

Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari Work in Progress 2007

19 ottobre 2007

SALERNO



INDICE

V. Capuano	3	Prefazione
A. Magliaro, M. Iannaccone	4	Omega-3 work in progress
D. Miceli, R. Manzo, V. Rullo, P. Caso, R. Calabrò	8	Effetti dell'inibizione del sistema degli endocannabinoidi: il rimonabant
F. Franculli, T. D'Arminio, G. Di Mauro, G. Di Maso, V. Capuano	13	La terapia ipolipidemizzante: quali i nodi ancora da sciogliere
M. De Cristofaro	19	Timing chirurgico nella stenosi aortica severa
A. Panza, A. Alfano, L. Tedesco, O. Priante, G. Di Benedetto	22	Timing chirurgico dell'insufficienza mitralica
C. Riccio, M. Malvezzi Caracciolo	27	La sindrome metabolica: essere o non essere
S. Pede, Sa. Pede	30	Farmaci antiipertensivi: dalla evidenza scientifica alla appropriatezza prescrittiva
A. Iuliano, V. La Rocca, A. Meshi, P. Turco, A. De Simone, G. Stabile	35	Valutazione non invasiva per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa non ischemica
G. Gregorio, R. Citro, M. Serafino	39	Dai trials al mondo reale: il caso della epidemiologia cardiovascolare
V. Capuano, G. Vecchio, L. Ricciardi, S. Torre, M. Sonderegger, G. La Sala, T. D'Arminio	45	Un Progetto di Prevenzione Cardiovascolare come risorsa per il territorio: l'esperienza del "Progetto VIP"

Moderatori ed Opinionisti

Arienzo V. (Torre del Greco), Baldi C. (Salerno), Cafiero M. (Napoli), Campana A. (Salerno), Canale G. (Salerno), Capogrosso P. (Napoli), Capuano N. (Nocera Inferiore), Caso P. (Napoli), Chieffo C. (Napoli), Contursi M. (Salerno), D'Angelo G. (Eboli), De Simone A. (Maddaloni), Di Benedetto G. (Salerno), Di Maso G. (Mercato San Severino), Di Mauro G. (Mercato San Severino), Di Napoli T. (Battipaglia), Fattore L. (Santa Maria Capua Vetere), Gerundo G. (Napoli), Iorio S. (Eboli), Morra P. (Napoli), Pagano F. (Salerno), Pauciullo P. (Napoli), Ravera B. (Salerno), Romano F. (Salerno), Rosato G. (Avellino), Rubba P. (Napoli), Scorpio E. (Salerno), Silvestri F. (Salerno), Stanco G. (Avellino), Vergara G. (Nola).

Prefazione

Questo è un anno importante per il nostro gruppo di lavoro.

Sono, infatti, 20 anni (iniziammo nel 1988 con il “Progetto Montecorvino Rovella”) che siamo impegnati nelle attività di Prevenzione Cardiovascolare, attualmente rappresentate, prevalentemente, dal “Progetto VIP” (Programma di Prevenzione Cardiovascolare nella Valle dell’Irno), parte integrante del Programma CINDI dell’Organizzazione Mondiale della Sanità.

Fin dall’inizio, contemporaneamente all’attività reale di prevenzione sul territorio, e di raccolta dati per l’attività scientifica, è stato costante l’impegno nell’organizzare incontri scientifici che raccogliessero, su temi di Prevenzione Cardiovascolare, i maggiori esperti.

Continuiamo a credere che coniugare l’attività sul campo con l’attività scientifica sia la strada giusta per promuovere la prevenzione.

Anche quest’anno abbiamo promosso degli incontri che offrono sicuramente l’occasione per dibattere temi interessanti e per poter “mettere a punto” le nostre strategie.

L’attività Congressuale è stata divisa in due incontri:

- Work in progress 2007 (le cui relazioni sono raccolte in questi atti);
- Cardiometabolic Prevention Day che si terrà sempre presso la sala Bottiglieri del Palazzo della Provincia di Salerno il 10 Novembre.

Ci auguriamo che questi incontri possano essere un contributo concreto nell’ottimizzare i nostri interventi di prevenzione cardiovascolare.

Vincenzo Capuano

Omega-3 work in progress

Angela Magliaro, Mario Iannaccone

ABSTRACT

There is considerable research into the effects of omega-3 fatty acid on cardiovascular disease, since the initial studies in Greenland Eskimos >30 years ago. In fact, this population had a very high consumption of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) which demonstrated a marked reduction in incidence of cardiovascular disease. Omega-3 fatty acids may have a role in reducing the impact of cardiovascular events, because they have a wide range of antiatherosclerotic and antithrombotic effects: improve endothelial function, increase arterial compliance, reduce heart rate and increase left ventricular filling capacity. They promote significant reduction of serum triglyceride concentration with accompanying increase in LDL and HDL cholesterol and improve glucose tolerance. The anti-inflammatory effect of omega-3 fatty acid are thought to be mediated, at least in part, by reduced synthesis of inflammatory molecules from omega 6 fatty acids (that are the predominant polyunsaturated fatty acid in the diet of western countries). For this reason, a marker that estimates tissue proportions of omega-6 fatty acids (linoleic

acid and/or arachidonic acid) plus omega-3 acid (EPA and DHA) has been proposed as a biomarker of cardiovascular risk.

Omega-6 and omega-3 compete in metabolic pathways that impact cellular responses to physiologic stress. The emerging evidence suggests that omega 3 protects the myocardium against acute ischemic stress with a consistent reduction in incidence for fatal coronary events and sudden death. In fact, omega-3 fatty acid seems to stabilize electrically cardiac myocytes, by modulating the conductances of specific ion channels in their sarcolemma, therefore reducing the risk of fatal arrhythmias.

In conclusion omega-3 fatty acid are useful in both primary and secondary cardio-and cerebrovascular prevention, because they decrease platelet aggregation, enhance fibrinolysis and show various antithrombotic and anti-inflammatory properties; positively affect blood lipid profiles, promote atherosclerotic plaque stability, reduce the risk for sudden death caused by cardiac arrhythmias and all-cause mortality in patient with acute myocardial infarction.

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 2, Suppl. 2: 4-7.

Centro Diagnostico Cardiovascolare, Avellino.

L'interesse per gli acidi grassi poliinsaturi omega-3 risale a trenta anni fa quando alcuni studi epidemiologici (Dyerberg e Bang) dimostrarono come, nonostante un elevato consumo di grassi, gli eschimesi avessero una bassa incidenza di coronaropatie grazie all'elevato apporto alimentare di acidi grassi poliinsaturi omega-3 contenuti nel pesce e nei prodotti a base di pesce [1]. Un altro ruolo importante è svolto dagli omega-3 in quanto costituenti della membrana cellulare. Infatti quest'ultima (fig. 1) richiede un alto grado di fluidità assicurato dalla presenza di lipidi ad alto contenuto in acidi grassi poliinsaturi (Poly Unsaturated Fatty Acids: PUFA) a lunga catena, cioè con più di 20 atomi di carbonio ed almeno quattro doppi legami.

Entrambe le due principali serie di PUFA: la serie omega-6 e quella omega-3, vengono incorporate nelle membrane cellulari influenzandone le caratteristiche di fluidità, permeabilità e trasduzione di segnali intracellulari.

Precursore metabolico della serie omega-6 è l'acido linoleico (AL) da cui deriva l'acido arachidonico (ARA) (fig. 2).

Precursore metabolico della serie omega-3 è l'acido alfa-linolenico (ALA) da cui derivano l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosanoico (DHA).

Gli acidi grassi omega-6 (AL, ARA) sono contenuti principalmente negli olii vegetali e nella carne; gli omega-3 (ALA, EPA, DHA) sono presenti pressoché esclusivamente nel pesce.

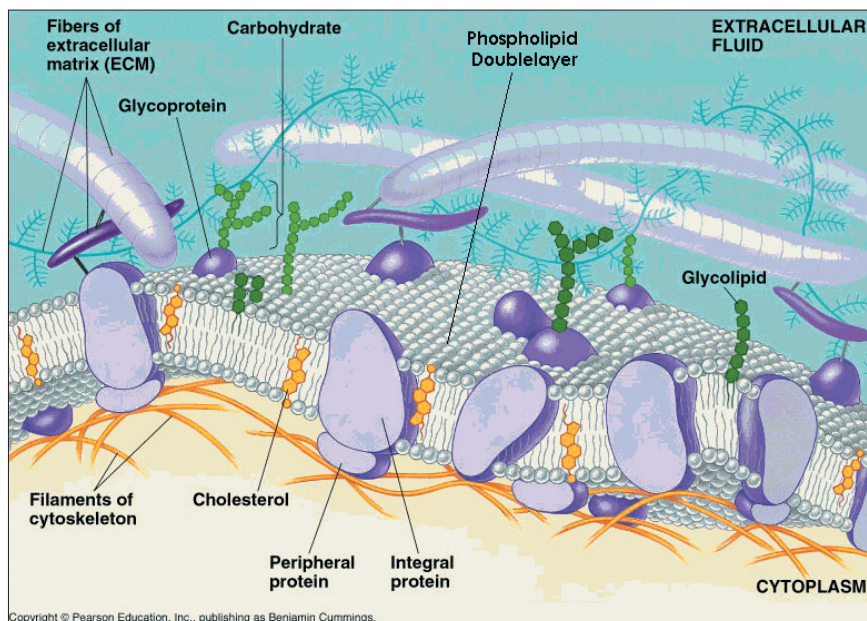


Figura 1

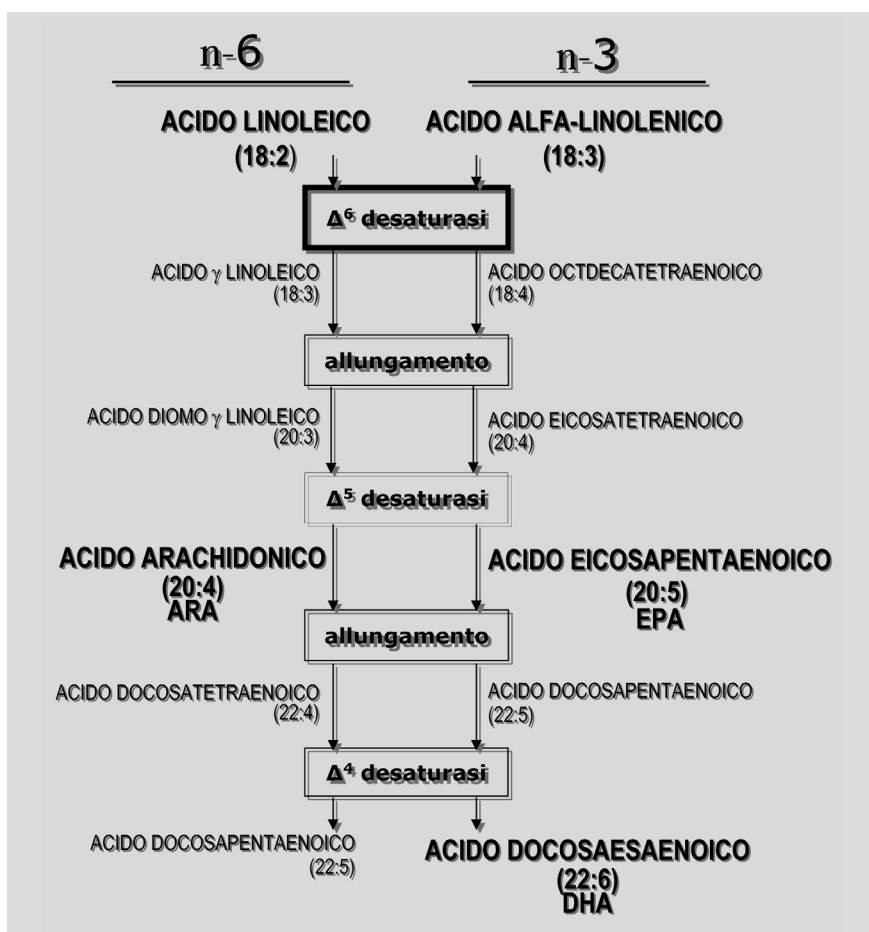


Figura 2

L'uomo è incapace di sintetizzare ex novo AL e ALA che devono pertanto essere assunti con la dieta o con il farmaco, ma è in grado di produrre ARA, EPA e DHA mediante processi enzimatici poco efficienti, specie per quanto riguarda la sintesi di DHA.

ARA e DHA sono gli acidi grassi a lunga catena che compongono i fosfolipidi cellulari e contribuiscono a modulare la funzione di recettori, di enzimi di membrana e la produzione di mediatori con un meccanismo in parte antagonistico tra acidi grassi n-6 e n-3. Un corretto bilancio tra i due componenti pertanto può determinare, attraverso l'ottimale composizione in acidi grassi, un buon funzionamento delle membrane. È pertanto fondamentale conoscere tali elementi per impostare un corretto apporto o programmare una corretta integrazione farmacologica.

Meccanismi d'azione

Negli ultimi trenta anni numerosi studi hanno dimostrato inaspettate proprietà degli omega-3: antiaterogene (stabilizzazione della placca, capacità antitrombotica ed antinfiammatoria), antiaritmica, riduzione delle lipoproteine ricche di trigliceridi. Oltre ad azioni cardioprotettive sono state scoperte azioni antineoplastica e perfino capacità di ostacolare la formazione delle placche cerebrali responsabili del morbo di Alzheimer.

Grazie ai molteplici meccanismi di azione degli omega-3 sui diversi fattori della patogenesi dell'aterosclerosi e delle sue complicanze questo prodotto

naturale mostra numerosi effetti protettivi nelle malattie cardiovascolari [2].

Effetto antitrombotico, emoreologico e sul tono vascolare

I PUFA con una catena lunga da 20 atomi di carbonio in poi mostrano i più alti livelli di attività influenzando, in quanto costituenti delle membrane cellulari, non solo le caratteristiche di fluidità e permeabilità ma anche i meccanismi di trasduzione del segnale e la regolazione dell'espressione genica. La prevalenza di PUFA rende le membrane più deformabili riducendo anche la viscosità ematica e permette una maggiore flottazione di enzimi, ormoni e carrier all'interno del doppio foglietto fosfolipidico. I PUFA vengono incorporati principalmente nei fosfolipidi di membrana da dove possono essere liberati in caso di necessità.

Acidi grassi omega-6 (AL, ARA), ed omega-3 (ALA, EPA, DHA) sono stati il punto principale di interesse per l'importante funzione che hanno nei pathway molecolari relativi alla risposta

cellulare allo stress ossidativo, dovuto ai radicali liberi dell'ossigeno. Essi determinano inoltre variazioni nelle funzioni enzimatiche di denaturasi ed elongasi che generano gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) (tra 20 e 22 atomi di Carbonio e tra 3 e 6 doppi legami), i quali a loro volta sono substrato per la sintesi di eicosanoidi (prostaglandine, leucotrieni, prostaciline, trombassano, e lipossina).

Un bilancio metabolico tra le differenti classi di acidi grassi è necessario come supporto per un'ottimale funzione cardiovascolare. Nei vari studi susseguiti nel corso negli anni si è dimostrato che la competizione tra omega-3 e omega-6 (substrato delle cicloossigenasi e lipossigenasi) determina quale tipo di eicosanoidi sarà sintetizzato ed il suo relativo effetto infiammatorio, trombogenico e vasculoprotettivo. In condizioni di stress fisiologico gli acidi grassi omega-6, ARA, omega-3 sono rilasciati dalla fosfolipasi A2 e convertiti in eicosanoidi tissutali. Nelle popolazioni in cui più dell'80% dei PUFA è composto da ARA, la risposta infiammatoria verte principalmente verso l'effetto pro-infiammatorio, trombogenico, vasocostrittivo; invece nelle popolazioni dove alte concentrazioni di omega-3 formano i PUFA, la risposta è meno infiammatoria, antiaggregante e vasodilatatoria. In tal modo gli omega-3 migliorano la funzione endoteliale e la compliance arteriosa con minima riduzione della pressione arteriosa. Dati provenienti da studi caso-controllo e studi prospettici indicano però che ad essere rilevante non è il rapporto stesso tra ARA e EPA, che risulta poco significativo, bensì la somma tra EPA e DHA che è stata evidenziata essere minore del 11%

nei casi rispetto ai controlli. Quindi EPA+DHA è il miglior marker di valutazione del rischio di cardiovascolare [3].

Inoltre grazie anche alle proprietà antiaggregante piastrinica ed al miglioramento della fibrinolisi [4], è stato anche dimostrato che gli omega-3 determinano una del riduzione del rischio di ristenosi dopo angioplastica coronarica.

Effetti sull'assetto lipidico

I Pufa-3 determinano una riduzione della trigliceridemia intorno al 30% e l'effetto ipotrigliceridemizzante è dose-dipendente.

Il meccanismo con cui gli omega-3 regolano il livello di trigliceridi sierici verte sulle variazioni dei livelli di trascrizione che coinvolgono i recettori nucleari regolati dai livelli di trigliceridi (liver X receptor, HNF-4^o, farnesol X receptor, PPARs). Ognuno di questi recettori è regolato da SREBP-1c (sterol receptor element binding protein-1c) [5]. Gli omega-3 inibiscono la lipogenesi epatica riducendo le concentrazioni di SREBP-1c, attivando i recettori PPAR e riducendo HNF-4a. Il risultato netto è la ripartizione del flusso metabolico dei trigliceridi dall'accumulo verso l'ossidazione dovuto alla simultanea downregulation genica delle proteine che stimolano la lipogenesi, e l'upregulation genica delle proteine che stimolano l'ossidazione. Inoltre l'ossidazione degli omega-3 riduce la secrezione di VLDL aumentando la degradazione della proteina B.

Gli omega-3 aumentano la clearance dei chilomicroni postprandiali attraverso la riduzione della secrezione di VLDL e stimolando l'attività della lipoprotein lipasi. Gli omega-3 determinano anche un aumento modesto di LDL, HDL colesterolo e migliorano la tolleranza al glucosio. Gli effetti combinati suggeriscono l'uso degli omega-3 nel trattamento dell'ipertrigliceridemia, nella sindrome metabolica e nel diabete. Inoltre essi sono utili anche in una terapia di associazione, ad esempio con statine, in pazienti con dislipidemie miste particolarmente severe o resistenti alla monoterapia oppure in pazienti con rischio particolarmente elevato.

Meccanismi antiaritmogenetici

Gli omega-3 inducono una maggior stabilità elettrica di membrana tramite molteplici meccanismi. I PUFA-3 determinano una inibizione rapida e reversibile delle correnti di calcio legate ai canali di tipo L inducendo una diminuita liberazione del calcio dal reticolo sarcoplasmatico, sono anche potenti inibitori dei canali del Sodio a voltaggio dipendenti. Quindi gli effetti antiaritmogenetici sono riconducibili ad un effetto stabilizzante di membrana, ad una favorevole azione sull'equilibrio simpaticovagale, sull'Heart Rate Variability e stabilizzazione elettrica dei miociti (modulazione della conduttanza di canali ionici del sarcolemma) con riduzione del rischio di aritmie e morte improvvisa [6]. Inoltre l'azione antiischemica legata agli effetti ipolipemizzanti, antiaggregante-antitrombotico, protettivo sull'endotelio e stabilizzante la placca aterosclerotica, contribuisce alla protezione dall'insorgere di aritmie associate alla sofferenza ischemica del miocita [7, 8]. Una

maggiore concentrazione di PUFA n-3 (EPA e DHA) a livello dei fosfolipidi di membrana determinerebbe la produzione di eicosanoidi meno dannosi (TXA3, LTB5) rispetto a quelli derivati dall'acido arachidonico (TXA2, LTB4) dotati di elevato potere vasoconstrictore, proaterogeno, proinfiammatorio e protrombotico. Ne consegue quindi una minore risposta vasoconstrictrice ed infiammatoria tissutale in corso di ischemia, con riduzione dell'"infarct size" ed una minore produzione di radicali superossido e di citochine infiammatorie favorevoli all'instabilità elettrica delle aree perinfartuali.

Studi epidemiologici ed osservazionali

Grazie alle peculiari caratteristiche degli omega-3, ai numerosi effetti protettivi nelle malattie cardiovascolari [9] con riduzione dell'incidenza degli eventi coronarici acuti e del rischio di aritmie e morte improvvisa, essi sono inseriti nelle linee guida delle Società Cardiologiche Europee ed Americane per la prevenzione primaria e secondaria cardio-cerebrovascolare.

Da alcune meta-analisi risulta che un incremento di 20 grammi/die di pesce comporta una riduzione del 7% della mortalità coronarica. Diversi studi osservazionali hanno evidenziato la necessità di incrementare il consumo di pesce per la prevenzione primaria della cardiopatia ischemica ed in particolare per la prevenzione della morte improvvisa.

Il primo studio controllato sull'efficacia di una dieta ricca di pesce in soggetti già infartuati è stato il Diet And Reinfarction Trial (DART), che ha evidenziato una riduzione del 29% della mortalità per tutte le cause nell'arco di 2 anni. Altri studi condotti in prevenzione secondaria sono il Lyon Diet Heart Study ed il GISSI Prevenzione. Lo studio GISSI Prevenzione ha valutato in pazienti che già erano stati colpiti da un infarto l'efficacia di una terapia con acidi grassi poliinsaturi omega-3, con vitamina E, e pravastatina nel ridurre la mortalità o l'incidenza di un secondo infarto, evidenziando una riduzione della mortalità del 20% nei pazienti trattati con omega-3. Nell'arco di tempo in cui si sono svolti questi studi la mortalità ospedaliera per infarto miocardico è stata ridotta di circa il 30%, con riduzione di morte improvvisa del 45%.

Il gruppo di ricerca GISSI ha in corso un nuovo trial GISSI-HF per studiare gli effetti della terapia con omega-3 e/o rosuvastatina in oltre 7000 pazienti con insufficienza cardiaca la cui randomizzazione si è conclusa nel febbraio 2005.

Tale studio è giustificato dall'osservazione che il rischio relativo di sviluppare scompenso cardiaco è ridotto in soggetti con elevato consumo di omega-3, con riduzione anche della morte improvvisa che è frequente in tali pazienti.

È in corso di svolgimento anche lo studio RISSCHIO e PREVENZIONE (su 12000 pazienti) che è un intervento di ottimizzazione delle strategie preventive e valutazione dell'efficacia degli n-3 PUFA nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare

ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) che valuterà in pazienti diabetici l'efficacia di terapia con aspirina e/o omega-3 nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari.

AFORRD è un trial in corso di confronto Atorvastatin ed omega-3 sulla riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti con Diabete tipo 2.

Conclusioni

Le evidenze scientifiche indicano come il regime dietetico ottimale per la riduzione del rischio di malattie coronariche debba essere caratterizzato da un ridotto intake di acidi grassi saturi e dalla totale eliminazione dalla dieta degli acidi grassi in forma "trans" contenuti nei cibi preconfezionati [10]. In virtù degli accertati benefici sulla salute riconosciuti agli acidi grassi insaturi ed ai PUFA n-3 in particolare, è probabile che l'integrazione della dieta con una miscela di questi ultimi possa conferire maggiori benefici alla salute purché l'intake totale di grassi rimanga comunque moderato [11]. Quindi gli omega-3 rappresentano un valido approccio alle dosi 2-4 mg die nel trattamento delle dislipidemie, sono ben tollerati (nel 4,5% disturbi gastrointestinali e 1,4% nausea). In accordo allo Statement prodotto dall'American Heart Association i pazienti senza coronaropatia dovrebbero assumere pesce, preferibilmente grasso, almeno due volte alla settimana ed includere oli e cibi ricchi di acido alfa linolenico (olio di semi di lino, canola e soia, semi di lino e noci). Invece i pazienti con coronaropatia devono consumare circa 1 g di EPA+DHA al di preferibilmente derivato da pesce grasso, supplementi di EPA+DHA su parere medico. È però importante sapere che il "Cardiovascular Health Study" condotto in soggetti oltre 65 anni ha dimostrato che il tonno e altri pesci alla griglia od al forno comportano un aumento di omega-3 mentre ciò non si verifica con pesce fritto e fish-burgers. Inoltre mentre con la prima modalità di preparazione il rischio di morte da coronaropatia si riduce del 49% e quello di morte improvvisa del 58%, ciò non si verifica con la seconda modalità di preparazione.

Riassunto

Storicamente l'associazione epidemiologica fra assunzione alimentare di omega-3 e protezione cardiovascolare fu evidenziata 30 anni fa da Bang e Dyerberg che identificarono nell'alto consumo di pesce (e di conseguenza omega-3) la spiegazione dell'incidenza straordinariamente bassa di eventi coronarici negli eschimesi.

Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) omega-3 acido eicosapentaenoico (EPA) ed acido docosanoico (DHA) rappresentano oggi uno dei più interessanti ambiti di ricerca per la loro capacità di ridurre l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari poiché hanno proprietà anti-aterogene, effetti anti-trombotici, migliorano la funzione endoteliale, migliorano la compliance arteriosa e lo "stiffness" del ventricolo sinistro. Gli omega-3 riducono i trigliceridi con modesto incremento di LDL ed HDL colesterolo, migliorano la tolleranza al glucosio.

Si ritiene che le proprietà antinfiammatorie degli omega-3 siano riconducibili ad una ridotta sin-

tesi di molecole infiammatorie derivate dagli acidi grassi poliinsaturi omega-6 (che sono gli acidi grassi predominanti nel regime dietetico del paesi occidentali). Per tali motivi è stato proposto un nuovo biomarker di rischio cardiovascolare che è un indice delle proporzioni tissutali di omega-6 (acido linoleico e/o acido arachidonico) ed omega-3 (EPA e DHA).

Acidi grassi omega-6 ed omega-3 sono stati il punto principale di interesse per l'importante funzione che hanno nei pathway molecolari relativi alla risposta cellulare allo stress ossidativo.

Studi epidemiologici ed osservazionali hanno evidenziato che gli omega-3 proteggono il miocardio nell'ischemia acuta con una consistente riduzione nell'incidenza di eventi coronarici fatali e morte improvvisa. Infatti gli omega-3 determinano una stabilizzazione elettrica dei miociti tramite una modulazione dei canali ionici di membrana, riducendo così il rischio di aritmie fatali.

In conclusione gli omega-3 hanno affermato il loro ruolo nella prevenzione primaria e secondaria cardio-cerebrovascolare per i loro effetti ipolipemizzanti, antinfiammatori (stabilizzazione della placca), antiaggregante-antitrombotico (riducono l'aggregazione piastrinica, migliorano la fibrinolisi), antiaritmico (riducono sia il rischio di morte improvvisa dovuta ad aritmie cardiache sia tutte le cause di mortalità in pazienti con infarto miocardico).

Bibliografia

1. Bang HO, Dyerberg J, Horne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Act Med Scand* 1976; 200: 69-73.
2. Kris-Etherton PL, Harris WS, et al. Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-2757.
3. Harris W, Assad B, et al. Tissue omega-6 / omega-3 fatty acid ratio and risk for coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 2006; 98 (suppl): 19i-33i.
4. Vanschoonbeek K, de Maat MP, et al. Fish Oil consumption and reduction of Arterial disease. *The Journal of Nutrition* 2003; 103: 657-660.
5. Davidson MH. Mechanism for the Hypotriglyceridemic Effect of Marine Omega-3 Fatty Acids. *The American Journal of Cardiology* 2006; 98 (suppl): 27i-33i.
6. Reiffel JA, McDonald A. Antiarrhythmic Effects of Omega-3 Fatty Acids. *Am J Cardiol* 2006; 98 (suppl): 50i-60i.
7. Jacobson TA. Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98 (suppl): 61i-70i.
8. Hu FB, Cho E, et al. Fish and long-chain omega-3 fatty acids intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003; 107: 1852-1866.
9. Mosca L, Carole CL, et al. Evidence based guidelines for cardiovascular disease prevention in women 2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 1481-1501.
10. Zarraga IGE, Schwarz ER. Impact of dietary patterns and interventions on cardiovascular health. *Circulation* 2006; 114: 961-973.
11. Lichtenstein AH, Appel LJ, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006-AHA Scientific Statement. *Circulation* 2006; 114: 82-96.

Effetti dell'inibizione del sistema degli endocannabinoidi: il rimonabant

Domenico Miceli, Raffaella Manzo, Vincenzo Rullo, Pio Caso, Raffaele Calabrò

ABSTRACT

Abdominal obesity is a prevalent, worldwide problem linked to cardiometabolic comorbidities and an increased risk of coronary heart disease. First-line therapy to reduce such risk revolves around diet and exercise; however, such changes are often difficult to implement and unsuccessful. Understanding the underlying pathophysiology of underlying metabolic derangements could provide new targets for pharmacologic therapy. One system that has gained recent attention is the endocannabinoid system. The endocannabinoid system has a significant role in central appetite control and peripheral lipogenesis and is up-regulated in diet-induced obesity. Rimonabant is a selective cannabinoid-1 receptor antagonist and is the first compound of its type to test the hypothesis that down-regulating an overactive endocannabinoid system could have therapeutic benefit not only

for weight loss but also for the atherogenic dyslipidemia and insulin resistance that cluster with abdominal obesity in particular. Animal models have been critical for elucidating the role of the endocannabinoid system in obesity and in demonstrating that antagonism with rimonabant can induce loss of visceral fat and improve insulin sensitivity. Human trials with rimonabant have confirmed significant reductions in weight, as well as favorable changes in atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, and markers of inflammation. Interestingly, some of these beneficial metabolic effects are partially weight-loss-independent, confirming the importance of peripheral endocannabinoid system effects in addition to central effects.

Keywords: obesity, endocannabinoid system, rimonabant.

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 2, Suppl. 2: 8-12.

Dipartimento di Cardiologia, UOS Valutazione dello Scenarietto Cardiaco e Riabilitazione Cardiologica, AO Monaldi, Napoli.

Corresponding author: Domenico Miceli, MD; Via Pietro Mascagni 92, I-80128 Napoli, Italy; mobile phone +393298134092; E-mail address: domenico.miceli@gmail.com

Introduzione

L'obesità costituisce oggi un problema di larga diffusione nel mondo occidentale, ed è ritenuta una delle principali componenti della Sindrome Metabolica, insieme con la ridotta tolleranza al glucosio, l'insulino-resistenza, la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa [1, 2].

Il significato clinico della Sindrome Metabolica acquista particolare rilevanza quando si consideri che il complesso di alterazioni metabolico-cliniche tipiche di tale patologia sembra giocare un ruolo essenziale nella genesi della patologia cardiovascolare precoce. Molte componenti della sindrome, infatti, costituiscono noti fattori di rischio cardiovascolare, ma un ruolo centrale sembra averlo proprio l'incremento dei depositi di tessuto adiposo viscerale, ovvero l'obesità intraaddominale o viscerale, ed il conseguente sviluppo di insulino-resistenza ed iperinsulinemia [3] (fig. 1).

L'obesità intraaddominale può essere definita come accumulo di grasso in corrispondenza dell'addome, ed è legata all'eccesso di tessuto adiposo viscerale, con il grasso che si dispone lungo il peritoneo e nelle strutture connettive intra-addominali come il mesentere. La presenza dell'obesità addominale, e quindi di eccesso di grasso viscerale, viene definita attraverso la misurazione della circonferenza dell'addome: quando il giro-vita supera i valori di 102 e 88 centimetri, rispettivamente nei maschi e nelle femmine, si parla di obesità addominale.

Il grasso viscerale ha caratteristiche diverse rispetto a quello sottocutaneo, sia sotto il profilo della struttura delle cellule, sia sotto l'aspetto degli effetti che le cellule stesse esercitano sul sistema endocrino-metabolico dell'organismo. È infatti dimostrato che gli adipociti viscerali svolgono una maggiore attività endocrina e quindi esercitano una maggior quantità di effetti negativi sul metabolismo, con incremento dei rischi per l'apparato cardiovascolare [4].

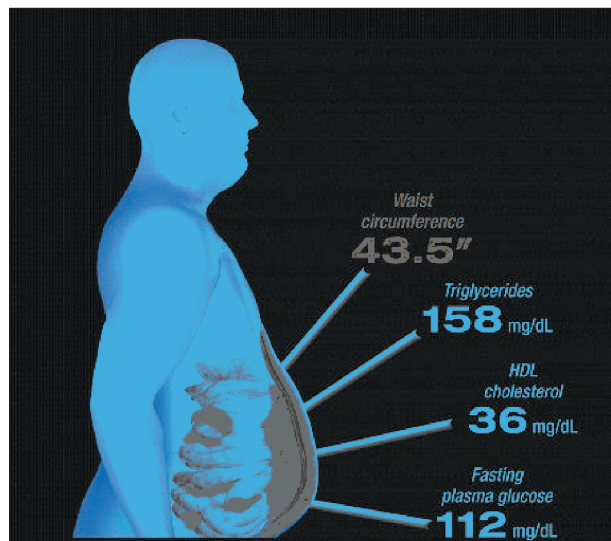


Figura 1. - L'obesità addominale e i fattori di rischio cardiovascolare correlati.

L'obesità addominale e il conseguente eccesso di grasso viscerale si associano allo sviluppo di fattori di rischio cardiovascolare, sia per il rapporto tra questa condizione e lo sviluppo di diabete di tipo 2, sia perché l'eccesso di grasso viscerale può, attraverso diversi meccanismi, influire su altri fattori di rischio per cuore e vasi. Ad ulteriore dimostrazione di questa affermazione, diverse osservazioni epidemiologiche confermano come la prevalenza dell'obesità addominale sia più frequente in pazienti che hanno presentato un evento cardiovascolare rispetto ad una popolazione di confronto di peso corporeo normale [5].

Ottenere una diminuzione del peso corporeo in eccesso e particolarmente del grasso viscerale intraaddominale è pertanto un obiettivo di riduzione del rischio e di prevenzione delle malattie cardiovascolari. Gli interventi sullo stile di vita, e, specificamente, la riduzione, a volte anche significativa, dell'apporto calorico, nonché l'incremento dell'attività fisica, producono degli effetti senza dubbio positivi ma, purtroppo, non duraturi nel tempo, ed è stato dimostrato che intervenire sulla dieta e sullo stile di vita risulta, in definitiva, in una riduzione del peso corporeo di meno di 5 Kg in 2-4 anni [6]. Appare perciò necessario integrare l'intervento sugli stili di vita e le abitudini alimentari con una terapia farmacologica, alla quale il *counseling* e la dieta devono comunque e necessariamente fare da supporto.

La terapia farmacologica dell'obesità

Molti farmaci sino ad ora adoperati contro l'obesità hanno dato risultati o poco consistenti sulla perdita di peso o significativi ma al prezzo di effetti collaterali poco tollerabili, come è accaduto per le amfetamine.

Attualmente l'orlistat e la sibutramina sono gli unici due farmaci il cui uso è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento a lungo termine dell'obesità e delle complicanze ad essa correlate, e sono peraltro le uniche molecole che hanno ottenuto l'approvazione dell'ente regolatore americano negli ultimi dieci anni [7].

Nello studio XENDOS (Xenical in prEvention of New Diabetes in Obese Subjects study) [8], l'orlistat, un inibitore della lipasi gastrica, ha ridotto il peso corporeo del 10% nel 20-30% dei trattati e del 47% l'incidenza di diabete, dimostrandosi efficace, però, solo in quei soggetti che consumavano una dieta ricca di grassi e con un corteo di sintomi di intolleranza gastrointestinale, con un'incidenza del 15-30%, di cui almeno il 7% sintomi di incontinenza fecale, evidentemente tali da compromettere significativamente la *compliance* terapeutica.

La sibutramina, un inibitore centrale del *reuptake* di serotonina e noradrenalina, nello studio STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance study) [9] ha mostrato come principali effetti collaterali l'ipertensione arteriosa e la tachicardia, rivelandosi così controindicata nei pazienti con coronaropatia anche stabile.

Pertanto, considerata la vastità delle proporzioni assunte dal "fenomeno obesità" e soprattutto la gravità delle complicanze secondarie, cardiovascolari e metaboliche, ad essa correlate, si è resa necessaria la ricerca di nuove molecole con maggiori caratteristiche di efficacia e tollerabilità.

Il Rimonabant

Il rimonabant è un antagonista selettivo del recettore CB1 degli endocannabinoidi. Già nel 1990 Matsuda *et al.* [10] riportarono che gli endocannabinoidi, sostanze simili alla cannabis i cui recettori (CB1) erano presenti nel sistema nervoso centrale, rivestivano un ruolo significativo nella stimolazione del senso della fame e, conseguentemente, dell'assunzione di cibo (fig. 2).

Siti di azione	Meccanismo(i)	Effetti
Ipotalamo / Nucleus accumbens	↓ Assunzione di cibo	Peso corporeo Adiposità intra-addominale
Tessuto adiposo	↑ Adiponectina ↓ Lipogenesi	Dislipidemia Insulino resistenza
Muscolo	↑ Uptake glucosio	Insulino resistenza
Fegato	↓ Lipogenesi	Dislipidemia Insulino resistenza
Tratto GI	↑ Segnali di sazietà	Peso corporeo Adiposità intra-addominale

Figura 2. - Localizzazione dei recettori endocannabinoidi CB1 e potenziali effetti del blocco.

In successivi studi condotti negli ultimi anni su animali da esperimento, il rimonabant, specifico antagonista dei recettori CB1, si è rivelato efficace nel sopprimere il senso della fame e particolarmente il desiderio di cibi dolci, nonché nella regolazione di alcune caratteristiche comportamentali, e specificamente nel ridurre la dipendenza dall'alcool e dalla nicotina [11, 12].

Gli studi effettuati negli ultimi anni sul rimonabant sono stati prevalentemente indirizzati ad indagare su due principali indicazioni: la disassuefazione al fumo e la riduzione del peso corporeo come parte, verosimilmente preponderante, del trattamento della Sindrome Metabolica. Per quanto concerne la disassuefazione al fumo, le evidenze degli studi condotti sulla molecola, e più specificamente i risultati dei trial del gruppo STRATUS (STudies with Rimonabant and Tabacco Use) [13], anche se paragonati, in termini di tasso di astinenza dal tabacco, a quelli ottenuti con il bupropione e con i sostituti della nicotina, non sono stati sufficientemente incoraggianti, e soprattutto meno consistenti di quanto più recentemente ottenuto con farmaci agonisti della nicotina quali la vareniclina [14]. Di fatto, nell'aprile 2006, la FDA ha espresso parere sfavorevole nei confronti dell'indicazione all'uso del rimonabant per la disintossicazione dal fumo. È invece interessante rilevare come, nei già citati studi STRATOS, il rimonabant abbia, anche sensibilmente, attenuato gli effetti sull'incremento di peso associati alla sospensione del fumo.

Rimonabant e obesità

Sono stati condotti 4 trial sul rimonabant nel trattamento dell'obesità: RIO-Europe [15], RIO-Lipids [16], RIO-North America [17] e RIO-Diabetes [18], ed in tutti il rimonabant è stato confrontato con placebo alla dose di 5 e 20 mg (fig. 3).





Studio	Popolazione		Disegno
 RIO NORTH AMERICA	Obesi o sovrappeso con/senza comorbidità (escluso diabete)	3040	1+1 anno Ri-randomizzati
 RIO EUROPE	Obesi o sovrappeso con/senza comorbidità (escluso diabete)	1507	2 anni
 RIO LIPIDS	Obesi o sovrappeso con dislipidemia non trattata (escluso diabete)	1033	1 anno
 RIO DIABETES	Obesi o sovrappeso con diabete di tipo 2 (non adeguatamente controllati con metformina o sulfoniluree)	1045	1 anno

Figura 3. - I 4 trial RIO: popolazione e disegno dello studio.

Il trial RIO-Europe deve il suo nome al fatto di essere stato condotto prevalentemente in Europa, con pochi pazienti arruolati negli Stati Uniti. Criterio di esclusione è stato il diabete mellito, malattie cardiovascolari, polmonari, epatiche o renali importanti, malattie neurologiche o psichiatriche. Sono stati selezionati 1507 pazienti di razza bianca, 80% di sesso femminile, età media 45 anni, peso medio 101 Kg, con Body Mass Index (BMI) superiore o uguale a 30 o superiore o uguale a 27 con concomitante dislipidemia o ipertensione arteriosa, e randomizzati a placebo (n = 305), rimonabant 5 mg (n = 603) o rimonabant 20 mg (n = 599), in aggiunta a dieta ipocalorica, che prevedeva una restrizione di almeno 600 Kcal/die. Il follow-up ad un anno ha riguardato 920 pazienti (61% del totale). Alla dose di 20 mg, il rimonabant ha indotto una perdita di peso di circa 6,6 Kg, contro i 3,4 della dose di 5 mg e 1,8 del placebo, con una riduzione percentuale del 10% del peso corporeo nel 27% dei pazienti che assumevano la dose maggiore del farmaco. Rispetto al placebo, il rimonabant ha indotto altresì un incremento del colesterolo HDL (21% vs 12%) e una riduzione dei trigliceridi (-14% vs -1%), senza significativo beneficio sul colesterolo totale e su quello LDL, e sui valori della pressione arteriosa. Mentre la nausea è comparsa nel 13% dei pazienti del braccio 20 mg (4% placebo), il 15% dei pazienti del braccio 20 mg ha sospeso il farmaco per eventi avversi, segnatamente la comparsa di disturbi psichiatrici, principalmente dell'umore.

Criteri di arruolamento e di esclusione pressoché analoghi sono stati adottati nello studio RIO-Lipids, principalmente elaborato per studiare gli effetti sull'assetto lipidico in aggiunta ai benefici sulla riduzione del peso corporeo: i risultati, mentre hanno confermato che il trattamento con rimonabant 20 mg in aggiunta alla restrizione dietetica ha indotto una perdita di peso di 5,4 Kg in meno rispetto al placebo, non sono stati particolarmente soddisfacenti proprio sull'assetto lipidico, essendosi ottenuta una riduzione non significativa dei trigliceridi, del colesterolo totale e di quello LDL, e un incremento del 19% vs 11% del placebo sul colesterolo HDL.

Il Rio-North America è stato il più vasto trial sull'obesità condotto sul rimonabant, con 3500 pazienti arruolati fra Stati Uniti e Canada, con criteri di arruolamento ed esclusione e con dosaggi impiegati contro placebo sostanzialmente sovrapponibili agli

studi precedenti e con un follow-up che è proseguito oltre il primo anno con una nuova randomizzazione a 20 mg di rimonabant o placebo per ulteriori dodici mesi. Un secondo anno di osservazione ha così permesso di concludere che due anni di terapia con rimonabant alla dose di 20 mg/die consentono al paziente obeso di mantenere la perdita di peso del 10% circa ottenuta, a fronte del dato di ripristino di almeno il 50% della perdita di peso ottenuta dopo un solo anno di trattamento che era stata osservata negli altri studi.

Nello studio RIO-Diabetes, 1045 pazienti con diabete mellito di tipo 2 sono stati assegnati in modo casuale a ricevere il trattamento con placebo (n = 348), rimonabant alla dose di 5 mg (n = 358) e rimonabant 20 mg (n = 339), per la durata di un anno.

I partecipanti erano obesi o in sovrappeso, con BMI tra 27 e 40, ed un peso corporeo medio di circa 98 Kg. L'arruolamento ha riguardato i soggetti che stavano assumendo metformina o una sulfanilurea in monoterapia da almeno sei mesi, che presentavano valori di glicemia a digiuno compresi tra 100 e 271 mg/dl e di emoglobina glicosilata compresi fra 6.5 e 10%.

Dopo 1 anno, il trattamento con rimonabant 20 mg è risultato associato ad una perdita di peso media di 5.3 Kg contro 2.3 Kg e 1.4 Kg con rimonabant 5mg e placebo, rispettivamente.

I pazienti del gruppo rimonabant 20 mg hanno presentato una riduzione dei valori di emoglobina glicosilata dello 0,6%, contro una riduzione dello 0,1% del placebo.

Il trattamento con rimonabant 20 mg ha invece prodotto più significativi miglioramenti nei valori di colesterolo HDL e trigliceridi.

Rimonabant: eventi avversi

La nausea è stato l'effetto avverso più comune rilevato nei quattro studio RIO, particolarmente con la dose di 20 mg/die, che è stata poi quella più efficace. Inoltre, Gadde *et al.* [19] hanno fatto rilevare come le reazioni avverse psichiatriche come la comparsa o l'accentuazione di uno stato depressivo siano state la causa più comune di interruzione dell'assunzione del farmaco. I soggetti obesi sono spesso depressi e, secondo Gadde, non esiste sufficiente evidenza a sostegno della sicurezza di rimonabant quando impiegato nei pazienti obesi che presentino uno stato depressivo anche lieve. Pi-Sunyer, principale investigatore dello studio RIO-North America, afferma che il numero dei pazienti che hanno assunto rimonabant e che hanno interrotto lo studio per depressione dell'umore è stato quasi doppio rispetto ai pazienti trattati con placebo [17].

Dall'analisi dei risultati degli studi citati non si dispone di dati circa il problema, per nulla secondario, della morbilità e della mortalità cardiovascolare, anche se, nel frattempo, sono stati intrapresi diversi nuovi studi con endpoint clinici ed endpoint "surrogati" di aterosclerosi, come l'ultrasonografia intravascolare nello studio STRADIVARIUS (Strategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant: the Intravascular Ultrasound Study) [20]. Lo studio più vasto tuttora

in corso è il CRESCENDO (Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes) [21], che ha arruolato 17000 pazienti obesi e che indagherà sugli effetti del rimonabant nei confronti di infarto miocardico, stroke e morte cardiovascolare.

Negli Stati Uniti, l'FDA non ha ancora deciso se approvare rimonabant.

L'Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Medicinali (EMA), ha, invece, approvato il farmaco (non ancora disponibile in Italia) per il trattamento dei pazienti adulti:

- che sono obesi e con un BMI superiore o uguale a 30 Kg/m²;
- che sono in sovrappeso con un BMI superiore o uguale a 27 Kg/m² in presenza di almeno un fattore di rischio aggiuntivo, come il diabete di tipo 2 o la dislipidemia.

Pertanto, in attesa di ottenere dati più certi, il rimonabant non dovrebbe essere impiegato nei pazienti con grave malattia psichiatrica, come depressione maggiore, e non sembra essere raccomandato neppure nei pazienti con depressione psichica anche lieve, e tanto meno in quelli che stanno assumendo farmaci antidepressivi.

Conclusioni

In definitiva, il rimonabant presenta i seguenti punti di forza:

- 1) in 4 studi clinici che hanno coinvolto più di 6.600 pazienti in sovrappeso o obesi, ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il peso corporeo;
- 2) presenta un nuovo meccanismo d'azione che lo rende adatto ad essere impiegato in alternativa agli altri farmaci antiobesità quando questi ultimi si dimostrano inefficaci;
- 3) la perdita di peso ottenuta con rimonabant sembra essere associata a miglioramenti di alcuni dei più significativi parametri della sindrome metabolica;
- 4) la maggior parte delle reazioni avverse del rimonabant sembra essere lieve e transitoria;
- 5) non esiste evidenza per cui il rimonabant possa causare eventi avversi cardiovascolari.

Per contro, il farmaco avrebbe fino ad ora evidenziato le seguenti limitazioni:

- 1) l'efficacia nel ridurre il peso corporeo non appare superiore a quella dei farmaci antiobesità attualmente approvati e disponibili, in particolare sibutramina ed orlistat;
- 2) dai dati fino ad ora disponibili il rimonabant non riduce i livelli di colesterolo LDL, anche se gli effetti sulla riduzione dei trigliceridi e l'incremento del colesterolo HDL, ove associati, come in questo caso, alla riduzione del peso corporeo e della circonferenza addominale ovvero del grasso viscerale, potrebbero indurre nei pazienti obesi una globale riduzione del rischio cardiovascolare e quindi esitare comunque in un beneficio;
- 3) le reazioni avverse psichiatriche rappresentano la causa più comune di interruzione precoce del farmaco, come evidenziato dai risultati degli studi clinici RIO.

Riassunto

L'obesità addominale è un problema di rilevanza mondiale, ed è strettamente connesso con le complicanze cardiovascolari e specificamente con l'aumentato rischio di cardiopatia ischemica. Tra i provvedimenti terapeutici, in primo luogo occorre intervenire sullo stile di vita e sull'incoraggiamento all'esercizio fisico, anche se questi provvedimenti, pur necessari, richiedono comunque il ricorso ad una terapia farmacologica. È stato rilevato come il sistema degli endocannabinoidi rivesta un ruolo centrale nella regolazione dello stimolo della fame e, conseguentemente, del controllo del peso corporeo. Il rimonabant, un antagonista selettivo dei recettori degli endocannabinoidi, ha dimostrato di indurre un significativo beneficio sul controllo del peso corporeo nonché sui principali parametri metabolici implicati nel determinismo dell'aterosclerosi. Il farmaco è stato studiato in quattro trial che ne hanno confermato gli effetti sulla riduzione del peso corporeo e delle complicanze correlate all'eccesso di peso, e attualmente sono in corso studi su popolazioni più ampie di pazienti rivolti a chiarire i potenziali effetti sull'incidenza delle complicanze cardiovascolari dell'obesità.

Parole chiave: obesità, sistema endocannabinoide, rimonabant.

Bibliografia

1. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289: 187-193.
2. McTigue K, Larson JC, Valoski A, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006; 296: 79-86.
3. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 2006; 27: 96-106.
4. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.
5. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.
6. Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *Brit Med J* 2001; 322: 716-720.
7. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 132: 532-546.
8. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-161.
9. James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial STORM study group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000; 356: 2119-2125.
10. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-564.
11. Verty ANA, McFarlane JR, McGregor IS, Mallet PE. Evidence for an interaction between CB1 cannabinoid and melanocortin MCR-4 receptors in regulating food intake. *Endocrinology* 2004; 145: 3224-3231.

12. Cohen C, Perrault G, Voltz C, Steinberg R, Soubrié P. SR141716, a central cannabinoid (CB1) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats. *Behav Pharmacol* 2002; 13: 451-463.
13. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, *et al*. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 501-508.
14. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 571-576.
15. Van Gaal RF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S for the Rio-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-1397.
16. Després JP, Golay A, Sjostrom L for the Rimonabant in Obesity – Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-2134.
17. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J for the RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761-775.
18. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1160-1172.
19. Gadde KM, Allison DB. Cannabinoid-1 receptor antagonist, rimonabant, for management of obesity and related risks. *Circulation* 2006; 114: 974-984.
20. STRADIVARIUS (Strategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant – the Intravascular Ultrasound Study <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00124332?order=1>
21. ClinicalTrials.gov CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints and outcomes <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00263042?order=3>

La terapia ipolipidemizzante: quali i nodi ancora da sciogliere

Fabio Franculli, Teodora D'Arminio, Giuseppe Di Mauro,
Giuseppe Di Maso, Vincenzo Capuano

ABSTRACT

In this last years several trials have demonstrated clearly that the reduction of lipid reduce the cardiovascular events.

Supported by this trials among 1988 and 2004 the American Heart Association (AHA) and the American College of Cardiology (ACC) and the American College of National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP).

Aim of this work is to remind the connection between cholesterolemia and cardiovascular disease and between hypocholesterolemic therapy and reduction of risk but above all to detect the conditions in which the realization of the therapy isn't the same for all physicians.

Keywords: cardiovascular disease, dislipidaemia, statins.

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 2, Suppl. 2: 13-18.

Unità Operativa di Cardiologia ed UTIC, Ospedale Amico "G. Fucito" Mercato San Severino, ASL SA 2.

Corresponding author: Franculli Fabio; Via Diaz, 69; 84122 Salerno, Italy; E-mail address: fabiofranculli@tin.it

Numerosi trial in questi ultimi anni hanno dimostrato in modo chiaro che la terapia ipolipidemizzante è in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari. D'altra parte la correlazione tra aumento dei livelli di colesterolo ed aumento del rischio coronarico è nota da molti decenni. La relazione fra il rischio di decesso per cardiopatia coronarica (CHD) e il range di colesterolo totale sierico da 150 a 300 mg/dl è pressoché lineare [1, 2].

Scopo di questo lavoro è ricordare i rapporti ormai ampiamente studiati tra colesterolemia e rischio cardiovascolare e tra terapia ipocolesterolemizzante e riduzione del rischio, ma soprattutto individuare le condizioni nelle quali l'attuazione della terapia non vede comportamenti univoci da parte dei medici.

Certezze

Studi specifici, come il Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [2] e come lo Studio di Framingham hanno confermato la correlazione diretta tra incremento dei valori lipidici ed incremento degli eventi cardiovascolari, mostrando che tale correlazione è continua e crescente.

Nei 361.662 uomini (35-57 anni di età), arruolati nel MRFIT [2], è emersa una relazione pressoché lineare fra i livelli di colesterolo totale sierico e il rischio di decesso per CHD [1, 2]. La relazione fra colesterolo sierico e CHD non ha un unico valore soglia, con un aumento del rischio limitato ai valori più elevati, ma varia in modo continuo con un potente effetto sul rischio per la grande maggioranza delle persone, questi dati vengono confermati anche dal Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), in cui la riduzione del rischio assoluto anche in pazienti con LDL-C al di sotto di 100 mg/dl suggerisce una relazione tra la riduzione della colesterolemia e la riduzione, di circa il

25% degli eventi cardiovascolari maggiori in assenza di una valore soglia ed a prescindere dall'età e dal sesso dei pazienti.

Questi dati sono stati confermati anche dallo Studio "Seven Countries" [3] che ha mostrato come la colesterolemia media dei Paesi considerati, nello Studio, sia correlata con il tasso di eventi coronarici osservati nel paese stesso.

Sul piano epidemiologico, la correlazione tra aumento dei livelli di colesterolemia LDL plasmatici (LDL-C) ed aumento della probabilità di eventi coronarici è chiara e definita.

Tra livelli di LDL-C e rischio relativo di CHD vi è una relazione logaritmica lineare. Questa relazione è in accordo con l'ampia mole di dati degli Studi epidemiologici e dei trial clinici sulla terapia ipocolesterolemizzante. Questi dati suggeriscono che per ogni variazione di 30 mg/dl dei valori di LDL-C il rischio relativo di CHD si modifica proporzionalmente di circa il 30%. Il rischio relativo è pari a 1 per valori di LDL-C tra 40 e 55 mg/dl [4-6].

Come ci confermano l'Heart Protection Study HPS [5] ed il PROVE-IT [6], la relazione tra colesterolo-LDL e malattia coronarica oltre ad essere continua e crescente, è priva di livelli soglia.

Numerose evidenze, ottenute sia in Studi angiografici (che misurano la progressione della coronaropatia) sia in Studi con endpoint di morbilità e mortalità, confermano l'importanza dell'abbassamento della colesterolemia LDL per ridurre il rischio di cardiopatia coronarica; in relazione all'evidenza che il rischio relativo di eventi legati a CHD sembra essere pari a 1 di LDL-C tra 40 e 55 mg/dl [4-7].

La riduzione degli eventi correla fortemente con l'entità della riduzione dell'LDL-Colesterolo e prescindendo dai valori iniziali e ciò avviene in tutti i pazienti: sia in prevenzione primaria, che secondaria, nei diabetici e negli anziani, in entrambi i sessi. Dall'analisi del Cholesterol Treatment Trialists (CTT)

[8] Collaborators si evince una riduzione degli eventi del 23% in 5 anni riducendo il LDL-C di 40 mg/dl, indipendentemente che il livello basale fosse di 154 mg/dl o di 116 mg/dl; mentre una riduzione di 80 mg/dl determina una riduzione degli eventi di circa il 40% in 5 anni.

Rischio cardiovascolare globale

La quasi totalità dei trial di intervento ha dunque dimostrato come la terapia ipolipidemizzante sia in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari in modo concreto ed essendo la riduzione degli eventi lineare con la riduzione dei valori di colesterolo-LDL si è sviluppato il concetto "lower is better".

Tale concetto nella realtà clinica non poteva, ovviamente, tradursi con il trattare tutta o quasi tutta la popolazione per cui si sono sviluppate delle linee guida che ottimizzano gli interventi farmacologici in termini di costo/benefici. In particolare si è sviluppato il concetto di trattare il paziente non più in base ai valori assoluti di colesterolemia ma piuttosto considerando il rischio cardiovascolare globale. Il concetto del "Rischio Cardiovascolare Globale" modifica grandemente l'approccio clinico al paziente in prevenzione cardiovascolare, infatti, oggi il cut-off non è posto più in base ai livelli di lipemia, ma varia a seconda del rischio globale, cioè: *"Noi non trattiamo più il paziente in funzione dei valori di colesterolemia, ma la colesterolemia in funzione del rischio globale del paziente"*. Ci si deve cioè spostare dalla semplificazione teorica della correlazione tra colesterolo ed eventi cardiovascolari, a una situazione più complessa identificabile con la correlazione tra colesterolo ed eventi, in soggetti della popolazione generale, in funzione del loro rischio cardiovascolare globale. Lo stesso calo della colesterolemia, in soggetti con diverso rischio cardiovascolare globale, comporta differenti riduzioni del rischio: minime nei soggetti a basso rischio, maggiori nei soggetti a rischio intermedio ed ancora superiori nei soggetti a rischio elevato o molto elevato.

Linee guida

Supportate da tali evidenze ottenute dai grandi trial clinici tra il 1988 e il 2004, l'American Heart Association (AHA) e l'American College of Cardiology (ACC) attraverso il National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) hanno emanato una serie di linee guida [9].

L'aggiornamento più recente [4] propone i seguenti target: Alto rischio (CHD o CHD equivalente): LDL-C target < 100 mg/dl con un obiettivo opzionale < 70 mg/dl; Rischio moderatamente alto: LDL-C target < 130 mg/dl con un obiettivo opzionale < 100 mg/dl; Rischio moderato: LDL-C target < 130 mg/dl; Basso rischio: LDL-C target < 130 mg/dl. Viene, inoltre, confermato il beneficio della terapia con statine anche nei pazienti più anziani [5, 10]. Numerosi sono stati gli Studi successivi alle linee guida dell'ATP III. Alcune importanti metanalisi di confronto [8, 11] dimostravano il vantaggio della terapia aggressiva rispetto ad una terapia moderata con statine in pazienti ad alto rischio; Trial di confronto tra terapia standard e terapia aggressiva

[12, 13], confermavano i benefici della terapia aggressiva nei pazienti ad alto rischio, suggerendo la necessità di ridurre di almeno il 50% il LDL-C per ridurre la progressione del processo aterosclerotico coronarico; dati che venivano poi confermati da Studi di progressione-regressione della placca [14-16], nei quali la terapia molto aggressiva con statine raggiungeva l'ambizioso risultato di ottenere la regressione del processo aterosclerotico coronarico studiato con l'IVUS (Asteroid: LDL-colesterolo in trial: 60.8 mg/dl. Cambio volume ateroma: media: -14.7 mmc; P < .001). In campo clinico, molto interessante è stato lo studio COURAGE [16] nel quale l'Interventistica coronarica per cutanea (PCI) + terapia medica ottimale e l'uso aggressivo delle statine mostrava di ridurre le recidive di angina, ma di essere sovrapponibile alla sola terapia medica (ottimale ed all'uso aggressivo delle statine) per mortalità, per infarto miocardico non-fatale ed ospedalizzazioni per sindrome coronarica acuta nei pazienti con angina stabile.

Particolarmente efficace si è dimostrato l'uso dell'Ezetimibe in associazione alla statina nel raggiungimento dei target di LDL-C, anche in quei pazienti che non tollerano dosi elevate di statine o che presentano valori iniziali di LDL-C molto elevati (pazienti non complianti alla dieta e pazienti dislipidemic).

I nodi da sciogliere

Se quanto riportato fin qui è comunemente accettato, nella pratica clinica esistono una serie di problemi che vengono in seguito affrontati:

- Identificazione dei pazienti con dislipidemia familiare
- La terapia in classi specifiche di soggetti (diabetici, anziani, etc..)
- La terapia negli adolescenti
- La scarsa aderenza alla terapia nella pratica clinica.

Pazienti affetti da dislipidemie familiari

Il primo tentativo di classificazione organica delle iperlipoproteinemie si deve a Fredrickson, che ha inquadrato le iperlipoproteinemie primitive in 6 fenotipi principali.

La classificazione di Fredrickson, benché di notevole utilità teorica e didattica, ha dimostrato nel tempo i propri limiti nella pratica clinica, inoltre, essa non fornisce informazioni circa l'anomalia genetica di cui la malattia è espressione; lo stesso fenotipo si può ritrovare in malattie genetiche diverse e viceversa. È stata quindi proposta una classificazione genetica-metabolica che suddivide le iperlipemie sulla base del difetto genetico che le determina.

- **L'ipercolesterolemia poligenica** rappresenta certamente la forma più comune di ipercolesterolemia. Il suo fenotipo è classicamente IIA, con colesterolo LDL >160 mg/dl ed un rapporto CT/TG > 1,5. Si caratterizza per livelli moderatamente elevati di colesterolo in più componenti della stessa famiglia. La patogenesi è ancora incerta. Si ritiene importante l'interazione tra patologia poligenica e fattori ambientali.

- **L'ipercolesterolemia familiare (FH)** è caratterizzata da un difetto della degradazione periferica delle LDL per una alterazione del recettore delle LDL. La FH ha una prevalenza dello 0,2% (1 caso ogni 500 persone) nella popolazione europea ed americana. È dovuta ad una mutazione autosomica dominante del gene che codifica per il recettore apo B100. L'attività recettoriale è del 50% in eterozigosi e dello 0% in omozigosi o doppia eterozigosi. La mutazione comporta mancata sintesi della proteina recettoriale, incapacità a legare le LDL, assenza di internalizzazione del recettore / LDL e mancato riciclo del recettore. Caratteristiche cliniche del paziente con FH eterozigote:

- a) ipercolesterolemia con colesterolo LDL > 95° percentile (195 mg/dl),
- b) xantomi tendinei,
- c) arco corneale,
- d) coronaropatia precoce.

Le caratteristiche cliniche omozigote / doppio eterozigote sono simili:

- a) colesterolo LDL estremamente elevato (> 300 mg/dl),
- b) xantomi cutanei e tendinei precoci,
- c) stenosi dell'arco aortico,
- d) angina, IMA, morte improvvisa entro la 3ª decade.

Criteri per la diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare (FH) secondo la Nota 13 (G.U. n. 7 del 10 Gennaio 2007): – LDL-C > 200 mg/dl (> 95° percentile); – Presenza di LDL-C > 200 mg/dl in un familiare di I° grado; – In assenza di informazioni sui livelli di LDL colesterolo nei familiari di I grado: – LDL colesterolo > 200 mg/dl nel probando + xantomi tendinei nel probando oppure Familiarità per CHD precoce (> 55 anni negli uomini e dei 60 anni nelle donne) o ipercolesterolemia in bambini in età pre-puberale.

I pazienti affetti da FH devono essere considerati a tutti gli effetti pazienti ad elevato rischio cardiovascolare e devono essere trattati con terapia statinica precoce ed aggressiva [17]. Infatti, ben il 60% degli uomini con FH eterozigote ha avuto un evento cardiovascolare.

- **L'iperlipemia familiare combinata o FCH** è una malattia ad elevata variabilità di espressione fenotipica, che predispone allo sviluppo di arteriosclerosi, caratterizzata da aumento della colesterolemia e/o della trigliceridemia, con elevati livelli di LDL piccole e dense e bassi livelli di HDL colesterolo, nel probando ed in uno o più componenti della famiglia. Ha una prevalenza dello 0,5-2% (~ 1 caso ogni 100 persone) nella popolazione generale con una trasmissione dominante / recessiva / poligenica.

Criteri diagnostici di FCH: – LDL colesterolo > 160 mg/dl e/o trigliceridi >200 mg/dl; – Presenza nei familiari di I° di casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia e/o presenza di arteriosclerosi precoce nel probando. La FCH rappresenta la dislipidemia genetica più frequente nelle famiglie in cui si è registrato almeno un evento cardiovascolare precoce.

- **La iperlipoproteinemia di tipo III, detta anche malattia dalla larga banda β o dis-β-li-**

poproteinemia, è una forma di iperlipemia abbastanza rara, con una frequenza nella popolazione generale di 1:1.000. È caratterizzata da un marcato aumento nel plasma delle lipoproteine con Svedberg Flootation Rate (Sf) compreso tra 10 e 50 (VLDL di piccole dimensioni ed IDL) ed una riduzione delle lipoproteine con Sf compreso tra 0 e 10 (LDL). Questa dislipidemia, da un punto di vista fenotipico, presenta un aumento della concentrazione sierica del colesterolo (usualmente superiore a 300 mg/dl) e dei trigliceridi (tra i 200 e gli 800 mg/dl). Il difetto metabolico di questa malattia, trasmessa per lo più come carattere autosomico recessivo, consiste nel difettoso catabolismo dei chilomicroni e delle VLDL, dopo che essi sono stati parzialmente idrolizzati dalla lipasi lipoproteica; da un punto di vista clinico, anche questi pazienti sono caratterizzati da ATS (media esordio 38-40 anni), xantomi striati piani, xantomi tuberosi.

I criteri di minima per la diagnosi di dis-β-lipoproteinemia familiare secondo l'ultima revisione della nota 13 sono: Colesterolo totale e/o trigliceridi intorno a 400 mg/dl + Larga banda beta alla elettroforesi delle lipoproteine, ± Xantomi tuberosi, ± Xantomi striati palmari.

È importante considerare che, benché nella ultima versione della nota 13 si faccia riferimento tra le dislipidemie familiari alle tre forme descritte (Ipercolesterolemia familiare monogenica, Iperlipemia familiare combinata e Disbetalipoproteinemia familiare), ne esistono anche delle altre (Ipertrigliceridemia familiare, Iperchilomicronemia, Ipoalfalipoproteinemia, ecc.)

- **L'Ipertrigliceridemia familiare** (1 caso ogni 1000 persone) presenta aumentata sintesi epatica di VLDL, viene ereditata come carattere autosomico dominante che raggiunge la sua completa espressione nella 4ª e 5ª decade di vita. L'ipertrigliceridemia familiare si presenta con un aumento della trigliceridemia che risulta in genere compresa tra 250 mg/dl e 800 mg/dl.
- **L'iperchilomicronemia familiare** è una rara e grave forma di ipertrigliceridemia, caratterizzata da un aumento marcato dei livelli plasmatici di trigliceridi (> 1.000 mg/dl) e dovuta ad un'inefficiente idrolisi dei chilomicroni per un deficit della attività della lipasi lipoproteica.

Nel paziente affetto da dislipidemia familiare, una metodica molto utile per la diagnosi di arteriopatia obliterante, poiché di esecuzione rapida e poco costosa, ben standardizzata, relativamente semplice ma predittiva di morbilità e mortalità cardiovascolare [18], cioè in grado di fornire informazioni aggiuntive sul rischio cardiovascolare dei pazienti > 50 anni è l'**Indice di Winsor**, cioè il rapporto tra la pressione sistolica alla caviglia ed al braccio, che consente la diagnosi di stenosi arteriose ≥ 50%, con una sensibilità all'incirca del 90% ed una specificità all'incirca del 98% [19].

Anche lo **spessore medio-intimale carotideo** è un indicatore in generale di segni iniziali di danno arterioso, questo spiega la sua predittività in generale di eventi cardiovascolari, inclusi quelli cardiaci e cerebrali.

Per concludere, dal punto di vista prognostico un'ulteriore importante novità è la valutazione del **rapporto Apo B/Apo A1**, che fornisce ulteriori informazioni in aggiunta al profilo lipidico, e che, dai risultati dello Studio INTERHEART, è risultato essere uno tra i maggiori fattori di rischio per infarto miocardio in tutte le aree geografiche studiate [20].

Terapia ipolipemizzante nei pazienti a rischio elevato e molto elevato

Pazienti affetti da una patologia CV accertata in associazione a fattori di rischio multipli (in particolare pazienti diabetici, arteriopatici e pazienti con insufficienza renale cronica), fattori di rischio gravi e scarsamente controllati (il perdurare dell'abitudine al fumo, una dislipidemia primitiva o secondaria non corretta dalla dieta), trigliceridi alti ed HDL basse (Sindrome Metabolica) come abbiamo visto presentano un alto rischio cardiovascolare globale (> 20% in 10 anni, ISS).

Questi pazienti sono candidati al raggiungimento di un target di LDL-C inferiore a 100 mg/dl, con un obiettivo opzionale più ambizioso di target di LDL-C inferiore a 70 mg/dl, come è stato indicato in prevenzione secondaria dalle ultime linee guida delle società AHA/ACC, pubblicate sul Journal of the American College of Cardiology e come confermato dal lavoro di James H. O'Keefe dal paradigmatico titolo: "*Lower Is Better and Physiologically Normal*" che ci conferma come il valore ottimale di LDL-C, per arrestare il processo aterosclerotico e ridurre gli eventi cardiovascolari, sia tra 50 e 70 mg/dl [21].

Inoltre, qualora non sia possibile raggiungere un target di LDL-C < 70 mg/dl a causa di un livello LDL-C particolarmente elevato al basale, è comunque, utile ottenere una riduzione di LDL-C di almeno il 50% del valore iniziale o con la sola statina o con l'associazione di ezetimibe.

Gli stessi target sono da ricercarsi anche nei pazienti affetti da Sindrome Coronarica Acuta, poiché come le evidenze dello Studio PROVE-IT [6] ci confermano, il raggiungimento di questi target determina una riduzione degli eventi e migliora l'outcome di questi pazienti.

Terapia ipolipemizzante nei pazienti diabetici

Le evidenze e di conseguenza le linee guida dell'ATP III ci hanno mostrato come il rischio cardiovascolare globale del paziente diabetico sia sovrapponibile a quello di un paziente non diabetico che abbia già subito un evento CHD e confermano il beneficio della terapia con statine [5].

Da queste evidenze nasce l'esigenza di un controllo almeno annuale dell'assetto lipemico con un target, nei pazienti adulti, senza CVD conclamata, di LDL-C < 100mg/dl, di HDL > 50mg/dl e di trigliceridi < 150mg/dl.

Nei pazienti diabetici, con CVD nota, l'obiettivo è un trattamento con statina che riduca almeno del 40% il LDL-C, con un target di LDL-C < 70mg/dl, di HDL-C > 40mg/dl negli uomini e > 50mg/dl nelle donne, di trigliceridi < 150mg/dl (Diabetes Care, vol 29, Supplement 1, January 2006).

Terapia ipolipemizzante in età geriatrica

Le carte del rischio ISS danno indicazioni fino a 69 anni. Esistono evidenze scientifiche che, almeno fino a 75 anni, le statine siano efficaci. Pertanto, tenuto conto dell'aspettativa media di vita in Italia di 80 anni circa, è prudentiale stimare il rischio CV basandosi sulle tabelle riguardanti l'età 60-69, anche nei pazienti più anziani, di età compresa tra i 70 e gli 80 anni, con i medesimi target; anche se ad oggi le informazioni sull'impatto della terapia ipocolesterolemizzante negli anziani sono limitate, sembra che la terapia anche in questa fascia di età determini una riduzione del rischio cardiovascolare e degli eventi [5, 10].

In generale, si ritiene che negli individui di età superiore a 70 anni la valutazione del rischio debba essere lasciata al singolo medico che terrà conto delle comorbidità.

Terapia ipolipemizzante nelle donne in età fertile

È da evitare che una gravidanza inizi mentre è in corso una terapia farmacologica per la dislipidemia, essendo le statine controindicate in gravidanza. Quindi una attenta contraccezione è necessaria, durante la terapia con statine o fibrati. La sospensione della contraccezione deve essere accompagnata dalla sospensione dei farmaci per le dislipidemie.

Terapia ipolipemizzante in età pediatrica

Precedentemente sottostimata, l'incidenza di dislipidemia in età pediatrica è oggi monitorata con maggiore attenzione sia dai Pediatri che dai Lipidologi nello screening dei familiari di pazienti dislipidemici. L'NCEP contempla anche uno schema per il trattamento dell'ipercolesterolemia nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 2 e 19 anni, con le seguenti indicazioni:

- LDL-Colesterolo < 110 mg/dl: Dieta sana e consigli per la riduzione degli altri fattori di rischio.
- LDL-Colesterolo 110-129 mg/dl: Dieta e riduzione degli altri fattori di rischio. Rivalutazione dopo un anno.
- LDL-Colesterolo > 130 mg/dl: Dieta e riduzione degli altri fattori di rischio, con una ricerca più attenta delle cause (attraverso una visita specialistica). Rivalutazione dopo un anno.

Il primo approccio terapeutico, in prevenzione primaria, inizia sempre con i cambiamenti dello stile di vita (TLC), che includono la dieta (con assunzione di < 7-10% delle calorie derivanti da acidi grassi saturi, < 200-300 mg di colesterolo al dì, evitando gli acidi grassi della serie trans e considerando l'aumento nell'assunzione di fibre), possibilmente con l'aiuto di un Nutrizionista; la riduzione dell'eccesso ponderale; l'aumento dell'attività fisica (attività fisica moderata per almeno 60 min/die); la limitazione delle attività sedentarie (< 2 ore/die). È inoltre necessario, escludere le forme secondarie di dislipidemia (dosando il TSH e praticando i test di funzionalità epatica e renale) ed identificare la forma di dislipidemia attraverso uno screening che consideri una storia familiare di CHD, la presenza di un genitore con colesterolemia > 240 mg/dl, la coesi-

stenza di ipertensione arteriosa, di fumo, di sedentarietà, di obesità, di abuso di alcolici, di uso di farmaci o malattie associate a dislipidemia. La terapia farmacologica dev'essere considerata, solo dopo 6-12 mesi di dieta, se l'LDL-C > 190 mg/dl in assenza di altri fattori di rischio per CHD; o > 160 mg/dl in presenza di due o più fattori di rischio aggiuntivo con un target di LDL-C almeno < 130 mg/dl ed ottimale < 110 mg/dl e < 100 mg/dl nei pazienti diabetici. Le resine e le statine sono i farmaci generalmente usati. La terapia farmacologica è consigliata solo dopo i 10 anni di età nei ragazzi e dopo il menarca nelle ragazze, anche considerando che spesso la pubertà coincide con un miglioramento dell'assetto lipemico, che andrà controllato ogni 6 mesi fino al target, poi ogni anno.

Non solo l'assunzione cronica di colestiramina, ma anche la dieta ipolipidica si associano potenzialmente a deficit di apporto di vitamine liposolubili ed oligoelementi, per cui è necessario uno stretto monitoraggio di crescita e sviluppo, in stretta collaborazione con lo Specialista Pediatra.

Sicurezza della terapia con statine

Le statine sono farmaci sicuri, sono ben tollerate dal 95% dei pazienti. L'assunzione di statine per circa 5 anni non modifica l'incidenza di cancro; l'eccesso di rabdomiolisi in 5 anni non è statisticamente significativo vs placebo (trials con dosaggi di statine medio-bassi); l'incremento di rabdomiolisi è pari allo 0.01% [8]. La miopatia (con aumenti della creatin-Kinasi > 10 volte il limite di laboratorio) si verifica nel 0.2-0.4% dei pazienti, ma sono rari i casi di rabdomiolisi. L'innalzamento degli enzimi epatici si verifica nel 0.5-2.5% dei casi in modo dose-dipendente e generalmente regredisce riducendo la dose o sospendendo la statina e raramente provoca epatopatia grave.

Gli effetti collaterali più comuni delle statine sono: cefalea, mialgia, astenia, disturbi gastrointestinali, sintomi simil-influenzali.

È utile usare le statine con cautela nei pazienti con compromissioni della funzionalità renale, nei pazienti che assumono fibrati o altri farmaci che possono interagire (es. i macrolidi, alcuni antifungini, la ciclosporina, il verapamil, l'amiodarone ed alcuni farmaci antivirali) [5], ciò è particolarmente vero per le statine che sono metabolizzate dal sistema del citocromo P-450.

Aderenza alle Linee Guida

Lo Studio REALITY (Van Ganse *et al.*, 2005) mostra come il raggiungimento delle concentrazioni ottimali dell'LDL-C, raccomandate dalle Linee Guida, si verifica solamente nel 40% circa dei pazienti trattati, e come nonostante il mancato raggiungimento del target solo nel 6-16% dei pazienti il medico decida di aggiustare il dosaggio del farmaco.

Purtroppo, però, è scarsa anche l'aderenza agli approcci non farmacologici, dal 25 al 50% per i programmi di esercizio fisico; < 50% l'aderenza alla terapia dietetica; solo il 20% dei pazienti che riescono a ridurre il peso corporeo mantiene il peso ad un anno; l'aderenza alla terapia farmacologica è all'incirca

del 50%. È, forse, questa la ragione per la quale, sebbene le linee guida per la gestione dell'ipercolesterolemia esistano dal 1988, i pazienti a rischio spesso non raggiungono i target terapeutici ottimali.

In Europa la seconda indagine EUROASPIRE [24] (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events), condotta in 15 Paesi europei, ha fornito chiare evidenze sulla gestione della patologia cardiovascolare; tra i pazienti in trattamento con farmaci ipolipemizzanti, solo il 51% aveva raggiunto il valore target di colesterolemia totale.

L'uso sub-ottimale delle statine è certamente una tendenza da contrastare, visto che l'aderenza alla terapia con statine riduce del 40% il rischio di ospedalizzazione per infarto miocardico acuto [25].

Riassunto

Numerosi trial in questi ultimi anni hanno dimostrato in modo chiaro che la terapia ipolipidizzante è in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari.

Supportate da tali evidenze ottenute dai grandi trial clinici tra il 1988 e il 2004, l'American Heart Association (AHA) e l'American College of Cardiology (ACC) attraverso il National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) hanno emanato una serie di linee guida.

Scopo di questo lavoro è ricordare i rapporti ormai ampiamente studiati tra colesterolemia e rischio cardiovascolare e tra terapia ipocolesterolemizzante e riduzione del rischio, ma soprattutto individuare le condizioni nelle quali l'attuazione della terapia non vede comportamenti univoci da parte dei medici.

Bibliografia

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Prevalence and prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension. Prospective data on the primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Med* 1986; 80: 33-39.
2. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.
3. Keys A, Aravanis C, Blackburn, *et al.* Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in Seven Countries. *Acta Med Scand* 1967; 180 (Suppl): 460-66.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
7. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, *et al.* Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (11): 2142-6.

8. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, *et al*, on behalf of the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
11. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *JACC* 2006; 48: 438-45.
12. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, MCGowan MP, Wenger NK, Shear C, TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004; 93: 154-158.
13. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, *et al*, on behalf of the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study Group. *Am J Cardiol* 2004; 94: 720-724.
14. Blumenthal RS, Kapur NK. Can a potent statin actually regress coronary atherosclerosis? *JAMA* 2006; 295.
15. Nissen S, *et al*. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80
16. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, *et al*. (COURAGE trial): Optimal medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease Evaluation. *N Engl J Med* 2007; 356.
17. Early Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia May Yield Large Benefits. *Circulation* 2007; 116: 664-668.
18. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *ATVB* 1999; 19: 538-545.
19. "Prevention Conference V, Beyond Secondary Prevention; Identifying the High-Risk Patient for primary prevention: Non Invasive tests of Atherosclerotic Burden". *Circulation* 2000; 101: 1-16
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, *et al*. Effect of potentially risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364: 937-52.
21. O'Keefe J H, Cordain L, H. Harris W H., Moe R M, Vogel R. Lower Is Better and Physiologically Normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142-6.
22. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K, American Heart Association. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003; 107(11): 1562-1566.
23. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, *et al*. Drug Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents *Circulation* 2007; 115: 1948-67.
24. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-572.
25. Penning-van Beest FJA, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJP, Herings RMC Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *European Heart Journal* 2007; 28, 154-159.

Timing chirurgico nella stenosi aortica severa

Margherita De Cristofaro

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 2, Suppl. 2: 19-21.

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale S. Francesco d'Assisi, Oliveto Citra (SA) ASL SA 2.

I tempi in cui va posta l'indicazione chirurgica nel paziente con stenosi valvolare aortica di grado avanzato sono determinati da vari fattori che vanno presi in considerazione in maniera tra loro integrata:

- *la reale significatività della stenosi,*
- *il relativo quadro di sovraccarico emodinamico del cuore sinistro,*
- *le condizioni cliniche del paziente.*

La diagnosi di stenosi valvolare aortica e la quantificazione della sua severità sono due problematiche risolubili con l'impiego dell'ecocardiografia che rappresenta, senza alcun dubbio, la metodica diagnostica strumentale di prima scelta nella gestione di questa patologia.

L'ecocardiografia fornisce informazioni morfologiche e funzionali molto accurate e dettagliate, permettendo di studiare le caratteristiche morfologiche della valvola aortica, utili anche a definire l'eziologia della stenosi: congenita, reumatica, degenerativa su valvola bicuspidale, degenerativa fibrocalcifica.

Con l'eco, inoltre, si possono valutare tutti gli indici di severità della stenosi aortica quali i gradienti di pressione massima e media, l'area valvolare e i vari indici correlati ai flussi ed alle pressioni intracavitarie. Anche i parametri relativi alle condizioni del ventricolo sinistro, le dimensioni della cavità ventricolare, il grado di ipertrofia delle pareti e la funzione sistolica e diastolica del ventricolo stesso, sono facilmente ed accuratamente indagati attraverso la metodica ecocardiografica.

Così pure è possibile indagare circa la presenza e l'entità di una concomitante insufficienza aortica e di altri vizi valvolari eventualmente associati o se è presente una significativa dilatazione post-stenotica dell'aorta ascendente che va tenuta presente ai fini chirurgici

L'ecocardiografia transtoracica M-mode e B-mode, permette di porre una diagnosi qualitativa di stenosi valvolare aortica con specificità e sensibilità elevatissime, virtualmente pari al 100%. La metodica consente, infatti, nei suoi diversi approcci, un'eccellente visualizzazione e caratterizzazione morfologica dei lembi valvolari oltre che del loro movimento e fornisce inoltre una visione complessiva del cuore, evidenziando con chiarezza i segni delle conseguenze emodinamiche della patologia aortica quali l'ipertrofia di tipo concentrico delle pareti del ventricolo sinistro, l'ingrandimento atriale sinistro, la

dilatazione post-stenotica dell'aorta sopravvalvolare e le eventuali anomalie associate a carico della valvola mitrale.

L'**ecocardiografia M-Mode**, che viene eseguita oggi su guida bidimensionale, può a sua volta fornire dati utili per una diagnosi qualitativa di stenosi aortica. Nel tracciato M-Mode normale, ottenuto in sezione parasternale sinistra, la valvola aortica mostra il tipico aspetto "a scatola", denominato anche "box aortico". In caso di stenosi aortica si osserva un aumento di spessore ed ecogenicità dei lembi, i quali presentano una ridotta escursione in sistole. Il box aortico è deformato e in caso di stenosi aortica marcatamente calcifica l'intera radice aortica è occupata da echi densi e multistratificati, che impediscono il risconoscimento delle cuspidi valvolari e del loro movimento. Nelle forme lievi e scarsamente calcifiche è possibile riscontrare una fine vibratilità sistolica dei lembi, o "fluttering" sistolico, la cui presenza permette di escludere l'esistenza di una stenosi significativa.

Il **calcolo del gradiente transvalvolare aortico** viene effettuato applicando l'equazione di Bernoulli modificata, relativa alla meccanica dei fluidi, alla velocità, massima e media, del jet aortico, misurata con tecnica Doppler.

L'equazione semplificata "Gradiente di pressione = $4 \times \text{velocità}^2$ " si è dimostrata altamente affidabile in modelli sia sperimentali che clinici. Nella valutazione della stenosi aortica le informazioni maggiori sono fornite dal **Doppler ad onda continua**. Per ottenere una stima accurata del gradiente pressorio transvalvolare è necessario che il fascio ultrasonoro sia allineato il più possibile con la direzione del jet; poiché questa non è prevedibile a priori in ogni singolo paziente, un corretto allineamento va ricercato con cura, al fine di non sottostimare la velocità massima del jet stesso e quindi la severità della stenosi aortica. Nella maggior parte dei pazienti la sezione 5 camere apicale consente il miglior allineamento con il tratto di efflusso ventricolare sinistro e con l'orifizio stenotico; nei casi nei quali questa sezione non permette una registrazione soddisfacente del tracciato di velocità Doppler non vanno trascurati gli altri approcci: sezione 3 camere apicale, approccio sottocostale, parasternale destro, soprasternale.

Il **color Doppler** riveste un'utilità limitata nello studio della stenosi aortica; si può comunque osservare una turbolenza di flusso pre e post-stenotica e il

caratteristico aspetto a mosaico, legato al fenomeno dell'aliasing, in corrispondenza del jet transvalvolare. A volte il color Doppler può aiutare l'operatore a posizionare correttamente il fascio Doppler ad onda continua all'interno del tratto di efflusso ventricolare sinistro, in particolare in caso di jets eccentrici. Il color Doppler, inoltre, può essere di ausilio per un corretto posizionamento del trasduttore, al fine di evitare di campionare erroneamente un segnale da insufficienza mitralica o tricuspide, invece del segnale eiettivo aortico.

Quantificazione della severità della stenosi aortica

La reale significatività di una stenosi è talora problema complesso e richiede la valutazione combinata di più fattori.

Numerosi studi hanno dimostrato l'elevata correlazione tra il gradiente di pressione calcolato con metodica Doppler e mediante cateterismo cardiaco. Un elemento frequente che emerge negli studi di correlazione Doppler-cateterismo cardiaco è dato dalla sovrastima del gradiente transvalvolare massimo da parte del Doppler. Questo fenomeno è dovuto principalmente al fatto che al cateterismo viene misurato un gradiente picco-picco ("peak to peak"), il quale descrive la differenza tra il valore massimo di pressione ventricolare sinistra ed il valore massimo di pressione aortica. Poiché i due valori intervengono in momenti diversi del ciclo cardiaco, il gradiente picco-picco al cateterismo cardiaco non rappresenta un'entità fisiologica, in quanto misurato su eventi non contemporanei. Esso è concettualmente diverso rispetto al gradiente massimo Doppler, il quale è istantaneo e costituisce pertanto una misurazione fisiologica.

Un altro fattore che può condurre ad una sovrastima del gradiente da parte della metodica Doppler, rispetto al cateterismo, è dato dalla misurazione di un jet rappresentativo di condizioni emodinamiche particolari (ad esempio un battito post-extrasistolico o in caso di fibrillazione atriale dopo un periodo diastolico particolarmente lungo); in casi come questi, in cui vi è un'ampia variabilità del segnale battito per battito, sarebbe più corretto eseguire una media su alcuni battiti consecutivi analogamente a quanto viene comunemente eseguito con i dati emodinamici. Talora il Doppler può sovrastimare il gradiente calcolato allo studio emodinamico anche in condizioni ad elevata velocità pre-stenotica, situazione che può verificarsi in caso di alta gittata cardiaca, insufficienza aortica, stenosi sottovalvolare, fissa o dinamica, associata. La equazione modificata di Bernoulli, infatti, non tiene in considerazione la pressione a monte della stenosi. Una sovrastima del gradiente con il Doppler può essere dovuta infine, come ricordato, ad una erronea registrazione di un jet da rigurgito mitralico, in luogo del jet aortico.

Naturalmente è possibile anche una sottostima del gradiente con il Doppler, soprattutto per motivi tecnici, legati ad inadeguata registrazione del segnale, inaccurato allineamento del fascio ultrasonoro oppure a fallace registrazione di una curva da rigurgito tricuspide, spesso di velocità inferiore, invece della curva aortica.

La **planimetria diretta** dell'orifizio stenotico con ecocardiografia transtoracica è raramente eseguibile con accuratezza, per motivi tecnici, anche se recentemente, con ecocardiografi di ultima generazione, è possibile planimetrare l'area valvolare aortica con discreta precisione con approccio transtoracico in un numero superiore di pazienti.

Con **ecocardiografia transesofagea multiplana** è stata dimostrata una maggiore accuratezza delle misurazioni dell'area valvolare aortica stenotica, anche in presenza di rigurgito aortico associato.

Altri indici di severità della stenosi aortica valutabili all'ecocardiografia sono stati individuati e studiati tra questi il **"Fractional Shortening/Velocity Ratio"** (FSVR) consiste nel semplice rapporto tra frazione di accorciamento ventricolare sinistro e gradiente pressorio massimo; un perfezionamento del FSVR, introdotto di recente, l'**"Ejection Fraction-Velocity Ratio"** (EFVR = Frazione di Eiezione / $4V_{jet}^2$), che ha dimostrato un potere diagnostico molto elevato, anche in pazienti con portata cardiaca ridotta; lo **"Stroke Work Loss"** (SWL) consiste nella quantità di lavoro necessaria per ottenere l'apertura della valvola aortica durante la sistole, risultato inversamente correlato con l'area valvolare calcolata con la formula di Gorlin ($r = -0.80$) e un valore di SWL $\geq 30\%$ sembrerebbe in grado di identificare con elevata specificità i pazienti con area valvolare aortica $\leq 0.6 \text{ cm}^2$.

I valori cut-off di severità di riferimento per l'utilizzazione pratica in clinica di questi indici sono i seguenti:

GMED:	$\geq 50 \text{ mmHg}$
AVA:	$\leq 0.75-0.80 \text{ cm}^2$
DVI:	$\leq 0.20-0.25$
SWL:	$\geq 20-25\%$
FSVR:	$\leq 0.5-0.6$
EFVR:	$\leq 0.75-0.80$

Analizzando le caratteristiche di tutti questi indici, è stata recentemente avanzata la seguente proposta di classificazione:

- 1) **Indici "flow-corrected"**: AVA, DVI
- 2) **Indici "function-corrected"**: FSVR, EFVR
- 3) **Indici "pressure-corrected"**: SWL

e si ha così la misura di quanti fattori entrino in gioco nel determinare la severità di una stenosi aortica e di come possa essere complesso valutarli.

Comunque la metodica ecocardiografica, opportunamente applicata ed interpretata nelle singole condizioni emodinamiche, riesce ad essere molto accurata nella definizione della patologia stenotica della valvola aortica e nella indicazione del grado di severità della stessa valvulopatia, ma qualsiasi giudizio di severità e quindi di indicazione chirurgica non può prescindere dal quadro clinico del paziente.

Vale a dire che se ci troviamo di fronte ad un paziente che presenta un quadro sintomatologico correlabile alla stessa valvulopatia quale dispnea da sforzo, facile affaticabilità, vertigini o crisi sincopali, angina pectoris, l'indicazione chirurgica risulta corretta a prescindere dai dati quantitativi relativi alla valvulopatia in esame.

Nel caso invece di paziente asintomatico assumo maggior valore, ai fini dell'indicazione chirurgica, tutti quegli elementi quali-quantitativi che l'ecocardiografia ci offre.

Dunque in definitiva consideriamo severa all'ecocardiografia quella stenosi aortica con gradiente pressorio medio al Doppler che supera i 50 mmhg, in normali condizioni di contrattilità globale del ventricolo sinistro, e con area valvolare inferiore ad 1 cm² o a 0,6 cm²/m² di Sup. Corporea.

Nei pazienti con stenosi aortica sintomatica in presenza di buona funzione sistolica ventricolare sinistra, pochissimi elementi di giudizio (anche la semplice rilevazione di una velocità transvalvolare aortica massima Doppler ≥ 4.0 m/s) sono sufficienti per porre l'indicazione all'intervento chirurgico di sostituzione valvolare. È importante, peraltro, che l'ecocardiografista sia consapevole che il gradiente transvalvolare, considerato singolarmente, può rappresentare in alcune circostanze una misura di severità della stenosi inadeguata, in quanto esso risulta strettamente dipendente dalle condizioni di flusso attraverso la valvola stenotica. In presenza di disfunzione ventricolare sinistra e portata cardiaca ridotta, infatti, anche un gradiente lieve (intorno a 40 mmHG di media) può implicare una stenosi aortica severa; viceversa, in caso di stati ipercinetici o di insufficienza aortica associata il gradiente può risultare troppo elevato in rapporto all'effettiva severità della stenosi valvolare.

Nella definizione della indicazione chirurgica e del timing chirurgico tali dati vanno correlati con la sintomatologia clinica ai fini di una corretta valutazione del bilancio rischio-beneficio correlato all'intervento chirurgico nel singolo paziente

A tal proposito sono state proposte negli anni dalle Società scientifiche varie Linee Guida anche per le indicazioni alla terapia chirurgica.

In ordine di tempo le più recenti sono le Linee Guida indicate dalla Società Europea di Cardiologia e pubblicate sull'EHJ del gennaio 2007.

In queste viene ulteriormente definito che l'intervento chirurgico va eseguito precocemente in caso di stenosi aortica severa in paziente sintomatico e che presenti necessità di intervento chirurgico al cuore anche per altre cause (ad es. coronaropatia, dilatazione dell'aorta ascendente o concomitante patologia mitralica)

Sono comunque considerate in classe I, con vari Livelli di Evidenza, tutte le condizioni di Stenosi Aortica severa con paziente sintomatico ed anche con paziente asintomatico in caso di disfunzione sistolica del VS (FE < 50%) o quando si provoca la comparsa di sintomatologia tipica alla prova da sforzo.

La problematica comunque della indicazione chirurgica rimane ancora per certi aspetti controversa.

Mentre non vi sono incertezze circa l'indicazione chirurgica precoce nel paziente sintomatico, più complessa è la valutazione nel paziente asintomatico e nel paziente con alterata funzione di pompa del ventricolo sinistro.

La stessa alterata funzione di pompa fa selezionare per la chirurgia in tempi rapidi pazienti anche asintomatici.

Un'altra condizione è quella in cui l'ecocardiografia documenta una condizione di importante degenerazione calcifica della valvola (a prescindere dal gradiente pressorio al Doppler) o quella in cui

viene verificato un rapido e progressivo incremento del gradiente con incremento della velocità di picco aortico superiore o uguale a 0,3 m/s all'anno.

Anche la presenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro nel paziente con stenosi aortica è elemento di grande significatività da valutare nel paziente con stenosi aortica ed è molto importante stabilire se. In caso di disfunzione sistolica avanzata, esiste una riserva contrattile o se si tratta di una condizione di ipocontrattilità irreversibile.

Ovviamente la presenza di una riserva contrattile è una condizione prognosticamente più favorevole ai fini chirurgici e può essere valutata eseguendo un'ecostress con dobutamina a bassa dose che, da una parte riesce a slatentizzare la presenza di miocardio vitale, e dall'altra ci può far definire meglio un gradiente pressorio falsamente basso a causa proprio dell'ipocontrattilità del ventricolo sinistro.

Naturalmente la mancanza di una riserva contrattile risulta elemento prognosticamente negativo anche ai fini della indicazione chirurgica.

Dunque in conclusione:

- il paziente sintomatico va a chirurgia il più rapidamente possibile;
- il paziente asintomatico in cui l'eco ha documentato con accuratezza una stenosi aortica severa, la chirurgia viene presa in considerazione se la FE è inferiore al 50%, se ha una valvola estremamente calcifica, se si documenta un rapido incremento del gradiente negli anni o se, infine, diviene sintomatico nel corso di un test da sforzo.

Bibliografia

- Antonini-Canterin F, Pavan D, Nicolosi GL. Malattie della valvola aortica. In: Nicolosi GL (ed): "Trattato di ecocardiografia clinica". Piccin Nuova Libreria, Padova, 1999.
- Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation* 1986; 73: 452-459.
- Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL, Kraft CD, Fujioka MC. Simplification of the Doppler continuity equation for calculating stenotic aortic valve area. *J Am Soc Echocardiogr* 1988; 1: 155-157.
- Badano L, Solinas L, Pavan D, Antonini-Canterin F, Zanuttini D. Come fare a ...? Valutare il paziente con stenosi valvolare aortica con metodica eco-Doppler. *G Ital Ecogr Cardiovasc* 1998; 8: 15-28.
- Antonini-Canterin F, Faggiano P, Zanuttini D, Ribichini F. Is aortic valve resistance more clinically meaningful than valve area in aortic stenosis? *Heart* 1999; 82: 9-10.
- Otto CM. Valvular aortic stenosis: which measure of severity is best? *Am Heart J* 1998; 136: 940-2
- Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, et al. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 142-51.
- Otto CM. Aortic stenosis-listen to the patient, look at the valve. *N Engl J Med* 2000; 343: 652-4.
- Chambers J, Bach D, Dumesnil J, et al. Crossing the aortic valve in severe aortic stenosis: no longer acceptable? *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 344-6.
- Vahanian A, Baumgarner H, Bax J, Butchart E, Dian R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kazprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-268.

Timing chirurgico dell'insufficienza mitralica

Antonio Panza, Antonia Alfano, Lucia Tedesco,
Ornella Priante, Giuseppe Di Benedetto

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 2, Suppl. 2: 22-26.

Struttura Complessa di Cardiocirurgia, Dipartimento "Cuore", Azienda Ospedaliera "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno.

Introduzione

Il timing chirurgico per il trattamento dell'insufficienza mitralica (IM) rappresenta un problema controverso e complesso. L'intervento si pone l'obiettivo sia di migliorare la qualità della vita del paziente, risolvendone la sintomatologia, sia di prolungarne l'aspettativa di vita, modificandone favorevolmente la storia naturale. Negli anni recenti si è assistito ad un radicale cambiamento del quadro clinico e della gestione terapeutica delle valvulopatie mitraliche.

Il declino dell'eziologia reumatica e l'aumento dell'età media hanno determinato variazioni importanti dell'incidenza delle diverse noxe patogenetiche, con un conseguente aumento delle forme degenerative ed ischemiche. D'altro canto, la chirurgia riparativa dell'insufficienza mitralica ha migliorato i risultati operatori, permettendo plastiche sempre più complesse ed efficaci a lungo termine.

Un ruolo fondamentale è stato svolto dall'ecocardiografia, che, permettendo una migliore caratterizzazione morfo-funzionale della lesione, ha permesso al chirurgo di sviluppare nuove tecniche riparative, determinando importanti variazioni nell'atteggiamento terapeutico. Inoltre le recenti acquisizioni della storia naturale dell'insufficienza mitralica e gli ottimi risultati della chirurgia riparativa, associata ad una mortalità contenuta, ha in parte modificato le indicazioni terapeutiche sempre più anticipate rispetto al convenzionale approccio basato prevalentemente su parametri di funzione ventricolare sinistra.

Inoltre, l'introduzione di tecniche operatorie innovative, offrendo risultati validi anche nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, ha permesso l'estensione dell'indicazione chirurgica anche ai soggetti tradizionalmente ritenuti a rischio chirurgico proibitivo.

Note di patofisiologia dell'insufficienza mitralica

L'insufficienza mitralica causando un sovraccarico di volume a danno del ventricolo ed atrio sinistro, determina un aumento del precarico ed una sua dilatazione. Ne consegue una ipertrofia eccentrica ed un allungamento dei sarcomeri, che, migliorando la contrattilità, mantengono la gittata cardiaca

per lungo tempo invariata. Inoltre, il volume rigurgitante nell'atrio sinistro consente di generare a lungo una buona frazione di eiezione anche quando è iniziata una disfunzione ventricolare sinistra. Infatti, la sola frazione di eiezione è un indice inaffidabile dell'iniziale disfunzione contrattile nell'insufficienza mitralica. Tuttavia, la frazione di eiezione è tuttora un fattore predittivo importante del rischio chirurgico, essendo legata ad una diminuita sopravvivenza se < 60% nel preoperatorio [1].

A carico delle sezioni atriali, come conseguenza dello stiramento delle fibre muscolari dell'atrio sinistro, possono essere attivati meccanismi di adattamento neuroormonale mediati dall'iperincretazione di ormone natriuretico e di catecolamine, che contribuiscono rispettivamente a ridurre il sovraccarico del circolo polmonare e ad incrementare la contrazione ventricolare sinistra. L'esaurimento della riserva diastolica e neuroormonale dell'atrio sinistro può determinare un deterioramento del quadro clinico caratterizzato spesso dalla comparsa di fibrillazione atriale o da un incremento della pressione arteriosa polmonare in condizioni basali o durante sforzo. In alternativa, il mantenimento della distensibilità atriale sinistra può supportare un prolungato periodo di tolleranza clinico-ematica del rigurgito mitralico.

Il preciso meccanismo della disfunzione contrattile è ancora poco conosciuto, tuttavia è chiaro che il danno contrattile risulta essere irreversibile [2]. Inoltre, i sintomi, spesso, compaiono tardivamente rispetto alla disfunzione ventricolare, verosimilmente quale conseguenza della distensibilità dell'atrio sinistro, che riesce a ricevere volumi rigurgitanti elevati prima che la pressione polmonare si elevi. Pertanto, la comparsa dei sintomi non riesce a individuare l'inizio della disfunzione ventricolare stessa.

Tale aspetto è stato elegantemente messo in risalto da uno studio che ha dimostrato che nei pazienti operati per insufficienza mitralica e con contrattilità depressa (come dimostrato dalla valutazione dell'elastasi ventricolare) e con frazione di eiezione conservata, la chirurgia permetteva un recupero della contrattilità in alcuni ma non in tutti i pazienti operati [5].

Come abbiamo visto, un aumento del tono adrenergico è un'altro dei meccanismi di compenso pre-

sentì nell'insufficienza mitralica. Infatti, l'uso di beta-bloccanti in tale patologia aiuta a prevenire la disfunzione contrattile, come dimostrato elegantemente in un modello animale [3]. L'eccesso di catecolamine può favorire la complicità delle aritmie ventricolari e essere responsabile, in rari casi, della morte elettrica [4].

Chirurgia dell'insufficienza mitralica

Tre diverse soluzioni chirurgiche sono disponibili per il trattamento dell'insufficienza mitralica severa: 1) la chirurgia riparativa; 2) quella sostitutiva con preservazione di una parte o di tutto l'apparato valvolare; e 3) quella sostitutiva mediante rimozione dell'apparato mitralico. Ciascuna tecnica offre vantaggi e svantaggi, e, pertanto, le indicazioni per ciascuna procedura sono peculiari.

La chirurgia riparativa è da considerarsi l'opzione terapeutica ottimale, in quanto evita le complicanze "prosthesis related". Inoltre, mantenendo l'integrità dell'apparato valvolare nativo, preserva l'efficienza contrattile del ventricolo sinistro, messa a dura prova dalla brusco aumento del postcarico, dovuto alla scomparsa della via di eiezione a bassa impedenza della cavità atriale sinistra [6, 7].

Tuttavia, la plastica mitralica risulta essere più complessa ed il risultato, non sempre prevedibile, è influenzato dalla lesione di base. Allo stato attuale è possibile classificare le lesioni valvolari dei pazienti con insufficienza mitralica in accordo con il grado di fattibilità della chirurgia riparativa in tre sottogruppi:

1. lesioni semplici, ad elevata probabilità riparativa con tecniche operatorie standard: prollasso/"flail" limitato allo "scallop" centrale del lembo posteriore, dilatazione dell'anello, perforazione dei lembi;
2. lesioni complesse, a grado di probabilità riparativa variabile e condizionata dal tipo di tecnica operatoria: prollasso/"flail" lembo anteriore, di entrambi i lembi o di commissure; malapposizione asimmetrica di un lembo con prollasso del lembo opposto, prollasso di lembo con calcificazione dell'anello mitralico;
3. lesioni a bassa probabilità riparativa: estese fibrocalcificazioni, eccessiva distruzione di tessuto valvolare.

L'incidenza del reintervento dopo chirurgia riparativa mitralica è simile a quello osservato dopo chirurgia sostitutiva [8]. A 10 anni dal 7% al 10% dei pazienti necessita un reintervento per recidiva di insufficienza mitralica severa [9]. Circa il 70% delle recidive sono considerate riconducibile all'atto chirurgico iniziale e solo il 30% è dovuto ad una progressione della malattia valvolare [10].

Inoltre, la frequenza di reintervento è minore nei pazienti operati per lesioni del lembo posteriore rispetto a quelli operati per patologie del lembo anteriore o di entrambi i lembi [10].

Il vantaggio della sostituzione della valvola mitralica con preservazione del suo apparato cordale è rappresentato dalla certezza della competenza valvolare postoperatoria, una conservata funzionalità contrattile ed una sopravvivenza postoperatoria su-

periore se tale tecnica è paragona all'impianto della protesi con asportazione dell'apparato sottovalvolare [11, 12]. La chirurgia sostitutiva non dovrebbe mai prevedere l'asportazione dell'apparato cordale, ad eccezione dei casi in cui esso sia deformato dalla noxa patogenetica (es. malattia reumatica). I vantaggi della chirurgia riparativa si apprezzano sia nelle insufficienze mitraliche con severa depressione della contrattilità, che nei pazienti relativamente asintomatici e con conservata funzione ventricolare. Infatti, nel primo caso permette di ridurre al minimo il peggioramento della funzione ventricolare postoperatoria, già particolarmente compromessa [12], mentre nel secondo un intervento precoce permette di evitare l'insidioso instaurarsi della disfunzione ventricolare silente [13].

Risultati chirurgici

La chirurgia dell'insufficienza mitralica migliora i sintomi e la sopravvivenza [14]. Come abbiamo visto i risultati sono migliori, in termine di sopravvivenza, contrattilità ventricolare e morbilità quando la chirurgia riparativa è paragonata a quella sostitutiva [15].

Infatti la riparazione valvolare mitralica riporta il paziente ad una cenestesi ed aspettativa di vita nella norma.

Timing chirurgico dell'insufficienza mitralica severa

Un'insufficienza mitralica si considera severa in base a criteri ecodoppler qualitativi e quantitativi. Secondo i primi si valuta o l'entità dell'area di rigurgito in atrio sinistro o l'ampiezza della vena contracta. Un'insufficienza che provochi un'area di rigurgito > 40% dell'area atriale sinistra si considera severa, così come se presente un jet che raggiunga la parete atriale ne rimbalzi. È severo un rigurgito che si associ ad una vena contracta > 7 mm. Seguendo parametri quantitativi, la severità dell'insufficienza mitralica è data da un volume rigurgitante ≥ 60 ml per battito oppure da un orifizio effettivo rigurgitante > 40 mm² [16].

Quando l'insufficienza mitralica diventa severa il timing chirurgico è influenzato dal tipo di operazione perseguibile. Come visto, la chirurgia ottimale è quella riparativa, che se non prevedibile con sicurezza può essere ipotizzata con maggiore o minore probabilità in base al tipo di lesione, come descritto in precedenza.

Pazienti sintomatici con funzione ventricolare sinistra normale

Tutti i pazienti severamente sintomatici, anche se con buoni indici di funzionalità ventricolare (frazione di eiezione (FE) > 60% e diametro telesistolico (DTS) < 40 mm) necessitano di un trattamento chirurgico.

Se presenti sintomi moderati, la chirurgia si pone solo se una plastica è molto probabile (ed in caso di insuccesso intraoperatorio, si impianterà una protesi risparmiando l'apparato cordale).

Pazienti asintomatici o sintomatici con funzione ventricolare sinistra depressa

Il timing chirurgico nei pazienti asintomatici è controverso. Tuttavia la chirurgia è indicata se presenti gli indici di disfunzione contrattile ($FE < 60\%$ e $DTS > 40$ mm) (fig. 1). Infatti la chirurgia eseguita in questa fase (segni di iniziale failure) preverrà un'ulteriore deterioramento ventricolare e migliorerà la sopravvivenza a distanza. Tale risultato si ottiene sia con la chirurgia sostitutiva che riparativa, anche se è sempre da preferire la seconda [2]. Deve essere enfatizzato che a differenza dell'insufficienza aortica, in caso di insufficienza mitralica, non si deve permettere che la FE scivoli verso i valori bassi del range di normalità [2, 17].

Senza dubbio, l'intervento deve essere posto in caso di pazienti sintomatici e con disfunzione ventricolare.

Resta un dilemma decidere se un paziente con disfunzione ventricolare sinistra avanzata possono ancora considerarsi un candidato chirurgico. Spesso in presenza del quadro clinico in esame è difficile distinguere una cardiomiopatia dilatativa primitiva ed associata ad insufficienza mitralica da una insufficienza mitralica con secondaria evoluzione verso la dilatazione ventricolare. Nel secondo caso l'opzione chirurgica è ancora perseguibile, anche se verosimilmente il paziente continuerà ad avere una disfunzione ventricolare persistente. Comunque, in tal caso è prevedibile attendersi un miglioramento dei sintomi e l'arresto verso un'ulteriore dilatazione [18]. In tale sottogruppo di pazienti ($FE < 30\%$ e $DTS > 55$ mm) la chirurgia riparativa è quasi obbligatoria e, se l'opzione sostitutiva si impone in corso di intervento, l'apparato cordale deve essere risparmiato (fig. 1). L'intervento principe in caso di insufficienza mitralica e secondaria cardiomiopatia dilatativa è l'anuloplastica restrittiva (si impianta un anello mitralico sottodimensionato di 2-4 mm) [19, 20]. Un buon successo chirurgico duraturo si può anticipare se si ottiene una valida profondità di coaptazione dei lembi mitralici (coaptation depth > 15 mm). Un diametro telediastolico (DTD) > 65 mm dovrebbe essere considerato ad alto rischio chirurgico. In pazienti ischemici con DTD compreso fra 65 ed 80 mm l'anuloplastica restrittiva dovrebbe sempre essere associata ad un rimodellamento ventricolare sinistro. Oltre gli 80 mm il paziente non ha chance chirurgiche tradizionali: solo il trapianto chirurgico, qualora indicato, può essere perseguito.

Pazienti asintomatici con funzione ventricolare sinistra normale

Se presente un'insufficienza mitralica severa, la plastica mitralica può essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici e con normale funzionalità ventricolare se presenti i segni di iniziale *decompensazione* ventricolare od atriale sinistri. Per la rilevazione della *decompensazione* ventricolare, la valutazione seriata degli indici di funzione ventricolare sinistra nell'ambito dello stesso laboratorio rappresenta un valido screening, superiore alle singole misurazioni. La diminuzione della $FE > 10\%$ o l'incremento del $DTS > 5$ mm durante valutazioni seriate effettuate in laboratori a validata riproducibilità possono essere indicativi di viraggio verso la fase di maladattamento ventricolare sinistro al sovraccarico di volume [21].

La fase di *decompensazione* atriale sinistra risulta di difficoltosa definizione nella pratica clinica. Lo sviluppo di dilatazione atriale sinistra eventualmente associata all'insorgenza di fibrillazione atriale e la comparsa di ipertensione polmonare in condizioni basali o durante sforzo possono porre nei pazienti con normale funzione ventricolare sinistra una sicura indicazione chirurgica. In particolare, l'insorgenza di fibrillazione atriale può determinare un'ulteriore progressione del rigurgito mitralico ed essere causa di deterioramento clinico-funzionale [21].

Le linee guida dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association ha ritenuto possibile l'indicazione chirurgica nei pazienti asintomatici e con normale contrattilità se presente una insufficienza mitralica severa, se eseguita in centri

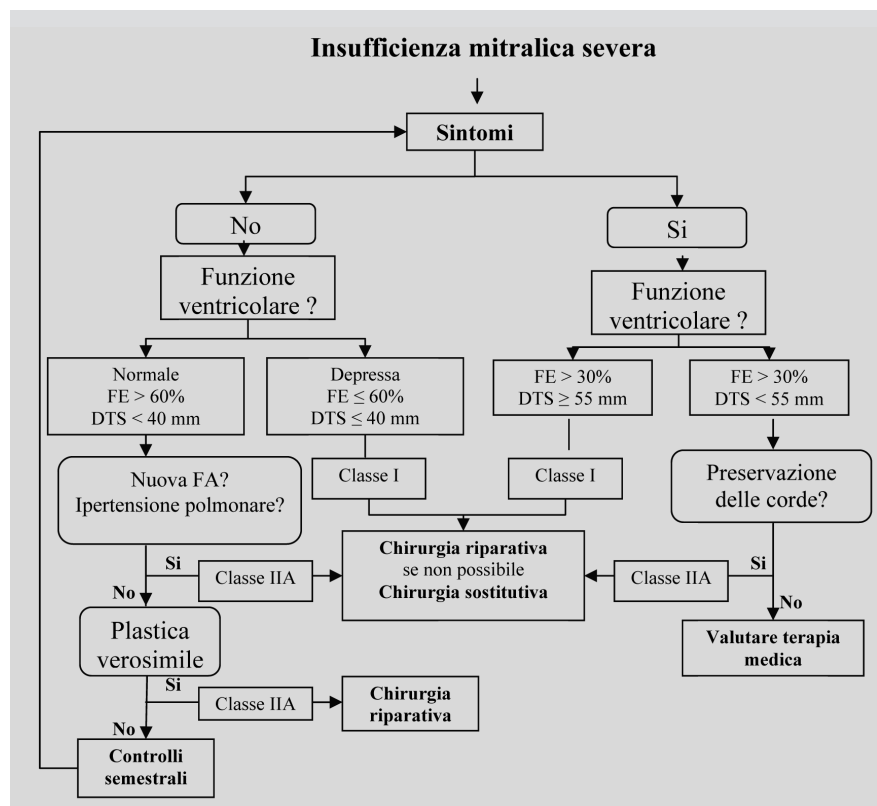


Figura 1. - La valutazione dei sintomi, della contrattilità ventricolare sinistra e della predittività della plastica mitralica influenzano il percorso decisionale del trattamento chirurgico dell'insufficienza mitralica severa.

FE: frazione di eiezione, FA: fibrillazione atriale, DTS: diametro telediastolico ventricolare sinistro.

con una documentata esperienza nella chirurgia riparativa mitralica [16]. Tuttavia persistono perplessità. Infatti una delle argomentazioni più forti per chi propende per un intervento *profilattico* nei pazienti asintomatici e con FE normale ed affetti da insufficienza mitralica severa, è rappresentato dalla morte improvvisa, la cui incidenza è documentata, tuttavia, da dati discordanti in letteratura [22,23]. Nel primo, un lungo studio retrospettivo, 198 pazienti con un orifizio effettivo rigurgitante > 40 mm² hanno sperimentato una incidenza di morte improvvisa del 4% per anno durante un follow-up medio di 2.7 anni [22]. Mentre nel secondo studio prospettico, in 132 pazienti asintomatici ed operati solo dopo insorgenza di una iniziale failure ventricolare (FE < 60% e DTS > 40mm, fibrillazione atriale o ipertensione polmonare) si registrava solo un decesso dopo un follow-up di 5 anni [23].

Comunque tale chirurgia valvolare *profilattica* deve essere eseguita solo se la possibilità di successo della plastica mitralica sia valutato essere > 90%.

Chirurgia valvolare della mitrale ischemica

Il risultato chirurgico nei pazienti ischemici è peggiore che in quelli affetti da lesioni degenerative [24]. Il risultato sfavorevole dipende dal meccanismo dell'associata disfunzione ventricolare, rappresentato da pregressi infarti che rimodellano il ventricolo. Infatti, la valvola è spesso anatomicamente normale e l'insufficienza è secondaria alla spostamento del muscolo papillare posteriore, al tethering del lembo posteriore ed alla dilatazione dell'annulus mitralico. Nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica la chirurgia mitralica si pone in caso di insufficienza mitralica moderata [25,26]. Come visto, in tali casi, l'intervento di anuloplastica restrittiva risulta essere efficace [27].

Nell'insufficienza mitralica acuta che complica un infarto miocardico, spesso sono presenti ipotensione ed edema polmonare. L'incidenza è del 6%-7% dei pazienti in shock cardiogeno ischemico [28]. La causa, oltre quelle già menzionate, è rappresentata dalla rottura del muscolo papillare posteriore. Tali pazienti andrebbero operati in emergenza, mediante riparazione o sostituzione della valvola mitralica [29]. Mentre nei pazienti il cui meccanismo rigurgitante è di tipo funzionale (tethering, dilatazione anulare), si deve prima tentare una stabilizzazione clinica, soprattutto se preceduta da una rivascolarizzazione percutanea o farmacologia efficace, mediante la contropulsazione aortica e terapia farmacologica massimale. L'intervento si pone allorquando tali misure di supporto falliscono.

Chirurgia mitralica nell'anziano

Gli anziani sottoposti ad intervento mitralico per insufficienza valvolare hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli operati per stenosi valvolare aortica. La mortalità operatoria aumenta nei pazienti di età superiore ai 75 anni, soprattutto se la valvola viene sostituita o è eseguito un concomitante intervento di rivascolarizzazione chirurgica [30]. Negli U.S.A. la mortalità chirurgica negli ultrasettuagenari supera il 14%. Pertanto un tale rischio

chirurgico deve essere intrapreso solo in pazienti severamente sintomatici, mentre i pazienti con sintomi moderati o asintomatici devono essere trattati con terapia medica [16].

Conclusioni

Le indicazioni ed il timing chirurgico nei pazienti con insufficienza mitralica sono in gran parte influenzati dalla fattibilità della chirurgia riparativa che, permettendo la risoluzione definitiva della lesione valvolare, diventa una *procedura curativa* rispetto all'intervento di sostituzione valvolare. La predittività del risultato riparativo, in base al meccanismo morfo-funzionale dell'insufficienza mitralica, rappresenta il punto essenziale per ipotizzare nei pazienti asintomatici un approccio *profilattico* o comunque precoce, allorquando siano comparsi i segni di *decompensazione* atriale o ventricolare sinistri.

Nel caso di una bassa probabilità riparativa, la strategia guidata dagli indici di funzione cardiaca assume un ruolo predominante al fine di identificare il momento ottimale dell'intervento chirurgico prima dell'evoluzione verso condizioni ad alto rischio di deterioramento funzionale postoperatorio e di sviluppo di danno miocardico irreversibile.

La chirurgia mitralica ischemica, eseguita in associazione ad un intervento di rivascolarizzazione miocardica, si pone anche in presenza di un rigurgito *moderato*.

Nei pazienti anziani la chirurgia mitralica va eseguita solo in caso di insufficienza mitralica severa e se severamente sintomatici.

Bibliografia

1. Enriquez Sarano M, Tajik A, Schaff H, *et al.* Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation* 1994; 90: 830-837.
2. Enriquez Sarano M, Tajik A, Schaff H, *et al.* Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1536-1543.
3. Tsutsui H, Spinale FG, Nagatsu M, *et al.* Effects of chronic beta-adrenergic blockade on the left ventricular and cardiocyte abnormalities of chronic canine mitral regurgitation. *J Clin Invest* 1994; 93: 2639-2648.
4. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, *et al.* Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2078-2085.
5. Starling MR, Kirsh MM, Montgomery DG, *et al.* Impaired left ventricular contractile function in patients with long-term mitral regurgitation and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 239-250.
6. Enriquez-Sarano M, Schaff H, Orszulak T, *et al.* Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. *Circulation* 1995; 91: 1022-8.
7. Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, *et al.* Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 734-43.
8. Gillinov AM, Cosgrove DM, Lytle BW, *et al.* Reoperation for failure of mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 467-73.
9. Gillinov AM, Cosgrove DM. Mitral valve repair for degenerative disease. *J Heart Valve Dis* 2002; 11 Suppl 1: S15-20.
10. Hennein HA, Swain JA, McIntosh CL, *et al.* Comparative assessment of chordal preservation versus chordal resec-

- tion during mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 828-36.
11. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, *et al.* Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation* 2001; 104: 11-7.
 12. Goldman ME, Mora F, Guarino T, *et al.* Mitral valvuloplasty is superior to valve replacement for preservation of left ventricular function: an intraoperative two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 568-75.
 13. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, *et al.* Early surgery in patients with mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term outcome study. *Circulation* 1997; 96: 1819-25.
 14. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, *et al.* Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 352: 875-883.
 15. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, *et al.* Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation: a multivariate analysis. *Circulation* 1995; 91: 1022-1028.
 16. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, *et al.* ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 114: 84-231.
 17. Ross J Jr. The timing of surgery for severe mitral regurgitation. *N Engl J Med* 1996; 335: 1456-8.
 18. Bonow RO, Nikas D, Elefteriades JA. Valve replacement for regurgitant lesions of the aortic or mitral valve in advanced left ventricular dysfunction. *Cardiol Clin* 1995; 13: 73-83, 85.
 19. Bolling SF. Mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Heart Valve Dis* 2002; 11 Suppl 1: S26-31.
 20. Badhwar V, Bolling SF. Mitral valve surgery in the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14: 133-6.
 21. La Canna G. Indicazioni all'intervento di sostituzione-riparazione della valvola mitrale *Ital Heart J* 2002; 3 (Suppl 3): 3S-10S.
 22. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, *et al.* Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 352: 875-83.
 23. Rosenhek R, Rader F, Klaat U, *et al.* Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006; 113: 2238-44.
 24. Akins CW, Hilgenberg AD, Buckley MJ, *et al.* Mitral valve reconstruction versus replacement for degenerative or ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 668-75.
 25. Lam BK, Gillinov AM, Blackstone EH, *et al.* Importance of moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 462-70.
 26. Schroder JN, Williams ML, Hata JA, *et al.* Impact of mitral valve regurgitation evaluated by intraoperative transesophageal echocardiography on long-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112: 1293-8.
 27. Gillinov AM, Faber C, Houghtaling PL, *et al.* Repair versus replacement for degenerative mitral valve disease with coexisting ischemic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1350-62.
 28. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, *et al.* Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction-etiology, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1063-70.
 29. Tavakoli R, Weber A, Vogt P, *et al.* Surgical management of acute mitral valve regurgitation due to post-infarction papillary muscle rupture. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 20-5.
 30. Nagendran J, Norris C, Maitland A, Koshal A, Ross DB. Is mitral valve surgery safe in octogenarians? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 83-7.

La sindrome metabolica: essere o non essere

Carmine Riccio, Marco Malvezzi Caracciolo

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 2, Suppl. 2: 27-29.

Unità Operativa di Cardiologia e Riabilitazione Cardiologica, Ospedale S. Sebastiano e S. Anna, Caserta.

Negli ultimi decenni nei paesi industrializzati, tra cui l'Italia, si è osservata una progressiva modificazione dello stile di vita che ha determinato una esposizione maggiore ad alcuni fattori di rischio cardiovascolare.

In particolar modo si sta verificando un costante incremento della percentuale dei soggetti in sovrappeso o francamente obesi, e questo dato è presente sia nei maschi che nelle femmine. Si sta assistendo ad una vera e propria epidemia con dati che sfiorano il 40% di soggetti affetti da obesità della popolazione adulta negli Stati Uniti. La situazione italiana per quanto meno drammatica è comunque preoccupante: dai dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) condotto dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) nell'ambito del progetto CUORE si calcola che il 18% dei maschi ed il 22% delle donne sia obeso.

Questi dati confermano l'elevata prevalenza dell'obesità nella popolazione generale, ma l'elemento più preoccupante, come emerso dallo studio INTERHEART, è la correlazione dell'obesità con l'incidenza di eventi coronarici maggiori.

Al di là di questo studio, negli ultimi anni si erano succedute numerose evidenze sulla correlazione tra obesità ed altri fattori di rischio cardiovascolare, come diabete mellito, ipertensione arteriosa. La frequente coesistenza di questi fattori nello stesso paziente ha indotto il mondo scientifico ad ipotizzare l'esistenza di una vera e propria sindrome, la cosiddetta sindrome metabolica, a cui l'OMS e soprattutto l'ATP III hanno conferito dignità nosografica, definendola come una costellazione di fattori tra cui l'obesità rappresenta un perno centrale.

Come si evince dalla tabella, ai fini della diagnosi di SM, è stata preferita l'obesità di tipo addominale, che meglio si correla alle alterazioni lipidiche e glucidiche alla base dell'aumentato rischio cardiovascolare. Per quanto concerne il successivo sviluppo di diabete nei soggetti obesi, come si evince da alcuni studi, tra cui uno studio cinese condotto su 2893 soggetti e dall'Health Professional Follow up Study su 27270 soggetti, il semplice calcolo dell'indice di massa corporea non ha mostrato correlazione o, comunque, è risultato inferiore al valore predittivo dell'obesità addominale, valutata con il semplice strumento della misura della circonferenza vita.

Sono stati condotti quindi nuovi studi ad hoc, i cui risultati sono ancora in corso, e rivalutati i dati di grandi trials degli anni scorsi, per valutare l'impatto della sindrome metabolica sul rischio cardiovascolare (Fig. 1).

Alla luce di questi dati si è sviluppato, in questi ultimi anni, un acceso dibattito sul ruolo della SM come fattore di rischio indipendente per la genesi delle malattie cardiovascolari. Per quanto le premesse fossero suggestive, sta prevalendo una posizione piuttosto critica che nasce dalla considerazione che un'eventuale riduzione del rischio sia dovuta all'intervento sui singoli fattori piuttosto che sull'intervento sulla SM. Ma altri punti sono oggetto di discussione e in particolare:

- Non vi è consenso generale sulla definizione, con visioni diverse tra il mondo dei diabetologi e quello dei cardiologi
- I criteri individuati e i cut-off sono opinioni di esperti autorevoli ma non sono al momento basati su evidenze certe
- Il fattore etnico incide in modo importante
- Il livello di rischio cardiovascolare associato alla "sindrome" non sembra essere maggiore della somma dei livelli di rischio associati ai singoli fattori
- Ha senso tenere il Diabete nella diagnosi di SM? L'aggiunta della SM aggiunge qualcosa in termini di predizione del rischio cardiovascolare ad un paziente affetto da diabete?
- L'approccio terapeutico alla sindrome non appare diverso da quello relativo a ciascuno dei singoli fattori e questo, da un punto di vista clinico, sembra essere il limite maggiore.
- La scarsa sensibilità dei criteri diagnostici di SM conferirebbe questa sindrome a circa un quarto della popolazione adulta.

Tabella 1. - Criteri dell'ATP III per la diagnosi di Sindrome Metabolica

Fattori di rischio	Livelli soglia
Obesità addominale* (Circonferenza vita†)	Uomini >102 cm Donne > 88 cm
Trigliceridi	≥150 mg/dL
Colesterolo HDL	Uomini <40 mg/dL Donne <50 mg/dL
PA	≥130/≥85 mm Hg
Glicemia a digiuno	≥110 mg/dL

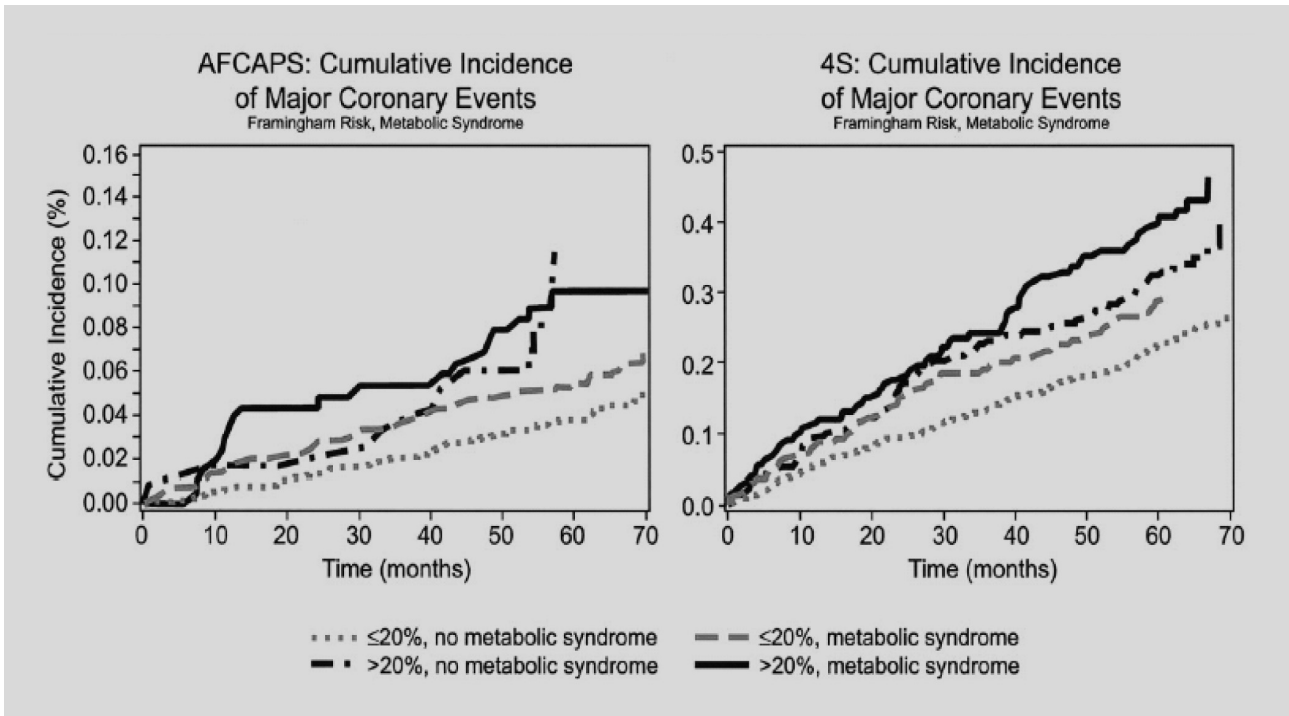
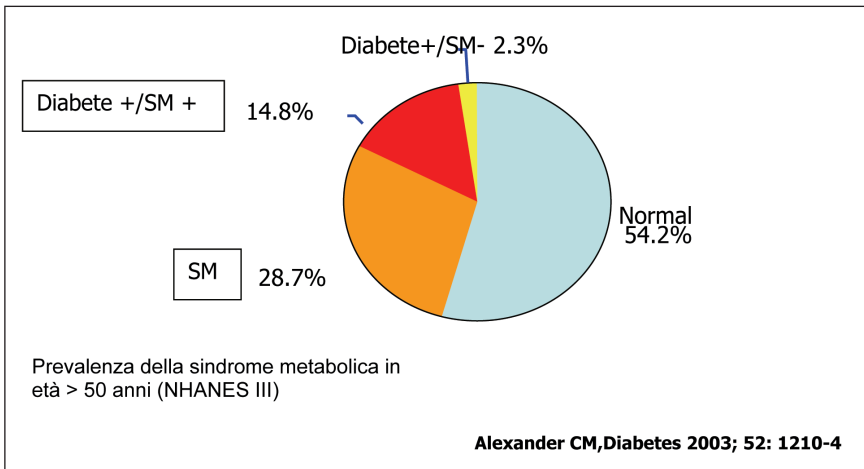


Figura 1



condizioni favoriscono lo sviluppo di disfunzione endoteliale e di insulinoresistenza, a sua volta capace di generare molte delle alterazioni metaboliche caratteristiche dell'obesità. Quale che sia il primum movens nella genesi del quadro metabolico che contraddistingue i pazienti obesi, il dato di fatto è l'elevato profilo di rischio cardiovascolare che li contraddistingue.

La gestione clinica dell'obesità è stata finora finalizzata al controllo dei fattori di rischio ad essa associati. Vi sono

In considerazione di questi e di altri punti di discussione, lo stesso Mike Mitka, considerato il papà della SM, pubblicò nel 2005 su JAMA una riflessione critica in cui poneva in dubbio il ruolo della SM come fattore di rischio cardiovascolare indipendente ed additivo.

Ma sicuramente la SM ha avuto il grande merito di stimolare l'attenzione del mondo cardiologico verso un quadro metabolico di elevato rischio cardiovascolare dove, come detto in precedenza, l'obesità riveste un ruolo centrale.

L'obesità rappresenta il classico esempio di una condizione clinica sfavorevole a cui concorrono fattori genetici e stili di vita incongrui, quali un errato regime alimentare ed una eccessiva sedentarietà. Studi recenti hanno dimostrato come nei soggetti obesi presentino alcune alterazioni biochimiche e metaboliche, come alti valori di Colesterolo LDL, bassi valori di HDL, elevati valori di fibrinogenemia, elevati valori di proteina C reattiva e di citochine proinfiammatorie. Tutte queste

evidenze che una riduzione del peso del 5-10% si associ ad una riduzione dei valori pressori, glicemici, ad un miglioramento del quadro lipidico con una riduzione del colesterolo totale ed in particolare del C-LDL e dei trigliceridi, una riduzione dello stato pro-infiammatorio e pro-emocoagulativo cronico. Inoltre una riduzione progressiva e costante del peso corporeo si associa ad una riduzione della progressione del diabete mellito già conclamato e ad una riduzione dei casi di nuova insorgenza. Ancora oggetto di discussione è se la riduzione degli eventi cardiovascolari che si associa con una riduzione del peso corporeo sia dovuta in primis all'effetto sul peso corporeo, ma su questa ipotesi mancano al momento evidenze, o piuttosto sia dovuto in maniera indiretta agli effetti metabolici dapprima citati.

Sta di fatto che è ormai tempo affinché anche i cardiologi si muniscano del classico metro da sarto per valutare la circonferenza vita dei loro pazienti al pari di altri fattori di rischio, quali la pressione

arteriosa, i valori lipidici e glicemici e l'abitudine al fumo. L'intervento dovrà essere rivolto in due direzioni:

1. un approccio dietetico che indirizzi il paziente verso uno stile di vita alimentare in cui siano privilegiati cibi a basso contenuto di grassi saturi, colesterolo e zuccheri, aumentando il consumo di verdure, pesce e cibi ricchi di fibre
2. un incremento dell'attività fisica aerobica, svolta in maniera regolare e sistematica.

Ma per ottenere successo e soprattutto per rendere questi interventi sullo stile di vita duraturi e non episodici è indispensabile sviluppare un'alleanza terapeutica con il paziente utilizzando le tecniche di counseling motivazionale che portino il paziente a raggiungere l'aderenza ai suggerimenti del medico. Ad esempio, quando si parlerà di alimentazione conviene partire dalla conoscenza delle abitudini e dei gusti alimentari del paziente, invitandolo come primo approccio a ridurre le porzioni dei piatti. Per l'attività fisica i suggerimenti dovranno tenere conto dell'età del paziente, della sua attività lavorativa, del posto dove vive, per poterlo indirizzare verso un'attività a lui gradita, ma soprattutto compatibile con la sua vita di tutti i giorni.

Tra qualche mese, dopo aver superato la fase di sperimentazione clinica, saranno disponibili farmaci per l'obesità, appartenenti alla famiglia degli inibi-

tori degli enocannabinoidi, di cui il rimonabant rappresenta il prototipo. Se mantengono le promesse sperimentali e soprattutto se dimostreranno una buona tollerabilità clinica, potranno costituire un valido supporto per l'intervento sul paziente obeso, i cui caposaldi, comunque dovranno essere sempre rappresentati dagli interventi sullo stile di vita. Ma è ovvio che l'intervento farmacologico nel paziente obeso è generalmente più complesso ed indirizzato alla correzione dei fattori di rischio che ne caratterizzano il quadro cardiometabolico, utilizzando statine, farmaci per il controllo dei valori pressori ed ipoglicemizzanti

Conclusioni

Il dibattito scientifico sulla SM ha stimolato il mondo cardiologico a prendere coscienza del problema obesità, la cui dimensione ha raggiunto dimensioni impressionanti in tutto il mondo occidentale ed anche in Italia.

L'intervento sul singolo paziente è destinato a naufragare se non supportato da una adeguata campagna di informazione che evidenzii i rischi che l'obesità comporta in termini di mortalità e morbilità cardiovascolare capace di sensibilizzare la popolazione ad assumere stili di vita idonei a mantenere un adeguato peso corporeo.

Farmaci antiipertensivi: dalla evidenza scientifica alla appropriatezza prescrittiva

Sergio Pede¹, Silvia Pede²

ABSTRACT

Hypertension is a modifiable risk factor (the most common for cardiovascular morbidity and mortality) which can be prevented or controlled through implementation of medication.

Large randomized trial measuring fatal and non-fatal events, investigating the benefits of blood pressure lowering, have been numerous and have given unequivocal results: (1) antihypertensive treatment translates into significant reduction of cardiovascular morbidity and mortality (2) whenever systolic blood pressure is reduced by 10 mmHg, indepen-

dent of the agent used, both stroke and coronary events are markedly reduced.

However, it is commonly recognized that event based randomized therapeutic trials also have limitations.

Therefore, it is necessary to keep in mind these limitations in preparing guidelines to offer balanced and appropriate recommendations in the therapeutic management of hypertension.

Keywords: antihypertensive drugs, event based randomized therapeutic trials, appropriateness.

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 2, Suppl. 2: 30-34.

¹ U.O.S. di Cardiologia - Ospedale N. Melli, San Pietro Vernotico - ASL Brindisi.

² Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare - Università e Azienda Ospedaliera, Perugia.

Corresponding author: Sergio Pede; Via della Libertà 6, I-72020 Cellino San Marco (BR), Italy; E-mail address: sergio.pede@alice.it; sergio.pede@virgilio.it

Introduzione

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità il tasso di mortalità e di disabilità [Disability Adjusted Life Years (DALYs)] dovuto alle sette principali condizioni patologiche (cardiopatía ischemica, disturbi depressivi, cerebrovasculopatie, patologie da alcool, malattie polmonari croniche, cancro del polmone, incidenti stradali) può essere attribuito sostanzialmente a sette fattori di rischio: fumo, alcool, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, sovrappeso corporeo, basso consumo di frutta e vegetali, inattività fisica [1].

Fra questi, l'ipertensione arteriosa ha un ruolo preponderante e continua ad essere la più comune condizione di rischio per morbilità e mortalità cardiovascolare [2], costituendo un persistente problema maggiore di salute pubblica [3].

A fronte del forte impatto prodotto dall'ipertensione arteriosa sui Sistemi Sanitari esiste la concreta possibilità di controllarne adeguatamente gli effetti e di ridimensionarne il carico clinico-gestionale attraverso interventi basati sulle modifiche dello stile di vita e sull'impiego di specifiche classi di farmaci [3].

Questa possibilità è sostenuta da una ampia ed articolata Evidenza Scientifica e da una importante serie di Linee Guida che costituiscono il riferimento di appropriatezza per l'implementazione degli interventi nella pratica clinica.

Farmaci antiipertensivi ed evidenza scientifica

Intesa come processo di giudizio clinico basato sulla valutazione sistematica dell'evidenza medica

affidabile [4], la medicina basata sulla evidenza scientifica ha trovato proprio nel trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa uno dei campi di maggiore implementazione [5, 6].

L'era dei grandi trial randomizzati di terapia antiipertensiva è stata avviata nella seconda metà degli anni 60 dallo studio della Veterans Administration, che ha dimostrato (per la prima volta in modo controllato) come la riduzione della pressione arteriosa (in questo caso di grado severo) determini la riduzione significativa degli eventi cardiovascolari [7, 8].

Una serie di studi successivi [l'HDFP, lo studio dell'Australian National Blood Pressure Management Committee, quello del Medical Research Council (MRC) Working Party] ha confermato questo risultato anche nell'ipertensione arteriosa medio-lieve [9-11].

A metà degli anni 80 è stata, dunque, registrata e consolidata l'evidenza che la riduzione dei valori pressori è il principale obiettivo del trattamento antiipertensivo e che i benefici di questa riduzione si ottengono in tutte le forme di ipertensione arteriosa, dalle maligne alle lievi.

Nella seconda metà degli anni 80 si sono sviluppate due linee di ricerca, una centrata sul confronto tra diverse famiglie di farmaci antiipertensivi e l'altra sul trattamento di specifiche categorie di soggetti ipertesi.

Dopo gli iniziali studi finalizzati al confronto tra β -bloccanti e diuretici (IPPPSH [12], HAPPHY [13], MAPHY [14]), negli anni successivi questo filone di ricerca ha avuto un notevole sviluppo e ha ricevuto un forte impulso dalla disponibilità dei nuovi farmaci antiipertensivi.

In particolare, sul confronto tra trattamento convenzionale (diuretici e β -bloccanti) e trattamento con calcio-antagonisti è stata eseguita una meta-analisi, basata sugli studi INSIGHT, NICS-EH, STOP 2, NORDIL, VHAS [15], che ha indicato un effetto preferenziale dei calcio-antagonisti per quanto riguarda la prevenzione della vasculopatia cerebrale [15], basata sulla dimostrata efficacia di questi farmaci nel curare la disfunzione endoteliale [16]. Ai calcio-antagonisti, e in particolare alle diidropiridine, un ruolo centrale è stato attribuito dai risultati di due recenti trial, l'ASCOT, nel quale il trattamento amlodipina-based è risultato significativamente più efficace di quello atenololo-based [17] e il VALUE, nel quale pazienti ad alto rischio cardiovascolare hanno beneficiato in modo più significativo del trattamento con amlodipina piuttosto che con valsartan [18].

Per quanto riguarda le diverse categorie di soggetti ipertesi, quella degli anziani (gravata, per anni, dall'assioma di pressione arteriosa sistolica normale pari a 100 più l'età) è stata oggetto di un'altra serie di studi (EWPHE [19], Syst-Eur [20], SHEP [21]), che hanno evidenziato i benefici del trattamento antiipertensivo anche nei soggetti di età più avanzata.

Negli anni successivi, l'affermarsi del concetto di rischio cardiovascolare globale [22, 23], pur mantenendo come scopo principale del trattamento antiipertensivo la riduzione della pressione arteriosa, ha indirizzato la ricerca a verificare la capacità dei farmaci antiipertensivi di ridurre insorgenza e progressione del danno degli organi bersaglio, modificare in senso positivo il profilo di rischio cardiovascolare globale individuale, controllare adeguatamente le condizioni cliniche associate all'ipertensione arteriosa.

In questo contesto concettuale hanno assunto un significato di grande rilievo i risultati dello studio HOPE, che ha dimostrato la particolare efficacia del trattamento con ACE-inibitori (nel caso specifico il ramipril) su una popolazione di soggetti caratterizzati da un elevato profilo di rischio cardiovascolare [24].

Il ruolo degli ACE-inibitori è stato confermato, tra le altre, dalle evidenze di altri due studi, l'ALLAHAT e l'ANBP-2.

Nel primo il braccio di confronto tra lisinopril e clortalidone ha dimostrato come, pur in presenza di una minore riduzione della pressione nel gruppo trattato con ACE-inibitore (larga presenza di soggetti di razza nera) l'incidenza dell'obiettivo primario dello studio (mortalità + IMA non fatale) sia sostanzialmente sovrapponibile a quella osservata nel gruppo trattato con clortalidone [25].

Nello studio ANBP-2 il trattamento con enalapril in una popolazione di ipertesi anziani è risultato efficace quanto quello con diuretico per quanto attiene il controllo dei valori pressori, mentre la riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari è risultato più evidente nel gruppo di pazienti trattati con l'ACE-inibitore [26].

Per gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II è stata dimostrata una efficacia di riduzione dei valori pressori mediamente sovrapponibile a quella degli altri principali farmaci antiipertensivi [15].

Ciò che, per questa classe di farmaci, è stato particolarmente evidenziato dalla ricerca clinica è la spiccata azione di protezione sugli organi bersaglio:

- nello studio LIFE il trattamento con losartan, messo a confronto con atenololo, in una popolazione di pazienti ipertesi con IVS ha determinato una riduzione del 25% dell'ictus fatale e non fatale, a parità di riduzione dei valori pressori ottenuta con il β -bloccante [27];
- nello studio SCOPE, condotto su pazienti ipertesi anziani, di età compresa tra 70 e 89 anni, il trattamento con candesartan ha conseguito un risultato complessivo meno brillante ma, comunque, ha fatto registrare una significativa riduzione (-24%) dell'ictus non fatale [28];
- nello studio IRMA2 l'irbesartan ha ridotto, con modalità dose-dipendente, l'evoluzione della nefropatia iniziale verso la forma conclamata [29];
- negli studi RENAAL e IDNT, condotti su pazienti con diabete mellito di tipo 2, il losartan e, rispettivamente, l'irbesartan hanno ridotto la progressione dell'insufficienza renale conclamata [30, 31];
- negli studi ELITE II, Val-HeFT gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II si sono dimostrati efficaci nella riduzione, significativa, della mortalità per scompenso cardiaco [32, 33].

Nei primi anni del 2000, dunque, si è registrata e si è consolidata l'evidenza che sono disponibili classi di farmaci capaci di ridurre efficacemente non solo i valori pressori ma anche l'insorgenza e la progressione del danno degli organi bersaglio, da una parte, e l'impatto delle condizioni cliniche associate all'ipertensione, dall'altra.

Questi risultati hanno stimolato ulteriori ipotesi di ricerca, tra cui quella di verificare la possibilità di migliorare la protezione cardiovascolare utilizzando una associazione tra il ramipril ed un inibitore di recettori dell'angiotensina II, sfruttando la capacità di questo di impedire il fenomeno dell'escape dell'angiotensina e di attenuare la stimolazione dei recettori AT₂; su questa ipotesi è stato avviato e sta per concludersi lo studio ONTARGET, il più grande trial disegnato su un inibitore dei recettori dell'angiotensina II (nel caso specifico il telmisartan) (www.ontarget-micardis.com).

Nel 2001 il gruppo di Staessen ha pubblicato i risultati di una meta-analisi condotta per confrontare gli effetti di cardioprotezione con quelli di riduzione dei valori pressori dei farmaci antiipertensivi [34].

La meta-analisi ha dimostrato, tra le altre cose, che più si riduce la pressione arteriosa più aumentano l'efficacia e i benefici in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari.

Questa conclusione ha confermato i risultati dello studio Hypertension Optimal Treatment (HOT) che ha reclutato 18.790 ipertesi, randomizzati a raggiungere tre diversi obiettivi di pressione diastolica: ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg, ≤ 80 mmHg, utilizzando una terapia a cinque possibili gradini [35]; i dati dell'HOT hanno dato un importante contributo alla soluzione del quesito relativo ai possibili benefici indotti da una maggiore riduzione dei valori pressori, ma hanno riguardato sostanzialmente la pressione diastolica [35].

Un contributo di evidenza su questo quesito è venuto dallo UKPDS, ma lo studio è limitato a soggetti ipertesi e diabetici [36].

Più specifico contributo è atteso da un trial in corso, il Cardio-Sis (Studio Italiano sugli Effetti Cardiovascolari del Controllo della Pressione Arteriosa Sistolica), basato sul confronto dell'effetto a lungo termine (2 anni) di due strategie terapeutiche (pressione arteriosa sistolica < 140 mmHg vs pressione arteriosa sistolica < 130 mmHg) in soggetti ipertesi di età > 55 anni, con pressione sistolica non ben controllata (≥ 150 mmHg) dal trattamento in atto e con almeno un fattore di rischio aggiuntivo (www.anmco.it/cardio-sis).

Una analisi comparativa dei trial dimostra che:

- per gradi simili di riduzione dei valori di pressione arteriosa non ci sono sostanziali differenze di efficacia tra le singole classi di farmaci: ogniqualvolta la pressione arteriosa sistolica viene ridotta di 10 mmHg, indipendentemente dal farmaco usato, sia lo stroke sia gli eventi coronarici sono marcatamente ridotti [37].
- gli effetti benefici indipendenti dalla riduzione dei valori di pressione evidenziati da alcune classi di farmaci sono di modesta entità [37].

Farmaci antiipertensivi ed appropriatezza prescrittiva

Come per ogni ambito diagnostico e terapeutico, anche nel campo del trattamento farmacologico dei soggetti con ipertensione arteriosa il trasferimento delle conoscenze scientifiche nella pratica clinica deve rispondere ai criteri di appropriatezza.

La definizione dell'iniziatore degli studi di appropriatezza prevede che sia "appropriata quella prestazione per cui i benefici per il paziente superano i rischi in misura tale da giustificarne l'erogazione" [38].

Ciò significa che l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci antiipertensivi deve rispondere a due basilari criteri:

- la conoscenza dei dati che provano l'efficacia clinica del farmaco;
- la comprensione dei fattori capaci di determinare eventi avversi legati all'uso dello stesso farmaco.

Altri criteri derivano dalla progressiva acquisizione di altre valenze da parte del concetto di appropriatezza (competenza clinica, aspetti gestionali, criteri economici) [39], per cui la prescrizione dei farmaci antiipertensivi diventa appropriata anche quando:

- impegna una spesa compatibile con le risorse disponibili;
- ha un favorevole rapporto costo/efficacia;
- è accessibile a tutti [39].

In sintesi ogni atto clinico, come quello di prescrivere dei farmaci, va guidato da una adeguata conoscenza scientifica e da una corretta implementazione delle indicazioni che derivano dalla conoscenza scientifica.

Come altri ambiti anche quello del trattamento dell'ipertensione arteriosa è caratterizzato da una imponente mole di ricerche e, in questo ambito, non c'è dubbio che i grandi trial di trattamento randomizzati, basati sulla valutazione degli eventi fatali e

non fatali, costituiscano la più forte forma di evidenza scientifica attualmente disponibile

Tuttavia nel derivare da questi studi i criteri di appropriatezza della pratica prescrittiva vanno tenuti presenti alcuni importanti limiti che li caratterizzano [40, 41].

Un primo limite è dovuto al fatto che, per massimizzare la potenza del trial e registrare un significativo numero di eventi, in genere vengono arruolati soggetti anziani o ad alto rischio; ciò porta inevitabilmente ad ottenere informazioni su una popolazione che non è rappresentativa di quella con cui si ha a che fare nella pratica clinica e che è ovviamente composta anche da soggetti più giovani e a più basso rischio; questo significa che i trial di intervento, in genere, non forniscono indicazioni per una appropriata gestione di una larga fascia della popolazione di ipertesi [42].

Altro limite è rappresentato dalla necessità di osservare il disegno dello studio; questo significa che, se un farmaco, utilizzato nella randomizzazione, non è capace di ridurre i valori di pressione arteriosa, va comunque continuato; questo non accade nella pratica clinica appropriata perché il medico è tenuto a non usare farmaci di cui non è provata l'efficacia [42].

L'inevitabile breve durata di un trial è un altro, ma forse il più importante, limite: 4 o 5 anni rispetto ai 20-30, in media, di aspettativa per la durata del trattamento [42].

Inoltre i trial, come è noto, non affrontano tutti i problemi che si incontrano nella pratica quotidiana e vengono condotti su pazienti altamente selezionati, frequentemente diversi da quelli che frequentano ambulatori e corsie [43].

Sia per superare i limiti del singolo trial, sia per combinare in modo appropriato i risultati di ricerche condotte sullo stesso argomento, a metà degli anni 80 è stata introdotta la metanalisi [42], un metodo statistico di sintesi dotato, secondo l'Agency for Health Care Policy and Research, del più elevato livello di evidenza [44].

Tuttavia anche questo metodo ha importanti limiti: è, per definizione, una analisi post-hoc; la scelta dei trial da sottoporre ad analisi è spesso arbitraria; i trial scelti sono spesso disomogenei [42].

Da una parte, queste problematiche connesse alla fruibilità delle fonti della evidenza scientifica, dall'altra, l'esigenza di eliminare una ingiustificata variabilità di comportamenti assistenziali ha portato ad individuare nella costituzione di Gruppi di Esperti, lo "strumento" più adeguato per l'appropriata implementazione delle conoscenze scientifiche nella pratica clinica.

I Gruppi di Esperti sono deputati a valutare i risultati dei singoli trial e delle metanalisi e a trarre da questi le Linee-Guida di comportamento, che rappresentano il summa delle prove scientifiche integrate dalle competenze degli esperti [43].

Nella gran parte dei casi i Gruppi sintetizzano le raccomandazioni in base a due criteri: il grado di raccomandazione, il livello di evidenza [43].

Purtroppo le Linee-Guida soffrono di 5 importanti limitazioni (la tempestività, l'indipendenza, l'interpretazione, le comorbilità, la scelta degli argomenti [43]) che le rendono uno strumento imperfetto.

Tuttavia l'attenzione verso queste limitazioni consente una implementazione critica e corretta delle indicazioni fornite dalle Linee-Guida e la scelta appropriata per il trattamento del singolo paziente.

Nel campo della terapia antiipertensiva sono disponibili diversi documenti di indirizzo; l'ultimo è quello prodotto nel 2007 dalla Task Force della ESH (European Society of Hypertension) e della ESC (European Society of Cardiology) [42].

Conclusioni

Quello del trattamento dell'ipertensione arteriosa è uno dei maggiori campi di applicazione della ricerca clinica.

Negli ultimi 50 anni sono stati condotti numerosi trial clinici randomizzati, la cui analisi comparativa dimostra che:

- il trattamento antiipertensivo riduce significativamente il rischio di malattie cardiovascolari e di mortalità, qualunque sia il livello di gravità della condizione ipertensiva;
- per gradi simili di riduzione dei valori di pressione arteriosa non ci sono sostanziali differenze di efficacia tra le singole classi di farmaci;
- esistono evidenze di modesti effetti benefici indipendenti dalla riduzione dei valori di pressione per alcune classi di farmaci;
- la protezione cardiovascolare aumenta i benefici del trattamento.

L'implementazione di queste evidenze scientifiche nella pratica clinica deve rispondere ai criteri di appropriatezza: conoscenza dei dati che provano l'efficacia clinica del farmaco; comprensione dei fattori capaci di determinare eventi avversi legati all'uso dello stesso farmaco; attenzione verso un impegno economico compatibile con le risorse disponibili; accessibilità a tutti.

Pur con i suoi limiti lo strumento più adeguato per questa attività rimane quello delle Linee-Guida.

Nel campo del trattamento antiipertensivo il documento più aggiornato è quello prodotto nel 2007 dalla Task Force della ESH (European Society of Hypertension) e della ESC (European Society of Cardiology).

Bibliografia

1. WHO. World Health Organisation. *European Health Report 2005*.
2. Kaplan NM, Opie LH. Controversies in hypertension. *Lancet* 2006; 367: 168-176.
3. Rieder A. Getting into a healthy 'CV success zone': effective strategies to prevent CVD. *European Heart Journal Supplements* 2007; 9 (Supplement B), B4-B7.
4. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-2425.
5. Zanchetti A. I grandi trial di terapia antipertensiva. In: *Iperensione Arteriosa: il contributo della ricerca italiana*. Editrice Kurtis – Milano 2000; Cap. 5.4: 493-507.
6. Pede S, Pede Sa. I nuovi indirizzi di ricerca clinica nel campo dell'Ipertensione Arteriosa. *Monadi Arch Chest Dis* 2006; 66: 1, Suppl. 2, 36-40.
7. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *J Am Med Assoc* 1967; 202: 1028-1034.
8. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 1114 mmHg. *J Am Med Assoc* 1970; 213: 1143-1152.
9. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality in persons with high blood pressure, including mild hypertension. *J Am Med Assoc* 1979; 242: 2562-2571.
10. Australian National Blood Pressure Management Committee. The Australian therapeutic trial in hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261-1267.
11. Medical Research Council Working Party. MCR trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 97-104.
12. IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk factors in a randomised trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3: 379-392.
13. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men. Main results from HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-572.
14. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17: 579-588.
15. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialist' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialist' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
16. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002; 62 (2): 265-284.
17. Dahlof B, Sever PS, Poulter N, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 336: 895-906.
18. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
19. Amery A, Birkenhager W, Brixho P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349-1354.
20. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of pazebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
21. The SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP). *J Am Med Assoc* 1991; 265: 3255-3264.
22. The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
23. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
24. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular

- events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342 (3): 145-153.
25. ALLHAT Officers And Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
 26. Wing LM, Reid CM, Ryan P, *et al.* Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Eng J Med* 2003; 348: 583-592.
 27. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1000.
 28. Lithell H, Hansson L, Skoog I, *et al.* For the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in Elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886.
 29. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, *et al.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
 30. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
 31. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patient with nephropathy due to type 2 diabetes. *N engl J Med* 2001; 345: 851-860.
 32. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, *et al.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
 33. Cohn Jn, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-1675.
 34. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-1315.
 35. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
 36. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998; 317: 713-720.
 37. Blood Pressure Lowering Treatment Trialist' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the rennin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-958.
 38. Brook RH. Appropriateness: the next frontier. Appropriateness ratings could revolutionaries health care. *Br Med J* 1994; 308: 218-2.
 39. Schweiger C. Il concetto di appropriatezza. In: *Appropriatezza in cardiologia: percorsi pratici*. Centro Scientifico Editore 2006; 1-15.
 40. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005; 23: 1113-1120.
 41. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitation. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1-7.
 42. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105-1187.
 43. Ricerche cliniche, metanalisi linee-guida: a chi credere? *Bif XIII* 2006; 5: 217-221.
 44. Yamazaki T. Proposta di una nuova scala per valutare la forza dell'evidenza clinica e sua applicazione agli studi clinici su larga scala degli antagonisti selettivi dell'angiotensina II. *Circ J* 2006; 70: 1155-1158.

Valutazione non invasiva per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa non ischemica

Assunta Iuliano¹, Vincenzo La Rocca², Agron Meshi²,
Pietro Turco², Antonio De Simone², Giuseppe Stabile^{1,2}

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 2, Suppl. 2: 35-38.

¹ Laboratorio di Elettrofisiologia, Clinica Mediterranea, Napoli.

² Laboratorio di Elettrofisiologia, Clinica San Michele, Maddaloni (CE).

Corresponding author: Dr Giuseppe Stabile; Via Diaz 32 - I-Salerno, Italy; E-mail address: aritmie.mediterranea@alice.it; Tel. +39089238754; Fax +39089250810

1.1. Introduzione

La morte cardiaca improvvisa (MCI) è definita come una morte naturale insorta entro un ora dalla comparsa dei sintomi in paziente, con o senza cardiopatia nota pre-esistente, in cui l'epoca d'insorgenza dell'evento non sia prevedibile [1]. In Italia circa 50.000 persone l'anno sono colpite da MCI. Sebbene oltre l'80% dei pazienti siano affetti da coronaropatia, la MCI può colpire anche pazienti con altre cardiopatie organiche o addirittura a cuore apparentemente sano. Pertanto è di fondamentale importanza individuare i soggetti potenzialmente a rischio di MCI. La scelta della metodologia strumentale, invasiva e non, nella stratificazione del rischio MCI è correlata alla eventuale patologia di base. Diversi fattori prognostici negativi sono già rilevabili anamnesticamente quali la riduzione della frazione d'eiezione (FE), scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, diabete mellito, presenza di un pacemaker artificiale, tabagismo [2]. Altri parametri associati indipendentemente ad un aumentato rischio di MCI sono l'allungamento dell'intervallo QT (in assenza di sindrome del QT lungo, ereditaria e acquisita) [3], l'aumentata dispersione dell'intervallo QT [4, 5], la frequenza cardiaca a riposo maggiore di 90 bpm., soprattutto in maschi senza precedente storia di malattia coronaria [6]. Le più comuni cardiopatie non ischemiche che predispongono alla MCI sono la miocardiopatia ipertrofica, miocardiopatia dilatativa, displasia aritmogena del ventricolo destro, anomalie congenite (specialmente le anomalie delle coronarie), spasmo arterioso coronarico [7-9]. Nel 5-10% dei casi la MCI colpisce pazienti senza cardiopatia nota. Esiste un gruppo di anomalie genetiche come la Sindrome del QT lungo, la Sindrome del QT corto, sindrome di Brugada, e le Tachicardie Ventricolari Catecolaminergiche [10, 11] che possono precipitare in MCI.

1.2. Strumenti diagnostici per la stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti senza coronariopatia

1.2.1. Elettrocardiogramma

La durata del QRS e le anomalie della ripolarizzazione sono entrambi predittori indipendenti di MCI. Un prolungamento della durata del QRS superiore a 120-130 ms è risultato in diversi studi essere associato ad un incremento del rischio di mortalità in pazienti con ridotta FE ($\leq 30\%$). Anche un prolungato intervallo QTc è un predittore indipendente di MCI: un QTc > 420 ms predispone ad un rischio maggiore di MCI rispetto ad un QTc normale ed in particolare un QTc > 440 ms predice significativamente la morte cardiovascolare con un rischio relativo aggiunto di 2.1 [12]. Anche un intervallo QTc relativamente corto è stato associato ad un aumentato rischio di MCI. È stato infatti riportato che pazienti con un QTc < 400 ms durante il monitoraggio delle 24 ore hanno un maggior rischio di MCI rispetto ai pazienti con QTc tra 400 e 440 ms, a 2 anni di follow up [13]. Un QTc < 300 ms è spesso usato per definire la Sindrome del QT corto [14].

1.2.2. Elettrocardiogramma da sforzo

È una metodica indicata nella stratificazione del rischio nei pazienti con miocardiopatia ipertrofica, ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo destro o sinistro ed in caso di sospetta tachicardia ventricolare (TV) indotta dall'esercizio, come la TV catecolaminergica [1]. Pazienti che, durante lo sforzo, presentano extrasistoli ventricolari ripetitive, in coppia o TV non sostenute, hanno una più bassa frequenza di sopravvivenza rispetto a quelli con ectopia ventricolare semplice [15].

1.2.3. Ecocardiografia

La disfunzione del ventricolo sinistro è il principale fattore predittivo indipendente di morte cardiaca totale e improvvisa in pazienti affetti da miocardiopatia ischemica e non. L'ecocardiogramma transtoracico è raccomandato nei pazienti con aritmie ventricolari in cui sia sospettata una patologia cardiaca strutturale [1]. È la tecnica di immagine più comunemente utilizzata perché affatto invasiva rispetto alla risonanza magnetica nucleare od alla tomografia cardiaca computerizzata, possedendo un alto grado di accuratezza diagnostica per la diagnosi della miocardiopatia dilatativa, ischemica, ipertrofica, valvolare, ipertensiva con ridotta cinesi ventricolare sinistra, mentre possiede un moderato e basso grado di accuratezza, rispettivamente, per la Displasia Aritmogena del Ventricolo Destro e per la Sindrome di Brugada [16, 17].

1.2.4. Risonanza Magnetica Nucleare

L'eccellente risoluzione di questa tecnica di immagine permette la valutazione sia della funzione che della struttura cardiaca, ottenendo un'accurata quantificazione dei volumi delle camere cardiache, della massa ventricolare sinistra e della funzione ventricolare [18-20]. Questo è particolarmente valido nei pazienti con sospetta Displasia Aritmogena del ventricolo Destro, in cui la risonanza magnetica nucleare provvede eccellentemente a valutare le dimensioni del ventricolo destro, la funzionalità, la cinesi regionale, e, principalmente, la presenza di infiltrati nel tessuto miocardio [21, 22].

1.2.5. Tomografia cardiaca computerizzata

Può essere utilizzata nei pazienti in cui i dati ecocardiografici siano insufficienti e per i quali non sia eseguibile una risonanza magnetica nucleare (pazienti portatori di protesi, pacemakers, etc.), dato che il risultato di immagine è sovrapponibile a quello ottenuto da quest'ultima, ed addirittura superiore nella definizione di calcificazioni arteriose [23, 24].

1.3. Malattie cardiovascolari associate alla morte cardiaca improvvisa

1.3.1. Valvulopatie

Le valvulopatie non sembrano direttamente causare la MCI, ma possono contribuirvi considerando la frequente coesistenza con altre patologie quali la cardiopatia ischemica, severa riduzione della frazione d'eiezione, disfunzioni del miocardio, disturbi aritmici adrenergico dipendenti, anomalie molecolari. In generale è però noto che il rischio di MCI è maggiore nei pazienti con stenosi aortica: approssimativamente 0,4% x anno nella stenosi aortica, meno dello 0,2% x anno nell'insufficienza aortica e nella valvulopatia mitralica [25, 26]. Le frequenti aritmie ventricolari minacciose aumentano il rischio di MI nei pazienti con prolasso della valvola mitrale, in particolar modo nei pazienti con valvola mixomatosa, tanto che esse sono considerate indicazione

alla correzione chirurgica, pur non essendo stata stabilita l'effettiva riduzione della MCI [25, 27, 28].

1.3.2. Miocarditi

La MCI può occorrere in relazione alla ridotta cinesi ventricolare ed eventi aritmici includenti il blocco atrio-ventricolare completo [29].

1.3.3. Miocardiopatia dilatativa primitiva

La mortalità a 5 anni della miocardiopatia dilatativa è circa del 20% ed un terzo (dall'8% al 51%) di tutti i decessi avvengono per MCI. Sebbene le aritmie ventricolari siano frequenti, la sincope e la MCI raramente sono la prima manifestazione della malattia [30, 31]. L'incidenza di MCI è maggiore nei pazienti più compromessi che sono tra l'altro a più alto rischio di morte per qualsiasi causa. Sebbene la tachicardia ventricolare e/o la fibrillazione ventricolare siano il meccanismo più comune di MCI, la bradicardia, l'embolia polmonare, la dissociazione elettromeccanica ed altre cause sono responsabili fino al 50% delle MCI nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato. La stratificazione del rischio di MCI in questa popolazione è particolarmente difficile. Parametri che predispongono alla MCI sono la bassa frazione d'eiezione, l'aumentato volume telediastolico, l'età avanzata, l'iponatremia, l'aumentata pressione venosa polmonare, l'ipotesione sistemica e la fibrillazione atriale [32]. La sincope, quale che sia la sua genesi, si correla in particolare con un alto rischio di MCI. La genesi delle aritmie ventricolari che predispongono la MCI è multifattoriale (disturbi elettrolitici, riduzione del periodo refrattario effettivo e del potenziale d'azione tali da favorire rientri, post depolarizzazioni, aumento delle catecolammine circolanti, aumento del tono simpatico, fibrosi miocardica, ritardo di conduzione del sistema His-Purkinie, aumento dell'area di superficie dell'endocardio atriale e ventricolare, droghe, farmaci antiaritmici, digossina, simpaticomimetici, inibitori delle fosfodiesterasi). Alla luce dei risultati dello studio SCD-HeFT [33] la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro al di sotto del 35% è il parametro più utilizzato per la stratificazione della popolazione a rischio di MCI.

1.3.4. Miocardiopatia ipertrofica

La MCI è un'eventualità che a seconda delle diverse popolazioni valutate può variare tra l'1 ed il 6% per anno [34, 35] e talvolta può rappresentare la prima manifestazione clinica della malattia. Nei pazienti con miocardiopatia ipertrofica è possibile individuare dei fattori di rischio "maggiori" o "possibili" di MCI [36]. I primi comprendono un pregresso arresto cardiaco, TV sostenuta, una storia familiare di MCI prematura, sincope inspiegata, spessore della parete del ventricolo sinistro ≥ 30 mm, riduzione della pressione arteriosa durante esercizio, TV non sostenute. I secondi comprendono fibrillazione atriale, ischemia miocardica, ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, mutazioni ad alto rischio, attività fisica agonistica. È evidente quindi che una valutazione non invasiva mediante anamne-

si, ecocardiografia, prova da sforzo ed elettrocardiogramma dinamico secondo Holter permettono la stratificazione del rischio di MCI nei pazienti con miocardiopatia ipertrofica.

1.3.5. Displasia aritmogena del ventricolo destro

L'elettrocardiogramma frequentemente mostra un'inversione delle onde T in V2-V3 ed una durata del QRS > 110 ms; inoltre sebbene infrequenti si possono osservare dei potenziali di basso voltaggio che seguono il QRS (onde epsilon) e dei potenziali tardivi anomali che seguono il QRS [37]. Poiché frequentemente la MCI è la prima manifestazione clinica della malattia, di grande importanza è la sua diagnosi precoce che viene eseguita clinicamente con una scala a punti [38]. L'ipoacinesia diffusa delle pareti, la severa depressione della funzione di pompa del ventricolo destro dilatato evidenziate all'ecocardiogramma sono legate ad una ridotta contrazione dovuta a sostituzione fibroadiposa e disfunzione miocellulare. La risonanza magnetica nucleare consente un buon riconoscimento della sostituzione adiposa transmurale e del diffuso assottigliamento del miocardio ventricolare destro, indicatori suggestivi di Displasia Aritmogena del Ventricolo Destro.

1.3.6. Disordini Neuromuscolari

I disturbi neuromuscolari possono predisporre alla MCI. Uno screening del sottostante coinvolgimento miocardio con un elettrocardiogramma (blocco atrioventricolare di primo grado, blocco di branca, onde Q, anomalie del tratto ST-T, battiti ectopici ventricolari) o ecocardiogramma (dilatazione atriale e ventricolare, anomalie di contrazione regionale, etc.) dovrebbe essere sempre effettuato indipendentemente dai sintomi del paziente.

1.3.7. Sindromi genetiche

La sindrome del QT lungo, la sindrome di Brugada e la TV polimorfa catecolaminergica sono malattie ereditarie rare (una prevalenza al di sotto di 5/10000 abitanti) in grado di provocare la MCI in assenza di anomalie cardiache strutturali. La lunghezza dell'intervallo QT (QTc >500 ms) è il più potente predittore di eventi cardiaci nei pazienti con sindrome del QT lungo. Importanti sono anche la presenza in anamnesi di sincope o presincope, mentre i test genetici vengono solamente utilizzati per lo screening familiare e per guidare le strategie terapeutiche. Un algoritmo per la valutazione e stratificazione della morte improvvisa [10] utilizza i test genetici, la durata del QT ed il sesso. Pazienti ad alto rischio sono quelli con il genotipo LQT1 ed LQT2 con QTc > 500 ms e gli uomini con LQT3 indipendentemente dalla durata dell'intervallo QT. Anche un intervallo QT breve (QTc <300 ms) identifica i pazienti ad alto rischio di morte cardiaca improvvisa [39].

Nella sindrome di Brugada la stratificazione del rischio si basa sui dati anamnestici e clinici. Pazienti con pattern elettrocardiografico "Brugada like tipo I" spontaneo hanno una prognosi peggiore così co-

me quelli con una storia di sincope o arresto cardiaco. Come per la sindrome del QT lungo, l'anamnesi familiare non è dirimente.

Bibliografia

1. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-e346.
2. Myerburg RJ, Conde CA, Sung, et al. Clinical Electrophysiologic and hemodynamic profile of patient resuscitated from prehospital cardiac arrest. *Am J Med* 1980; 68: 568-576.
3. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, et al. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991; 83: 1888-1894.
4. Day CP, McComb JM, Campbell RW, et. QT dispersion: An indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-344.
5. Barr CS, Naas A, Freeman M, et al. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343: 327-329.
6. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49-55.
7. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473-82
8. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellano A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85: I2-10.
9. Jimenez RA, Myerburg RJ. Sudden cardiac death. Magnitude of the problem, substrate/trigger interaction, and populations at high risk. *Cardiol Clin* 1993; 11: 1-9.
10. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 48: 1866-74.
11. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69-74.
12. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, et al. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84: 1516-23.
13. Algra A, Tijssen JG, Roelandt Jr, et al. QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *Br Heart J* 1993; 70: 43-8.
14. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94: 99-102.
15. Califf RM, McKinnis RA, Mc Neer JF, et al. Prognostic value of ventricular arrhythmias associated with treadmill exercise testing in patients studied with cardiac catheterization for suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 1060-7.
16. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 1686-744.

17. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, *et al.* ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/ AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 954-70.
18. Grothues F, Smith GC, Moon JC, *et al.* Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 29-34.
19. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, *et al.* Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two-and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 477-84.
20. Foster RE, Johnson DB, Barilla F, *et al.* Changes in left ventricular mass and volumes in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for left ventricular dysfunction after Q-wave myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 136: 269-75.
21. Kies P, Bootsma M, Bax J, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia /cardiomyopathy: screening, diagnosis and treatment. *Heart Rhythm* 2006; 3: 225-34.
22. Marcus F, Towbin JA, Zareba W, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a multidisciplinary study: design and protocol. *Circulation* 2003; 107: 2975-8.
23. Diethelm L, Simonson JS, Dery R, *et al.* Determination of left ventricular mass with ultrafast CT and two-dimensional echocardiography. *Radiology* 1989; 171: 213-7.
24. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, *et al.* Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000; 101: 244-51.
25. Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K, *et al.* ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 48: e1-e148.
26. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J* 1962; 24: 349-57.
27. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ III, *et al.* Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002; 106: 1355-61.
28. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, *et al.* Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2078-85.
29. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99: 1091-100.
30. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, *et al.* The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A population-based study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 117-23.
31. Komajda M, Jais JP, Reeves F, *et al.* Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11: 824-31.
32. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1564-75.
33. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.
34. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, *et al.* The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-85.
35. McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* 2002; 87: 169-76.
36. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, *et al.* American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-713.
37. Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 1298-314.
38. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994; 71: 215-8.
39. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, *et al.* Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108: 965-70.

Dai trials al mondo reale: il caso della epidemiologia cardiovascolare

Giovanni Gregorio¹, Rodolfo Citro, Maria Serafino²

ABSTRACT

Nowadays clinical practice must face challenges never met before. The clinicians have to maintain a high level of updating and verify their knowledge. The great amount of data coming continuously from clinical research and trials needs a proper selection and interpretation of the results. In fact, methodological, chronological, individual as well as

environmental factors must be considered in the subtle process of transferring the results from the research studies to the clinical practice. This problem, particularly referring to the cardiovascular trials, is discussed in the present article.

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 2, Suppl. 2: 39-44.

¹ ASL SA 3 Dipartimento Cardiovascolare Ospedale San Luca Vallo della Lucania U.O. Utic-Cardiologia.

² ASL SA 3 Vallo della Lucania Direzione Sanitaria.

*“La scienza è fatta di dati, come una casa di pietre
Ma un ammasso di dati non è scienza
più di quanto un mucchio di pietre sia una casa.”*

Henri Poincaré

Il notevole e rapido sviluppo delle conoscenze, l'introduzione di nuove e sempre più sofisticate tecnologie biomediche impongono ai medici ed agli operatori sanitari un grande e costante sforzo di aggiornamento.

L'immagine dello studio medico la cui fonte di aggiornamento era costituito da pochi e datati volumi è stata sostituita dalla globalizzazione delle conoscenze che impongono capacità di selezione e di critica nella interpretazione delle continue novità che si succedono in medicina.

Una serie di importanti questioni stanno emergendo nella comunità medica riguardo alla aggiornamento, alle linee guida, ai trials e ai conflitti di interesse [1, 2].

La carta della professionalità medica, redatta agli inizi degli anni 2000, sottolinea che *“I medici devono svolgere attività di aggiornamento professionale per tutta la vita e sono responsabili del mantenimento di una conoscenza medica e di una competenza clinica tali da garantire prestazioni sanitarie qualitativamente adeguate”* [3].

Sackett afferma che l'aggiornamento delle conoscenze in medicina si può realizzare attraverso tre diversi modalità, distinte in metodo induttivo, metodo abdicativo e metodo deduttivo [4].

Il metodo induttivo si basa sull'insegnamento della propria esperienza. Tale metodo risente molto del fatto che la osservazione è confinata ad un solo individuo e che la casistica è limitata ed è condizionata dal tipo di attività svolta. Basato sulla esperienza personale, è fondato su informazioni incomplete e dall'utilità limitata dalla soggettività delle osservazioni e delle interpretazioni.

Il metodo abdicativo o della suggestione si basa sulla utilizzazione dogmatica degli insegnamenti dei grandi maestri o dei grandi esperti di un settore. È un

metodo basato sulla opinione spesso di un numero esiguo di individui, esposto a conflitti di interesse palesi ed occulti, gravata da tassi variabili di soggettività.

Il metodo deduttivo si basa sulla considerazione che la via migliore da seguire è quella di dedurre la propria condotta dai risultati prodotti da ricerche e studi. Si tratta generalmente dell'utilizzazione delle evidenze di ricerche programmate per valutare l'efficacia di un trattamento o di un intervento. È un metodo appropriato che tuttavia può risentire anche esso di una serie di conflitti di interesse e pone problemi di trasferimento al mondo reale dei dati maturati nell'atmosfera spesso artificiale dei grandi trials.

Appare evidente che, benché il metodo deduttivo sia da ritenersi il più affidabile, la scelta più appropriata sia quella di coniugare gli aspetti positivi delle tre metodiche.

Al giorno d'oggi, al fine di un corretto utilizzo della gran mole di dati disponibili, appaiono fondamentali alcune riflessioni riguardanti i criteri per valutare l'utilità di una ricerca e i problemi legati al corretto trasferimento delle evidenze emerse nei trials al mondo reale.

L'analisi deve riguardare diversi fattori, che schematicamente si possono riassumere in:

- a) Fattori metodologici
- b) Fattori cronologici
- c) Fattori individuali
- d) Fattori ambientali
- e) Fattori di compatibilità

a) Fattori metodologici. Il primo interrogativo da porsi riguarda la correttezza del metodo utilizzato per la ricerca. Per gli studi che riguardano la valutazione di interventi occorre valutare se è stato o meno previsto un gruppo di controllo, se l'assegnazione è avvenuta in modo randomizzato e se la conduzione della ricerca è stata simmetrica. Infatti le variazioni osservate in un gruppo di pazienti possono essere attribuite agli effetti dell'intervento o del trattamento mentre possono essere il risultato di va-

riazioni spontanee. Utilizzando un secondo gruppo di pazienti come controllo le variazioni spontanee possono più facilmente essere distinte da quelle dovute all'azione del farmaco o dell'intervento.

È noto ad esempio che esiste una variabilità fisiologica nel numero di battiti ectopici ventricolari che ad una analisi superficiale potrebbe impropriamente essere attribuite agli effetti di un intervento mentre in effetti sono da riferirsi ad un fenomeno spontaneo [5]. Tale è il caso ad esempio degli studi di intervento nel trattamento delle aritmie ventricolari.

Una seconda considerazione riguarda se l'assegnazione dei pazienti è avvenuta in modo randomizzato e se sono stati adottati criteri di cecità. Si parla di "cecità singola" quando uno solo, paziente o ricercatore, ignora il tipo di trattamento ricevuto mentre si indica con "cecità doppia" la situazione nella quale sia il paziente che il ricercatore ignorano il tipo di trattamento somministrato. Ricercatore e paziente non dovrebbero essere a conoscenza di quale trattamento è stato assegnato. Il ricercatore potrebbe essere più benevolo nell'interpretare i casi e più esigente con i controlli. Il paziente, se è prevenuto verso il nuovo trattamento, potrebbe minimizzarne gli effetti positivi o esaltarne gli effetti. L'assegnazione dei casi e dei controlli deve avvenire in maniera casuale. Se vi è la possibilità di scegliere quali pazienti trattare e quali utilizzare come controlli, le differenze tra i due gruppi sarebbero di difficile interpretazione. In una ricerca sperimentale sulla efficacia della terapia anticoagulante nell'infarto miocardico venne stabilito di somministrare l'eparina solo ai pazienti ricoverati nei giorni pari. Si constatò che il gruppo dei ricoverati nei giorni dispari era maggiore rispetto a quello ricoverato nei giorni pari. Si scoprì che i medici erano in genere più favorevoli al trattamento anticoagulante e conoscendo il meccanismo con cui avveniva l'assegnazione dei casi e dei controlli, preferivano evitare il ricovero nei giorni dispari [6].

Altri aspetti da considerare riguardano la cosiddetta "simmetricità" della conduzione dello studio e se il giudizio di efficacia si basa su criteri "forti". Sia i casi che i controlli devono essere sottoposti allo stesso programma di accertamenti. Gli accertamenti programmati devono rispondere a precise motivazioni cliniche. Se i soggetti trattati vengono sottoposti a un maggior numero di visite, si può evidenziare tra costoro una diversa incidenza di eventi.

Parimenti vanno verificate le modalità in cui sono stati seguiti i pazienti. A riguardo si può adottare un comportamento pragmatico-decisionale (intent-to-treat), quando viene considerato "insuccesso" del trattamento non solo chi incorre in un evento ma anche chi, per qualunque motivo, abbandona il trattamento oppure un comportamento esplicativo (drug-efficacy) quando si valuta l'efficacia solo tra gli individui che hanno portato a termine il protocollo della ricerca.

I criteri utilizzati per definire l'efficacia del trattamento non devono essere ambigui o comunque influenzabili dalla valutazione soggettiva del ricercatore o del paziente. Sono considerati "forti" il riscontro del decesso, della scomparsa di una lesione, della normalizzazione di parametri ematochimici o

strumentali. Sono considerati "deboli" i criteri basati su informazioni soggettive. Quanto più labili sono i criteri per definire l'efficacia di un trattamento, tanto più è probabile che il risultato possa essere distorto. In una ricerca tesa a valutare la cessazione del fumo una quota importante di soggetti che dichiaravano di non fumare e quindi valutati come ex fumatori, ad una indagine più approfondita basata sui livelli di tiocianato ematico (indice di fumo) risultavano ancora dediti al consumo di sigarette [7].

In una celebre indagine epidemiologia e di cardiologia preventiva svolta nella regione finlandese della Nord Carelia, dove partendo dal riscontro di una elevata mortalità coronarica, è stata attuata una campagna di prevenzione al termine della quale si è verificato un brusco calo della mortalità. Letta in tale termini l'esperienza appare di grande successo. Una analisi più attenta della situazione ha mostrato che in molte altre contee finlandesi si era avuta la stessa tendenza della mortalità nonostante non fosse stato fatto nulla per controllare le condizioni di rischio cardiovascolare [8, 9].

b) Fattori Cronologici. Vanno considerati sotto il duplice aspetto del tempo in cui si effettua la ricerca e della durata della stessa. Il tempo in cui viene effettuata la ricerca deve essere tenuto nella giusta considerazione unitamente alla durata del periodo di osservazione. La durata della ricerca deve tener conto del tempo necessario perché il fattore in esame si modifichi e del tempo necessario per la valutazione di effetti secondari. Molti studi, come ad esempio il Madit 2, hanno mostrato variazioni di risultato solo dopo molti anni di osservazione. Se fossero stati programmati per un tempo troppo breve i risultati non sarebbero stati significativi [10].

c) Fattori individuali. Va tenuto presente che i fattori individuali giocano un ruolo rilevante e che non sempre i dati riferiti ad una popolazione nel suo complesso possono essere trasferiti in maniera automatica al singolo individuo e che individui appartenenti alla stessa popolazione possono essere profondamente diversi tra di loro, avere compliance diverse ai trattamenti e risposte variabili agli interventi.

d) Fattori Ambientali. Occorre valutare se le condizioni ambientali e sociali nelle quali è stata svolta la ricerca sono le stesse di quelle in cui si intende applicare i risultati.

In un classico esperimento sui giapponesi viventi in Giappone, alle Hawaii e in California è stato dimostrato che i livelli di colesterolo e la mortalità coronarica era maggiore alla Hawaii rispetto ai giapponesi rimasti in patria e che i giapponesi di San Francisco avevano valori di colesterolemia e di mortalità coronarica più alta rispetto agli altri due gruppi [11].

Diverse ricerche hanno confermato poi il rapporto tra livelli di colesterolo e mortalità coronarica, anche se non mancano le eccezioni, il cui caso esemplificativo è il cosiddetto paradosso francese: nonostante la dieta dei francesi sia ricca di grassi saturi e i livelli di colesterolo siano più alti di altre popolazioni, la mortalità coronarica è simile a quella di paesi con bassi livelli di colesterolo. Vi devono essere fattori in grado di spiegare il fenomeno: sono

state chiamate in causa alcune caratteristiche presenti nella alimentazione di queste popolazioni, dovute al consumo di vino rosso e di verdure, quali le proprietà antiossidanti (dovute al contenuto nel vino di polifenoli, in particolare il reversaretrolo), la proprietà di inibire l'aggregazione piastrinica, le proprietà di inibizione della entotelina 1, potente vaso-costrittore, (proprietà dovuta all'alto contenuto di folati nelle verdure) [12-15].

Un'attenzione particolare meritano le ricerche nel campo della Epidemiologia cardiovascolare. È stato detto che l'epidemiologia sta alla prevenzione come in clinica la diagnosi sta alla terapia.

Per molto tempo ed ancora oggi è invalso il costume di estrapolare i risultati di indagini epidemiologiche svolte in un luogo a realtà geografiche, sociali, sanitarie ed etniche diverse nonostante si sia sempre più affermata una visione dinamica della medicina e delle malattie: il concetto di "malattia in movimento" è stato introdotto per spiegare i profondi cambiamenti subiti da diverse entità patologiche in conseguenza della rivoluzione tecnologica e dei mutamenti epocali che hanno profondamente cambiato gli approcci diagnostici e terapeutici.

Lo studio della malattia nel contesto in cui si determina e si sviluppa rappresenta una tappa fondamentale nella epidemiologia delle malattie cardiovascolari nella cui insorgenza fattori genetici, familiari, ambientali, socioeconomici, comportamentali ed abitudini di vita possono giocare un ruolo determinante riscrivendo, in termini moderni, l'affermazione espressa da Virchow, nel secolo scorso, in base alla quale ogni civiltà ha la responsabilità delle malattie da cui è colpita. È il concetto delle "epidemie artificiali" dovute ai grandi turbamenti della cultura e della società [16].

La storia naturale delle malattie cardiovascolari ha subito profondi mutamenti diventando il risultato della interazione tra fattori esterni, genetici, ambientali e del grande sviluppo tecnologico che ha modificato tempi e modalità di presentazione, dinamica e tipologia degli eventi morbosi.

Ciò viene avvalorato dal fatto che anche se una malattia può derivare da cause molteplici, una stessa esposizione ai medesimi fattori di rischio può indurre affezioni diverse e più fattori di rischio presenti in uno stesso individuo interagiscono in misura variabile secondo il luogo ed il tempo considerati [16, 17].

La analisi della morbilità, della mortalità, del profilo di rischio cardiovascolare consente un approccio più adeguato alla comprensione delle malattie cardiovascolari, il cui peso nelle moderne società industrializzate è destinato ad aumentare anche in rapporto alle mutate condizioni demografiche caratterizzate da un aumento della popolazione anziana.

La diffusione delle malattie cardiovascolari, con particolare riguardo alle malattie ischemiche, la loro relazione con la composizione della popolazione, i modelli di vita, la organizzazione della società e lo sviluppo pongono rilevanti e nuovi problemi ai Sistemi Sanitari dei paesi industrializzati.

I rapporti tra prevenzione cardiovascolare e luogo sono gli stessi che intercorrono tra geografia e storia.

I risultati di una ricerca compiuta in luogo ed in una determinata epoca non sono automaticamente e semplicisticamente trasferibili a tutte le popolazioni ed in epoche diverse.

L'inizio della grande stagione della epidemiologia e della prevenzione cardiovascolare si colloca certamente negli anni '50 dello scorso millennio.

Erano gli anni in cui l'Italia compiva i primi passi verso la ricostruzione postbellica e si avviava a subire la metamorfosi da società agricola ad economia prevalentemente rurale, con medicina a tecnologia limitata e con prevalenza di patologia infettiva a società postindustriale, ad elevata tecnologia con predominanza epidemiologica delle malattie a genesi multifattoriale quali le patologie neoplastiche e cardiovascolari.

In questi anni viene avviata la prima grande ricerca di prevenzione cardiovascolare.

È questa l'epoca in cui l'Italia povera e contadina guarda all'America come ad un modello da imitare e l'immaginario collettivo si identifica in *Nando Mericoni*, il mitico personaggio frutto della intuizione cinematografica di Vanzina e magistralmente interpretato da Alberto Sordi: l'americano a Roma sogna l'America, i suoi simboli, le sue abitudini di vita, il suo stile alimentare, i suoi modelli comportamentali.

Quasi contemporaneamente un gruppo di americani, medici ed epidemiologi, stava dando vita al *Seven Countries Study*, la prima grande ricerca di prevenzione cardiovascolare, eseguita appunto in sette paesi (Stati Uniti, Finlandia, Paesi Bassi, Giappone, Serbia e Croazia e Italia) [18, 19].

Per certi versi comportandosi come un Nando Mericoni alla rovescia, questi ricercatori restano affascinati dalle abitudini di vita ed alimentari italiane, a tal punto da trasferirsi in Italia, in un paesino del Cilento, Pioppi, nella pace di Minnelea, in un luogo a mezza strada tra Salerno, dove fiorì la Scuola Medica Salernitana, ed Elea, dove ebbe sede la Scuola Medica Eleatica. Jeremiah Stamler così ricorda il suo incontro con l'Italia e il Cilento: "Venni in Italia per la prima volta nel 1960 per partecipare a Milano ad un Congresso su Droga ed Ipercolesterolemia organizzato da Garattini e Paoletti. Nel Cilento venni qualche anno dopo e fui catturato dalle Sirene di questi posti: mare, natura, amici, serenità. Il 6 giugno del 1966 fui invitato da Ancel Keys nella sua casa di Pioppi per celebrare gli 80 anni di Paul White, un grande della medicina. Mi innamorai di questa terra.. Ho il ricordo di un paese che uscito dalla II guerra mondiale faceva passi da gigante per entrare a far parte dei grandi paesi del mondo. Quella Italia era un paese nel quale le abitudini di lavoro, di vita e alimentari incominciavano a cambiare, avvicinandosi a quelle degli altri paesi occidentali. L'Italia degli anni 50 e 60 era un paese di gente che svolgeva lavori con notevole attività fisica, di gente che aveva ancora una dieta mediterranea e che presentava bassi livelli di rischio cardiovascolare" [20].

Un altro dei padri del Seven Country, Ancel Keys, così descrive i cambiamenti verificatisi nell'ultimo scorcio di secolo in Italia: "Il 10 febbraio 1952 parcheggiammo la nostra macchina davanti all'Hotel Santa Lucia. Il 4 marzo quando lasciammo

Napoli, eravamo convinti che la cardiopatia coronarica era molto rara nella popolazione di Napoli. Scoprimmo che i valori di colesterolo nel Siero erano molto bassi, con una media di 160 mg/dl e solo raramente così alti come 200.. Oggi (1987)... la dieta media sta diventando più ricca di acidi grassi saturi, sta aumentando il colesterolo e il fumo sempre più.. Non sorprende che ci sia un chiaro aumento della frequenza di infarto miocardio e di morte coronarica” [21].

Per quelle coincidenze che hanno talora segnato la storia degli uomini in quegli anni in un'area remota d'Italia, il Cilento, avveniva qualcosa di importante.

Il Cilento si presenta come una vasta area a sud della provincia di Salerno con assetto territoriale disomogeneo, alla quale si adatta ancora molto bene la descrizione fattane dal medico viaggiatore Cosimo De Giorgi sul finire dell'800 [22]: *“L'aspetto dei paesi del Cilento è veramente curioso. Di rado si trova la popolazione accentrata in un sol gruppo di case; il più spesso un comune si compone di più villaggi e questi a loro volta di altre borgate più piccole. Il medico condotto, il curato ed il carabiniere diventano alpinisti per forza...”*

Si tratta di un'area rurale nella quale per la assenza un centro urbano a grande concentrazione di popolazione, il tessuto geodemografico è costituito da una serie di piccoli centri abitati, spesso distanti tra di loro e con un sistema sociale condizionato da tempo da tale situazione. Nella geografia sanitaria tale area è oggi ricompresa nella ASL SA 3 della Regione Campania. È una delle ASL con maggiore estensione territoriale, caratterizzata da una prevalenza di popolazione anziana e da un progressivo depauperamento delle classi più giovani di età [23]. L'analisi della morbilità ospedaliera, desunta dai ricoveri registrati negli ospedali che sono presenti sul territorio dell'ASL SA3, mostra che sia i ricoveri totali che quelli per cause cardiovascolari hanno un caratteristico andamento ascendente con il progredire della classe di età. A questi dati di morbilità fa riscontro una mortalità caratterizzata dal preponderante peso dei decessi per malattie cardiovascolari [23, 24]. In conclusione il quadro epidemiologico dell'ASL SA3 è quello tipico di un'area rurale, economicamente depressa, con forte prevalenza di popolazione anziana dove la morbilità e la mortalità hanno nelle malattie cardiovascolari le cause più frequenti, anche se la ridotta mortalità evitabile e l'età media alla morte, superiore ai livelli regionali e nazionali, attenuano il significato negativo degli elementi di morbilità e mortalità sopra ricordati. Nell'ambito di questa vasta area diversi studi ricerche epidemiologiche sono state condotte a partire dagli anni '50. Il primo studio sulle condizioni di salute, di vita, sulle abitudini alimentari e lavorative realizzato nel Cilento fu compiuto agli inizi degli anni 50, quando Cresta e coll., a Rofrano, un piccolo comune della dorsale appenninica Cilentana, sottoposero la popolazione ad una indagine epidemiologica nell'intento di verificare di come le condizioni di vita, abitative, alimentari e lavorative potessero influenzare lo stato di salute di una popolazione [25, 26]. Negli anni a venire una serie di studi e ricerche compiuti nell'area del Cilento contribuivano a definire le

condizioni sanitarie e di salute della popolazione di questa area rurale del sud campano, documentando spesso una notevole variabilità di condizioni di rischio, morbilità e mortalità cardiovascolare a seconda della zona interessata dalla ricerca e ed evidenziando come tali situazioni condizionino la risposta sanitaria da parte del S.S. N. [27, 28]. Un quadro abbastanza definito della condizione del rischio cardiovascolare è delineato da due ricerche condotte recentemente: la prima a Stio Cilento, *Un Cuore, Un Campanile*, ha definito la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare in una area rurale del Cilento, la seconda, il progetto LONCILE, ha definito la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare in una popolazione di longevi del Cilento [28, 29]. La ricerca di Stio Cilento ha consentito una prima parziale e incompleta definizione del quadro epidemiologico cardiovascolare di questa area, rendendo possibile unitamente agli altri studi di popolazione compiuti in Campania, quali la ricerca realizzata a Caserta negli anni 70, lo studio ATS-RF2 e OB43, il progetto *Fiera '93*, il *Progetto Montecorvino Rovella* e il progetto VIP, permettono di avere una visione di insieme delle condizioni di rischio della Regione così come il *Seven Country Study*, il *Progetto Monica*, lo studio ATS-RF2 e OB43, il progetto RIFLE, le osservazioni tratte dalle ricerche dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare hanno delineato il quadro epidemiologico internazionale e nazionale [30-41].

Il Cilento in effetti è la rappresentazione precisa del nuovo quadro demografico ed epidemiologico delle società occidentali nelle quali il progressivo invecchiamento della popolazione, i progressi della medicina, la transizione epidemiologica verso le patologie degenerative pone in primo piano le esigenze di nuovi soggetti, più anziani e più bisognevoli di attenzione da parte dei sistemi Sanitari, soggetti che sopravvissuti alle malattie rappresentano e rappresenteranno una parte cospicua della società.

Il Cilento presenta un quadro epidemiologico tutto sommato sovrapponibile a quello di una moderna società occidentale ma in questa area le malattie degenerative, in modo particolare le malattie cardiovascolari, non influenzano la durata della vita ma sembrano accompagnarla.

Certamente le spiegazioni a tale fenomeno sono molteplici e vanno in generale ricercate nelle interazioni con l'ambiente alle quali delle resto la moderna visione evolucionistica della medicina fa risalire le spiegazioni delle origini e della variabilità delle malattie [43].

L'affermazione di Paul White che *“le malattie di cuore prima degli ottanta anni sono la conseguenza di un nostro errore, non il volere di Dio o della natura”* [45] e la precisazione di Burchel secondo cui *“da un punto di vista strettamente biologico il limite di età suddetto (ottantenni) è troppo basso”* [46] andrebbe riscritta nel senso di porsi la risposta all'interrogativo di come, quando e perché le malattie di cuore influiscono sulla durata della vita.

e) Fattori di compatibilità: riguardano il grado di applicabilità dei risultati della ricerca alla realtà in cui si opera. Consiste nel non trascurabile problema del trasferimento dei risultati di una ricer-

ca ad una situazione concreta. Questo delicatissimo processo si basa essenzialmente sulla valutazione dei seguenti elementi:

- 1) Significatività statistica
- 2) Rilevanza Clinica e modalità di presentazione dei risultati
- 3) Somiglianza dei pazienti e possibilità di applicare l'intervento nella realtà

Il procedimento statistico consiste nel formulare l'ipotesi che i due gruppi analizzati siano uguali e quindi nell'applicare un test per verificare se questa ipotesi è vera. Il risultato del test è un valore "p" che può variare da 0 a 1 e che indica la probabilità di sbagliare affermando che esiste una differenza tra i due gruppi. Quanto più il valore di "p" è vicino alla 0 tanto maggiore è la probabilità che la differenza tra i due gruppi sia reale. Si dice che la differenza è statisticamente significativa.

La rilevanza clinica dei dati emersi si basa nella maggior parte sulla valutazione degli effetti sul rischio. A tale riguardo si fa di solito riferimento alla riduzione del rischio relativo (percentuale di riduzione del rischio rispetto al gruppo di controllo), alla riduzione del rischio assoluto (differenza tra l'incidenza di malattia nel gruppo di controllo e nel gruppo dei pazienti trattati), al numero di pazienti che dovrebbero essere trattati per evitare un evento (NNT), al numero dei pazienti da trattare perché compaia un effetto sfavorevole (NNH).

Le modalità di presentazione di una ricerca devono essere attentamente valutate e va sempre verificato che non siano esasperati solo alcuni aspetti o enfatizzati alcuni dati piuttosto che altri.

La somiglianza dei pazienti e la possibilità di applicare l'intervento nella realtà dipende in grande parte dalla possibilità di dare una risposta convincente ai seguenti interrogativi:

- "Il mio paziente è così differente che non posso proporgli quel trattamento?"
- I medici sono legittimati a usare un trattamento solo quando ne è stata dimostrata l'efficacia o possono prescriverlo fino a quando non è dimostrata la pericolosità?
- I Trattamenti e le dosi impiegate nello studio possono essere impiegati nella nostra realtà?
- Il nostro paziente ha un aderenza terapeutica tale da rispettare le modalità stabilite dal protocollo dello studio?

Considerazioni Conclusive

La gran mole di informazioni di cui oggi si dispone impone un atteggiamento critico e di prudenza nella utilizzazione e soprattutto nel trasferimento alla realtà quotidiana dei risultati dei trials. Come ha sottolineato H. Poincaré "La scienza è fatta di dati, come una casa di pietre Ma un ammasso di dati non è scienza più di quanto un mucchio di pietre sia una casa."

La cosiddetta Sindrome di "Don Ferrante", vale a dire l'atteggiamento mentale di chi si disperde nell'astrazione delle teorie perdendo il contatto con la realtà è dietro l'angolo.

Bisognerebbe sempre tentare di evitare di comportarsi come il personaggio manzoniano che convintosi che la causa dell'epidemia fosse dovuta agli

astri "...non prese nessuna precauzione contro la peste; gli s'attaccò; andò a letto, a morire, come un eroe di Metastasio, prendendosela con le stelle. E quella sua famosa libreria? È forse ancora dispersa su per i muriccioli" [47].

Riassunto

Nelle moderne società la pratica medica si trova ad affrontare sfide senza precedenti. Il medico è tenuto ad una opera costante di aggiornamento e di verifica delle conoscenze. La grande mole di dati disponibili, frutto di studi, ricerche e trials che si realizzano in modo continuo e rapido impone un'opera di selezione e di interpretazione che richiede la conoscenza dei metodi, delle condizioni di realizzazione e delle modalità di presentazione dei trials. Nel delicato processo di trasferimento dei risultati dei trials al mondo reale vanno considerati fattori metodologici, cronologici, individuali, ambientali e di compatibilità. Il presente articolo affronta il problema della interpretazione dei trials, con particolare riferimento alla epidemiologia cardiovascolare, e del processo di trasferimento dei risultati dei trials al mondo reale.

Bibliografia

1. Bobbio Marco Trial Clinici Come interpretare e applicare i risultati di una ricerca scientifica. Centro Scientifico Editore Torino 2000.
2. Bobbio M. Giuro di esercitare la medicina in libertà e indipendenza. Einaudi 2004.
3. Medical Professionalism Project* Medical professionalism in the new millennium: a physicians' charter. *Lancet* 2002; 359: 520-522.
4. Sackett DL, Haynes RB, Tagwell P. Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. *Little Brown and Company Boston* 1985: 176.
5. Morganroth J, et al. Limitation of routine long-term Electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation* 1978; 58: 408-411.
6. Wright IS, et al. Report of Committee for evaluation of anticoagulants in treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction: Progress Report on statistical analysis of first 800 cases studied by this committee. *Am Heart J* 1948; 36: 301-315.
7. Report by a subcommittee of the British Thoracic Society. Comparison of four methods of smoking withdrawal in patients with smoking related diseases. *Br Med J* 1983; 286: 595-597.
8. Salonen JT, Puska P, Mustaniemi H, Changes in morbidity and mortality comprehensive five-year community programme to control cardiovascular disease during 192-77 in North Karelia. *British Medical Journal* 1979; 11878-183.
9. Skranbanek P, Mc Cormick J. Follie e inganni della Medicina. Marsilio ed 1992: 122-124.
10. Moss A, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction N. *Engl J Med* 2002; 3: 887-93.
11. Robertson TL, et al. Epidemiology studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California. *Am J Cardiol* 1977; 39: 239-243.
12. Renaud S, De Lorgeril M, Wine, alcohol, platelets and French paradox for coronary artery disease. *Lancet* 1993; 339: 1523-1526
13. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; 1: 1017-20.

14. Richard JL, Cambien F, Ducimetière P. Epidemiologic characteristics of coronary disease in France. *Nouv Presse Med* 1981; 10: 1111-4.
15. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *European Heart Journal* 2007; 28: 1683-1693.
16. Gregorio G, Serafino M. Tempi e luoghi della Prevenzione Cardiovascolare. *Monadi Arch Chest Dis* 2006; 66: 1, suppl 48.
17. Gregorio G: Ambiente, Società, Individuo e Malattie Cardiovascolari. In *Prevenzione Cardiovascolare Oggi Atti di Convegno Paiano 25 settembre 1999*.
18. Keys A, et al. Seven Country, Harvard University Press, 1980.
19. Menotti A, Lanti M, Puddu PE. Epidemiologia delle malattie cardiovascolari Insegnamenti dalle Aree Italiane del Seven Countries Study Roma Cardioricerca ed. 1999.
20. Gregorio G. Intervista al prof. Jeremiah Stamler. *Cardiologia negli Ospedali* 2005; 144: 46-50.
21. Keys A. Il problema Coronarico. *Dipartimenta* 1987; VI, 7-8.
22. De Giorgi C. Viaggio nel Cilento. Galzerano Ed. 1995.
23. Gregorio G, Serafino M, Palladino P, Di Fluri G. Contesto demografico, morbilità e mortalità nel sud della provincia di Salerno. *Rivista di Antropologia (Roma) Suppl* Vol 79, 2001; pp. 33-42.
24. Prometeo: Atlante della Sanità Italiana 2000. Esis, Roma 1999.
25. Cresta M, et al. Rofrano 1954-1980. Istituto Nazionale della Nutrizione, Roma 1982.
26. AA.VV. 1954-1997 Quarantatrè anni d Storia dell'alimentazione in un'Area del Cilento (Rofrano, Salerno). *Rivista di Antropologia Suppl* Vol 76, 1998.
27. Gregorio G. Un Cuore, Un Campanile Epidemiologia dei Fattori di Rischio Cardiovascolare in un'area rurale della Campania. *PlastSud* 2002.
28. Cresta M, Gregorio G. Disegno dello studio LONCILE. *Rivista di Antropologia (Roma) Suppl* Vol 79, 2001; pp. 11-18.
29. Gregorio G, Cresta M. Evidenze e significato dello studio LONCILE. *Rivista di Antropologia (Roma) Suppl* Vol 79 2001; pp. 139-148.
30. Keys A, Arnavis C, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease characteristics of men aged 40-59 in Seven Countries. *Acta Med Scand* 1967; 180 (suppl) 460-466.
31. Menotti A, Giampaoli S, Verdecchia A, et al. Il progetto MONICA (monitoraggio malattie cardiovascolari) Protocollo e manuale delle aree italiane Roma Rapporti Istan 89/12.1989.
32. Gruppo di Ricerca CNR ATS RF2. I fattori di rischio dell'aterosclerosi in Italia. La fase A del Progetto CNR-RF2. *G Ital Cardiol* 1980; 11 (suppl 3): 1-184.
33. Gruppo di Ricerca ATS OB43. I fattori di rischio cardiovascolari in Italia. Aggiornamento agli anni 80 dello studio delle nove comunità. *Card Prev Riab* 1987; 5: 77-137.
34. Menotti A, Seccareccia F, Lanti M and the RIFLE Project Research Group: Mean levels and distribution of some cardiovascular risk factors in Italy in the 1970's and the 1980's The Italian Rifle Pooling Project Risk factors and Life Expectancy. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 1539-1572.
35. Seccareccia F, et al. Fumo e prevenzione delle malattie cardiovascolari in Italia. *Ital Heart J, Suppl* Vol 1 Luglio 2000: 911-918.
36. Giampaoli S, Vanuzzo D, et al. I fattori di Rischio cardiovascolare in Italia: una lettura in riferimento al Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. *G Ital Cardiol*, vol 29 Dic 1999: 1463-1471.
37. Chieffo C, et al. citato in: Gregorio G, Giasi M: Il Progetto Fiera '93. Epidemiologia dei fattori di rischio cardiovascolare in Campania ANMCO 1994.
38. Capuano V, et al. Cinque anni di Prevenzione cardiovascolare in Provincia di Salerno: dal "Progetto Montecorvino Rovella" al "Progetto VIP" Pubbliaart Salerno 1994.
39. Capuano V, et al. Dieci anni di Prevenzione cardiovascolare in Provincia di Salerno: i dati della fase trasversale del "Progetto VIP" Grafica Metelliana Cava dei Tirreni 2001.
40. Gregorio G, Giasi M. Il Progetto Fiera '93. Epidemiologia dei fattori di rischio cardiovascolare in Campania ANMCO 1994.
41. Gregorio G, et al. I fattori di rischio cardiovascolare in un gruppo di popolazione campana. Dati dal Progetto Fiera '93. Atti del XXVI Congresso Nazionale ANMCO Firenze 4-7 giugno 1995. *G Ital Cardiol* 1995; vol 25, suppl 1: 500.
42. Kelly DT. Our future Society. *Circulation* 1997; 95: 2459-2463.
43. Mapelli V. Il Sistema Sanitario Italiano. Il Mulino ed. 1999.
44. Corbellino G. Le radici storico culturali della medicina evolutivista, in P Doncghi (a cura di). *La Medicina di Drawin Laterza Bari-Roma* pag. 85-127.
45. White PD. Sviluppo delle nostre cognizioni riguardanti il cuore e le sue malattie. In Hurst JW, Logue RB: *Il Cuore. Trattato di Patologia clinica cardiovascolare*. Casa Editrice Vallardi pag. 3-5.
46. Burchell HB. La crescita della Conoscenza. In Hurstj W, Schlant RC: *Il Cuore. Arterie e Vene*. Mc GrawHill ed. pag. 33-35.
47. Alessandro Manzoni. *I Promessi Sposi*. Paravia ed. 1962.

Un Progetto di Prevenzione Cardiovascolare come risorsa per il territorio: l'esperienza del "Progetto VIP"

Vincenzo Capuano, Giuseppe Vecchio, Liberata Ricciardi, Sergio Torre,
Matteo Sonderegger, Giuseppe La Sala, Teodora D'Arminio

ABSTRACT

The VIP Project is a concrete programme of cardiovascular prevention carried out by cardiologists that are interested particularly of clinic. The programme has provided with data that will allow, in the next year, to construct some trend around cardiovascular risk for twenty years.

In this article are described the main points that make these programme of prevention a resource to those who have carried out it, but also and particularly for the territory.

The programme, in particular, can be considered a wealth because it has allowed:

- a prevention aims at the action territory of our hospital,
- a wide scientific production,

- a change of mentality among the operating surgeons, encouraging the evolution from the reasoning of the single patient to the valuation of benefit/risk and cost/benefit about own intervention on the population,
- a specific training of the nurses that have acquired an important experience in subjects of epidemiology and prevention.

The main wealth is, perhaps, linked to the proof of feasibility, from clinical cardiologists on local epidemiologic studies.

Keywords: prevention of cardiovascular disease, VIP Project, cardiovascular prevention study.

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 2, Suppl. 2: 45-48.

Unità Operativa di Cardiologia e UTIC - Ospedale Amico G. Fucito - Mercato San Severino - ASL SA2.

Corresponding author: Capuano Vincenzo; Via R. Livatino 30 - I-84080 Pellezzano (SA), Italy; E-mail address: capuanov@tiscali.it

Lo studio INTERHEART ha recentemente riportato all'attenzione di noi medici l'importanza di "fare sul campo" la prevenzione cardiovascolare. Nove "fattori di rischio modificabili" (dislipidemia, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, diabete, obesità addominale, stress, sedentarietà, basso consumo di frutta e verdura) sono in grado di spiegare la quasi totalità degli infarti del miocardio [1].

Di qui l'ulteriore conferma di garantire delle risorse per favorire nella popolazione uno "stile di vita corretto".

Nel recente passato i grandi studi su campioni di popolazione: Seven Country Study [2] Studio Delle Nove Comunità [3, 4], Progetto MONICA, [5] hanno fornito un quadro attento dei principali fattori di rischio coronarico in campioni rappresentativi della popolazione italiana.

Lo studio RIFLE [6] in particolare ha raccolto in un singolo data base e valutato i dati di 9 studi condotti in Italia tra il 1978 ed il 1987 in 13 differenti regioni italiane: i soggetti arruolati sono stati circa 70000 d'età compresa tra i 20 e 69 anni. Dati più recenti (1998) sulla popolazione italiana sono stati forniti dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare [7, 8].

Tuttavia la raccolta di dati epidemiologici non sempre si è tradotta in informazioni utilizzate dalla "clinica" per costruire ed effettuare programmi di prevenzione cardiovascolare "ad hoc" per il territorio "studiato". In più questi studi hanno sottolineato la necessità di raccogliere dati epidemiologici locali

per programmare interventi di prevenzione cardiovascolare sul proprio territorio.

Partendo da queste considerazioni è nato, alla fine degli anni '80, il "Progetto Montecorvino Rovella" che ha dato inizio ad un'azione di monitoraggio dei fattori di rischio cardiovascolare, in provincia di Salerno, raccolta di dati che continua oggi con il "Progetto VIP". Questa raccolta periodica di informazioni è stata affiancata da numerose iniziative che hanno sviluppato numerosi programmi di prevenzione nel territorio in cui opera il nostro ospedale.

In questo articolo cerchiamo di analizzare quanto, e in che modo, un programma di prevenzione possa costituire una risorsa per gli operatori e per il territorio in cui viene effettuato.

Prima di questa analisi vengono riportati i momenti fondamentali dell'azione di prevenzione svolta in questi anni dal nostro gruppo:

1988-89. Viene condotta la prima indagine epidemiologica, "Progetto Montecorvino Rovella" (PMR) sui fattori di rischio cardiovascolare, nella fascia di età 25-74 anni, nei Comuni di Montecorvino Rovella e Bellizzi, in Provincia di Salerno. Al PMR sono stati dedicati un volume [9] e vari lavori specifici [10-12].

1998-99. Il Progetto VIP nasce nella sua ideazione nel 1994 e diventa operativo nel 1998. La raccolta dei dati relativi alla fase trasversale (soggetti con età compresa tra 25 e 74 anni) è avvenuta negli anni 1998-99. Ad essa sono stati dedicati un volume [13] e vari lavori specifici [14-18]. [Nel 1998 viene

studiata anche una popolazione compresa tra i 35 e 74 anni i cui dati confluiranno nei dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare [7, 8].

2000. Nel 2000 il Progetto VIP è diventato parte integrante del Programma CINDI dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. [20, 21].

2001. Nell'ambito del CINDI, nel 2001 è stata effettuata un'indagine sullo stato di salute e l'utenza dei servizi sanitari. [22] Sempre nel 2001 la raccolta dei dati è stata ampliata a soggetti con età compresa tra i 15 e 24 anni e a soggetti con età superiore a 74 anni (Progetto VIP Up and Down). I dati sono raccolti in un volume [23].

2007 sono stati studiati 200 individui come progetto pilota per una nuova raccolta di dati relativi alla popolazione della Valle dell'Irno (35-74 anni) i cui risultati saranno utili a costruire trend relativi al periodo 1988-2008.

Il Progetto come risorsa

L'aver intrapreso il "Progetto VIP", dopo l'esperienza del "Progetto Montecorvino Rovella", ci ha consentito non solo di delineare i trend dei principali fattori di rischio nella nostra area (dato disponibile solo in poche realtà dell'Italia Meridionale), ma l'indagine epidemiologica ed il successivo programmare gli interventi nella popolazione ha stimolato, nella nostra realtà prevalentemente clinica, sempre nuovi interessi.

L'esperienza è stata contrassegnata da un lungo percorso formato da importanti momenti rubati alla clinica, con la costante convinzione di fare una cosa utile a noi stessi (l'epidemiologia e la prevenzione hanno sicuramente arricchito il nostro essere cardiologi clinici) e, soprattutto, alle popolazioni nelle quali abbiamo operato, fornendo dati utili per interventi mirati.

Dopo circa venti anni di attività epidemiologica e preventiva è possibile un bilancio ed in particolare sono possibili alcune considerazioni sull'utilità di un progetto di così ampio respiro.

Prevenzione mirata

La prima considerazione è legata al fatto che un programma mirato di prevenzione cardiovascolare non può non partire che dalla raccolta di dati epidemiologici perché questo è l'unico modo per essere incisivi sul proprio territorio. In tabella 1 sono riportate le prevalenze dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare rilevate nel "Progetto Montecorvino Rovella" e nel "Progetto VIP".

In questi anni è maturata sempre più la convinzione che la prevenzione sia la strada giusta da percorrere e questa convinzione è sostenuta da numerosi studi. In particolare Il progetto Monica ha evidenziato come la mortalità pre-ospedaliere sia la componente principale della mortalità cardiovascolare totale ed è evidente che

una sua riduzione non può che essere ottenuta mediante attente azioni di prevenzione. Più recentemente, nell'ambito della prevenzione secondaria lo studio COURAGE [24] ha evidenziato come una terapia adeguata sia l'azione prioritaria per ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti con patologia coronarica cronica.

Attività scientifica

Una raccolta di dati così ricca ha consentito, negli anni, di costruire un importante data-base molto utile anche a fini scientifici su temi di prevenzione di estremo interesse.

Cambio di mentalità nel medico clinico

L'impegno di cardiologi clinici in programmi di prevenzione cardiovascolare ha promosso un vantaggioso cambio di mentalità, ha favorito negli operatori, l'evoluzione dal ragionamento del singolo paziente alla valutazione del beneficio/rischio e costo/beneficio dei propri interventi sulla popolazione.

Partecipazione alle attività degli infermieri

L'attività concreta di prevenzione e di raccolta dati sui fattori di rischio ha stimolato nuovi interessi anche nel personale parasanitario inserito, in modo attivo, a fianco del medico, nella raccolta dei dati, nell'archiviazione al computer degli stessi, nella divulgazione dei principi della prevenzione consentendo di creare delle vere e proprie "nuove figure" nel counseling sullo "stile di vita corretto" e sulla necessità di un'adeguata compliance alla terapia e alla prescrizione medica.

Fattibilità di studi di microepidemiologia

Una delle cose più importanti che il nostro lavoro ha dimostrato è la fattibilità, da parte di cardiologi clinici, di studi epidemiologici locali e la possibilità di sviluppare concreti programmi di prevenzione cardiovascolare nella propria area d'azione.

Inoltre ha favorito:

- lo sviluppo di ambulatori "ad hoc" che permettono un controllo più proficuo dei fattori di rischio.

Tabella 1. - Prevalenze dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare nel "Progetto VIP" e "Progetto Montecorvino Rovella"

Fattori di rischio cardiovascolare	Uomini		Donne	
	VIP	PMR	VIP	PMR
Colesterolemia \geq 240 mg dl (%)	13.6	20.7	18.6	19.8
Trigliceridemia \geq 170 mg/dl (%)	33.6	38.9	17.9	23.1
Glicemia \geq 126 mg/dl (%)	11.2	9.8	10.4	7.8
BMI \geq 30 Kg/m ² (%)	25.2	26.1	32.3	42.7
PAS \geq 160 e/o PAD \geq 95 (%)	20.2	16.3	21.7	26.1
Prevalenza di fumatori (%)	43	46	21.7	17.3

- ha coagulato, intorno al nostro progetto, numerose iniziative da parte di altri gruppi di lavoro; sono, infatti, sorti nuovi interventi che vanno a rinforzare la nostra azione sulla popolazione da parte di altre unità operative.
- ha stimolato un fiorire di incontri con la popolazione che sono stati non solo la conseguenza a nostre sollecitazioni, ma anche la risposta a richieste da parte della popolazione stessa, e questo è notevolmente confortante soprattutto se si considera il basso livello di scolarità, condizione che potrebbe rendere più difficoltosa la ricezione del messaggio preventivo.

Il futuro prossimo

Stiamo lavorando per ampliare l'intervento di prevenzione cardiovascolare in un'azione globale di promozione della salute, dando importanza non solo alla salute fisica ma anche a quella psichica e sociale e a tal fine è in atto un'integrazione tra il nostro intervento e quello dell'associazione "La tenda" che opera da anni nel nostro territorio nell'ambito del sociale. Momenti altrettanto importanti saranno:

- Il follow up a 10 anni della popolazione arruolata nel "Progetto VIP" (terza fase del programma)
- Una nuova valutazione di una popolazione randomizzata (anni 25-74) nella provincia di Salerno che ci consentirà di costruire dei trend sui fattori di rischio della durata di venti anni (1988-2008).

È, infine, in corso di attuazione un programma (Trasformiamo grasso e fumo in colesterolo) in cui stiamo utilizzando le risorse messe in campo per il "Progetto VIP" per contribuire ad interventi in popolazioni lontane dalle nostre con esigenze opposte alle nostre. Per questo con il Rotary Club Salerno Nord Est si è studiato un programma che prevede numerosi incontri con la popolazione locale sui fattori di rischio cardiovascolari e sulle modalità per ridurre la loro incidenza, ma nello stesso tempo si preoccupi di raccogliere fondi per contribuire ad offrire acqua potabile ai paesi in cui ne hanno bisogno per la sopravvivenza

Riassunto

Il "Progetto VIP" è un programma concreto di prevenzione cardiovascolare condotto da cardiologi che si occupano in particolar modo di clinica. Il programma ha fornito dati che consentiranno nel prossimo anno di costruire dei trend sui fattori di rischio cardiovascolare della durata di venti anni.

In questo articolo vengono trattati quelli che sembrano costituire i punti principali che fanno del programma di prevenzione una risorsa per coloro che lo hanno condotto, ma anche e soprattutto per il territorio.

In particolare il programma costituisce una ricchezza perché ha consentito:

- una prevenzione mirata sul territorio d'azione del nostro ospedale
- un'ampia produzione scientifica
- un cambio di mentalità negli operatori, favorendo l'evoluzione dal ragionamento del singolo

paziente alla valutazione del beneficio/rischio e costo/beneficio dei propri interventi sulla popolazione

- una formazione specifica degli infermieri che hanno acquisito un'importante esperienza in temi di epidemiologia e prevenzione

La ricchezza principale è però, forse, legata alla dimostrazione di fattibilità, da parte di cardiologi clinici di studi epidemiologici locali.

Bibliografia

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, et al. Effect of potentially risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364: 937-52.
2. Keys A, Aravanis C, Blackburn, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in Seven Countries. *Acta Med Scand* 1967; 180 (suppl): 460-66.
3. Gruppo di Ricerca CNR ATS-RF2. I fattori di rischio dell'aterosclerosi in Italia. La fase A del progetto CNR-RF2. *G Ital Cardiol* 1980; 11 (suppl 3): 1-184.
4. Gruppo di Ricerca ATS-OB43. I fattori di rischio cardiovascolare in Italia. Aggiornamento agli anni '80 dello studio delle nove comunità. *Card Prev Riab* 1987; 5: 77-137.
5. Menotti A, Giampaoli S, Verdecchia A, et al. Il Progetto MONICA (monitoraggio malattie cardiovascolari). Protocollo e manuale delle aree italiane. Roma rapporti Istisan/ISTISAN 89/12,1989.
6. Menotti A, Seccareccia F, Lanti MP and RIFLE Project Research Group: Mean Levels and distributions of some cardiovascular risk factors in Italy in the 1970' and 1980'. The Italian RIFLE pooling Project. Risk factors and life expectancy. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 1539-1572.
7. Giampaoli S, Vanuzzo D. Osservatorio epidemiologico cardiovascolare: risultati preliminari. *G Ital Cardiol* 1999; 29 (supp 2): 19-22.
8. Giampaoli S, Vanuzzo D, e il Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. I fattori di rischio cardiovascolare in Italia: una lettura in riferimento al Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1463-1471.
9. Capuano V, Punzi M, De Martino M, De Vita S, Riccio MD, De Rosa C, Mondillo G. Cinque anni di Prevenzione Cardiovascolare in Provincia di Salerno: Dal Progetto Montecorvino Rovella al Progetto VIP. Pubblicazione PUBBLIART. Salerno 1994. Pagg 1-86.
10. Capuano V, Lamaida N, De Martino M, Punzi M, De Vita S, Riccio MD. Il "Progetto Montecorvino Rovella": Prevalenza dei fattori di rischio della cardiopatia ischemica in un'area della Campania. *G Ital Cardiol* 1994; 24: 399-408.
11. Capuano V, Lamaida N, De Martino M: Andamento temporale dei fattori di rischio coronarico in Italia Meridionale alla luce del "Progetto Montecorvino Rovella". *Giornale Arteriosclerosi* 1993; 3: 145-7.
12. Capuano V, Lamaida N, De Martino M, Mazzotta G. Association between blood cell count and risk factors of coronary artery disease. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 1145-52.
13. Capuano V, D'Arminio T, D'Antonio V, Lanzara C, Bambacaro A, Del Regno B, Di Mauro G. Dieci anni di Prevenzione Cardiovascolare in Provincia di Salerno: I dati della fase trasversale del "Progetto VIP". Grafica Metelliana Cava Dei Tirreni. 2001. Pagg. 1-72.
14. Capuano V, D'Arminio T, Bambacaro A, Lanzara C, D'Antonio V. Il Progetto VIP: prevalenza dei fattori di rischio della cardiopatia ischemica in un'area della Campania. *Italian H J Suppl* 2001; 2 (11): 1201-8.

15. Bambacaro A, Capuano V, D'Arminio T, Del Regno B, D'Antonio V, Lanzara C. Abitudini alimentari in un'area della Campania: i dati del Progetto VIP. *La Rivista di Scienza dell'Alimentazione* 2000; 4: 393-7.
16. Capuano V, Bambacaro A, Lanzara C, Fortunato T, D'Arminio T, Del Regno B, D'Antonio V. Distribuzione e correlazione dell'acido urico con i classici fattori di rischio cardiovascolare in una popolazione adulta della Campania. I dati del Progetto VIP. *Minerva Cardioangiologica* 2001; 49: 245-50.
17. Capuano V, Bambacaro A, D'Arminio T, Del Regno B, D'Antonio V, Lanzara C. Changes in total serum cholesterol for cardiovascular disease in a Mediterranean area, 1989-1999. *European Journal of Epidemiology* 2002, 18: 27-32.
18. Capuano V, Bambacaro A, D'Arminio T, Vecchio G, Cappuccio L. Correlation between Body Mass Index and others risk factors for cardiovascular disease in women compared with men. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 60: 295-300.
19. Capuano V, D'Arminio T, La Sala G, Mazzotta G. The third component of the complement (C3) is a marker of the risk of atherogenesis. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2006; 2006; 13: 658-60.
20. World Health Organization, Regional Office for Europe: CINDI Programme-Protocol and Guidelines Copenhagen, 1996.
21. Tenconi MT, Gianti A, Carreri V, Capuano V, Dormi A, Giampaoli S, Muntoni S, Vanuzzo D. Il Programma CINDI dell'OMS e la partecipazione italiana. *Igiene e Sanità Pubblica* 2000; 6: 505-16.
22. Tenconi MT, Gianti A, Pretti G, Capuano V, Dormi A, Giampaoli S, Muntoni S, Muntoni SA, Vanuzzo D, Pilotto L, Pannozzo F. The CINDI Health Monitor Survey: Health Behaviour among Italian adult population 2001-2002. *Italian Journal of Public Health* 2004; 2 (vol 1): 108-15.
23. Capuano V, D'Arminio T, Iallorardo L, Bambacaro A, Sonderegger M, La Sala G, Cassanidu M. Quindici anni di Prevenzione Cardiovascolare in Provincia di Salerno: "Progetto VIP up and down". Pubblicazione Dolgetta. Sarno. 2006; Pagg. 1-62.
24. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, *et al.* (COURAGE trial). Optimal medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease Evaluation. *N Engl J Med* 2007; 356.