri-ospedalizzazioni.

Obiettivo specifico è stato quello di valutare l'impatto del modello gestionale in termini di qualità mediante analisi di:

- variazione dei consumi delle classi di farmaci indicati;
- variazione dei consumi di prestazioni sanitarie;
- variazione dei costi di gestione.

Al progetto hanno partecipato gli ambulatori dedicati alla cura dello scompenso di quattro Unità operative complesse (UOC) di cardiologia pugliesi e dei corrispettivi Distretti socio-sanitari (DSS) (figura 3).

Al fine di verificare l'estensibilità del modello hanno partecipato allo studio due UOC di cardiologia extraregione (Basilicata e Lazio) con i corrispettivi DSS.

Il modello si è basato su una stretta integrazione fra ospedale e territorio, con l'alternarsi di valutazioni da parte degli operatori degli ambulatori dedicati alla cura dello scompenso, degli ospedali e delle cardiologie distrettuali di riferimento (figura 4); in particolare il territorio ha assicurato, con un infermiere dedicato (*care manager*), l'*empowerment* del paziente e il *follow-up* telefonico, al fine di verificarne l'adesione alla terapia e le condizioni cliniche.

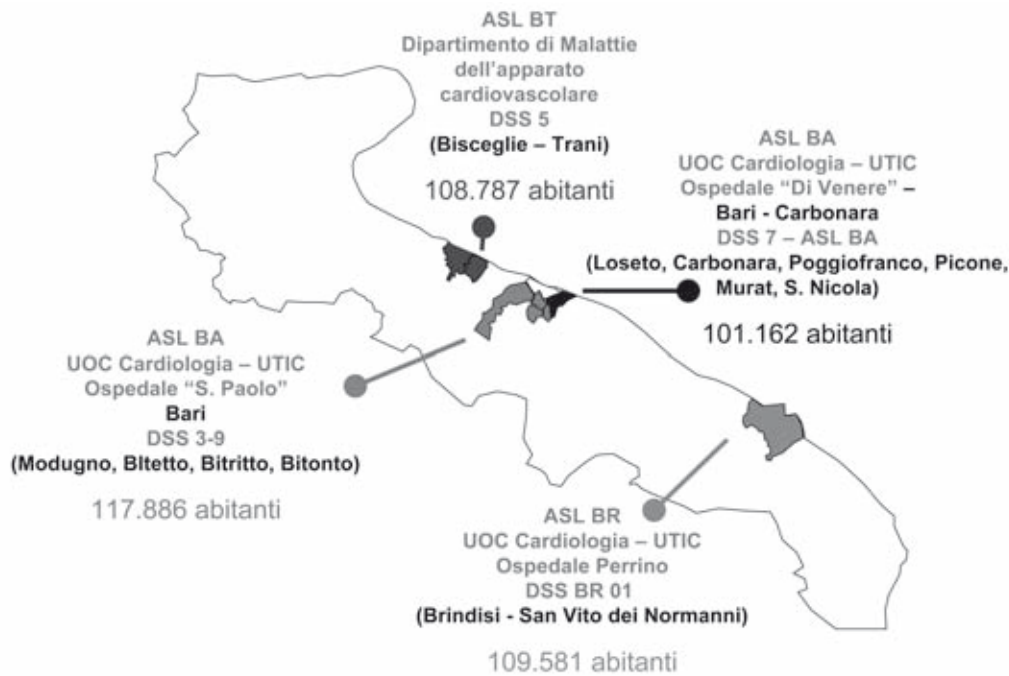


Figura 3 - Studio Apulia HF: ospedali e distretti socio-sanitari partecipanti allo studio.

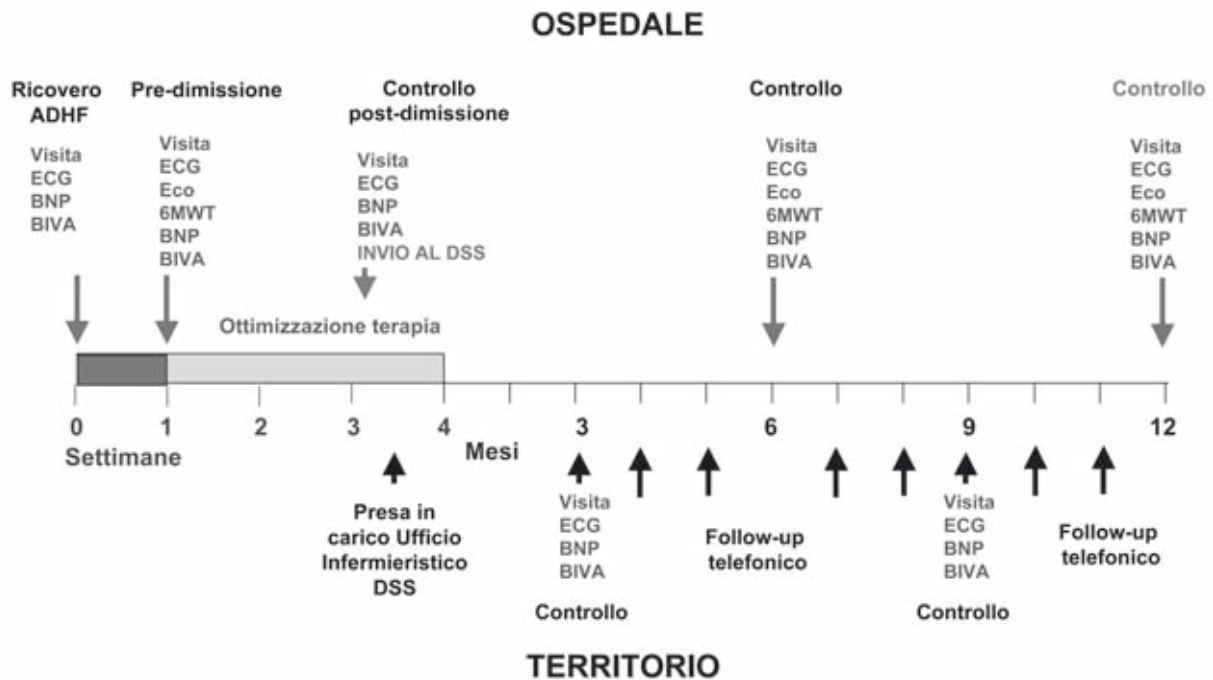


Figura 4 - Studio Apulia HF: protocollo.

Tabella 1 - Studio Apulia HF: caratteristiche della popolazione arruolata

	Pop. totale (n. 301)	SP (n. 46)	DV (n. 65)	PR (n. 63)	BS (n. 52)	RM (n. 51)	MT (n. 24)
Età (anni)	73±12	69±12	75±11	74±12	74±11	70±12	77±9
Sesso M (%)	60	65	65	49	48	80	58
HFPEF	25	13	22	31	13	14	63
Cardiopatía ischemica	45	49	58	47	29	45	33
Ipertensione arteriosa	71	62	79	63	81	67	73
Dislipidemia	33	24	54	15	29	47	27
Diabete mellito	43	42	54	44	50	24	33
BPCO	34	13	21	56	46	18	47
MRC	28	13	39	31	15	41	27
Pregresso ictus	4	2	5	3	2	4	13

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; BPAC, by-pass aorto-coronarico; BS, Dipartimento di Malattie dell'apparato cardiovascolare, ASL BAT, Puglia; DV, UO Cardiologia-UTIC, Ospedale "Di Venere", Bari-Carbonara, ASL BA, Puglia; M, maschile; MRC, malattia renale cronica; MT, UOS Dipartimentale Scompenso Cardiaco, Matera, Basilicata; PR, UO Cardiologia-UTIC, Ospedale Perrino, Brindisi, ASL BR, Puglia; RM, UOC Cardiologia-UTIC S. Filippo Neri, Roma, Lazio; SP, UO Cardiologia-UTIC, Ospedale San Paolo, Bari, ASL BA, Puglia

Sono stati arruolati 301 pazienti (di cui 226 nei centri pugliesi), le cui caratteristiche basali sono riportate nella tabella 1.

Per verificare l'efficacia del modello, sono stati confrontati i ricoveri con DRG 127 intervenuti, nei comuni interessati dallo studio, in due periodi:

- nel primo semestre 2012, quando la sperimentazione non era iniziata;
- nel primo semestre 2014, quando la sperimentazione ha raggiunto il massimo dei pazienti arruolati.

Il confronto tra il primo semestre 2012 e il primo semestre 2014 ha evidenziato:

- una riduzione complessiva del 6% dei ricoveri con DRG 127 nei comuni oggetto della sperimentazione;
- una riduzione più evidente nei due centri con popolazione di riferimento minore, in uno -16% e nell'altro -26% (figura 5).

Inoltre, nel gruppo dei pazienti arruolati si è evidenziata:

- una significativa riduzione dei ricoveri complessivi;
- una elevata adesione alle valutazioni ambulatoriali in post-dimissione e a tre mesi;
- un elevato grado di aderenza della terapia alle attuali raccomandazioni delle linee guida.

Tali risultati hanno consentito di registrare una complessiva riduzione dei costi di gestione dei pazienti (figura 6).

Analoghi risultati sono stati osservati nei due centri extraregione (Basilicata e Lazio).

Questi dati sono stati presentati nel corso del Congresso Nazionale ANMCO 2015, nel corso della Sessione E-Poster "Scompenso Cardiaco Follow-Up" del 4 giugno²¹.

Lo Studio Apulia dimostra, in linea con altre analoghe esperienze, che la gestione integrata tra ospedale e territorio consente un'ottimizzazione dell'implementazione del percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti scompensati, con riduzione delle ospedalizzazioni e dei costi di gestione.

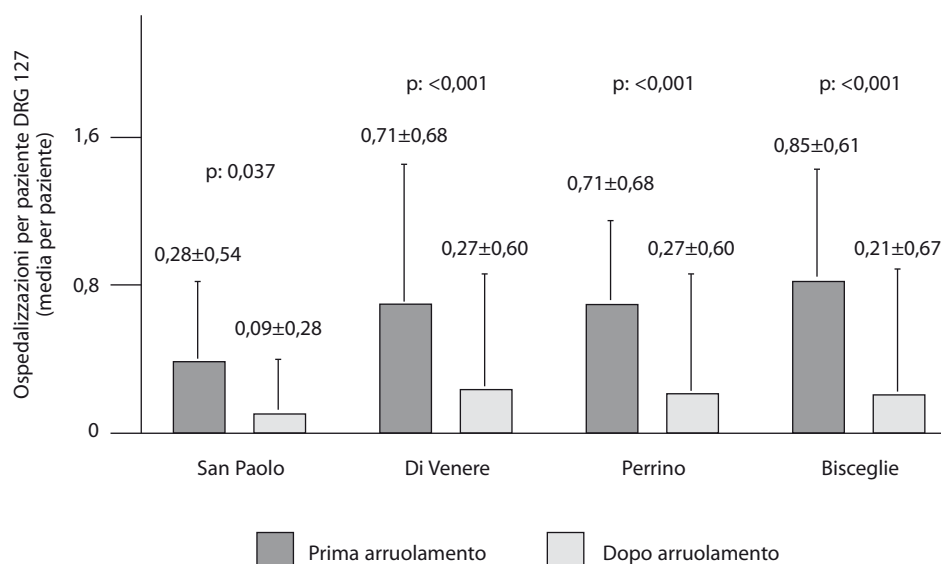


Figura 5 - Studio Apulia HF: ricoveri medi con DRG 127 per paziente nella popolazione di pazienti arruolati.

CONCLUSIONI

Con il loro carico di mortalità e di morbidità le malattie croniche, in particolare quelle a carico dell'apparato cardiovascolare, costituiscono una delle maggiori sfide per il sistema sanitario. La lotta a queste malattie rappresenta una priorità di salute pubblica. Il Piano Nazionale della Cronicità, in elaborazione presso il Ministero della Salute, è concepito per dare contenuti e operatività a questa lotta.

Da questo punto di vista, concrete indicazioni derivano da esperienze condotte nel campo dello scompenso cardiaco, una delle patologie croniche a maggior prevalenza nei Paesi avanzati. Tra queste indicazioni, particolarmente importante è quella relativa al modello organizzativo della Rete dei Servizi. L'integrazione/interazione ospedale-territorio, su cui si basa il modello, garantisce l'appropriata implementazione dei percorsi diagnostico-terapeutici. Gli strumenti normativi per applicare in modo sistematico il modello esistono, anche se hanno limiti di completezza e non sono sempre in linea con il progresso scientifico e con il contesto epidemiologico.

Un punto di forza è costituito dal patrimonio di conoscenze, competenze e volontà garantito dagli operatori del sistema sanitario e dalle associazioni scientifiche che li rappresentano.

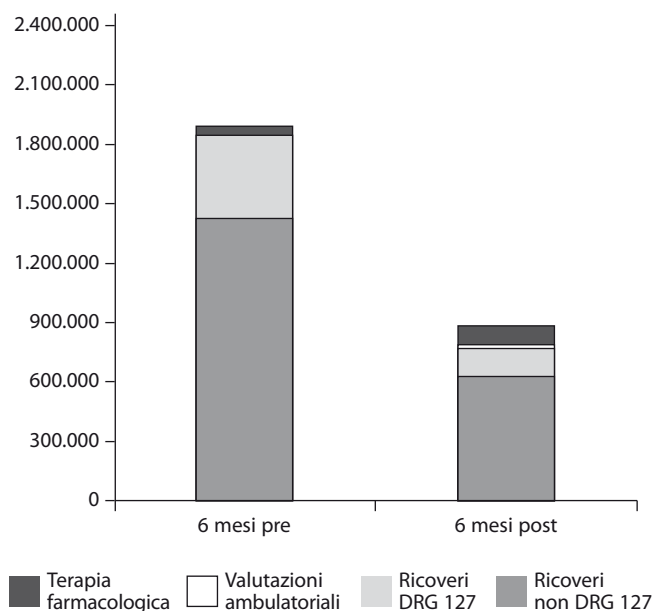


Figura 6 - Studio Apulia HF: variazioni dei costi per terapia farmacologica, valutazioni ambulatoriali, ricoveri.

Bibliografia

1. Indagine conoscitiva. La sfida della tutela della salute tra nuove esigenze del sistema sanitario e obiettivi di finanza pubblica. 2013. www.cergas.unibocconi.it.
2. Malattie croniche. Informazioni generali. 2015. www.epicentro.iss.it
3. OECD. 2012. OECD Health Vol. 2013. http://www.oecd.org/health/healthsystems/Oecdhealthdata_2012.htm.
4. Anessi Pessina E, Cantù E, Ferré F, Ricci A. L'aziendalizzazione della sanità in Italia: Rapporto Oasi. Università Bocconi, 2012.
5. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva (CH): World Health Organization, 2011.
6. Marmot M, Wilkinson R. Social determinants of health. Oxford (UK): Oxford University Press, 2009.
7. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018.
8. D'Amicis A. Epidemiologia dell'obesità in Italia. VII rapporto sull'obesità in Italia dell'Istituto Auxologico Italiano. Roma: Pensiero Scientifico Editore, 2011.
9. Patto Nazionale per la Salute 2014-2016. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, 2014.
10. Ministero della Salute. Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421. Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502.
11. www.fnomceo.it.
12. Ministero della Salute. Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. Decreto n. 70 del 2 aprile 2015.
13. Go AS, Mozafarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6-245.
14. Bleumink G, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. *The Rotterdam Study*. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-9.
15. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero Dati SDO 2013.
16. Politi C, Deales A, Cicchitelli F, et al. Analisi dei costi sanitari per lo scompenso cardiaco nella regione Marche. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2005; 7: 165-75.
17. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33, 1787-847.
18. Consensus Conference. Il percorso assistenziale del paziente con Scompenso Cardiaco. *G Ital Cardiol* 2006; 7: 387-432.
19. Scardovi B, et al. La rete per lo Scompenso Cardiaco in Italia cinque anni dopo la pubblicazione della Consensus Conference "Il percorso assistenziale del paziente con Scompenso Cardiaco". A che punto siamo? *Monaldi Arch Clinical Dis* 2012; 78: 40-8.
20. www.federocardio.it/censimento.
21. Iacoviello M, Pede S, Bux F, et al. Protocollo di gestione condiviso fra ospedale e territorio dei pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco: risultati dello Studio Multicentrico Apulia HF. Programma Congresso ANMCO 2015; 98.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Sergio Pede

Via della Libertà, 10

72020 Cellino San Marco (BR)

Tel.: 0831619988

E-mail: sergio.pede@asl.brindisi.it

Polifenoli e prevenzione del rischio cardiovascolare

Polyphenols and cardiovascular risk prevention

Laura Mele¹, Margherita Dall'Asta¹, Ilaria Zanotti², Daniele Del Rio^{1,3}

¹LS9 Interlab Group, The Laboratory of Phytochemicals in Physiology,
Dipartimento di Scienze degli Alimenti, Università degli Studi di Parma,

²Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Parma

³The Need for Nutrition Education/Innovation Programme (NNEdPro), University of Cambridge (UK)

Abstract

I polifenoli costituiscono una numerosa ed eterogenea classe di molecole organiche introdotte nel nostro organismo mediante la dieta. Sono sostanze fitochimiche cui sono attribuite diverse attività biologiche nel contesto della prevenzione cardiovascolare. Nonostante i numerosissimi dati pubblicati sulla bioattività dei polifenoli in modelli *in vitro*, *in vivo* e in *trial* clinici, è necessario approcciare criticamente la valutazione dei risultati presenti in letteratura, in quanto diversi limiti emergono dai metodi con i quali gli studi sono stati condotti. Alla luce di queste informazioni, brevemente riassunte in questo lavoro, risulta evidente quanto ulteriori studi siano necessari per definire con maggiore precisione il reale coinvolgimento dei polifenoli di origine dietetica nella prevenzione del rischio cardiovascolare.

Parole chiave: polifenoli; flavonoidi; prevenzione; rischio cardiovascolare; aterosclerosi.

Polyphenols form a wide and heterogeneous class of organic molecules, getting in contact with our organism through the diet. These phytochemical substances have been shown to exert various biological effects in the framework of cardiovascular prevention. However, despite the conspicuous amount of published data about this putative bioactivity, both in *in vitro* and *in vivo* models as well as in clinical trials, a more critical approach is needed for their scientific evaluation. This is due to the methods used in the vast majority of the studies displayed in the scientific literature, which suffer many relevant limitations. In light of the information briefly provided in this review, further studies are clearly needed to better define the role of dietary polyphenols in the prevention of cardiovascular risk.

Key words: polyphenols; flavonoids; prevention; cardiovascular risk; atherosclerosis.

INTRODUZIONE

I polifenoli costituiscono una numerosa ed eterogenea classe di molecole organiche introdotte nel nostro organismo mediante la dieta. Sono sostanze fitochimiche riconosciute come importanti antiossidanti, alle quali, però, sono state attribuite nel tempo diverse attività biologiche¹. Negli ultimi venti anni, i polifenoli hanno acquisito notevole interesse grazie a numerosi studi d'intervento ed epidemiologici che hanno dimostrato l'associazione inversa tra il consumo di alimenti ricchi in polifenoli e l'insorgenza di patologie cronico-degenerative, nelle quali lo stress ossidativo svolge un ruolo primario. A oggi, la ricerca scientifica ha evidenziato il forte contributo dei polifenoli nella

prevenzione di patologie cardiovascolari, cancro, osteoporosi, diabete mellito e disturbi neurodegenerativi, quali il morbo di Parkinson e di Alzheimer¹⁻⁵. Nonostante i numerosissimi dati pubblicati sulla bioattività dei polifenoli in modelli *in vitro*, *in vivo* e in *trial* clinici, è necessario approcciare criticamente la valutazione dei risultati presenti in letteratura, in quanto diversi *bias* emergono dai metodi con i quali gli studi sono stati condotti. Una grande quantità degli studi *in vitro* indaga, per esempio, l'effetto diretto indotto dall'esposizione di colture cellulari a estratti di alimenti o a molecole naturalmente presenti *in planta*, che non corrispondono ai metaboliti realmente presenti nella circolazione sistemica dopo consumo di alimenti ricchi in polifenoli. Inoltre, le concentrazioni

spesso applicate ai modelli utilizzati non descrivono in modo veritiero le reali concentrazioni dei metaboliti con cui i tessuti e le cellule vengono in contatto mediante la dieta.

POLIFENOLI: ASPETTI CHIMICI E FONTI ALIMENTARI

I polifenoli sono metaboliti secondari delle piante, il cui ruolo biologico principale è di difesa dalle radiazioni ultraviolette e dai patogeni⁶. Essendo ubiquitariamente diffusi in alimenti e bevande di origine vegetale, come caffè, tè, vino, cioccolato, frutta, legumi e cereali, i composti fenolici sono abbondantemente introdotti nell'organismo umano mediante la dieta (circa 1g/giorno)⁷⁻⁸.

Chimicamente si contraddistinguono per la presenza di almeno un anello aromatico con uno o più gruppi ossidrilici legati e variano da molecole semplici e a basso peso molecolare (per esempio, acidi fenolici), a molecole più complesse a elevato peso molecolare (per esempio, tannini). Il potenziale biologico di questa famiglia di composti fitochimici è ben descritto dalle oltre 8.000 diverse strutture chimiche a oggi identificate e largamente diffuse nel regno vegetale, anche se il numero di composti fenolici presenti in natura è certamente maggiore.

I polifenoli possono essere chimicamente classificati in base al numero e alla disposizione dei loro atomi di carbonio e sono comunemente riscontrabili, *in planta*, in forma coniugata con zuccheri (glicosidi) e acidi organici. In base alla complessità dello scheletro carbonioso, è stata proposta una classificazione che li divide in due grandi gruppi: flavonoidi e non flavonoidi⁹.

I flavonoidi sono composti polifenolici a 15 atomi di carbonio, con due anelli aromatici collegati da un ponte a tre atomi di carbonio, che costituisce un anello ossigenato eterociclico e determina una struttura del tipo C₆-C₃-C₆. Essi rappresentano il gruppo più interessante dal punto di vista nutrizionale, perché molto numeroso e ampiamente diffuso in natura. Le principali sottoclassi di flavonoidi introdotte con la dieta sono: flavonoli, flavoni, flavan-3-oli, antocia-

nidine, flavanoni e isoflavoni; quelle relativamente minori sono diidroflavonoli, flavan-3,4-dioli, calconi, diidrocalconi e auron.

I flavonoli sono il gruppo più ampiamente diffuso fra i flavonoidi. Tra le molecole maggiormente presenti nelle matrici alimentari figurano il kamferolo (vino rosso, uva, tè, broccoli, lampone), la quercetina (tè, vino rosso, uva, broccoli, mela, cipolla, frutti di bosco), l'isoramnetina (cipolla rossa, vino rosso, uva, pera, rapanello) e la miricetina (cipolla gialla, vino rosso, uva).

I flavoni sono ampiamente distribuiti in natura, ma con una concentrazione significativa rilevata solo in prezzemolo, sedano, alcune erbe e agrumi⁹.

I flavan-3-oli sono un complesso gruppo di composti che varia da forme monomeriche (catechine) a polimeriche (proantocianidine). Le principali fonti alimentari che contribuiscono all'*intake* di flavan-3-oli sono tè verde e nero, cacao, succo d'arancia, vino rosso e albicocche⁶.

Le antocianidine sono ampiamente distribuite in tutto il regno vegetale, in particolare nei frutti e nei fiori, dove sono responsabili delle pigmentazioni rosse, blu e viola, ma possono essere presenti anche nelle foglie, negli steli e nelle radici. Sono prevalentemente presenti in frutti di bosco, uva e vino rosso e più limitatamente in melograno, carote viola, patate rosse e mais rosso. Le principali antocianidine sono la pelargonidina, la cianidina, la peonidina, la petunidina e la malvidina.

Il glicoside flavanone più comune è l'esperetina-7-O-rutinoside (esperidina), che insieme alla naringenina-7-O-rutinoside (naringina) si riscontra nella buccia degli agrumi. Altri flavanoni presenti negli agrumi sono l'esperetina-7-O-neohesperidoside (neoesperidina) e la naringenina-7-O-neoesperidoside⁹.

Infine, gli isoflavoni sono composti fenolici presenti in quantità apprezzabili da un punto di vista nutrizionale solamente nelle leguminose, in particolare nella soia e nei suoi derivati. Tra i composti principali la genisteina, la diazeina e la gliciteina, tutte molecole presenti negli alimenti sia in forma libera sia glicosilata⁹.

Tra i non flavonoidi, le principali classi di interesse alimentare sono rappresentate dagli acidi fenolici e

dagli stilbeni. I primi (C_6-C_1) si distinguono in derivati dell'acido benzoico (in particolare l'acido gallico che è precursore di gallotannini ed ellagitannini) e in derivati dell'acido cinnamico, di cui il ferulico costituisce il maggior rappresentante⁹. Gli acidi idrossibenzoici, essendo presenti solo in un numero esiguo di piante di interesse alimentare, non sono attualmente considerati particolarmente importanti dal punto di vista nutrizionale⁶. Il contenuto di acidi idrossibenzoici di piante a uso alimentare è infatti molto basso, con l'eccezione di alcuni frutti rossi, ravanella nera e cipolle.

Molto più comuni e diffusi sono invece gli acidi idrossicinnamici, rappresentati principalmente da acido caffeico, ferulico, *p*-cumarico e sinapico.

Questi composti si presentano generalmente in forma coniugata con l'acido tartarico, chinico e shikimico, costituendo una famiglia di composti comunemente denominata come "acidi clorogenici", particolarmente rilevanti nel caffè^{6,9}, ma presenti anche in mele, tè, frutti di bosco, prugne, uva e vino.

Gallotannini ed ellagitannini sono i maggiori rappresentanti della classe dei tannini. Si formano tramite legame estereo con il glucosio e gli acidi fenolici e vengono definiti tannini idrolizzabili grazie alla loro facilità di rottura con rilascio di acido gallico e/o ellagico. I primi sono presenti principalmente in uva, vino, tè verde e tè nero; gli altri in frutti di bosco, melograno e noci⁹.

Gli stilbeni hanno una struttura $C_6-C_2-C_6$ e sono composti prodotti dalle piante in risposta a malattie, lesioni e stress. Il principale stilbene assunto con la dieta è il resveratrolo (3,5,4'-triidrossistilbene), presente nel vino rosso, nelle arachidi e in quantità minore anche negli spinaci e in alcune erbe.

METABOLISMO DEI POLIFENOLI

L'attività biologica di una molecola dipende dalla sua bioaccessibilità e biodisponibilità nell'organismo, quindi dal suo assorbimento, metabolismo, distribuzione ed escrezione dall'organismo dopo l'ingestione e dalle caratteristiche dei relativi metaboliti derivati⁹. I polifenoli vengono metabolizzati seguendo la stessa

via di detossificazione tipica dei farmaci, essendo per l'organismo dei composti xenobiotici⁶; e per questo studiare l'assorbimento, la biodisponibilità e il metabolismo di questi composti è fondamentale per comprenderne le proprietà biologiche.

Come detto precedentemente, la maggior parte dei polifenoli è presente negli alimenti sotto forma di esteri, glicosidi o polimeri che non possono essere assorbiti nella loro forma nativa, pertanto è necessaria un'idrolisi preliminare da parte degli enzimi intestinali o della microflora del colon⁶. Nonostante alcuni studi abbiano dimostrato come avvengano modifiche a carico delle strutture polifenoliche già nel cavo orale (principalmente attribuibili all'attività della microflora orale) e a livello gastrico¹⁰⁻¹², il primo *step* fondamentale di metabolizzazione dei polifenoli avviene nell'intestino tenue.

La prima fase di idrolisi del legame glicosidico, con la liberazione dell'aglicone (componente fenolica), avviene a opera dell'LPH (*lactase phloridizin hydrolase*) a livello dell'orletto a spazzola delle cellule epiteliali del piccolo intestino; una volta liberato l'aglicone, questo può passivamente diffondersi grazie alla sua maggiore lipofilia e alla vicinanza con la membrana cellulare. La LPH, dunque, rappresenta l'enzima catalizzatore dell'idrolisi extracellulare dei glicosidi. Una via alternativa di idrolisi è quella CBG-mediata (*cytosolic β -glucosidase*), che si verifica all'interno delle cellule epiteliali, possibilmente con il coinvolgimento attivo del trasportatore del glucosio sodio-dipendente SGLT1⁹.

Prima di entrare nella circolazione sistemica, i composti fenolici subiscono coniugazione già a livello dell'epitelio intestinale: glucuronidazione, operata dagli enzimi UGTs (uridin-5'-difosfato glucuronosiltransferasi), presenti sul lato luminale del reticolo endoplasmatico, solfatazione, eseguita dagli enzimi citoplasmatici SULT (solfotransferasi), e metilazione grazie alla COMT (catecol-O-metiltransferasi) nel citosol⁶. Un altro organo chiave coinvolto nella modifica dei composti fenolici è il fegato. I metaboliti prodotti e assorbiti a livello intestinale arrivano a livello epatico, dove subiscono ulteriori ed estese conversioni prima di entrare nella circolazione sistemica, arrivare a

livello tissutale, espletare le loro attività biologiche ed essere, infine, escreti a livello urinario. È stato stimato che una limitata parte dei polifenoli introdotti con gli alimenti viene assorbita a livello intestinale, mentre la maggior parte dei restanti polifenoli non assorbiti, insieme a quelli ri-escreti nella bile, arriva intatta nel colon raggiungendo concentrazioni rilevanti. È proprio nel colon che la frazione polifenolica non assorbita subisce estese modificazioni della struttura chimica originaria¹³, grazie al corredo enzimatico della microflora residente, che funge da bioreattore. I metaboliti microbici che si generano vengono quindi riassorbiti dall'epitelio per subire coniugazioni a livello epatico ed entrare nel circolo sistemico¹⁴. Il microbiota intestinale assume, quindi, un ruolo centrale nel metabolismo dei polifenoli perché consente di amplificare il potenziale di bioattività di composti che, altrimenti, verrebbero semplicemente escreti con le feci.

EFFETTI ATEROPROTETTIVI DEI FLAVONOIDI

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) afferma che le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte al mondo; in particolare il *Global Status Report on noncommunicable diseases 2014* stima la morte per patologie cardiovascolari nel 2012 in 17,5 milioni di persone, cifra che rappresenta il 31% della mortalità totale.

In questo contesto, appare di importante e attuale interesse lo studio degli effetti protettivi e preventivi nei confronti di patologie cardiovascolari associati al consumo, da parte di soggetti sani, di una dieta ricca in polifenoli, oltre che al potenziale effetto sinergico derivante dal consumo di polifenoli veicolati dalla dieta e dal trattamento con tradizionali cure farmacologiche in pazienti che hanno già avuto un evento cardiovascolare.

A oggi, sono stati condotti molti studi sia *in vitro* sia *in vivo* con l'obiettivo di valutare gli effetti derivanti dall'esposizione a polifenoli sui principali fattori di rischio cardiovascolare, quali ipertensione, disfunzione endoteliale, metabolismo lipidico e attivazione piastrini-

ca. La maggior parte degli studi pubblicati riguarda i flavonoidi, in quanto, come precedentemente detto, questi rappresentano il gruppo più numeroso e più importante da un punto di vista nutrizionale. L'obiettivo di questo articolo è di passare in rassegna i principali studi *in vitro*, *in vivo* e i *trial* clinici pubblicati sull'effetto dei flavonoidi nella prevenzione del rischio cardiovascolare.

Effetti in vitro e in vivo

Composti appartenenti alla classe dei flavan-3-oli, come le catechine o i suoi metaboliti, hanno mostrato proprietà antiossidanti e antinfiammatorie su cellule vascolari in coltura¹⁵⁻¹⁶. Ulteriori studi *in vitro* hanno messo in luce effetti anche su cellule epatiche, in cui il trattamento con questi composti ha causato un aumento dell'espressione del recettore per le LDL¹⁷ e un'inibizione dell'HMGCoA reduttasi¹⁸, enzima chiave nella sintesi del colesterolo, due effetti che possono tradursi *in vivo* in un'azione ipocolesterolemizzante. Effetti protettivi di questi metaboliti sono stati confermati anche *in vivo* su ratti e topi in cui l'escrezione lipidica a livello intestinale ha subito un incremento in seguito al trattamento con una dieta arricchita di tè verde¹⁹.

Per quanto riguarda la classe dei flavonoli, la quercetina e i suoi metaboliti hanno mostrato effetti protettivi sulle cellule endoteliali, in cui hanno inibito l'espressione di proteine coinvolte nell'adesione leucocitaria^{16,20}, e nei macrofagi, dove hanno modulato l'espressione proteica, riducendo di conseguenza l'accumulo di colesterolo intracellulare²¹. Un altro composto, la miricetina, ha invece mostrato proprietà ipolipidemizzanti a livello sia plasmatico sia epatico nel ratto²².

La naringenina, appartenente alla classe dei flavanoni, ha rivelato effetti positivi sull'espressione proteica in cellule epatiche, portando a un aumento di sintesi dell'apolipoproteina A1, componente proteica principale delle HDL, e del recettore per le LDL²³. Trattamenti *in vivo* su topi diabetici hanno invece mostrato un'attività inibitoria nei confronti

dell'HMGC_oA-reduttasi e una riduzione della produzione di *very low density lipoprotein* (VLDL), lipoproteine precursori delle LDL²⁴.

Per concludere, l'equolo, metabolita intestinale della daidzeina, molecola appartenente alla classe degli isoflavoni, ha rivelato effetti protettivi sull'endotelio, dove promuove la produzione di ossido nitrico e quindi la vasodilatazione²⁵⁻²⁶.

Studi d'intervento

Negli ultimi 15 anni sono stati condotti numerosi studi con l'obiettivo di spiegare gli effetti protettivi nei confronti delle malattie cardiovascolari di diversi alimenti ricchi in flavonoidi.

Il cacao è stato oggetto di moltissimi studi volti alla valutazione dell'effetto di questo alimento sui più rilevanti fattori di rischio per l'aterosclerosi. Una metanalisi che riassume 10 RCT (sperimentazione controllata e randomizzata) mostra come il consumo (2-18 settimane) di cioccolato o cacao ricco in flavan-3-oli sia in grado di ridurre la pressione arteriosa sia in soggetti ipertesi sia normotesi²⁷.

Il consumo di cacao è stato associato a un miglioramento della funzionalità vascolare valutata come dilatazione flusso mediata (*flow-mediated dilatation*, FMD) in soggetti ipertesi, con malattia cardiovascolare conclamata e diabetici²⁸⁻³⁴. La FMD è stata oggetto anche della metanalisi di Shrimel et al. che ha preso in considerazione nove studi clinici³⁵. Ciò che è emerso è un aumento della FMD, associato a un miglioramento dei parametri lipidici plasmatici, con aumento del colesterolo HDL e riduzione del colesterolo LDL. Altri studi hanno poi dimostrato un miglioramento della resistenza insulinica^{29,36-38} e della funzionalità piastrinica³⁹⁻⁴².

Molti studi sono stati condotti per valutare gli effetti protettivi della frutta secca, tanto che a oggi si stima che il consumo di 30 g al giorno di questo alimento sia in grado di ridurre il rischio cardiovascolare fino al 37%⁴³. Questa evidenza è molto probabilmente attribuibile a un effetto sui lipidi plasmatici. Uno studio che raccoglie i dati di 25 *trial* clinici condotti in sette

diversi Paesi mette in luce come il consumo cronico di frutta secca sia in grado di migliorare il profilo lipidico, con riduzione di LDL e trigliceridi (TG) e aumento di HDL, in particolare in individui ipercolesterolemici⁴⁴. Questi dati sono in parte confermati da un'altra meta-analisi, in cui dall'analisi dei dati di 13 diversi studi si conclude che il consumo di noci sia responsabile di una riduzione delle LDL plasmatiche⁴⁵. La riduzione delle LDL è, inoltre, stata associata anche al consumo di altri tipi di frutta secca quali mandorle e arachidi⁴⁶. Infine, è stato riscontrato un miglioramento della FMD in seguito a consumo di noci e pistacchi, non confermato con il consumo di nocciole⁴⁷⁻⁴⁹.

Per quanto riguarda il tè, bevanda particolarmente ricca in flavonoidi, negli anni sono emersi dati contrastanti sulla maggior parte dei parametri clinici presi in considerazione. Innanzitutto non appare chiaro l'effetto sulla pressione arteriosa, poiché sono stati ottenuti risultati differenti nei diversi studi⁵⁰⁻⁵¹. Dati discordanti sono emersi anche considerando i lipidi plasmatici: molti studi hanno mostrato che essi non vengono modificati dal consumo di tè⁵²⁻⁵⁶, mentre al contrario uno studio più recente dimostra come il consumo cronico di tè nero (12 settimane) sia in grado di ridurre il rapporto LDL/HDL e i livelli di TG circolanti⁵⁷.

Simili considerazioni riguardano anche la funzionalità piastrinica, con studi che dimostrano come il tè non abbia effetto sull'aggregazione piastrinica⁵⁸⁻⁶⁰ e un unico studio che afferma, invece, una riduzione dell'attivazione⁶¹. Al contrario appare più chiaro l'effetto sulla FMD: due diverse metanalisi confermano un miglioramento di questo parametro in seguito al consumo sia acuto sia cronico di tè^{50,62}. Inoltre, simili effetti sono stati riscontrati in seguito all'assunzione di epigallocatechina 3-O-gallato, un flavonoide presente ad alte concentrazioni nel tè verde. Questo dato è una conferma che l'effetto documentato negli studi sul tè è prevalentemente dovuto alla sua componente fenolica.

Risultati contrastanti emergono anche per quanto riguarda il consumo di frutti di bosco, molto ricchi in antociani. La pressione arteriosa risulta ridotta dopo consumo cronico (6-8 settimane) di questo alimento in individui ipertesi, sopravvissuti a infarto del miocardio

e con sindrome metabolica^{52,63-66}. Tuttavia molti altri studi non riportano effetti su questo parametro⁶⁷⁻⁷². Ugualmente, non è stato registrato un effetto clinicamente rilevante sulla FMD^{68,73-75} e sul profilo lipidico plasmatico^{52,67-68,71,73-74,76-80}. Un numero minore di studi dimostra, invece, un effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica^{52,76,81}.

Gli agrumi sono un'altra classe di alimenti ricchi in flavonoidi che è stata oggetto di studio per i suoi effetti protettivi nel contesto delle malattie cardiovascolari. Il consumo (4-5 settimane) di pompelmo⁸², così come di arance⁸³, è stato associato a una riduzione della pressione arteriosa diastolica. L'esperidina, un flavanone caratteristico degli agrumi, può essere la molecola responsabile degli effetti vascolari, infatti il trattamento per 3 settimane con 500 mg/g comporta un aumento della FMD⁸⁴.

Al contrario, l'effetto sui lipidi plasmatici è dubbio: non sono stati riscontrati cambiamenti nei parametri lipidici dopo consumo di esperidina o di succo d'arancia⁶⁸, mentre un altro studio suggerisce che il consumo di succo d'arancia sia associato a un aumento nei livelli di HDL⁸⁵.

CONCLUSIONI

Gli studi a oggi pubblicati evidenziano un potenziale coinvolgimento dei polifenoli, in particolare dei flavonoidi, nella prevenzione del rischio cardiovascolare, in particolare associato all'ateroprotezione.

Per interpretare correttamente i dati di letteratura presi in considerazione in questo articolo è necessario considerare i limiti che questi tipi di studi presentano. Considerazioni diverse e indipendenti devono essere fatte per gli studi *in vitro* e per i *trial* clinici.

I numerosi studi *in vitro* condotti fino a oggi hanno avuto l'obiettivo di indagare a livello cellulare e molecolare i meccanismi d'azione in base ai quali i polifenoli possono indurre i loro effetti ateroprotettivi. Tuttavia, come detto in precedenza, è importante sottolineare la carenza di studi che simulino le reali condizioni in cui le cellule vengono esposte ai composti polifenolici nell'organismo umano. Nella maggior parte dei

casi, gli articoli pubblicati si basano sulla valutazione dell'effetto indotto dall'esposizione di colture cellulari a estratti di alimenti ricchi in polifenoli o a singole molecole nella loro forma chimica originaria (ritrovabile *in planta*) e non a composti fenolici che effettivamente vengono prodotti in seguito a metabolizzazione nell'organismo umano e che sono i reali composti che dovrebbero entrare in contatto con i tessuti. Inoltre, le concentrazioni di esposizione ai composti fenolici spesso non tengono in considerazione i dati derivanti dagli studi di biodisponibilità, che suggeriscono come la concentrazione circolante di metaboliti sia molto inferiore (nell'ordine delle nanomolare) a quelle spesso testate (micromolare). L'unione di questi approcci metodologici spesso sbagliati ha portato la comunità scientifica, nel tempo, ad attribuire ai flavonoidi (e ai polifenoli in generale) attività biologiche sovrastimate rispetto alle reali potenzialità che questi composti, introdotti a "dosi" dietetiche, possono realmente avere. Per questo motivo, risulta imperativa la necessità di continuare a indagare, nei diversi modelli cellulari, i reali effetti indotti dai metaboliti di polifenoli a concentrazioni dietetiche per poter trarre conclusioni attendibili e veritiere.

Anche nel caso degli studi di intervento, spesso, errati approcci di metodo con i quali i *trial* sono stati condotti hanno portato a ottenere risultati non concordi tra loro. In particolare, la mancanza di adeguati controlli durante gli studi: i risultati spesso non tengono in considerazione il reale (e anche molto variabile) contenuto di polifenoli dell'alimento testato e i dati riportati non indagano il metabolismo che avviene a carico dei composti fenolici dopo la loro ingestione, determinando risultati non precisi. Gli alimenti costituiscono un complesso ed equilibrato insieme di macro-, micro- e non-nutrienti, di cui i polifenoli rappresentano una discreta quantità. Con gli alimenti vengono quindi introdotte, oltre ai composti polifenolici, molecole di diversa natura alle quali sono attribuiti numerosi effetti benefici e preventivi (per esempio, vitamine, peptidi, alcol). A causa di questi fattori, gli studi *in vivo* condotti senza adeguati controlli spesso non consentono di trarre precise e inconfutabili conclusioni riguardo al reale effetto dei polifenoli nei confronti del migliora-

mento della funzionalità del sistema cardiovascolare. Dai dati di letteratura attualmente disponibili è, quindi, possibile affermare che, il consumo di alimenti ricchi in polifenoli può essere associato a un effetto protettivo nei confronti delle patologie cardiovascolari. Tuttavia, risulta ancora difficile comprendere i reali meccanismi cellulari coinvolti nella loro bioattività, se una classe di composti possa essere maggiormente promettente rispetto ad altre e, quindi, quale possa essere il corretto approccio dietetico consigliabile in ambito preventivo.

Per concludere, ulteriori studi sono necessari per definire con maggiore precisione il reale coinvolgimento dei flavonoidi, e dei polifenoli in generale, nella prevenzione del rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JP, et al. Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antiox Redox Signal* 2013; 18(14): 1818-92.
2. Fraga CG, Galleano M, Verstraeten SV, Oteiza PI. Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Mol Aspects Med* 2010; 31(6): 435-45.
3. Fisher ND, Hughes M, Gerhard-Herman M, Hollenberg NK. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. *J Hypertens* 2003; 21(12): 2281-6.
4. Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45(4): 287-306.
5. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekström AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002; 123(4): 985-91.
6. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5): 727-47.
7. Ock KC, Sang JC, Song WO. Estimated dietary flavonoid intake and major food sources of US adults. *J Nutr* 2007; 137(5): 1244-52.
8. Ovaskainen ML, Törrönen R, Koponen JM, et al. Dietary intake and major food sources of polyphenols in Finnish adults. *J Nutr* 2008; 138(3): 562-6.
9. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep* 2009; 26(8): 1001-43.
10. Lee MJ, Lambert JD, Prabhu S, et al. Delivery of tea polyphenols to the oral cavity by green tea leaves and black tea extract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(1): 132-7.
11. Yang CS, Lee MJ, Chen L. Human salivary tea catechin levels and catechin esterase activities: implication in human cancer prevention studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8(1): 83-9.
12. Walle T, Browning AM, Steed LL, Reed SG, Walle UK. Flavonoid glucosides are hydrolyzed and thus activated in the oral cavity in humans. *J Nutr* 2005; 135(1): 48-52.
13. Donovan JL, Manach C, Faulks RM, Kroon P. Absorption and Metabolism of Dietary Plant Secondary Metabolites. In: Crozier A, Clifford MN, Ashihara H (eds). *Plant Secondary metabolites. occurrence, structure and role in the human diet*. Oxford (UK): Blackwell Publishing, 2006; 303-51.
14. Calani L, Dall'Asta M, Derlindati E, et al. Colonic metabolism of polyphenols from coffee, green tea, and hazelnut skins. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: S95-9.
15. Koga T, Meydani M. Effect of plasma metabolites of (+)-catechin and quercetin on monocyte adhesion to human aortic endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(5): 941-8.
16. Lotito SB, Zhang WJ, Yang CS, Crozier A, Frei B. Metabolic conversion of dietary flavonoids alters their anti-inflammatory and antioxidant properties. *Free Radic Biol Med* 2011; 51(2): 454-63.
17. Yasuda A, Natsume M, Osakabe N, Kawahata K, Koga J. Cacao polyphenols influence the regulation of apolipoprotein in HepG2 and Caco2 cells. *J Agric Food Chem* 2011; 59(4): 1470-6.
18. Cuccioloni M, Mozzicafreddo M, Spina M, et al. Epigallocatechin-3-gallate potentially inhibits the in vitro activity of hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase. *J Lipid Res* 2011; 52(5): 897-907.
19. Sae-tan S, Grove KA, Lambert JD. Weight control and prevention of metabolic syndrome by green tea. *Pharmacol Res* 2011; 64(2): 146-54.
20. Tribolo S, Lodi F, Connor C, et al. Comparative effects of quercetin and its predominant human metabolites on adhesion molecule expression in activated human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2008; 197(1): 50-6.
21. Kawai Y, Nishikawa T, Shiba Y, et al. Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries: Implication in the anti-atherosclerotic mechanism of dietary flavonoids. *J Biol Chem* 2008; 283(14): 9424-34.
22. Chang CJ, Tzeng TF, Liou SS, Chang YS, Liu IM. Myricetin increases hepatic peroxisome proliferator-activated receptor alpha protein expression and decreases plasma lipids and adiposity in rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 787152.
23. Goldwasser J, Cohen PY, Yang E, et al. Transcriptional regulation of human and rat hepatic lipid metabolism by the grapefruit flavonoid naringenin: role of PPARalpha, PPARgamma and LXRA. *PLoS One* 2010; 5(8): e12399.
24. Jung UJ, Lee MK, Park YB, Kang MA, Choi MS. Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38(7): 1134-45.
25. Joy S, Siow RC, Rowlands DJ, et al. The isoflavone Equol mediates rapid vascular relaxation: Ca²⁺-independent activation of endothelial nitric-oxide synthase/Hsp90 involving ERK1/2 and Akt phosphorylation in human endothelial cells. *J Biol Chem* 2006; 281(37): 27335-45.
26. Rowlands DJ, Chapple S, Siow RC, Mann GE. Equol-stimulated mitochondrial reactive oxygen species activate endothelial nitric oxide synthase and redox signaling in endothelial cells: roles for F-actin and GPR30. *Hypertension* 2011; 57(4): 833-40.
27. Desch S, Schmidt J, Kobler D, et al. Effect of cocoa products on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23(1): 97-103.
28. Balzer J, Rassaf T, Heiss C, et al. Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients: a double-masked, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(22): 2141-9.
29. Davison K, Coates AM, Buckley JD, Howe PR. Effect of cocoa flavanols and exercise on cardiometabolic risk factors in overweight and obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(8): 1289-96.
30. Faridi Z, Njike VY, Dutta S, Ali A, Katz DL. Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(1): 58-63.
31. Heiss C, Dejam A, Kleinbongard P, et al. Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols. *JAMA* 2003; 290(8): 1030-1.

32. Heiss C, Finis D, Kleinbongard P, et al. Sustained increase in flow-mediated dilation after daily intake of high-flavanol cocoa drink over 1 week. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49(2): 74-80.
33. Heiss C, Kleinbongard P, Dejam A, et al. Acute consumption of flavanol-rich cocoa and the reversal of endothelial dysfunction in smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(7): 1276-83.
34. Schroeter H, Heiss C, Balzer J, et al. (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006; 103(4): 1024-9.
35. Shrive MG, Bauer SR, McDonald AC, et al. Flavonoid-rich cocoa consumption affects multiple cardiovascular risk factors in a meta-analysis of short-term studies. *J Nutr* 2011; 141(11): 1982-8.
36. Grassi D, Desideri G, Necozione S, et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr* 2008; 138(9): 1671-6.
37. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(3): 611-4.
38. Grassi D, Mulder TP, Draijer R, et al. Black tea consumption dose-dependently improves flow-mediated dilation in healthy males. *J Hypertens* 2009; 27(4): 774-81.
39. Holt RR, Actis-Goretti L, Momma TY, Keen CL. Dietary flavanols and platelet reactivity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 Suppl 2: S187-96.
40. Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, et al. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(6): 1466-73.
41. Pearson DA, Paglieroni TG, Rein D, et al. The effects of flavanol-rich cocoa and aspirin on ex vivo platelet function. *Thromb Res* 2002; 106(4-5): 191-7.
42. Rein D, Paglieroni TG, Wun T, et al. Cocoa inhibits platelet activation and function. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(1): 30-5.
43. Kelly JH, Sabate J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. *Br J Nutr* 2006; 96(s2): S61-7.
44. Sabate J, Oda K, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med* 2010; 170(9): 821-7.
45. Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(1): 56-63.
46. Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr* 2005; 135(9): 2082-9.
47. Ma Y, Njike VY, Millet J, et al. Effects of walnut consumption on endothelial function in type 2 diabetic subjects: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 227-32.
48. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation* 2004; 109(13): 1609-14.
49. Sari I, Baltaci Y, Bagci C, et al. Effect of pistachio diet on lipid parameters, endothelial function, inflammation, and oxidative status: a prospective study. *Nutrition* 2010; 26(4): 399-404.
50. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(1): 38-50.
51. McMullen MK, Whitehouse JM, Shine G, Towell A. Habitual coffee and tea drinkers experienced increases in blood pressure after consuming low to moderate doses of caffeine; these increases were larger upright than in the supine posture. *Food Funct* 2011; 2(3-4): 197-203.
52. Erlund I, Koli R, Alfthan G, et al. Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(2): 323-31.
53. McAnlis GT, McEneny J, Pearce J, Young IS. Black tea consumption does not protect low density lipoprotein from oxidative modification. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(3): 202-6.
54. Princen HM, van Duyvenvoorde W, Buytenhek R, et al. No effect of consumption of green and black tea on plasma lipid and antioxidant levels and on LDL oxidation in smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(5): 833-41.
55. Sone T, Kuriyama S, Nakaya N, et al. Randomized controlled trial for an effect of catechin-enriched green tea consumption on adiponectin and cardiovascular disease risk factors. *Food Nutr Res* 2011; 55.
56. van het Hof KH, de Boer HS, Wiseman SA, et al. Consumption of green or black tea does not increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(5): 1125-32.
57. Baborun T, Luximon-Ramma A, Neergheen-Bhujun VS, et al. The effect of black tea on risk factors of cardiovascular disease in a normal population. *Prev Med* 2012; 54 Suppl: S98-102.
58. Duffy SJ, Vita JA, Holbrook M, Swerdlow PL, Keaney JF Jr. Effect of acute and chronic tea consumption on platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(6): 1084-9.
59. Hodgson JM, Puddey IB, Burke V, et al. Acute effects of ingestion of black tea on postprandial platelet aggregation in human subjects. *Br J Nutr* 2002; 87(2): 141-5.
60. Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, et al. Effects of regular ingestion of black tea on haemostasis and cell adhesion molecules in humans. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(10): 881-6.
61. Steptoe A, Gibson EL, Vuononvirta R, et al. The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: a double-blind placebo controlled trial. *Atherosclerosis* 2007; 193(2): 277-82.
62. Ras RT, Zock PL, Draijer R. Tea consumption enhances endothelial-dependent vasodilation: a meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6(3): e16974.
63. Basu A, Du M, Leyva MJ, et al. Blueberries decrease cardiovascular risk factors in obese men and women with metabolic syndrome. *J Nutr* 2010; 140(9): 1582-7.
64. McKay DL, Chen CY, Saltzman E, Blumberg JB. Hibiscus sabdariffa L. tea (tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. *J Nutr* 2010; 140(2): 298-303.
65. Naruszewicz M, Laniewska I, Mollo B, Dłuzniewski M. Combination therapy of statin with flavonoids rich extract from chokeberry fruits enhanced reduction in cardiovascular risk markers in patients after myocardial infarction (MI). *Atherosclerosis* 2007; 194(2): e179-84.
66. Park YK, Kim JS, Kang MH. Concord grape juice supplementation reduces blood pressure in Korean hypertensive men: double-blind, placebo controlled intervention trial. *Biofactors* 2004; 22(1-4): 145-7.
67. Dohadwala MM, Hamburg NM, Holbrook M, et al. Effects of Concord grape juice on ambulatory blood pressure in prehypertension and stage 1 hypertension. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(5): 1052-9.
68. Dohadwala MM, Holbrook M, Hamburg NM, et al. Effects of cranberry juice consumption on vascular function in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(5): 934-40.
69. Hassellund SS, Flaa A, Sandvik L, Kjeldsen SE, Rostrup M. Effects of anthocyanins on blood pressure and stress reactivity: a double-blind randomized placebo-controlled crossover study. *J Hum Hypertens* 2012; 26(6): 396-404.
70. McAnulty SR, McAnulty LS, Morrow JD, et al. Effect of daily fruit ingestion on angiotensin converting enzyme activity, blood pressure, and oxidative stress in chronic smokers. *Free Radic Res* 2005; 39(11): 1241-8.

71. Qin Y, Xia M, Ma J, et al. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(3): 485-92.
72. Stull AJ, Cash KC, Johnson WD, Champagne CM, Cefalu WT. Bioactives in blueberries improve insulin sensitivity in obese, insulin-resistant men and women. *J Nutr* 2010; 140(10): 1764-8.
73. Mellen PB, Daniel KR, Brosnihan KB, Hansen KJ, Herrington DM. Effect of muscadine grape seed supplementation on vascular function in subjects with or at risk for cardiovascular disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Nutr* 2010; 29(5): 469-75.
74. van Mierlo LA, Zock PL, van der Knaap HCM, Draijer R. Grape polyphenols do not affect vascular function in healthy men. *J Nutr* 2010; 140(10): 1769-73.
75. Weseler AR, Ruijters EJ, Drittij-Reijnders MJ, et al. Pleiotropic benefit of monomeric and oligomeric flavanols on vascular health: a randomized controlled clinical pilot study. *PLoS One* 2011; 6(12): e28460.
76. Albers AR, Varghese S, Vitseva O, Vita JA, Freedman JE. The antiinflammatory effects of purple grape juice consumption in subjects with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(11): e179-80.
77. Zhu Y, Xia M, Yang Y, et al. Purified anthocyanin supplementation improves endothelial function via NO-cGMP activation in hypercholesterolemic individuals. *Clin Chem* 2011; 57(11): 1524-33.
78. Zern TL, Wood RJ, Greene C, et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr* 2005; 135(8): 1911-7.
79. Chaves AA, Joshi MS, Coyle CM, et al. Vasoprotective endothelial effects of a standardized grape product in humans. *Vascul Pharmacol* 2009; 50(1-2): 20-6.
80. Duthie SJ, Jenkinson AM, Crozier A, et al. The effects of cranberry juice consumption on antioxidant status and biomarkers relating to heart disease and cancer in healthy human volunteers. *Eur J Nutr* 2006; 45(2): 13-22.
81. Polagruto JA, Gross HB, Kamangar F, et al. Platelet reactivity in male smokers following the acute consumption of a flavanol-rich grape seed extract. *J Med Food* 2007; 10(4): 725-30.
82. Reshef N, Hayari Y, Goren C, et al. Antihypertensive effect of sweetie fruit in patients with stage I hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18(10): 1360-3.
83. Morand C, et al. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(1): 73-80.
84. Rizza S, Dubray C, Milenkovic D, et al. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): E782-92.
85. Kurowska EM, Spence JD, Jordan J, et al. HDL-cholesterol-raising effect of orange juice in subjects with hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(5): 1095-100.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Daniele Del Rio
 Dipartimento di Scienze degli Alimenti
 Università degli Studi di Parma
 Via Volturmo 39, 43125 Parma
 Tel.: 0521-903830
 Fax: 0521-903832
 E-mail: daniele.delrio@unipr.it

Un'inspiegabile instabilità del tratto S-T!

Unaccountable S-T segment changes!

Vincenzo Carbone

ARCA Campania, Comitato Scientifico Fondazione Obiettivo Cuore ONLUS

Parole chiave: ripolarizzazione atriale; onda Ta; sopraslivellamento del tratto S-T; ritmo atriale inferiore; intervallo P-R.

Key words: atrial repolarization; Ta wave; S-T segment elevation; lower atrial rhythm; P-R interval.

L'elettrocardiogramma (ECG) mostrato nelle figure 1 e 2 (rispettivamente, derivazioni periferiche e precordiali, acquisite simultaneamente) è stato registrato per uno *screening* preoperatorio in una donna di 46 anni del tutto asintomatica.

Il tracciato mostra fasi di ritmo sinusale a ciclo variabile, con frequenza media pari a 65/minuto, alternate a brevi periodi di ritmo ectopico con frequenza di 60/minuto.

Le onde P che costituiscono il ritmo ectopico hanno una durata di 80 ms e risultano negative in II, III, aVF, V5 e V6, positive in aVR e aVL, isodifasiche in I, positive in V1. Morfologia, durata e polarità degli atriogrammi ectopici indicano che l'attivazione della camera atriale avviene secondo una modalità concentrica e caudo-craniale ($\hat{A}P = -90^\circ$ circa). Pertanto, il ritmo ectopico potrebbe avere un'origine giunzionale (cioè essere alimentato da un segnapassi indovato nel fascio di His) oppure derivare dalla scarica di un focus automatico localizzato nella regione inferiore della camera atriale. La diagnosi differenziale tra queste due condizioni si basa sulla durata dell'intervallo P-R, che convenzionalmente è <120 ms nel ritmo giunzionale e ≥ 120 ms nel ritmo atriale¹. Nel caso in discussione gli intervalli P-R associati al ritmo ectopico misurano 125 ms. Questa circostanza esclude la diagnosi di "ritmo giunzionale" e sancisce quella di "ritmo atriale inferiore".

Il primo battito e gli ultimi tre della registrazione sono di origine sinusale; i battiti dal secondo al sesto sono di origine atriale; la settima onda P rappresenta, verosimilmente, una fusione atriale dovuta alla coincidenza dell'impulso sinusale con quello ectopico (si noti la morfologia leggermente diversa rispetto alle P di origine totalmente ectopica).

Essendo il ritmo atriale inferiore sostanzialmente isofrequente rispetto al ritmo sinusale fondamentale, l'alternanza tra i due ritmi non genera alcuna sintomatologia.

L'osservazione accurata del tracciato mette in rilievo, però, un altro reperto del tutto particolare che riguarda il curioso comportamento del tratto S-T. È di tutta evidenza, infatti, che tale segmento elettrocardiografico è assai instabile, manifestando un transitorio sopraslivellamento seguito da repentino ritorno alla linea isoelettrica. Nella figura 3 viene riportata una sezione delle derivazioni II e V6, nelle quali il fenomeno risulta molto ben evidente.

Quale potrebbe essere la genesi di questa vistosa instabilità del tratto S-T e quale l'eventuale significato clinico?

A una valutazione iniziale e un po' "istintiva" verrebbe da ipotizzare un'ischemia acuta transmurale in sede infero-laterale, oppure una miopericardite la cui espressione elettrocardiografica abbia, per



Figura 1 - Derivazioni periferiche.

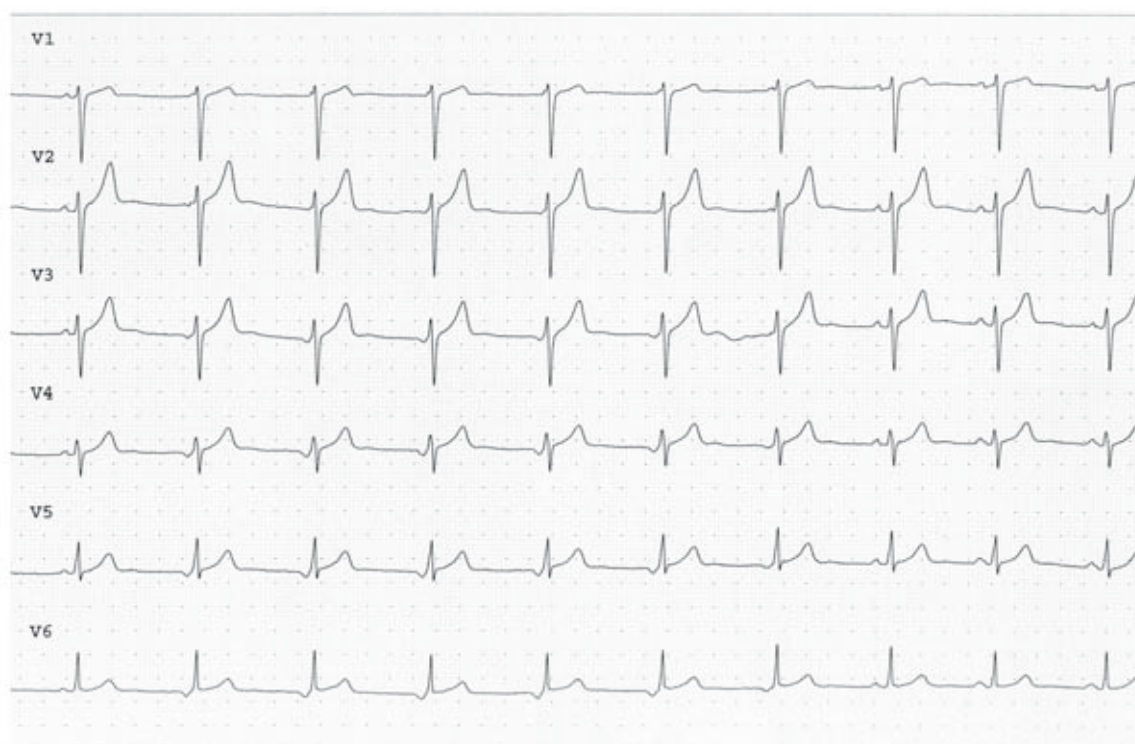


Figura 2 - Derivazioni precordiali acquisite simultaneamente alle periferiche mostrate in figura 1.

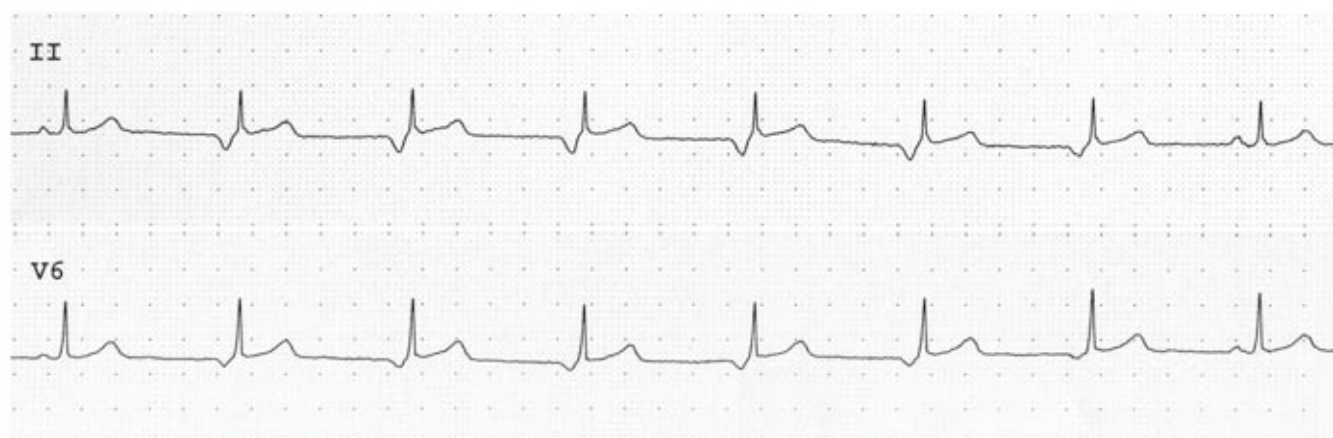


Figura 3 - Dettaglio delle derivazioni II e V6. Sono evidenti la variabilità morfologica dell'onda P e il sopraslivellamento transitorio del tratto S-T. Spiegazioni nel testo.

qualche ragione, carattere intermittente. Tuttavia, la totale assenza di sintomi rende assai poco verosimili entrambe le interpretazioni, suggerendo la necessità di un ulteriore approfondimento sui segni ECG e sulla dinamica che li caratterizza.

La figura 4 è un dettaglio delle derivazioni II e V6, nel quale sono state selezionate la transizione dal ritmo

sinusale al ritmo atriale inferiore (figura 4a) e quella dal ritmo ectopico atriale al ritmo sinusale (figura 4b). Il dato immediatamente evidente è rappresentato dal fatto che il sopraslivellamento del tratto S-T nelle derivazioni inferiori e in V5-V6 è invariabilmente associato alla comparsa di onde P negative in queste stesse derivazioni. Così, al passaggio da ritmo sinusale a ritmo

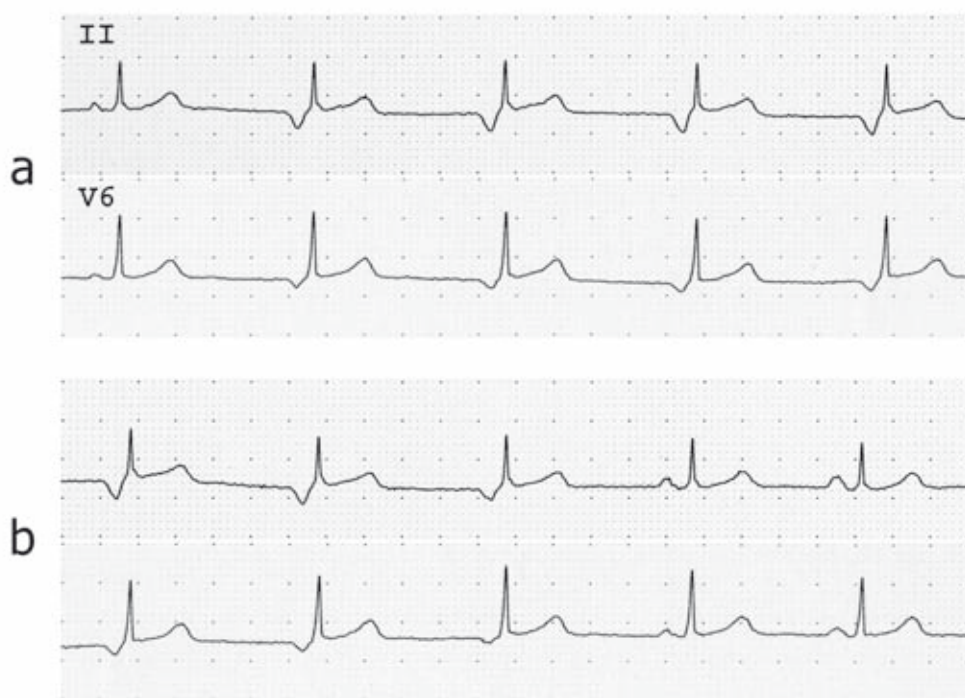


Figura 4 - Derivazioni II e V6. **a**, passaggio da ritmo sinusale a ritmo atriale inferiore; **b**, passaggio da ritmo atriale inferiore a ritmo sinusale. Al subentrare del ritmo ectopico atriale inferiore (onde P negative, intervallo P-R = 125 ms), il tratto S-T prontamente sopraslivella. Non appena riprende il sopravvento il ritmo sinusale (onde P positive, intervallo P-R = 140 ms), punto J e tratto S-T ritornano all'isoelettrica.



Figura 5 - Blocco A-V di III grado, ritmo di scappamento idioventricolare, dissociazione A-V. Quando non celate dai complessi QRS e/o dalle onde T, le onde Ta si riconoscono agevolmente dopo la relativa P sinusale. Si tratta di deflessioni lente, di basso voltaggio, di polarità opposta a quella delle onde P. Freccie in basso: onde Ta negative in presenza di P positive (II derivazione); freccie in alto: onde Ta positive in presenza di P negative (aVR).

atriale inferiore si osserva l'immediata elevazione di S-T in sede infero-laterale, mentre quando il ritmo sinusale riprende il sopravvento l'S-T ritorna repentinamente alla linea isoelettrica. Questa sequenza di eventi consente di interpretare l'elevazione transitoria del tratto S-T non come una reale alterazione, primaria o secondaria, della ripolarizzazione ventricolare, ma come un elemento morfologico illusorio e ingannevole, determinato dalla presenza dell'onda di ripolarizzazione atriale (onda Ta) e dalla sua sovrapposizione al punto J e alla prima porzione del segmento S-T. Tale fenomeno è reso possibile dalla polarità negativa delle onde P nelle derivazioni inferiori o infero-laterali e dal sensibile accorciamento dell'intervallo P-R, condizioni che tipicamente si osservano nei ritmi giunzionali o atriali inferiori¹⁻⁴.

Contrariamente all'onda di ripolarizzazione ventricolare (onda T), che ha una polarità concordante rispetto al complesso QRS che la precede, l'onda Ta presenta una polarità esattamente opposta a quella dell'onda P. Pertanto, in caso di onde P negative, le rispettive onde Ta avranno polarità positiva e viceversa^{1,4-6}.

In condizioni fisiologiche l'onda Ta non è visibile, poiché coincide con il complesso QRS, rimanendone "occultata". Solo quando l'onda P non è seguita dal complesso ventricolare (come nei casi di blocco A-V di II o III grado) o ne è seguita dopo un lungo intervallo P-R (blocco A-V di I grado, doppia via nodale con conduzione anterograda attraverso la via lenta)

l'onda di ripolarizzazione atriale può essere riconosciuta all'ECG come una deflessione a iscrizione lenta, larga, di voltaggio contenuto e di polarità discordante rispetto all'onda P che la precede⁴⁻⁶.

La figura 5 illustra un caso di blocco A-V di III grado con ritmo di scappamento idioventricolare e dissociazione A-V. Quando non "coperte" da deflessioni di pertinenza ventricolare (QRS e T), le onde Ta sono ben evidenti (freccie) appena dopo le P sinusali non condotte: esse mostrano polarità negativa in II derivazione (ove le onde P sono positive) e polarità positiva in aVR (ove le onde P sono negative).

Quando l'intervallo P-R si accorcia, l'iscrizione dell'onda Ta è posposta, tanto che tale deflessione viene a coincidere con il punto J e il tratto S-T, che ne risultano deformati. Pertanto, l'esistenza dell'onda Ta può essere indirettamente desunta dall'effetto che essa sortisce sulla morfologia della ripolarizzazione ventricolare³⁻⁵. Ciò accade, tipicamente, in caso di tachicardia sinusale. In questa condizione il sottoslivellamento ascendente di S-T (nelle derivazioni con onde P positive) non è altro che l'espressione della sovrapposizione al punto J e alla porzione iniziale del tratto S-T di un'onda Ta di polarità negativa, complice l'accorciamento dell'intervallo P-R. L'elettrogenesi di questo segno elettrocardiografico deve essere ben conosciuta e opportunamente ricordata quando si interpreta un test ergometrico, al fine di evitare di incorrere nell'errore diagnostico di ischemia miocardica inducibile¹⁻⁵.

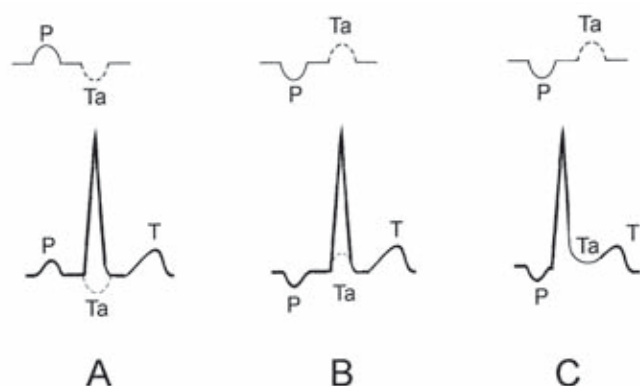


Figura 6 - Rappresentazione schematica dell'onda Ta in diverse condizioni elettrofisiologiche/elettrocardiografiche (derivazione inferiore). **A**, ritmo sinusale con normale intervallo P-R; **B**, ritmo giunzionale (o atriale inferiore) con intervallo P-R non particolarmente breve; **C**, ritmo giunzionale (o atriale inferiore) con intervallo P-R molto breve. Solo nella situazione **C** l'onda Ta si rende indirettamente visibile attraverso l'apparente sopraslivellamento del punto J e del tratto S-T (tratta da Oreto, 1997¹).

Quando l'intervallo P-R è breve e le onde P sono negative, come accade nelle derivazioni inferiori o infero-laterali in presenza di un ritmo giunzionale o atriale basso, l'onda Ta (positiva) si sovrappone al tratto S-T, che ne risulta, così, sopraslivellato in tutte le derivazioni con onde P negative (figura 6)^{1,3}.

In questi casi il rischio di diagnosticare una vera e propria anomalia primaria della ripolarizzazione (un infarto miocardico acuto inferiore o infero-laterale) è molto forte, e può essere esasperato qualora, a causa di un'estrema brevità dell'intervallo P-R, le onde P negative simulino delle onde "q" o "Q" patologiche¹.

Nel caso riportato, l'alterazione elettrocardiografica deve essere interpretata come uno pseudo-sopraslivellamento del tratto S-T, dovuto alla caduta di un'onda Ta di segno positivo (nelle derivazioni inferiori e laterali basse) appena dopo l'iscrizione del complesso QRS^{1,4}. La conferma diagnostica è data dall'osservazione che l'apparente anomalia della ripolarizzazione ventricolare regredisce istantaneamente al subentrare del ritmo sinusale¹.

Bibliografia

1. Oreto G. Caratteri del ritmo atriale ectopico. In: Oreto G, et al (eds). I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie. Torino: Centro Scientifico Editore, 1997; 19-23.
2. Tranchesi J, Adelardi V, Oliveira JM. Atrial repolarization: its importance in clinical electrocardiography. Circulation 1960; 22: 635-44.
3. Emery JF, Nelson WP, Starke H, Forker AD. Spurious ST segment abnormalities caused by atrial repolarization. Nebraska Med J 1979; 64(8): 254-7.
4. Oreto G, Luzzo F, Donato A, et al. L'onda P e gli ingrandimenti atriali. La ripolarizzazione atriale. In: Oreto G, et al (eds). L'elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere. Milano: Edi.Ermes, 2009; 39-48.
5. Schamroth L. The 12 Lead Electrocardiogram. Oxford: Blackwell, 1989; 228-31.
6. Sodi-Pallares D, Medrano GA, Bisteni A, Ponce de Leon Jurado J. Elettrocardiografia deduttiva e poliparametrica. Roma: Il Pensiero Scientifico, 1971; 37-43.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Vincenzo Carbone

Via Ceschelli traversa Torino 8/3

80047 S. Giuseppe Vesuviano (NA)

E-mail: carbovincenzo61@gmail.com

Può l'ecocardiografia transtoracica aiutarci nella diagnosi di stenosi critica del tronco comune in corso di sindrome coronarica acuta?

Could the transthoracic echocardiography be useful in the diagnosis of left main disease in patients with acute coronary syndromes?

Federica del Giudice¹, Sergio del Giudice²

¹Medico specializzando in Malattie dell'apparato cardiovascolare
Ospedale Maggiore di Parma, Azienda Ospedaliera di Parma

²Specialista in Cardiologia, Ospedale Civile di Codogno, Azienda Ospedaliera di Lodi

Abstract

Nell'ambito delle sindromi coronariche acute (SCA), la presenza di sopraslivellamento del tratto ST in derivazione aVR all'elettrocardiogramma standard è frequentemente espressione di malattia prossimale dell'arteria interventricolare anteriore e, se associata al sopraslivellamento in V1, può essere indicativa di patologia a carico del tronco comune. Diversi lavori indicano come queste alterazioni elettrocardiografiche, specie se associate al sottoslivellamento anterolaterale, sono segno di malattia estesa e di una prognosi peggiore e potrebbero indicare la necessità di una rivascolarizzazione precoce. L'ecocardiografia transtoracica, tramite valutazione del flusso diastolico coronarico e della sua velocità, si è dimostrata una metodica promettente per visualizzare le arterie coronarie e le eventuali stenosi, in special modo nel territorio del tronco comune e dell'arteria discendente anteriore nei suoi tre segmenti, che risultano più facilmente esplorabili, rispetto al ramo circonflesso e all'arteria coronaria di destra. Integrare i dati elettrocardiografici con i dati ecocardiografici in corso di sindrome coronarica acuta può favorire l'identificazione di stenosi significativa del tronco comune, consentendo una più rapida e ottimale decisione terapeutica, come dimostra il caso clinico presentato.

Parole chiave: sindromi coronariche acute, ecocardiografia transtoracica, ecocardiografia Doppler, flusso coronarico

In acute coronary syndromes (ACS), ST-segment elevation in aVR lead of the standard electrocardiogram is frequently expression of left anterior descending coronary artery (LAD) disease and, if associated with ST-segment elevation in V1, can be indicative of left main (LM) disease. Several studies indicate that these electrocardiographic changes, especially if associated with ST-segment depression on anterior and lateral leads, are a sign of extensive coronary disease and of worse prognosis, indicating the need for early revascularization. Transthoracic echocardiography (TTE), through evaluation of diastolic coronary flow and its velocity, proved to be a promising diagnostic method for evaluating coronary artery stenoses, especially in LM and in the three segments of LAD, that are more easily explorable than left circumflex coronary artery and the right coronary artery. This method of noninvasive evaluation of coronary arteries may be routinely carried out in patients with ACS, allowing to plan strategies for early coronary angiography whether a LM or LAD disease is suspected.

Key words: acute coronary syndromes, transthoracic echocardiography, Doppler echocardiography, coronary flow.

INTRODUZIONE

Nell'ambito delle sindromi coronariche acute (SCA), la presenza di sopraslivellamento del tratto ST in derivazione aVR all'elettrocardiogramma standard può migliorare la stratificazione di rischio per il paziente, in

quanto spesso associata a malattia coronarica più severa (tronco comune/tre vasi) e quindi a prognosi peggiore¹⁻². In tal contesto, l'ecocardiografia transtoracica (TTE) si è dimostrata utile nell'identificazione di stenosi coronarie in differenti segmenti del tronco comune (TC), della arteria discendente anteriore (DA), del ramo circonflesso

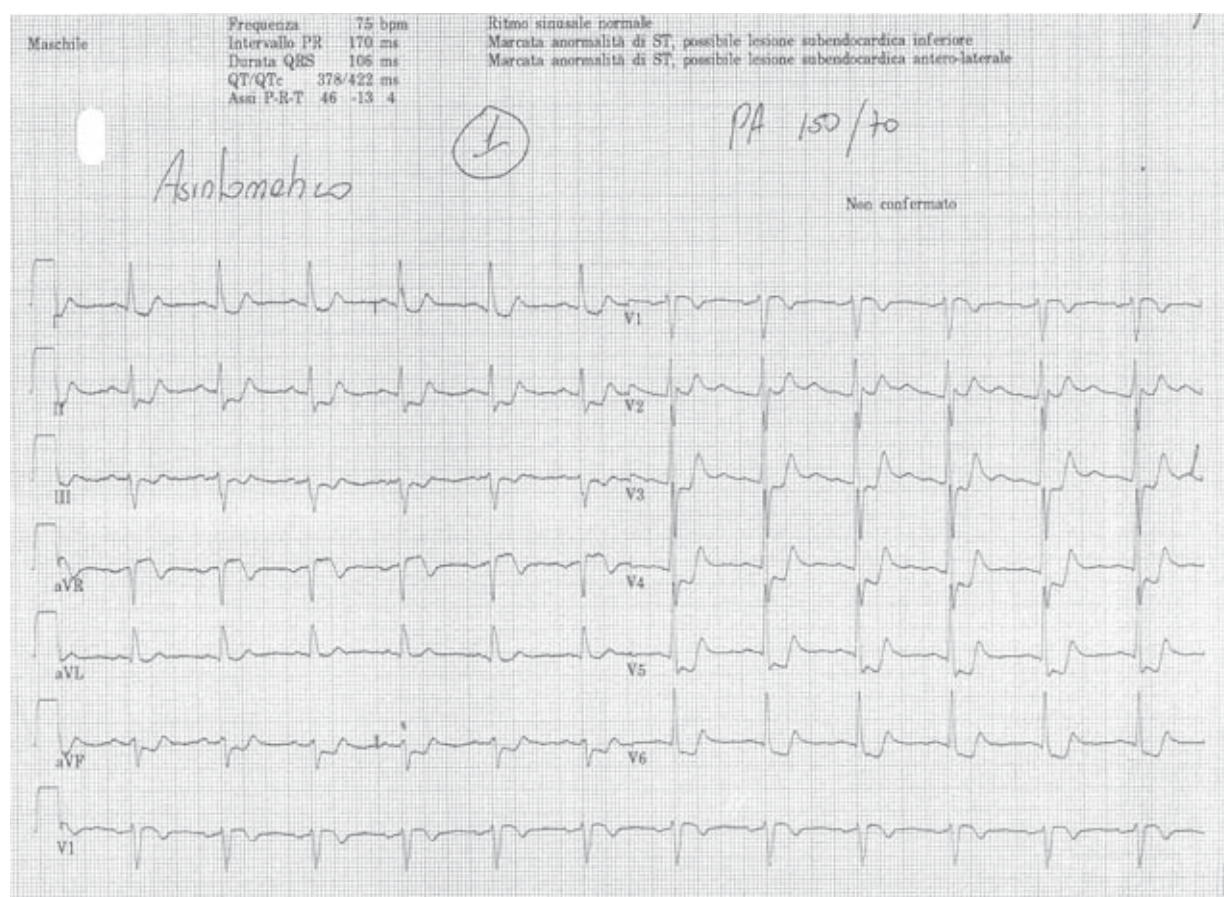


Figura 1 - Elettrocardiogramma a 12 derivazioni: evidenza di regolare ritmo sinusale con sopraslivellamento del tratto ST di 2 mm nella derivazione aVR, 1 mm in V1 e sottoslivellamento del tratto ST diffuso specie nelle derivazioni antero-laterali.

(CX) e dell'arteria coronarica destra (CDX)³⁻⁴. La stenosi del TC è la più severa, in quanto pone a rischio una vasta area di miocardio ventricolare sinistro.

Descriviamo il caso di un paziente affetto da sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (ST SCA-NSTEMI) e riscontro elettrocardiografico di sopra-ST in derivazione aVR in cui l'ecografia transtoracica ha permesso di diagnosticare una stenosi significativa del tronco comune, consentendo una più rapida e ottimale decisione terapeutica.

CASO CLINICO

Un paziente maschio di 67 anni si è presentato presso il Pronto soccorso del nostro Ospedale (centro

sprovvisto di Emodinamica) con storia di angina da sforzo insorta da circa due mesi e divenuta ingravescente negli ultimi giorni, senza mai episodi a riposo. In anamnesi presentava quali fattori di rischio ipertensione arteriosa in trattamento con ace-inibitore e ipercolesterolemia trattata con statina. All'arrivo giungeva asintomatico, in situazione di stabile compenso emodinamico (Classe I di Killip), con normale frequenza cardiaca e pressione arteriosa di 150/70 mmHg. L'elettrocardiogramma (ECG) mostrava regolare ritmo sinusale con sopraslivellamento del tratto ST di 2 mm nella derivazione aVR, 1 mm in V1 e sottoslivellamento del tratto ST diffuso specie alle derivazioni anterolaterali (figura 1). Il dosaggio della troponina I risultava già positivo alla prima determinazione (1,83 ng/ml). Nel sospetto di una

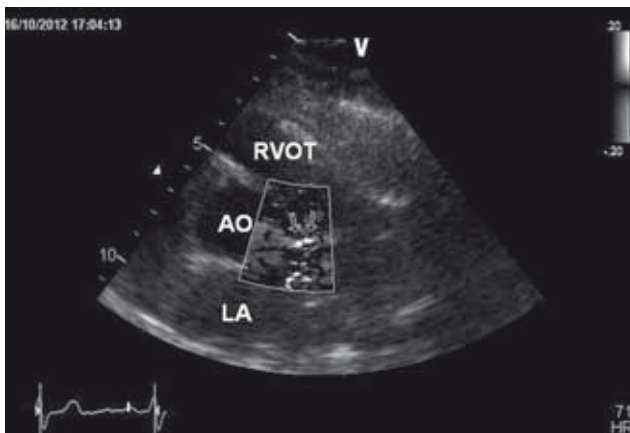


Figura 2 - Valutazione con colorDoppler del flusso coronarico del tronco comune (TC) eseguita in proiezione asse-corto basale a livello dei seni aortici: flusso diastolico a mosaico in tutto il TC, segno di possibile stenosi coronarica. AO, aorta; LA, atrio sinistro; RVOT, tratto di efflusso ventricolo destro.

severa malattia coronarica (TC/tre vasi), si sottoponeva il paziente a ecocardiografia transtoracica usando l'ecografo disponibile (Vingmed System 5, General Electric, Milwaukee, WI, USA) con trasduttore da 2,5 Mhz. L'indagine bidimensionale (2D) mostrava un ventricolo sinistro con estesa acinesia infero-postero-laterale con funzione sistolica globale depressa (FE: 48%, stimata secondo il metodo Simpson biplano). La valutazione del flusso coronarico del TC veniva eseguita in proiezione asse-corto basale a livello dei seni aortici, visualizzando dapprima in 2D il TC e la sua biforcazione in DA e CX; utilizzando poi il Color Doppler con basso limite di Nyquist e ottimizzandone il guadagno era possibile osservare un flusso diastolico a mosaico che riempiva tutto il TC, segno di possibile stenosi coronarica (figura 2). In questa sede il Doppler pulsato, con la correzione d'angolo e con volume campione di 3 mm, permetteva di campionare una velocità di flusso diastolico di almeno 250 cm/s (figura 3). Rafforzata l'ipotesi diagnostica di una malattia del TC, si decideva di evitare al paziente una doppia antiaggregazione, somministrando solo acido acetilsalicilico alla dose di 300 mg, e di trasferirlo immediatamente presso un centro di Emodinamica con Cardiochirurgia, dove la coronarografia confermava la presenza di stenosi subocclusiva del TC pros-

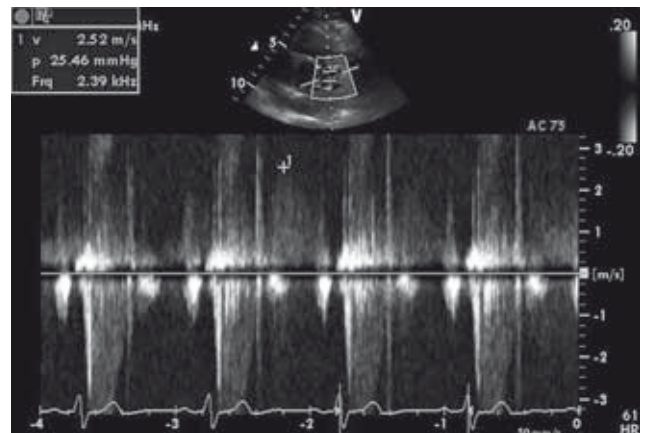


Figura 3 - Doppler pulsato con la correzione d'angolo e volume campione di 3 mm: evidenza di velocità di flusso diastolico di almeno 250 cm/s.

simale e stenosi critiche dei tre vasi principali, e dove il paziente è stato sottoposto in urgenza a intervento di triplice bypass aortocoronarico, senza complicanze emorragiche nel post-operatorio.

DISCUSSIONE

L'importanza che riveste l'ecocardiografia transtoracica (TTE) nell'ambito delle sindromi coronariche acute è ampiamente descritta e sottolineata dalle più recenti linee guida, sia per la diagnosi differenziale del dolore toracico sia per le informazioni diagnostiche e prognostiche che ci può dare in corso di sindrome coronarica acuta (SCA) accertata. Più recentemente, la TTE si è dimostrata una metodica promettente per visualizzare le coronarie e le eventuali stenosi, in special modo nel territorio del TC e dell'arteria discendente anteriore nei suoi tre segmenti, che risultano più facilmente esplorabili rispetto al ramo circonflesso e all'arteria coronaria di destra³⁻⁴. Si può pertanto ipotizzare che, oltre all'inquadramento clinico, all'ECG e al dosaggio dei marcatori di miocardiocitonecrosi, avere per un paziente che si presenta presso un qualsiasi Pronto soccorso con diagnosi di SCA un'informazione di questo tipo da una metodica così diffusa e disponibile può

agevolare sicuramente nella stratificazione prognostica e nella scelta del percorso terapeutico.

La malattia a carico del tronco comune, nell'ambito delle SCA, può rappresentare una vera emergenza, con necessità di terapia riperfusiva rapida, in quanto ad alto rischio di morte. Un aspetto particolare dell'ECG che è stato descritto e che può far sospettare questa situazione è la presenza di sopra-ST in derivazione aVR, specie se associata a sopra-ST in V1 e sotto-ST diffuso, come nel caso clinico presentato. L'esatto meccanismo fisiopatologico che sta alla base del sopraslivellamento in derivazione aVR è ancora oggi poco chiaro e necessita del ricorso alla vettorcardiografia. Secondo alcuni Autori, il sopra-ST in aVR e V1 è da attribuire alla severità dell'ischemia della parete anteriore del ventricolo sinistro o della parte basale del setto, per cui la corrente di lesione risulta diretta verso la spalla destra⁵. Qualunque sia il meccanismo fisiopatologico, secondo tali Autori, queste alterazioni elettrocardiografiche in corso di SCA sono segno di malattia significativa a carico del tratto prossimale del sistema coronarico sinistro e giustificano un atteggiamento terapeutico più aggressivo⁶.

Tale morfologia, come descritta nella casistica di Taglieri et al., può avere significato – oltre che diagnostico – anche prognostico in termini di mortalità intraospedaliera e a un anno⁷. Quando l'ECG ci pone davanti a questo sospetto, avere un'informazione aggiuntiva dalla TTE può sicuramente agevolare il percorso decisionale, specie quando, come nel nostro caso, la storia e l'obiettività clinica del paziente sembrerebbero non porlo in una fascia di alto rischio e quando il paziente si presenta in una struttura priva di Emodinamica.

Anjaneyulu et al.⁸, in un gruppo di 801 pazienti risultati idonei a una valutazione mediante TTE del flusso del TC con colorDoppler e Doppler pulsato, su 1.456 affetti da cardiopatia ischemica nota, hanno dimostrato in 40 pazienti la presenza di un flusso diastolico a mosaico del TC, con una sensibilità pari all'85% e con una specificità dell'88% per stenosi del TC, documentata poi alla coronarografia. Inoltre, in questo gruppo di 80 pazienti le velocità campionate mediante Doppler pulsato variano da 1,5 a 4,4 m/s

(media $2,11 \pm 0,78$) e già due precedenti studi eseguiti con TTE avevano dimostrato velocità campionate mediante Doppler pulsato superiori a 1,4 m/s in caso di stenosi significativa documentata alla coronarografia⁹⁻¹⁰. In un altro studio più recente, Ruzasa et al.¹¹ hanno dimostrato che un *cut off* di velocità di 1,12 m/s campionato mediante Doppler pulsato nel TC possiede una sensibilità del 92% nell'identificare quelle stenosi del TC significative all'*intravascular ultrasound* (IVUS), con specificità del 62%.

Nel caso da noi descritto è stato possibile integrare al dato dell'ECG il dato ottenuto dalla TTE, documentando la presenza di flusso diastolico a mosaico nel TC con velocità di flusso abbondantemente superiori a 1,5 m/s. Questo ci ha consentito di considerare il paziente ad alto rischio, malgrado la scarsa clinica, e di decidere di inviarlo a terapia riperfusiva in un centro dotato sia di Emodinamica sia di Cardiocirurgia. Crediamo corretto, in questo tipo di pazienti, evitare la somministrazione precoce di una doppia antiaggregazione, in quanto il più delle volte sono pazienti destinati alla chirurgia e ciò può evitare sicuramente un aggiuntivo rischio emorragico nel post-operatorio.

Bibliografia

1. Kosuge M1, Ebina T, Hibi K, et al. An early and simple predictor of severe left main and/or three vessel disease in patient with non ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011; 107(4): 495-500.
2. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, et al. Predictors of left main or three-vessel disease in patients who have acute coronary syndromes with non ST segment elevation. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1366-9.
3. Anjaneyulu A, Raghu K, Chandramukhi S, et al. Evaluation of left main coronary artery stenosis by transthoracic echocardiography. *Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(7): 855-60.
4. Krzanowski M, Bodzon W, Brzostek T, et al. Value of transthoracic echocardiography for the detection of high grade coronary artery stenosis: prospective evaluation in 50 consecutive patients scheduled for coronary angiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 1091-9.
5. Michaelides AP, Psomadaki ZD, Aigytiadou MN, et al. Significance of exercise-induced ST changes in leads aVR, v5, AND v1. Discrimination of patients with single or multivessel coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2003; 26: 226-30.
6. Barrabes JA, Figueras J, Moure C, et al. Prognostic value of lead aVR in patients with a first non ST segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 814-9.
7. Taglieri N, Marzocchi A, Saia F, et al. Short- and long-term prognostic significance of ST-segment elevation in lead aVR in patients with non-

- ST-segment elevation acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2011; 108(1): 21-8.
8. Anjaneyulu A, Raghu K, Chandramukhi S, et al. Evaluation of left main coronary artery stenosis by transthoracic echocardiography. Am Soc Echocardiogr 2008; 21(7): 855-60.
 9. Kasprzak JD, Drozd J, Seuga JZ, et al. Doppler detection of proximal coronary artery stenosis using transesophageal echocardiography. Kardiologie Polske 1999; 50: 491-500.
 10. Vrublevsky AV, Boshchenko AA, Korpov RS. Diagnostics of main coronary artery stenosis and occlusions: multiplane transesophageal Doppler echocardiography assessment. Eur J Echocardiogr 2001; 2: 145-7.
 11. Ruzsa Z, Pálkás A, Forster T, et al. Angiographically borderline left

main coronary artery lesions: correlation of transthoracic Doppler echocardiography and intravascular ultrasound: a pilot study. Cardiovasc Ultrasound 2011; 9: 19.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

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

Appuntamenti ARCA 2015

GENNAIO-FEBBRAIO

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

MARZO

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

APRILE

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

MAGGIO

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

GIUGNO

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

SETTEMBRE

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

Appuntamenti ARCA 2015

OTTOBRE

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

NOVEMBRE

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

DICEMBRE

18-19 dicembre	Napoli	Seminari di Cardiologia Pratica dell'ARCA: "Dai sintomi alla diagnosi"
-----------------------	--------	---

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



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

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



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



Ordini telefonici al numero
02.70.21.12.74

(segreteria telefonica attiva durante la chiusura degli uffici)



per telefax 24 ore su 24
02.70.21.12.83



per posta c.c.p.
n. **51059202**



E-mail
eeinfo@eenet.it



On line
www.ediermes.it

Abbonamento annuale

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

DAL CATALOGO

- ☐ Cirrincione - Appropriata in cardiologia: percorsi pratici - € 38,00
- ☐ D'Cruz - Atlante di anatomia ecocardiografica - € 123,95
- ☐ Galati, Vigorito - Riabilitazione cardiologica - € 40,00
- ☐ Giammaria - Dizionario degli algoritmi dei pacemaker
Manuale per infermieri e tecnici di cardiologia - € 38,00

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

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

- ☐ *Allego assegno n. _____
- ☐ *Pago anticipatamente attraverso c.c.p. n. **51059202** (Allego ricevuta)
- ☐ *Bonifico bancario: Bancoposta IBAN IT40A0760101600000051059202 intestato a Edi.Ermes s.r.l.
- ☐ *Bonifico bancario: Intesa San Paolo Spa, Rete San Paolo IMI, filiale 04, IBAN: IT10 Q0306901604100000012831 intestato a Edi.Ermes s.r.l.
- ☐ *Addebitate l'importo sulla mia carta di credito:
 - ☐ American Express ☐ Visa ☐ Carta Si ☐ Diners
 - n. _____ data di scadenza _____

autorizzando l'organizzazione emittente all'addebito sul mio conto

Fattura Sì ☐ NO ☐

C.F. _____

P. IVA _____

(entrambi necessari se richiesta fattura)

- ☐ *Contrassegno

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

Nome o ragione sociale _____

C/o (ragione sociale o persona interessata) _____

Indirizzo (via e n.) _____

Città + Provincia _____

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

e-mail _____

Data di nascita _____

Firma _____

QUALIFICA

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

Consento che i miei dati siano utilizzati per l'invio di comunicazioni della Casa Editrice e di altre operazioni di marketing; i dati saranno trattati nel rispetto del DL n. 196/2003 - Codice della privacy.

Barri questa casella solo se intende rinunciare a questa opportunità ☐

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

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

