

Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari Work in Progress

4-5 ottobre 2006

SALERNO



INDICE

V. Capuano	3	Prefazione
G. Gregorio, M. Serafino	4	Tempi e luoghi della prevenzione cardiovascolare
T. D'Arminio, A. Cioffi, G. Vecchio, L. Ricciardi, V. Capuano	9	Caratteristiche essenziali di un progetto di prevenzione cardiovascolare: la descrizione del "Progetto VIP"
V. Capuano, T. D'Arminio, F. Franculli, G. La Sala, A. Alfano, V. D'Antonio, G. Di Maso	13	La prevenzione delle malattie cardiovascolari e l'identificazione del paziente ad alto rischio
G. Di Maso, T. D'Arminio, S. Torre, V. Capuano	16	La Sindrome Metabolica: epidemiologia e diagnosi
S. Messina, F. Olivieri, V. Messina	20	La Sindrome Metabolica: fra presente e futuro
A. Iannuzzi	27	Le ipercolesterolemie familiari
P. Pauciullo	29	Iperlipidemia combinata familiare e Ipertrigliceridemia familiare
F. Franculli, M. Sonderegger, G. Di Mauro, V. Capuano	31	La terapia antiaggregante
S. Pede, S. Pede	36	I nuovi indirizzi di ricerca clinica nel campo dell'Ipertensione Arteriosa
M. Infante	41	Obesità ed Adipocita
A. Peracino	46	Obesità Addominale
D. Miceli, E. Minutillo, P. Caso, R. Calabrò	48	La terapia medica nella prevenzione dello scompenso cardiaco
E. Coscioni, G. Di Benedetto	52	Scompenso cardiaco: opzioni chirurgiche
G. Mazzotta	55	Il ruolo della PCR nelle strategie di prevenzione cardiovascolare
A. Catalano	56	Microalbuminuria ed ipertrofia ventricolare sinistra: consensi in letteratura ma non nella pratica clinica
M. De Cristofaro	59	Il rischio cardiovascolare nella donna: quali peculiarità
S. Iorio	62	Ruolo attuale degli omega-3 nella terapia cardiovascolare

Moderatori ed opinionisti:

Gerardo Alfano, Salvatore Angrisani, Vincenzo Arienzo, Silvano Baldi, Ernesto Bossone, Paolo Capogrosso, Pio Caso, Maurizio Contursi, Giovanni D'Angelo, Umberto De Martino, Domenico Della Porta, Giuseppe Di Mauro, Michele Di Muro, Tommaso Di Napoli, Giuseppe Di Benedetto, Donato Disalvo, Luciano Fattore, Michele Giasi, Claudio Lambiase, Angela Magliaro, Pasquale Morra, Federico Pagano, Pasquale Predotti, Bruno Ravera, Carlo Romano, Filomena Romano, Giuseppe Rosato, Raffaele Rotunno, Paolo Rubba, Vittorio Salvatore, Marino Scherillo, Franco Silvestri, Giuseppe Vergara.

Prefazione

Nel 1988 è iniziata la nostra attività di Prevenzione Cardiovascolare che oggi è rappresentata prevalentemente dal "Progetto VIP", un progetto di prevenzione primaria svolto nella Valle dell'Irno, progetto che dal 2000 è diventato 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 di ricerca, è stato costante l'impegno nell'organizzare incontri scientifici che raccogliessero, su temi di prevenzione cardiovascolare, i migliori esperti Italiani.

Mi piace ricordare, in modo particolare, i primi due incontri, svolti negli anni 1991 e 1992, in collaborazione con l'Associazione Italiana di Cardiologia Preventiva e Sociale, di cui era presidente il Prof. Giorgio Feruglio.

Il primo (1991), organizzato dall'U.O. di Cardiologia di Battipaglia, ha visto la collaborazione del Movimento Sportivo Popolare Europeo e ha puntato in modo particolare sullo "Sport come messaggio per la salute".

L'incontro del 1992 ha voluto coinvolgere, in modo forte, il personale paramedico ed il volontariato. È stato svolto in collaborazione con il Centro Campano Ricerche, con l'IPASVI di Salerno e l'AVO-Campania.

Il meeting effettuato ad Aprile 1998 a Baronissi, sempre come tema "Prevenzione delle Malattie Car-

diovascolari" ha avuto come traccia le strategie di popolazione.

Lo splendido scenario di Praiano ha fatto da sfondo al congresso del 1999 dal tema "Prevenzione Cardiovascolare, oggi".

Numerose sono state, in questi anni, le iniziative locali e tra le tante non posso non citare l'incontro tenutosi a Salerno nel Marzo 2002 in cui sono stati presentati i dati della fase trasversale del "Progetto VIP".

Nel 2003 a Salerno, nella prestigiosa sede del Teatro Verdi, in collaborazione con La Tenda onlus, Marmeting e CANOPO - Centro Europeo di Promozione della Salute, abbiamo promosso la conferenza su "L'impegno per la promozione globale della salute", che ha visto coinvolti numerosi personaggi del mondo scientifico e dello sport, basti ricordare, tra tutti, il pluriolimpionico Klaus Di Biasi.

Nel novembre del 2004, a Salerno, abbiamo proposto un tema nuovo, ma particolarmente affascinante: "L'Ipertensione Polmonare Cronica Tromboembolica".

Quello di quest'anno è il Settimo evento nazionale, ritorniamo al classico e sposiamo un tema: "Prevenzione Cardiovascolare, Work in Progress" con l'intenzione di sviluppare temi sempre più attuali e con l'impegno di promuoverli annualmente.

Vincenzo Capuano

Tempi e luoghi della prevenzione cardiovascolare

Giovanni Gregorio, Maria Serafino¹

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

¹ Direzione Sanitaria ASL SA 3 Vallo della Lucania.

*"...oggi non è che il ricordo di ieri
E domani non è che il sogno di oggi...
Il presente abbraccia il passato con il ricordo
E con la speranza il futuro."*

Kahlil Gibran

Il tempo, unitamente allo spazio, è la categoria che ha da sempre scandito il cammino dell'umanità. Tempo e spazio sono stati oggetto nel corso dei secoli di studi e ricerche tesi a misurarli e soprattutto ad adattarli alle diverse esigenze della società, arrivando persino ad una concezione "elastica" delle ore, la cui durata viene resa variabile in rapporto alle esigenze della società.

Tempo e spazio sono dunque le dimensioni fondamentali entro cui collocare le attività umane in generale e quelle legate al cuore in particolare.

Sin dall'alba della sua storia l'umanità ha guardato al cuore ed alle sue affezioni con grande suggestione ed emozione.

In epoca preistorica i graffiti rupestri di El Pindal testimoniano l'attenzione rivolta al cuore come organo dei sentimenti e della vita stessa. Da sempre la storia dell'umanità è stata attraversata e segnata dall'interesse dell'individuo per l'organo ritenuto sede dei sentimenti e della vita stessa ed anche quando l'affermarsi del razionalismo e della tecnologia hanno consentito una interpretazione scientifica dei fenomeni legati al cuore, questo organo è rimasto sempre associato al mistero della esistenza ed agli interrogativi ad essa legati. L'individuo, l'ambiente, l'organizzazione sociale hanno finito per assumere rapporti sempre più complessi con ricadute non sempre facilmente decifrabili sulla patologia cardiovascolare.

Le variazioni del significato del termine salute hanno accompagnato l'uomo attraverso i secoli acquistando valenze diverse in rapporto allo sviluppo, all'avanzare delle conoscenze, alla disponibilità di nuove e complesse tecnologie, al tempo ed al luogo considerato.

Si è andato così delineando ed affermandosi il concetto di salute come il risultato di numerosi fattori – genetici, individuali, ambientali e sociali – che interagendo in maniera diversa tra di loro determinavano lo stato di salute dell'individuo [1-5].

La salute dunque è il risultato di numerosi elementi che interagiscono in misura e combinazione diversa tra di loro e che si possono raggruppare in:

- fattori genetici
- fattori individuali
- fattori ambientali
- fattori sociali.

Il corredo genetico è un fattore considerato fino a questo momento immodificabile, ma il progresso scientifico potrebbe in un futuro non lontano consentirne la modifica con la conseguente eliminazione di una serie di malattie ereditarie.

La mappatura genetica permetterà di conoscere prima della nascita i problemi di salute che l'individuo potrà avere nel corso della vita e la possibilità di manipolazione del genoma porrà problemi di carattere medico, legale e morale. La ridefinizione delle malattie su basi genetico-molecolari farà guadagnare sempre più importanza alla medicina predittiva, basata proprio sulla identificazione di marcatori genetici che consentiranno di prevedere le situazioni di rischio che un individuo incontrerà nella vita.

I fattori individuali comprendono l'insieme delle caratteristiche di ciascuno e di conseguenza appaiono in vario modo dipendenti dagli altri componenti del mosaico.

Il livello di istruzione, il tipo di attività lavorativa, lo stile di vita, la organizzazione sociale e l'ambiente concorrono con gradazioni diverse a determinare la condizione di ogni individuo.

La società in cui si vive, la sua organizzazione, la capacità di intervento del sistema sanitario, pesano in maniera rilevante nel determinismo dello stato di salute.

Ai fattori sociali si legano i fattori ambientali: l'ambiente di lavoro, la sua salubrità, il clima, l'inquinamento, rappresentano variabili importanti per le condizioni di salute.

L'influenza dell'ambiente sull'individuo è stata analizzata e sviluppata secondo ottiche e prospettive diverse.

L'intensità e le modalità di queste interrelazioni sono variamente valutate.

Si va da chi sostiene che l'influenza dell'ambiente si unisce ma non sostituisce quella genetica a chi afferma la totale prevalenza degli influssi ambientali sul comportamento, negando qualsiasi ruolo alla componente genetica.

In definitiva si può affermare che l'individuo è soggetto a tutta una serie di sollecitazioni provenienti dall'esterno che interagiscono variamente con lo status determinato dal corredo genetico e dalle esperienze precedenti.

Su questo terreno va collocata la valutazione dello stato di salute di una popolazione.

La salute è un concetto dinamico, legato al luogo, al tempo, alla società, all'ambiente e allo stesso individuo.

Così l'inizio dell'epoca moderna è segnata dalla prevalenza delle malattie infettive e trasmissibili con un panorama sanitario contraddistinto da una estrema semplicità interpretativa.

L'emergere poi nel corso del secolo di un quadro epidemiologico dominato dalla patologia cardiovascolare e neoplastica ha contribuito al tramonto della concezione "balistica" dell'origine delle malattie, di una concezione cioè basata sul fatto che era sempre possibile identificare l'agente responsabile di una determinata affezione, e l'affermarsi delle teorie probabilistiche sulla origine multifattoriale delle patologie degenerative, cardiovascolari e neoplastiche.

La transizione epidemiologica – avvenuta in Italia intorno agli '40 e '50 – da una prevalenza di malattie acute ad una condizione in cui predominano le affezioni cronico-degenerative giustificano tale fatto.

Le nuove difficoltà metodologiche introdotte dal complicarsi del concetto di causa hanno portato alla definizione della causa come "rete di causazione", terminologia che include il concorso di agenti diversi.

Un altro elemento che ha contribuito a rendere complesso il discorso è la grande dinamicità assunta dalle 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 che ha investito le tecniche diagnostiche e terapeutiche.

La stessa valutazione dello stato di salute di una popolazione subisce variazioni legate ai mutamenti culturali e scientifici. Così ad esempio ai classici indicatori della mortalità e della morbilità se ne affiancano di nuovi come la speranza di vita, la quota di vita libera da disabilità e la mortalità evitabile.

Questo ultimo indicatore è dimensionato partendo dagli eventi sentinella proposti da D. Rutstein [6, 7] e si basa sulle cause di morte che si sarebbero potute prevenire con i mezzi diagnostici, preventivi e terapeutici oggi disponibili. Sono considerate evitabili le morti tra 5 e 64 anni dovute a tre gruppi di cause:

- il primo gruppo, legato alla prevenzione primaria, comprende sette cause di morte che potrebbero essere evitate mediante misure di prevenzione che modifichino comportamenti e situazioni a rischio. Tra le cause di morte dell'apparato circolatorio rientrano in questo gruppo le morti dovute a disturbi circolatori dell'encefalo;

- il secondo gruppo, legato a carenze di diagnosi e terapia precoce, è costituito da sei cause di morte evitabili con diagnosi e terapia precoce;

- il terzo gruppo di cause, legato all'igiene e all'assistenza sanitaria, comprende quattordici cause di morte che si possono evitare mediante misure igieniche e miglioramenti dell'organizzazione sanitaria. Rientrano in questo gruppo le morti dovute a cardiopatia ipertensiva, a cardiopatie reumatiche croniche, a malattie ischemiche.

L'analisi della mortalità evitabile, espressa in tassi, consente una valutazione dello stato di salute della popolazione e della efficienza del sistema sanitario. Ciò apre nuove prospettive alla ricerca epidemiologica in cardiologia contribuendo a dare ulteriori significati allo studio delle malattie cardiovascolari.

Lo studio poi della malattia nel contesto in cui si determina e si sviluppa rappresenta una ulteriore tappa 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.

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.

Ciò ha portato alla necessità di individuare modelli interpretativi diversi, definendo il concetto di profilo di rischio e di rischio cardiovascolare globale, inteso come l'insieme delle caratteristiche che definiscono il rischio individuale o collettivo per una determinata affezione: ciascun fattore di rischio diviene una componente del profilo del rischio cardiovascolare che può variare in maniera diversa a seconda del grado di interazione dei fattori considerati.

La analisi della morbilità, della mortalità, del profilo di rischio cardiovascolare consente un approccio più adeguato alla lotta 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). Dal Seven Countries Study, emerge che più fattori di rischio (colesterolo, fumo, alta pressione e alimentazione etc.) concorrono a determinare la malattia cardiovascolare [8, 9].

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 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. Quell'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" [10].

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 miocardico e di morte coronarica" [11].

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 [12]: "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 l'ASL con maggiore estensione territoriale, caratterizzata da una prevalenza di popolazione anziana e da un progressivo depauperamento delle classi più giovani di età [13]. 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 [13, 14]. 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 sulla 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 [15, 16]. 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 condizioni condizionino la risposta sanitaria da parte del S.S.N. [16 -17]. 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 [17, 18]. 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 compiuta a Caserta negli anni '70, lo studio ATS-RF2 e OB43, il progetto Fiera '93, il Progetto Montecorvino Rovella e il progetto VIP, consentono 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 [19-31].

Un ulteriore contributo alla conoscenza delle condizioni di salute e della diffusione dei fattori di rischio cardiovascolare nel Cilento è stato portato dallo studio LONCILE, che ha analizzato il contesto ambientale in cui vivono gli anziani del Cilento, le loro condizioni di vita, la loro condizione biologica ed il loro stato di salute.

Lo studio LONCILE ha messo in evidenza come una parte importante della popolazione di longevi studiata soffra di malattie cardiovascolari e come rilevante sia il numero di soggetti in trattamento con farmaci attivi sull'apparato cardiovascolare.

La prevalenza di patologia cardiovascolare è maggiore, anche se non in modo statisticamente significativa nei soggetti di sesso femminile, che consumano anche più farmaci ($p = 0.000$) ed hanno una durata della vita maggiore rispetto ai soggetti di sesso maschile.

Ciò nonostante gran parte della popolazione anziana partecipante alla ricerca ha una buona qualità di vita e continua ad avere un ruolo attivo e partecipativo.

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 bisognosi di attenzione da parte dei sistemi Sanitari, soggetti che sopravvissuti alle malattie rappresentano e rappresenteranno una parte cospicua della società [32, 33].

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 [34].

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" [35] e la precisazione di Burchel secondo cui "da un punto di vista strettamente biologico il limite di età suddetto (ottantenni) è troppo basso [36]"

andrebbe riscritta nel senso di porsi la risposta all'interrogativo di come, quando e perché le malattie di cuore influiscono sulla durata della vita.

Bibliografia

- Gregorio G. Ambiente, Società, Individuo e Malattie Cardiovascolari. In Prevenzione Cardiovascolare Oggi Atti del Convegno Paiano 25 settembre 1999.
- Auer A. Etica dell'Ambiente. Brescia 1988.
- Boyles S, et al. Il Pianeta che cambia. Milano 1990.
- Corbellini G. La malattia di Darwin. *Keiron* 1999; 1: 30-41.
- Dausset J. La médecine predictive et son éthique. *Patologie et Biologie* 1997; 45 (3): 199-204.
- Rutstein DD, et al. Measuring the Quality of Medical Care. *New England Journal of Medicine* 1976, 294: 582-588.
- Rutstein DD, et al. Measuring the Quality of Medical Care: second revision of table of indexes. *New England Journal of Medicine* 1980, 302: 1146-50.
- Keys A, et al. Seven Country. Harvard University Press 1980.
- Menotti A, Lanti M, Puddu PE. Epidemiologia delle malattie cardiovascolari. Insegnamenti dalle Aree Italiane del Seven Countries Study. Roma Cardioricerca ed. 1999.
- Gregorio G. Intervista al prof. Jeremiah Stamler. *Cardiologia negli Ospedali* 2005, 144: 46-50.
- Keys A. Il problema Coronarico. *Dipartimenta* 1987; VI.
- De Giorgi C. Viaggio nel Cilento. Galzerano Ed. 1995.
- Gregorio G, Serafino M, Palladino P, Di Fluri G. Contesto demografico, morbilità e mortalità nel sud della provincia di Salerno. *Rivista di Antropologia* (Roma) 2001; Suppl Vol 79: 33-42.
- Prometeo. Atlante della Sanità Italiana 2000. Esis Roma 1999.
- Cresta M., et al. Rofrano 1954-1980. Istituto Nazionale della Nutrizione Roma 1982.
- AA.VV. 1954-1997 Quarantatré anni di Storia dell'alimentazione in un'Area del Cilento (Rofrano, Salerno). *Rivista di Antropologia* 1998; Suppl Vol 76.
- Gregorio G. Un Cuore, Un Campanile. Epidemiologia dei Fattori di Rischio Cardiovascolare in un'area rurale della Campania. *PlastSud* 2002.
- Cresta M, Gregorio G. Disegno dello studio LONCILE. *Rivista di Antropologia* (Roma) 2001; Suppl Vol 79: 11-18.
- Gregorio G, Cresta M. Evidenze e significato dello studio LONCILE. *Rivista di Antropologia* (Roma) 2001; Suppl Vol 79: 139-148.
- 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.
- Menotti A, Giampaoli S, Verdecchia A, et al. Il progetto MONICA (monitoraggio malattie cardiovascolari). Protocollo e manuale delle aree italiane. Roma Rapporti Istituzionali 89/12.1989.
- 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.
- 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.
- 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.
- Seccareccia F, et al. Fumo e prevenzione delle malattie cardiovascolari in Italia. *Ital Heart J* 2000; Suppl Vol 1 Luglio: 911-918.
- 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* 1999; Vol 29 Dic: 1463-1471.

27. Chieffo C, *et al* citato in: Gregorio G, Giasi M. Il Progetto Fiera '93. Epidemiologia dei fattori di rischio cardiovascolare in Campania. ANMCO 1994.
28. Capuano V, *et al*. Cinque anni di Prevenzione cardiovascolare in Provincia di Salerno: dal "Progetto Montecorvino Rovella" al "Progetto VIP". Pubblart Salerno 1994.
29. 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.
30. Gregorio G, Giasi M. Il Progetto Fiera '93. Epidemiologia dei fattori di rischio cardiovascolare in Campania. ANMCO 1994.
31. 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.
32. Kelly DT. 1997: Our future Society. *Circulation* 1997, 95: 2459-2463.
33. Mapelli V. Il Sistema Sanitario Italiano. Il Mulino ed. 1999.
34. Corbellini G. 1998: Le radici storico culturali della medicina evoluzionistica. In Donghi P. (a cura di): La Medicina di Drawin. Laterza Bari-Roma pagg 85-127.
35. White PD. 1973: 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 pagg 3-5.
36. Burchell HB. 1991: La crescita della Conoscenza. In Hurstjw, Schlant RC: Il Cuore. Arterie e Vene. Mc GrawHill ed. pagg 33-35.

Caratteristiche essenziali di un progetto di prevenzione cardiovascolare: la descrizione del "Progetto VIP"

Teodora D'Arminio, Antonella Cioffi, Giuseppe Vecchio, Liberata Ricciardi, Vincenzo Capuano

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

Negli ultimi anni, si è sviluppato un crescente interesse per la prevenzione e cura delle malattie cardiovascolari.

I grandi studi su campioni di popolazione Seven Country Study [1], Studio delle Nove Comunità [2, 3], Progetto MONICA [4], hanno fornito un quadro attento dei principali fattori di rischio coronarico in campioni rappresentativi della popolazione italiana.

Lo studio RIFLE [5] in particolare ha raccolto in un singolo database 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 sono forniti dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare [6, 7] sulla popolazione generale nel 1998. 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".

Partendo da tale consapevolezza è nato alla fine degli anni '80 il "Progetto Montecorvino Rovella" che ha dato inizio ad un'azione di prevenzione cardiovascolare, in provincia di Salerno, azione di prevenzione che oggi continua con il "Progetto VIP".

In questo articolo descriviamo i motivi che ci hanno spinto ad intraprendere il cammino della Prevenzione ed i dati principali della fase trasversale del "Progetto VIP".

Di seguito vengono riportati i momenti fondamentali dell'azione di prevenzione cardiovascolare intrapresa 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 [8] e vari lavori specifici [9-11].

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 [12] e vari lavori specifici [13-18].

2000. Nel 2000 il Progetto VIP è diventato parte integrante del Programma CINDI dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [19, 20].

2001. Nell'ambito del CINDI, nel 2001 è stata effettuata un'indagine sullo stato di salute e l'utenza

dei servizi sanitari [21]. 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 [22].

Progetto VIP

È nato con lo scopo di:

- effettuare un concreto programma di prevenzione cardiovascolare nella popolazione della Valle dell'Irno, area d'intervento dell'ospedale;
- conoscere i limiti fisiologici dei parametri antropometrici e biomorali dei residenti nell'area in studio;
- individuare le prevalenze dei fattori di rischio nella popolazione.

Fasi dello studio

Lo studio si articola in tre fasi. La prima fase si è svolta tra il gennaio 1998 e l'aprile 1999 ed ha avuto il compito di individuare i soggetti a rischio di cardiopatia ischemica. La seconda fase, attualmente in corso, è dedicata al trattamento ed al follow-up dei pazienti a rischio nonché all'educazione sanitaria della popolazione. La popolazione catalogata sarà seguita per 10 anni. La terza fase sarà dedicata al controllo dei soggetti osservati nella fase iniziale, al fine di valutare e verificare i risultati della prevenzione.

Metodi

Lo studio effettuato su un campione statistico, completamente randomizzato comprende 1200 soggetti, 240 (120 uomini e 120 donne) per ogni decade di età [25-34; 34-44, 45-54; 55-64; 65-74]. Un'anamnesi, con particolare riguardo per le malattie cardiovascolari, veniva effettuata da un medico che, attraverso un questionario, valutava anche: l'abitudine al fumo di sigaretta, l'attività fisica, l'occupazione, l'occupazione del partner, l'uso regolare di terapie farmacologiche. Il peso e l'altezza sono stati misurati in abiti leggeri ed i dati sono stati compat- tati nell'indice di massa corporea (BMI) (peso in chilogrammi diviso altezza in metri quadrati); i soggetti sono stati suddivisi in: sottopeso (BMI < 18.5), normopeso (BMI tra 18.5 e 24.9), sovrappeso (BMI tra 25 e 29.9) ed obesi (BMI > 30). La pressione ar-

teriosa è stata misurata in posizione seduta, al braccio destro con sfigmomanometro a mercurio dopo almeno 5 minuti di riposo; sono state effettuate due misurazioni consecutive, il valore pressorio considerato era la media dei due valori rilevati. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un prelievo di sangue dalla vena antecubitale del braccio, in assenza di stasi, dopo almeno 12 ore di digiuno. Sono stati eseguiti: colesterolemia totale ed HDL, trigliceridemia, glicemia, creatininemia, uricemia, C3, fibrinogenemia, insulinemia, esame emocromocitometrico.

Risultati e Considerazioni

I dati, relativi alla fase trasversale del “Progetto VIP” [13], sono stati descritti in una pubblicazione ed in vari lavori in cui sono stati trattati specifici argomenti. Riportiamo, in breve alcune considerazioni.

L'aver ottenuto, a distanza di dieci anni dal “Progetto Montecorvino Rovella” [8, 11], un nuovo quadro della prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare in un'area della Campania, molto simile alla precedente, permette di costruire i trends dei principali fattori di rischio cardiovascolare (tabella 1).

– I dati del “Progetto VIP” segnalano, finalmente, un decremento, in una popolazione campana, sia della colesterolemia media (-5.5 mg/dl negli uomini e -3.5 mg/dl nelle donne) sia della prevalenza di ipercolesterolemia (-4.5% negli uomini e -1.2% nelle donne). Questo risultato, evidente in entrambi i sessi, assume un particolare significato se si considera che agli inizi degli anni sessanta i valori di colesterolemia erano, nelle popolazioni campane, tra i più bassi al mondo, ma, successivamente, i valori medi sono aumentati in modo costante fino alla fine degli anni '90 [10]. La causa è stata la conseguenza di un incremento delle calorie/die assunte e di abitudini alimentari sempre più lontane dalla “dieta mediterranea” e sempre più vicine a quelle delle popolazioni americane [23]. Analogamente alla riduzione dei livelli medi di colesterolemia osserviamo, con piacere, una riduzione della prevalenza di obesi anche se il dato assoluto rimane ancora alto, particolarmente nelle donne. Risultati probabilmente da attribuire ad una cultura alimentare in cambiamento favoriti, nel caso specifico, dal fatto che la popola-

zione in esame gravita intorno ad un Ospedale il cui reparto di Cardiologia da anni pone un'attenzione particolare nei riguardi della prevenzione e dei dati dei trials sulle statine.

– La prevalenza di fumatori nelle popolazioni campane è stata sempre tra le più alte in Italia. La nostra osservazione conferma questo dato. Si registra, infatti, un'alta prevalenza di fumatori uomini, che, se pur in discesa (-3%), rispetto alle rilevazioni del 1988-89 (nel Progetto Montecorvino Rovella la prevalenza di fumatori era pari al 46%), rimane ancora troppo alta se consideriamo quanto si sta ottenendo in altre aree. In più è da sottolineare, il trend in incremento per la prevalenza delle fumatrici. L'aumento di fumatrici (+4.4%) è analogo a quello già segnalato, per tutta la popolazione italiana, dai dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare [24].

– Il confronto dei dati del “Progetto VIP” con il “Progetto Montecorvino Rovella” segnala un incremento di soggetti con iperglicemia sia nel sesso maschile che femminile in accordo con i dati della letteratura [25]. Tale dato ci sembra particolarmente preoccupante ed in accordo con l'impressione che il diabete sarà in futuro uno dei fattori di rischio che avrà maggior peso sulle strategie di prevenzione [26].

– Il nostro studio conferma l'atteggiamento dei medici a trattare più efficacemente gli uomini rispetto alle donne, come già ampiamente segnalato nell'ambito di interventi in prevenzione secondaria [27, 28]. I nostri dati mostrano come tale atteggiamento è rilevabile anche analizzando una popolazione prevalentemente sana, come quella del “Progetto VIP”. Gli ipercolesterolemici trattati sono il 14.1% degli uomini e solo l'8.8% delle donne. I diabetici in terapia efficace sono il 21.8% degli uomini e solo il 13.8% delle donne. Gli ipertesi trattati sono in percentuale simile nei due sessi ma gli uomini sono trattati in modo efficace nel 36.4% dei casi mentre le donne solo nel 25.5%.

– Infine ci sembra opportuno segnalare l'incremento, di dimensioni inaccettabili, della prevalenza dei fattori di rischio nella popolazione femminile nel passare dalla decade 35-44 anni a quella 45-54 anni (figura 1).

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

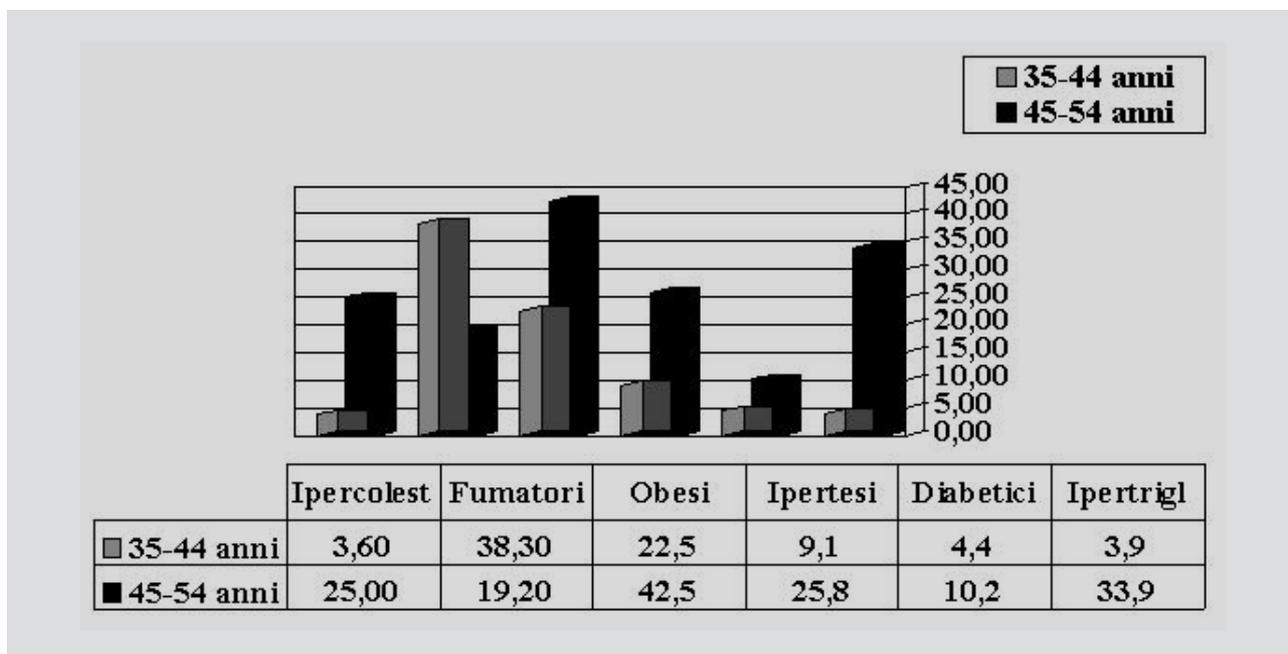


Figura 1. - Progetto VIP: confronto dei fattori di rischio nella popolazione femminile.

Tale incremento è spiegato dall'avvento della menopausa, ma trova sicuramente terreno fertile nello stile di vita delle donne del Sud Italia intorno ai 50 anni che non praticano sport ed assumono con la dieta un eccesso di calorie e di lipidi. Le nostre osservazioni concordano con i dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare [29] che sottolineano come, nella donna in menopausa, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il diabete e l'obesità siano diffusi soprattutto al Sud Italia e nelle classi sociali a più bassa scolarità.

Studi di Microepidemiologia

È particolarmente importante sottolineare che il "Progetto VIP" conferma la possibilità di effettuare, da parte di cardiologi clinici, studi epidemiologici locali e la possibilità di sviluppare concreti programmi di prevenzione cardiovascolare nella propria area d'azione.

L'aver intrapreso il "Progetto VIP", dopo l'esperienza del "Progetto Montecorvino Rovella", ci ha consentito non solo di delineare i trends 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, nuovi interessi:

- ha favorito l'evoluzione negli operatori dal ragionamento del singolo paziente alla valutazione del beneficio/rischio e costo/beneficio dei propri interventi sulla popolazione;
- 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;
- ha favorito lo sviluppo di ambulatori "ad hoc" che permettono un controllo più proficuo dei fattori di rischio;

- 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

L'impegno per il futuro è quello di 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).

Bibliografia

1. 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.
2. 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.

3. 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.
4. Menotti A, Giampaoli S, Verdecchia A, et al. Il Progetto MONICA (monitoraggio malattie cardiovascolari). Protocollo e manuale delle aree italiane. Roma rapporti Istitisan/ISTISAN 89/12, 1989.
5. 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.
6. Giampaoli S, Vanuzzo D. Osservatorio epidemiologico cardiovascolare: risultati preliminari. *G Ital Cardiol* 1999; 29 (Suppl 2): 19-22.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Capuano V, Lamaida N, De Martino M, Mazzotta G. Association between with blood cell count and risk factors of coronary artery disease. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 1145-52.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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; 13: 658-660.
19. World Health Organization, Regional Office for Europe. CINDI Programme-Protocol and Guidelines Copenhagen, 1996.
20. 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.
21. 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.
22. Capuano V, D'Arminio T, Iallouardo L, Bambacaro A, Sonderegger M, La Sala G, Cassanidu M. Quindici anni di Prevenzione Cardiovascolare in Provincia di Salerno: "Progetto VIP up and down". 2006; *in press*.
23. Mancini M, Rubba P. The Mediterranean diet in Italy. *World Rev Nutr Diet* 2000; 87: 114-26.
24. Seccareccia F, Zuccaro P, Farchi G, Giampaoli S, Vanuzzo D, e il Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Fumo e prevenzione delle malattie cardiovascolari in Italia. *Italian Heart Journal* 2000; 1: 910-918.
25. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14 Suppl 5: 81-5.
26. Beller GA. The epidemic of type 2 diabetes and obesity in U.S.: cause for alarm. *JACC* 2000; 36: 2348-50.
27. Krumholz HM, Douglas PS, Lauer MS, Pasternak RC. Selection of patients for coronary angiography and coronary revascularization early after myocardial infarction: is there evidence for a gender bias? *Ann Intern Med* 1992; 116: 785-90.
28. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, et al. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 473-82.
29. Giampaoli S, Panico S, Meli P, Conti S, Lo Noce C, Pilotto L, Vanuzzo D, e il Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare: Fattori di rischio cardiovascolare nella donna in menopausa. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1 (9): 1180-1187.

La prevenzione delle malattie cardiovascolari e l'identificazione del paziente ad alto rischio

Vincenzo Capuano, Teodora D'Arminio, Fabio Franculli, Giuseppe La Sala,
Antonia Alfano, Vincenzo D'Antonio, Giuseppe Di Maso

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

La letteratura degli ultimi anni ha sottolineato l'importanza di calcolare il rischio cardiovascolare globale del paziente ponendo in secondo piano la valutazione dei singoli fattori di rischio.

Questo concetto ha portato, per esempio, a ritenere prioritario l'intervento nel ridurre i valori di colesterolemia non nei pazienti con le più alte concentrazioni ematiche di colesterolo, ma nei soggetti in cui il rischio globale è più alto. In questo modo, a parità di costi, si ha una maggiore efficacia dell'intervento.

Questo approccio, in una società in cui le risorse sono sempre più limitate, rispetto ai continui crescenti costi dei trattamenti e della diagnostica, è sicuramente una strategia da condividere e sostenere.

Per stratificare la popolazione rispetto al rischio globale sono state create numerose carte del rischio, tra le quali quella più idonea per la popolazione italiana è quella dell'Istituto Superiore di Sanità [1], perché ricavata da studi epidemiologici effettuati sul nostro territorio.

Identificare i pazienti ad alto rischio non è sufficiente in quanto il problema fondamentale in prevenzione primaria è legato al fatto che se la popolazione ad alto rischio è quella che, in termini percentuali, vede una maggiore incidenza di eventi, in termini assoluti, la maggioranza degli eventi cardiovascolari, avviene nella popolazione a rischio medio-basso, in quanto questa fascia di popolazione è notevolmente più numerosa [2].

L'impegno del cardiologo, ed in particolare del cardiologo dedicato alla prevenzione cardiovascolare, è, dunque, quello di muoversi in modo efficace nella popolazione a rischio medio-basso con due obiettivi principali:

- a) divulgare i concetti di un corretto stile di vita con interventi nella popolazione;
- b) individuare, nella popolazione stimata a rischio medio-basso dalle carte del rischio, gli individui in cui tale calcolo è sottostimato.

Per quanto concerne il primo punto è ampiamente noto che una sana alimentazione, in termini qualitativi e quantitativi, il praticare attività fisica e il non fumare sono i cardini per ridurre in modo concreto il rischio globale delle popolazioni.

Per il secondo punto è particolarmente importante adottare delle strategie utili ad identificare i soggetti sottostimati dalle carte del rischio ed in particolare:

1. i soggetti con dislipidemie familiari;
2. i soggetti con sindrome metabolica e/o obesità addominale;

3. i soggetti con aterosclerosi silente (arteriopatia degli arti inferiori, aterosclerosi carotidee, aneurisma dell'aorta addominale).

Le dislipidemie familiari

Le dislipidemie sono comunemente considerate, più che entità nosologiche specifiche, dei disturbi metabolici dovuti a disordini alimentari e/o comportamentali in grado di causare un aumento del rischio cardiovascolare. Tutto ciò è, in parte, vero, ma occorre essere consapevoli che molte forme di dislipidemia riconoscono, seppure in modo variabile, cause genetiche [3, 4] e la loro corretta identificazione è fondamentale per individuare un gruppo di soggetti ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Le iperlipidemie familiari sono la conseguenza di alterazioni congenite del metabolismo in cui la dislipidemia non rappresenta un semplice fattore di rischio, ma, in molti casi, un vero e proprio momento causale della malattia aterosclerotica. Questi pazienti, se stratificati con le carte del rischio coronarico, mostrano un punteggio per futuri eventi cardiovascolari fortemente sottostimato. Le dislipidemie familiari sono spesso causa o concausa di eventi cardiovascolari giovanili, l'iperlipidemia familiare combinata è la prima causa metabolica di eventi cardiovascolari in giovane età. D'altra parte in soggetti con iperlipidemia familiare è possibile individuare alterazioni specifiche della funzione dell'apparato cardiovascolare [5, 6].

Tali problematiche sono ampiamente note, ma, raramente, sono tenute in considerazione nella pratica clinica perché i medici, ed i cardiologi in particolare, sono abituati a ragionare più sui valori di colesterolemia, che sulle cause che determinano questi valori.

Un problema presente quando si vuol descrivere la genetica delle dislipidemie è rappresentato dalla eterogeneità delle basi molecolari di queste alterazioni metaboliche. Accanto a forme che riconoscono la loro causa in difetti localizzati in unico gene, ne sono state descritte altre che mostrano difetti genetici complessi, la cui trasmissione è influenzata da un'elevata variabilità del livello di penetranza ed altre ancora causate dall'interazione tra difetti poligenici e fattori ambientali. Esiste dunque un gruppo numeroso di alterazioni che spesso si presentano fenotipicamente simili ma che sono la conseguenza di processi profondamente diversi.

Nella pratica clinica quotidiana, un altro motivo di confusione è che comunemente si ritiene che le dislipidemie familiari siano sempre conseguenza di una causa genetica ben nota e per questo la loro diagnosi debba avvenire solo attraverso specifiche indagini sul DNA. Viceversa in nessuna altra condizione come nelle alterazioni del metabolismo lipidico la corretta raccolta dell'anamnesi familiare rappresenta una tappa fondamentale per la diagnosi.

Anche il sospetto diagnostico di dislipidemie familiari con base genetica ben conosciuta (per es. l'ipercolesterolemia familiare) non può essere confortata dall'uso di routine di metodiche genetiche (costo elevato); tali test andranno riservati solo a casi particolari. La diagnosi dunque va effettuata mediante un'accurata anamnesi, un attento esame clinico e avendo a disposizione gli esami ematochimici classici: colesterolemia totale, colesterolemia-LDL, colesterolemia-HDL e trigliceridi, del probando e dei suoi familiari. In altri articoli di questo volume sono descritte le dislipidemie familiari più comuni nella nostra comunità ed i parametri per effettuare la diagnosi.

La Sindrome Metabolica e l'obesità addominale

Numerose sono le segnalazioni che sottolineano la correlazione tra Sindrome Metabolica e rischio cardiovascolare [7-9]. Nonostante la sindrome metabolica si conosca da vari anni l'interesse clinico è notevolmente accresciuto da quando l'ATP III ha proposto dei parametri semplici per fare la diagnosi [10]. Con un approccio diagnostico semplice in molti centri che si dedicano alla prevenzione cardiovascolare si valuta la presenza della Sindrome e si cerca di ridurre la prevalenza.

La letteratura recente è particolarmente fiorente, ma non mancano le critiche ed i dubbi [11].

Noi pensiamo che la forza dell'individuare i pazienti con SM sta nel fatto di poter spostare più precocemente i nostri interventi in prevenzione primaria, prima che si sviluppino i classici fattori di rischio. Per questo motivo riteniamo che la patologia va ricercata soprattutto nelle popolazioni più giovani.

In queste popolazioni, infatti la prevalenza di sindrome metabolica è già importante ed è proprio su questi soggetti che devono essere previsti nuovi interventi in termini di prevenzione.

Due lavori specifici di questo volume sono dedicati alla sindrome metabolica.

Punto fondamentale tra i criteri per poter far diagnosi di sindrome metabolica è l'obesità addominale. In letteratura si ritiene sempre con più evidenza che la presenza di obesità addominale sia il parametro più importante per identificare i pazienti con sindrome metabolica. La forza di questa associazione è dimostrata dal fatto che dalla International Diabetes Federation (IDF) viene una nuova proposta di diagnosi della sindrome metabolica che ha come unico fattore indispensabile l'obesità addominale [12]. La letteratura è anche ricca di numerosi lavori che dimostrano una diretta correlazione tra obesità addominale e futuri eventi cardiovascolari. In particolare considerando il rischio relati-

vo dei singoli fattori di rischio e la loro prevalenza nella popolazione l'obesità addominale risulta essere il fattore di rischio più importante nel determinare infarto miocardio nelle popolazioni dell'Europa occidentale [13].

In questo volume si può trovare un lavoro specifico sull'obesità addominale ed uno sull'epatocita come organo endocrino.

Aterosclerosi subclinica

Negli ultimi anni, le Associazioni americane ed europee per lo studio e la cura delle malattie cardiovascolari hanno ripetutamente ricordato l'importanza di una prevenzione cardiovascolare efficace.

In modo particolare hanno sottolineato l'opportunità di considerare come soggetti in prevenzione secondaria anche i pazienti affetti da sintomi e/o documentazione strumentale di stenosi delle arterie carotidee extracraniche, di arteriopatia obliterante degli arti inferiori e di aneurisma dell'aorta toraco-addominale. L'ATP III identifica, infatti, i pazienti ad alto rischio non solo quelli con pregressi eventi cardiovascolari, ma elenca delle condizioni cliniche equivalenti alla cardiopatia ischemica nota [10]:

- Diabete mellito tipo 2
- Rischio cardiovascolare assoluto a 10 anni > 20%
- Arteriopatia obliterante degli arti inferiori
- Aneurisma dell'aorta addominale
- Aterosclerosi carotidea

Particolare attenzione va, dunque, prestata alla ricerca dell'aterosclerosi periferica asintomatica. È nota l'alta prevalenza di aterosclerosi in distretti diversi da quello che è causa di ricovero per evento cardiovascolare acuto [14, 15]. Numerosi studi hanno documentato che i soggetti con arteriopatia obliterante degli arti inferiori, anche asintomatica, come quella espressa da un valore di ABI (rapporto tra PAS misurata a livello della gamba e quella misurata al livello del braccio) ridotto (inferiore o uguale a 0.9) hanno un rischio particolarmente elevato di eventi coronarici maggiori e di morte cardiaca [16]. Un incremento di eventi cardiovascolari è stata riscontrata anche nei soggetti portatori di stenosi carotidea [17] e in quelli in cui sia stato riscontrato un aneurisma dell'aorta addominale [18].

Conclusioni

Per poter effettuare degli interventi di prevenzione cardiovascolare efficaci non basta identificare i pazienti ad alto rischio cardiovascolare (soggetti in prevenzione secondaria e soggetti in prevenzione primaria con un rischio a 20 anni superiore al 10%), ma bisogna investire delle risorse dedicate ad identificare questi soggetti in cui esistono delle condizioni che da sole costituiscono un rischio importante di eventi cardiovascolari: dislipidemie familiari, sindrome metabolica, obesità addominale, presenza di aterosclerosi asintomatica. Inoltre i medici che si interessano di prevenzione devono imparare a non porre attenzione solo al singolo paziente, ma anche alle popolazioni, con strategie di intervento ad hoc.

Bibliografia

1. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, *et al*, e il Gruppo di Ricerca del progetto CUORE: La carta del rischio cardiovascolare globale. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 177-85.
2. Raccomandazioni operative a conclusione della III Conferenza nazionale sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 8): 122S-135S.
3. Gruppo referenti scientifici per A.I.R.H. Geni e malattie cardiovascolari. Arti Grafiche Italo Cernia srl. Napoli 2004; pagg 1-230.
4. Arca M, Campagna F, Pigna G. La genetica delle dislipidemie. In Geni, stili di vita e rischio cardiovascolare a cura di G. Ricciardi. Giunti Industrie grafiche Spa. Iolo (Po) 2005; pagg 17-27.
5. De Michele M, Iannuzzi A, Salvato A, Paucillo P, *et al*. Impaired Endothelium-Dependent Vascular Reactivity in Patients with familial Combined Hyperlipidemia. *Heart* 2006; 28 (Epub ahead of print).
6. Pei WB, Sun YH, Liu Q, Zhang WY, *et al*. Associations of apolipoprotein B with pulse pressure and glucose in Chinese families with familial combined hyperlipidemia. *Int J Cardiol* 2006; 21 (Epub ahead of print).
7. Gazzaruso C. Il rischio cardiometabolico: dalla Sindrome Metabolica all'Aterosclerosi Coronaria. CEPI, 2003.
8. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PB. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.
9. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *European Heart Journal Supplements* 2005; 7 (Suppl D): D10-D13.
10. 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: 2486-97.
11. Grant PJ, McGuire DK. The metabolic syndrome: To be or not to be, that is the question. *Diabet Med* 2006; 23 Suppl 3: 16-8.
12. www.IDF.Org
13. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, *et al*. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries - the INTERHEART study: case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937: 5.
14. Lujan S, Puras E, Lopez-Bescos L, Belichon JC, *et al*. Occult vascular lesions in patients with atherothrombotic events: the AIRVAG cohort. *Eur J Endovasc Surg* 2005; 30: 57-62.
15. Rossi A, Franceschini L, Fusaro M, Eleas AA, *et al*. Carotid atherosclerotic plaque instability in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 30 Epub ahead of print.
16. Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ, *et al*. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *Br Med J* 1996; 313: 1440-1443.
17. Hobsn RW, Weiss DG, Fields WS, *et al*. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Br Engl J Med* 1993; 328: 221-227.
18. Hertzner NR. Fatal myocardial infarction following abdominal aortic aneurysma resection: three hundred forty-three patients followed 6-11 years postoperatively. *Ann Surg* 1980; 192: 667-673.

La Sindrome Metabolica: epidemiologia e diagnosi

Giuseppe Di Maso, Teodora D'Arminio, Sergio Torre, Vincenzo Capuano

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

Il concetto di sindrome metabolica inteso come una costellazione di disturbi metabolici (ipertensione arteriosa, dislipidemia, intolleranza glucidica) esiste da circa 80 anni [1].

Un'aggregazione di condizioni patologiche, nella sua accezione più attuale, venne inizialmente definita "sindrome X" nel 1988, da Reaven [2] che fu anche il primo ad indicare nell'insulino-resistenza la base della sindrome.

Anche se la causa è attualmente oggetto di ricerca, una stretta interazione tra fattori genetici ed abitudini di vita sembra essere responsabile del rapido incremento della prevalenza della sindrome metabolica a livello mondiale. La prevalenza della sindrome metabolica varia in misura notevole nelle diverse popolazioni, e ciò dipende almeno in parte dalle definizioni utilizzate per porre la diagnosi.

È dunque indispensabile prima di trattare dei dati epidemiologici ricordare i principali criteri diagnostici.

Criteri per la diagnosi di Sindrome Metabolica

Esistono attualmente tre principali codifiche di criteri diagnostici per la sindrome metabolica: la prima in senso temporale è dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [3], alla quale è subito dopo seguita quella del Gruppo Europeo per lo studio dell'Insulino Resistenza (EGIR) [4] (si vedano tabelle 1 e 2).

I criteri di codifica più recenti, e che hanno incontrato un più largo consenso nella pratica clinica sono del National Cholesterol Educational Panel - Adult Treatment III (NCEP-ATP III) [5].

Secondo l'ATP III la diagnosi di sindrome metabolica può essere formulata per i soggetti in cui coesistano contemporaneamente almeno tre delle seguenti cinque condizioni:

Valori di pressione arteriosa > 130/80 mm Hg

Trigliceridemia \geq 150 mg/dl

Hdl-colesterolemia < a 50 mm Hg per le donne e < 40 mm Hg per gli uomini

Obesità viscerale (Circonferenza addominale > a 102 cm nell'uomo e > 88 cm nella donna

Glicemia \geq 110 mg/dl

Il gold standard per stimare l'insulino-resistenza è rappresentato dal clamp iperinsulinemico euglicemico. Consiste nella somministrazione di elevate quantità di insulina con infusione di glucosio per mantenere costante la glicemia. Tale metodica non è, però, di utilizzo clinico perché costosa, lunga, invasiva.

Di facile impiego e di buona affidabilità appare invece il metodo HOMA (omeostasis model assessment) [6], con il quale è possibile stimare la presenza di insulino-resistenza, semplicemente applicando la seguente formula:

$$\text{glicemia (in mmol/l} \times \text{insulinemia (mcU/ml)} / 22.5$$

Si ricorda che il rapporto mmol/L con mg/dl è uguale a: glicemia in mmol/L / 0.054 = glicemia in mg.

L'HOMA ha mostrato un ottimo grado di correlazione con il clamp (7). Nella pratica clinica quotidiana si può ritenere con buona approssimazione un individuo con indice HOMA > 2.5; l'HOMA non può essere usato nei diabetici e nei pazienti con Hb glicosilata > 7.

Tabella 1. - Diagnosi di Sindrome Metabolica per l'Organizzazione Mondiale della Sanità

Presenza di uno dei seguenti criteri principali:

Glicemia a digiuno \geq 110 mg/dl o Glucosio a due ore dopo carico \geq 140 mg/dl o diabete mellito

Insulino-resistenza valutata con clamp iperinsulinemico euglicemico (quartile inferiore di sensibilità)

Ed almeno due dei seguenti altri criteri:

PA > 140/90

Trigliceridi \geq 150 mg/dl o Colesterolo HDL < 35 mg/dl nell'uomo e < 40 mg/dl nella donna

Vita/Fianchi Uomo > 0,9; Donna > 0,85 Oppure BMI > 30 Kg/m²)

Microalbuminuria > 20 mg o Alb/Creat. Urine > 30 mg/gr

Tabella 2. - Diagnosi di Sindrome Metabolica proposta dal Gruppo Europeo per lo Studio dell'Insulino-Resistenza (EGIR)

Presenza di uno dei seguenti criteri principali:

Insulino-resistenza valutata con clamp iperinsulinemico euglicemico (quartile inferiore di sensibilità)

Iperinsulinemia a digiuno (quartile superiore)

Ed almeno due dei seguenti altri criteri:

Glicemia a digiuno > 110 mg/dl ma < 126 mg/dl

PA > 140/90 o trattamento ipertensivo

Trigliceridi > 180 mg/dl e/o Colesterolo HDL < 40

Circonferenza vita \geq 94 cm nell'uomo e \geq 80 cm nella donna

Più recentemente si è focalizzata l'attenzione sull'obesità addominale e la maggior parte degli autori ritiene che sia la condizione essenziale per lo sviluppo della sindrome tanto che proprio da un gruppo di diabetologi (International Diabetes Federation) nasce una nuova proposta diagnostica della sindrome metabolica che vede come attore principale proprio la presenza di obesità addominale [8] (si veda tabella 3).

Tabella 3. - Nuova definizione della IDF

Il soggetto con SM deve presentare:

Obesità centrale (definita come circonferenza vita ≥ 94 cm per gli uomini europei e ≥ 80 cm per le donne europee, con specifici valori di eticità per altri gruppi)

Più altri due dei seguenti quattro fattori:

Elevati valori di trigliceridi: ≥ 150 mg/dl o in trattamento specifico per questa anormalità lipidica

Bassi valori di colesterolo HDL: < 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne, o in trattamento specifico per questa anormalità lipidica

Elevati valori pressori: PAS ≥ 130 mm Hg o PAD > 85 mmHg, o in trattamento antipertensivo

Elevati valori di glicemia a digiuno: glicemia ≥ 100 mg/dl o in trattamento per diabete di tipo 2

L'IDF introduce inoltre un altro concetto importante per quanto riguarda la circonferenza addominale e cioè che il parametro limite non può essere considerato lo stesso in tutte le etnie e vengono segnalati i parametri per ogni etnia (tabella 4).

L'identificare valori diversi per le diverse popolazioni rispetto alla diagnosi di obesità concorda con

quanto recentemente proposto dall'OMS che ha modificato il valore del BMI per la definizione di obesità in popolazioni di origine asiatica, stabilendola per valori superiori a 23 Kg/m e non 25 Kg/m come nelle popolazioni occidentali [9].

La correlazione tra obesità addominale, sindrome metabolica e rischio cardiovascolare ha favorito lo sviluppo di numerosi lavori sul tessuto addominale che hanno offerto interessanti nuovi concetti.

Gli adipociti rivestono un ruolo importante nella genesi della sindrome metabolica, poiché secernono una serie di ormoni e di adipochine che possono influenzare la sensibilità nei confronti dell'insulina e causare un'infiammazione subclinica. Tra le sostanze prodotte dagli adipociti ricordiamo tra tutte, l'adiponectina e la resistina. L'adiponectina è una proteina ad azione antinfiammatoria, i cui livelli plasmatici sono correlati negativamente con il grado di adiposità, con l'insulino-resistenza, la presenza di dislipidemia ed il rischio cardiovascolare [10]. Sono state identificate numerose varianti strutturali della adiponectina che hanno consentito di ricavare un indice per valutare l'insulino-resistenza. Tale indice espresso dalla percentuale della frazione attiva ad alto peso molecolare rispetto all'adiponectina totale potrebbe divenire in futuro un indice routinario per la valutazione dell'insulino-resistenza.

Epidemiologia

Vari studi hanno dimostrato che la sindrome metabolica è caratterizzata da un aumento da 2 a 5 volte del rischio di diabete di tipo 2 e di malattie cardiovascolari [11, 12].

Pazienti non diabetici affetti da sindrome metabolica hanno un rischio aumentato di morte per malattie cardiovascolari e per tutte le cause [13].

Nello studio NHANES III la prevalenza della cardiopatia ischemica è risultata raddoppiata nei soggetti con sola sindrome metabolica (13,9%) ri-

Tabella 4. - Valori di circonferenza vita per etnia (Proposta IDF)

Paese/ Gruppo Etnico		Circonferenza vita
Europei <i>In USA vengono utilizzati i valori dell'ATP III (102 cm per gli uomini e 88 cm per le donne)</i>	<i>Uomini</i>	≥ 94 cm
	<i>Donne</i>	≥ 80 cm
ASIA del SUD <i>(comprende le popolazioni Cinesi, Maesi e la popolazione Asio-Indiana)</i>	<i>Uomini</i>	≥ 90 cm
	<i>Donne</i>	≥ 80 cm
Cinesi	<i>Uomini</i>	≥ 90 cm
	<i>Donne</i>	≥ 80 cm
Giapponesi	<i>Uomini</i>	≥ 85 cm
	<i>Donne</i>	≥ 90 cm
Etnie del Centro e Sud America	<i>Usare le raccomandazioni per i Sud Asiatici fino alla disponibilità di dati locali</i>	
Africani a Sud del Sahara	<i>Usare le raccomandazioni per gli Europei fino alla disponibilità di dati locali</i>	
Popolazioni del Mediterraneo dell'Est e Arabi	<i>Usare le raccomandazioni per gli Europei fino alla disponibilità di dati locali</i>	

spetto ai diabetici senza sindrome metabolica (7,5%), nei quali è risultata simile a quella dei soggetti non diabetici e non affetti da sindrome metabolica (8,7%), e ancora maggiore in caso di associazione tra le due patologie (19,2%) [14].

Studi recenti avvalorano l'utilità di diagnosticare la sindrome metabolica, per la predittività sia di morte totale e cardiovascolare, sia di ictus [15, 16].

Viceversa all'analisi multivariata, nello stesso NHANES si osserva che mentre HDL, pressione arteriosa e diabete sono predittori indipendenti di cardiopatia ischemica, la sindrome metabolica non è tale. Il rischio associato alla sindrome metabolica non sarebbe cioè maggiore di quello dovuto alla somma delle componenti.

La distribuzione dei vari fattori della sindrome metabolica è diversa nei due sessi. L'obesità centrale ed un basso valore di C-HDL sono prevalenti nella donna, mentre ipertensione, ipertrigliceridemia ed iperglicemia lo sono nell'uomo. Inoltre, l'ipertensione è largamente rappresentata nella popolazione con sindrome metabolica, in particolare essa è il fattore di rischio più rappresentato nei maschi e il secondo in ordine di prevalenza nel sesso femminile. Tale elevata presenza di ipertensione caratterizza soprattutto la popolazione degli "over 65" [17].

Per quanto riguarda la prevalenza della sindrome metabolica in popolazioni italiane i dati dell'Osservatorio Epidemiologico mostrano una prevalenza della sindrome metabolica in ambo i sessi del 23% (popolazione 35-64 anni) [18]. Un aspetto, peraltro abbastanza scontato, è costituito dalla correlazione tra prevalenza della sindrome metabolica ed età della popolazione, con una maggiore concentrazione di soggetti nella popolazione ultra sessantenne [19].

La prevalenza della sindrome metabolica nella provincia di Salerno [20], rilevata secondo i criteri ATP III, mostra un trend, rispetto all'età, sovrapponibile al registro americano NHANES III (si veda tabella 5).

Tabella 5. - Prevalenza della Sindrome Metabolica (secondo ATP III) nell'ambito del Progetto VIP

	Uomini	Donne
	Prevalenza SM	Prevalenza SM
15-24 anni	0%	0.8%
25-34 anni	9.2%	12.5%
35-44 anni	16.7%	30.8%
45-54 anni	48.3%	45%
55-64 anni	66.7%	46.7%
65-74 anni	70%	40.8%
> 74 anni	39.2%	3.3%
25-74 anni	38.5%	33%

Conclusioni

Il valore della sindrome metabolica come entità clinica autonoma è attualmente posto in serio dubbio.

Lo stesso Reaven, responsabile nel 1988 della definizione di Sindrome X, ha scritto di recente un articolo dal titolo inequivocabile: "The metabolic syndrome: requiescat in pace" [21].

Per l'American Heart Association la sindrome metabolica deve essere considerata un obiettivo secondario per la riduzione del rischio cardiovascolare. Obiettivi primari rimangono la cessazione del fumo, la riduzione del C-LDL e il controllo della pressione [22].

Noi riteniamo che identificare i pazienti con sindrome metabolica possa essere particolarmente utile nelle popolazioni più giovani dove i classici fattori di rischio non sono ancora emersi, ma dove esistono le premesse (in particolare obesità ed inattività fisica) perché possano svilupparsi.

È uno strumento, in altre parole che consente di spostare la prevenzione in un momento più precoce rispetto allo sviluppo dei fattori di rischio classici e al calcolo del rischio globale.

Bibliografia

1. Kylin E. Studien: Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikämie syndrome. *Zentralblatt für innere Medizin* (44) 1923.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37 (12): 1595-607.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
4. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of insulin resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-3.
5. 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: 2486-97.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
7. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes care* 2000; 23: 57-63.
8. International Diabetes Federation: Rationale for new IDF worldwide definition of metabolic Syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/metabolic_syndrome_rationale.
9. WHO Expert consultation: Appropriate body mass index for Asian population and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; 363 (9412): 902.
10. Hug C, Lodish HF. The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5 (2): 129-34.
11. Lakka HM, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in Middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
12. Bonora E, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona diabetes complication study. *Diabet Med* 2004; 21: 52-58.
13. Hu G, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its

- relation to all-cause and cardiovascular mortality in non diabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066-76.
14. Alexander CM, *et al.* NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary Heart disease among NHANES III participants age years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-14.
 15. Sundstrom J, *et al.* Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ*, marzo 2006, doi:10.1136/bmj.38766.624097.1F.
 16. Najarian RM, *et al.* Metabolic sindrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *Arch Intern Med* 2006; 166: 106-11.
 17. Park YW, *et al.* The metabolic sindrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Healt Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003.
 18. Centro Nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute - Istituto Superiore di Sanità: Atlante Italiano delle malattie Cardiovascolari. *Ital Heart J* 2004; 5 Suppl 3: 1-101S.
 19. Ford ES, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *JAMA* 2002; 287 (3): 356-9.
 20. Capuano V, D'Arminio T, Iallonardo L, Bambacaro A, Sonderegger M, La Sala G, Cassanidu M. Quindici anni di Prevenzione Cardiovascolare in Provincia di Salerno: "Progetto VIP up and down". 2006; *in press*.
 21. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51: 930-31.
 22. Grundy SM, *et al.* Diagnosis and management of metabolic syndrome. An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.

La Sindrome Metabolica: fra presente e futuro

Stefano Messina, Ferdinando Olivieri, Vincenzo Messina

Struttura Complessa di Cardiologia ed UTIC P.O. "Villa Malta" Sarno (SA) ASL SA 1.

Introduzione

Già denominata sindrome X, ad enfatizzarne le allora scarse conoscenze sull'etiopatogenesi, o, più recentemente, sindrome da insulino-resistenza, per caratterizzarne un importante meccanismo patogenetico unificante, la sindrome metabolica (S.M.) è genericamente definita come l'associazione nello stesso individuo di alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico e di ipertensione arteriosa, ovvero un cluster "specifico" di importanti fattori di rischio cardiovascolare.

La S.M. ha avuto nel corso degli anni varie definizioni e vari aspetti identificativi. Vague [1] nel 1956 definì "sindrome dell'obesità aneroide" l'associazione di obesità addominale, diabete e gotta e dieci anni più tardi Avogaro e Crepaldi [2] utilizzarono il termine di "sindrome plurimetabolica" (SP) per descrivere un evento patologico caratterizzato da obesità, diabete, iperlipidemia e ipertensione. In seguito sono state utilizzate diverse definizioni per indicare l'aggregazione di più disordini metabolici nello stesso individuo (tabella 1).

I termini utilizzati possono sembrare sinonimi ed equivalenti ad una lettura superficiale che non prenda in considerazione il rischio cardiovascolare cumulativo.

È chiaro che tante diverse definizioni hanno creato confusione nei clinici e problemi negli studi epidemiologici che necessitano di riferimenti chiari, precisi, riproducibili e universalmente accettati. La sindrome metabolica o da insulino-resistenza è presente in quasi la metà degli individui anziani ed è associata a dislipidemia, ipertensione, insulino-resistenza intolleranza al glucosio iperglicemia e adiposità viscerale. Dati recenti dimostrano che la prevalenza di tale situazione patologica sta aumentando specialmente fra i giovani.

In accordo con i criteri del Third Report of the National Cholesterol Education Program's, Adult Treatment Panel III [5] (NCEP ATP III), la diagnosi di S.M. si basa sulla coesistenza di almeno tre delle seguenti alterazioni:

- valori pressori = 130/85 mmHg (fascia normale/alta) o terapia antipertensiva in atto;
- ipertrigliceridemia = 150 mg/dl e/o colesterolo-HDL < 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna;
- obesità di tipo "centrale" o "viscerale" (circonferenza vita > 102 cm nell'uomo, > 88 cm nella donna) [6];
- glicemia a digiuno = 110 mg/dl.

Il programma nazionale di educazione sul colesterolo (NCEP) si è concentrato tradizionalmente sugli alti valori delle lipoproteine trasportatrici del colesterolo a bassa densità (LDL-C) come fattore di rischio per la malattia coronarica (CHD). Le raccomandazioni di trattamento dell'adulto (ATP III), il NCEP ha suggerito che la sindrome metabolica potrebbe predire indipendentemente lo sviluppo sia di diabete tipo 2 che di CHD.

Un'enorme mole di studi clinici dimostra che la S.M. incrementa fino ad oltre tre volte la morbilità e la mortalità cardio-vascolare e cerebro-vascolare e tale incremento è evidente anche in pazienti con altri fattori di rischio già accertati (diabete, ipertensione arteriosa). In altri termini, la S.M. aggrava comunque il rischio cardiovascolare "basale". Anche il rischio di nuovo diabete è aumentato fortemente nei pazienti con SM, dato atteso considerando che tutte le componenti della sindrome sono "diabetogene".

Recentemente, Norhammar [7] ha studiato pazienti ammessi ad un'unità di cura coronaria svedese per un infarto coronario lieve. I soggetti che precedentemente erano diabetici noti sono stati esclusi dallo studio.

Un test orale di tolleranza del glucosio (OGTT) è stata effettuata nei 181 soggetti restanti. Il rimanente 35% di questi soggetti nel post-MI ha alterato la tolleranza del glucosio e 31% recentemente ha scoperto il tipo 2 il diabete.

Quindi, circa due terzi dei pazienti nel post-MI, non conosciuti precedentemente per avere diabete, ha presentato una intolleranza del glucosio. Poiché i livelli del glucosio possono aumentare nel periodo di peri-infarto e l'alto tasso di intolleranza del glucosio potrebbe essere un epifenomeno, gli autori hanno ripetuto il OGTT 3 mesi più tardi. Al-

Tabella 1. - Definizioni di sindrome metabolica

Autore	Anno	Definizione
Vague J.	1956	Sindrome dell'Obesità Androide
Avogaro <i>et al.</i>	1966	Sindrome Plurimetabolica
Williams R.R.	1988	Sindrome dell'Ipertensione Dislipidemica
Reaven G.M.	1988	Sindrome X
De Fronzo R.	1991	Sindrome dell'Insulino-Resistenza
OMS [3, 4]	1998	Sindrome Metabolica
NHAMES III - ATP III	2001	Sindrome Metabolica
Muggero M.	2001	Sindrome Plurimetabolica
ACE Position Statement	2003	Sindrome da Insulino-Resistenza

la fine il 40% degli oggetti aveva alterato la tolleranza del glucosio e nel 25% degli soggetti è stato diagnosticato un diabete. Quindi, circa due terzi dei pazienti ha manifestato ancora una intolleranza del glucosio.

Nei criteri diagnostici dell'OMS viene inserita anche la microalbuminuria [8]. Comunque definita la S.M. è una condizione patologica estremamente frequente anche nei Paesi in via di sviluppo, senza differenze di sesso ed etnia, ma con una prevalenza che tende ad aumentare con l'età, fino a valori del 30-40% oltre la 5a decade di vita [9-11].

Nella pratica clinica è tuttavia importante enfatizzare l'elevata prevalenza del clustering di fattori di rischio che caratterizza la sindrome e soprattutto "l'effetto esponenziale" che tale associazione ha sul rischio cardiovascolare [12]. Gli ultimi dati pubblicati dello studio PAMELA [13] dimostrano una significativa correlazione positiva tra valori pressori, comunque misurati (a domicilio, in ambulatorio, monitoraggio 24h), e parametri metabolici: glicemia a digiuno e colesterolemia totale aumentano infatti progressivamente e indipendentemente nei diversi quartili di pressione arteriosa (ottimale, normale, alta-normale, elevata), mentre si riducono i valori di HDL-colesterolo.

L'accumulo di tessuto adiposo intra-addominale aumenta il rischio di diabete di tipo 2 e di malattia cardiovascolare, indipendentemente dall'adiposità globale.

I programmi di cambiamento degli stili di vita hanno mostrato che la perdita di peso anche moderata produce benefici sul rischio cardiovascolare, quando comporta una riduzione del grasso intra-addominale.

Tuttavia, questi programmi, per aver successo, richiedono il supporto di un gruppo multidisciplinare di esperti [14].

Le attuali linee di ricerca mirano a precisare i meccanismi patogenetici dell'incremento del rischio cardiovascolare nella SM, in cui un ruolo fondamentale giocano senz'altro l'aumentata attività del sistema nervoso simpatico e l'insulino-resistenza.

Il sistema nervoso adrenergico (SNA) regola infatti la termogenesi e, attraverso meccanismi vascolari (vasocostrizione), cardiaci (aumento gittata) e renali (aumento riassorbimento del sodio), la pressione arteriosa.

L'attivazione adrenergica è in effetti stata ampiamente confermata in pazienti ipertesi e/o obesi, con aumento della noradrenalina (NA) plasmatica, dell'MSNA (muscle sympathetic nerve activity) e dello spillover sistemico o renale della NA.

Nella SM è frequente la presenza di un danno degli organi bersaglio (cuore, cervello, rene), nel cui determinismo è estremamente complesso definire il ruolo delle singole componenti, in particolare dell'ipertensione arteriosa.

Sul piano pratico è tuttavia importante una diagnosi preclinica del danno ed è quindi opportuno sottoporre tutti i pazienti con SM ad accertamenti ultrasonografici e di laboratorio, semplici e di facile realizzazione, mirati a dimostrare la presenza dei più comuni marker "surrogati" di danno d'organo, quali:

- l'ipertrofia del ventricolo sinistro (indice di massa ventricolare sinistra) - LVMI, (*Left Ventricular Mass Index*);

- l'aumento di spessore dell'intima-media (IMT) carotidea;
- la microalbuminuria.

Oltre questo modo di vedere, in cui l'insulino-resistenza e l'iperattività simpatica sembrano i primi attori di tutto il processo fisiopatologico, esiste un'altra visione in cui molti fattori patogenetici della S.M. sono di origine adipocitaria. In altri termini il tessuto adiposo si trasforma in organo endocrino influenzando sia lo stimolo della fame che la distribuzione ed il metabolismo degli acidi grassi [15]. Il tessuto adiposo si comporta quindi come un organo endocrino (Leptina, Resistina, Adiponectina, TNF- α ecc.) ed autocrino e paracrino (Leptina, PAI-1, Renina-Angiotensina ecc.) e di conseguenza il diabete di tipo 2 sarebbe una conseguenza dell'azione tossica degli acidi grassi ed in ultima analisi dall'eccesso di grasso viscerale. Tali sostanze, prodotte in eccesso, aumentano gli stimoli anoressizzanti, inibiscono gli stimoli oressizzanti, aumentano l'attività del sistema simpatico, viene inibito l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, mentre avviene una stimolazione l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, viene inoltre inibito l'espressione del neuropeptide Y (principale molecola oressizzante).

Con la produzione di mediatori dell'infiammazione (hsPCR, TNF- α e PAI-1, Adiponectina), che correlano direttamente con la massa adiposa viscerale, si innesca la disfunzione endoteliale e la progressione verso l'aterosclerosi [16].

Implicazioni terapeutiche

Non esistono, al momento, evidenze scientifiche sul trattamento integrato della S.M., mentre non mancano le indicazioni per interventi mirati sulle singole componenti della stessa. L'approccio al trattamento della S.M. è anche dipendente dalla definizione che si pone alla base della stessa.

Se si crede che i fattori ambientali quali l'obesità e l'attività fisica diminuita siano le cause fondamentali della sindrome metabolica nella maggior parte dei individui nella società occidentale, come nella guida di riferimento di NCEP, quindi in la maggior parte degli sforzi essere protesa a ridurre l'obesità ed aumentare l'attività fisica. Ampiamente riconosciuto è infatti il ruolo delle modifiche dello stile di vita che devono essere sempre consigliate ed intraprese al fine di ottenere una riduzione del peso corporeo. La riduzione del peso può, infatti, indurre un calo della concentrazione del colesterolo totale e dei trigliceridi, aumentare la concentrazione del colesterolo HDL, ridurre i valori della pressione arteriosa, della glicemia e dell'insulino-resistenza. La riduzione del peso dovrebbe essere sempre accompagnata da un incremento dell'attività fisica.

A seconda dell'entità del **rischio cardiovascolare individuale** deve essere indicato ed adattato l'intervento farmacologico sulle varie componenti della S.M.

Un ruolo preminente ed indiscutibile ha la terapia dell'ipertensione arteriosa. Tutti i farmaci antiipertensivi possono essere impiegati al fine di ottenere un buon controllo dei valori pressori, ma alcune classi di tali farmaci possono avere un impatto ne-

gativo sulla S.M. Diuretici, beta-bloccanti, possono indurre modificazioni sfavorevoli del profilo lipidico e, soprattutto, possono accentuare l'insulino-resistenza e facilitare l'insorgenza del diabete mellito. Ciò non avviene con l'utilizzo di alcuni antipertensivi metabolicamente più neutri. In questo ambito sembrano interessanti gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e gli ACE-inibitori in quanto numerosi studi di intervento hanno dimostrato che essi sono in grado di ridurre l'incidenza di nuovi casi di diabete mellito. Nell'ambito della classe esistono sostanze come il Telmisartan che hanno anche un'attività PPAR- γ associata a concentrazioni terapeutiche. La molecola ha infatti una somiglianza strutturale con il pioglitazone, farmaco utilizzato per il trattamento del diabete di tipo 2. Pertanto, oltre a bloccare i recettori AT1 dell'angiotensina II, agisce come agonista parziale dei PPAR- γ coinvolti nel metabolismo glucidico e lipidico e riduce i livelli di glucosio, insulina e trigliceridi. Appartiene pertanto alla categoria dei SPPARMS, cioè agonisti parziali con una più ristretta azione genica, che spingerebbe anche le differenze di effetti biologici dei due gruppi di farmaci.

Restando in tema di terapia antipertensiva la moxonidina (Fisiotens®) derivato imidazolinico e capostipite degli agonisti selettivi imidazolinici, ha mostrato di ridurre il tono simpatico nel paziente iperteso normalizzando non solo il quadro emodinamico e riducendo quindi i valori pressori, ma anche quello metabolico correggendo l'insulino-resistenza.

L'utilizzo pertanto di questa molecola può svolgere un ruolo importante nell'attenuazione delle anomalie pressorie e metaboliche associate all'ipertono simpatico, offrendo quindi enormi vantaggi nella terapia del soggetto affetto da sindrome metabolica.

Se si crede che la resistenza di insulina sia la causa di fondo della sindrome metabolica, come nella definizione del WHO, bisogna mettere in atto le misure del comportamento o gli interventi farmacologici per cercare di ridurre tale resistenza. Ancora discusso rimane il ruolo dei farmaci potenzialmente in grado di migliorare l'insulino-resistenza; passiamoli brevemente in rassegna.

L'acarbiosio (Glucobay®) è un inibitore dell'alfa-glucosidasi che causa inibizione competitiva delle disaccaridasi, ritarda la scissione enzimatica dei polisaccaridi e degli oligosaccaridi nel tratto gastrointestinale superiore; questa attività consente di ridurre l'iperglicemia postprandiale ritardando l'assorbimento del glucosio.

Non comporta alcun rischio di ipoglicemia, acidosi lattica o aumento del peso.

Dal 1996 è stato approvato come farmaco anti-diabetico orale in tutto il mondo; è controindicato nell'insufficienza renale (creatinina > 2), in caso di anomalie della funzione epatica, malattie infiammatorie intestinali, ulcere del colon e ostruzione intestinale parziale, gravidanza e infanzia.

È interessante notare che dopo somministrazione prolungata di acarbiosio è possibile osservare una prolungata riduzione dell'insulinemia postprandiale superiore al 30 per cento rispetto ai gruppi di controllo [17].

Per tale motivo viene compreso tra i farmaci antiperinsulinemici e può trovare indicazione nella SM. Nel luglio del 2003 è stato pubblicato un lavoro multicentrico, a doppio cieco, condotto su pazienti con IGT che ha dimostrato che il trattamento con acarbiosio, al dosaggio di 100 mg tre volte al giorno, è in grado di ridurre il rischio di malattia cardiovascolare e di ipertensione. Queste osservazioni sono compatibili con l'ipotesi che l'iperglicemia postprandiale sia un fattore di rischio indipendente per CVD e ipertensione e ci fornisce nuove motivazioni per lo screening e il trattamento dei soggetti con intolleranza agli idrati di carbonio.

La metformina (Metforal®) viene utilizzata nella pratica clinica da oltre 30 anni come farmaco antiperglicemizzante, ma possiede caratteristiche che la possono rendere utile nella SM. L'effetto della metformina è legato a un aumento significativo della sensibilità *in vivo* sia a livello periferico che a livello epatico e si realizza in assenza di una stimolazione della secrezione insulinica.

La metformina è dunque un farmaco insulinosensibilizzante, in grado di svolgere un effetto positivo a livello postrecettoriale aumentando il reclutamento dei trasportatori del glucosio, di ridurre l'ossidazione degli acidi grassi liberi (FFA) e di sopprimere la produzione epatica di glucosio.

Le controindicazioni attuali per la metformina sono l'insufficienza renale, lo scompenso cardiaco congestizio trattato con farmaci e malattie epatiche e polmonari croniche. Questo significa che il farmaco viene somministrato a soggetti relativamente sani mentre il profilo più ampio di sicurezza delle sulfaniluree le rende spesso l'unica terapia orale disponibile nei pazienti moderatamente malati.

I tiazolidinedioni o glitazonici sono una nuova classe di farmaci efficaci nel migliorare l'azione insulinica a livello dei tessuti target e quindi possono essere definiti come insulinosensibilizzanti e utilizzati nella sindrome da insulinoresistenza.

Questa classe di farmaci è stata scoperta nel 1975 e la sostanza capostipite (ciglitazone) è stata sintetizzata nel 1980. Nel 1982 è stato sintetizzato il pioglitazone; altri composti appartenenti a questo gruppo sono il rosiglitazone (Actos®) e il troglitazone. Il troglitazone è stato sospeso dal commercio. Queste sostanze si legano con affinità variabile ai recettori PPAR-gamma e PPAR-alfa; pioglitazone e rosiglitazone mostrano pari attività sul PPAR-gamma che sappiamo essere fondamentale per la fisiopatologia dell'insulinoresistenza e del diabete [18]. Vari polimorfismi di PPAR-gamma sono associati a un aumento o a una riduzione del grado di insulinoresistenza, a una migliore sensibilità insulinica, a un minore indice di massa corporea e a più elevati livelli plasmatici di HDL. Nell'Unione Europea l'impiego di pioglitazone e rosiglitazone è stato inizialmente autorizzato solo in associazione a metformina o alle sulfaniluree. In Italia, attualmente, si è avuta una modifica delle indicazioni autorizzate dal Ministero della Sanità ed è previsto anche un uso non in associazione (Rosiglitazone + Metformina 1-2-4 mg / 500-1000 mg) (Avandamet®).

In modo molto schematico potremmo dire che i glitazonici o meglio gli agonisti dei PPAR-gamma sono in grado di:

- ridurre l'insulinoreistenza grazie agli effetti sul tessuto adiposo;
- influenzare direttamente la sensibilità all'insulina;
- aumentare indirettamente la sensibilità all'insulina nel muscolo dirottando l'*uptake* degli acidi grassi verso il tessuto adiposo;
- ridurre i livelli circolanti di trigliceridi e aumentare quelli di HDL colesterolo;
- se agiscono contemporaneamente sui PPAR-alfa, influenzare le lesioni aterosclerotiche.

I principali effetti indesiderati del trattamento sono l'edema periferico e l'incremento ponderale. L'edema è un effetto di classe, generalmente di lieve entità e il meccanismo non è ancora completamente chiaro. È verosimile ipotizzare una vasodilatazione precapillare simile a quella che si associa ai calcioantagonisti o un effetto antinatriuretico. La lieve riduzione dei livelli di emoglobina ed ematocrito secondaria a emodiluizione non raggiunge la significatività statistica rispetto al placebo.

In modo più approfondito va trattato l'aumento di peso che si verifica rapidamente durante i primi mesi e si stabilizza, negli studi americani, intorno al 5 per cento del peso basale. Negli studi europei, l'incremento ponderale è inferiore a dimostrazione di una maggiore aderenza ai consigli dietetici. In tutti gli studi l'aumento di peso non andava a discapito del controllo glicemico e del profilo lipidico e addirittura era correlato a un miglior controllo glicemico.

È evidente che tale fenomeno è correlato alla capacità del farmaco di indurre differenziazione adiposa e un incremento della massa grassa a carico del tessuto adiposo sottocutaneo, con una riduzione, di converso, del grasso addominale. Questo spiega perché l'aumento di peso indotto dai glitazonici non comporta un aumento del rischio cardiovascolare.

Una domanda interessante è se i glitazonici sono utilizzabili solo in pazienti diabetici o hanno altre potenzialità.

Uno studio [19] condotto su pazienti ipertesi, non diabetici (età media 53,7 anni; BMI medio 28,3 kg/m²) ha dimostrato che i pazienti ipertesi non diabetici, normolipidemicici hanno un'alta prevalenza di LDL dense simili a quelle dei diabetici. Il pioglitazone diminuisce sostanzialmente le LDL dense in questo tipo di pazienti indipendentemente dai trigliceridi a digiuno e dal colesterolo HDL; nei pazienti con valori di trigliceridi < 150 mg/dl vi era un aumento del diametro delle LDL. Queste osservazioni possono avere implicazioni pratiche importanti poiché i soggetti con LDL piccole e dense hanno un rischio due volte maggiore di sviluppare DM2. e supportano la tesi che il pioglitazone possa essere in grado di attivare anche i PPAR-alfa al pari dei fibrati. Le LDL dense evidenziano una captazione ridotta da parte del recettore LDL, sono più suscettibili al processo di ossidazione e mostrano un legame maggiore ai proteoglicani della parete vascolare. Considerando che queste particelle potrebbero predisporre allo sviluppo di diabete tipo 2 e causare una disfunzione endoteliale indipendentemente dai trigliceridi e dall'HDL non è difficile immaginare l'utilizzo del pioglitazone nella SM al fine di ridurre il rischio cardiovascolare, migliorare

l'assetto glicometabolico e ridurre l'incidenza del diabete.

Nei soggetti diabetici il rosiglitazone riduce i livelli di PCR di circa il 25% e il rosiglitazone è il principale artefice della riduzione dell'insulinoreistenza nel muscolo scheletrico. Lo stesso non ha ridotto le concentrazioni di interleuchina-6 negli adipociti.

Orlistat (Xenical®) appartiene a una nuova classe di farmaci per l'obesità, in quanto agisce non direttamente sull'appetito ma contenendo l'assorbimento dei grassi a livello del tratto gastrointestinale ove inibisce selettivamente le lipasi, riducendo del 30% l'assorbimento dei trigliceridi introdotti con la dieta. È in commercio da diversi anni ed è ben conosciuto. Ci sembra importante, comunque, riportare uno studio pilota di recente pubblicazione [20] che ha esaminato 29 pazienti diabetici e obesi (BMI medio 31) per vedere se il farmaco stimoli la secrezione insulinica postprandiale. Nei soggetti studiati, orlistat è stato in grado di aumentare i livelli postprandiali di Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) e della secrezione di insulina correlata al pasto. I più alti livelli di GLP-1 possono portare una riduzione del *food intake* e quindi contribuire alla perdita di peso che è associata con l'uso di questo prodotto.

La sibutramina (Reductil®) è un inibitore della ricaptazione sia della serotonina (5HT) che della noradrenalina (NA). La sua attività si manifesta prevalentemente attraverso due metaboliti farmacologicamente attivi che sono in grado di influenzare sia l'assunzione di cibo potenziando il processo fisiologico della sazietà che il consumo di energia. In letteratura diversi studi hanno mostrato l'efficacia del prodotto in obesi con complicanze metaboliche. Nei diabetici di tipo 2 obesi la sibutramina può essere efficacemente aggiunta alla metformina; McNulty41 riporta una perdita di peso > 5 per cento in oltre il 50 per cento dei trattati e > 10 per cento in oltre il 20 per cento con un evidente miglioramento del controllo glicometabolico sovrapponibile a quello ottenuto con l'assunzione di agenti ipoglicemizzanti orali. Pertanto la sibutramina costituisce un'aggiunta potenzialmente valida alla gestione clinica di diabetici tipo 2 obesi, selezionati in maniera appropriata.

La dislipidemia aterogena, associata alla sindrome metabolica, è caratterizzata da bassi livelli di colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL-C) ed elevata concentrazione di trigliceridi (TG); nei pazienti diabetici si riscontra spesso una prevalenza delle particelle di lipoproteine a bassa densità (LDL-C) piccole [21].

Molti soggetti possono presentare anche un aumento dei livelli di colesterolo LDL, sebbene questa alterazione non rientri fra i criteri diagnostici ed il rischio di CHD nei pazienti con sindrome metabolica aumenti indipendentemente dai livelli di LDL-C come già detto in precedenza.

Anche se le statine sono agenti indicati per la riduzione del rischio cardiovascolare in quanto riducono il colesterolo LDL, nella sindrome metabolica trovano una indicazione per il loro effetto sulla riduzione dei trigliceridi e sull'incremento, in certa misura, dei livelli di HDL-C.

Peraltro gli effetti pleiotropici, propri di tale categoria di farmaci, sembrano avere un effetto certo nella sindrome metabolica in quanto sono stati dimostrati aumenti dei markers dell'inflammatione ed in particolare della hsPCR [22].

Al momento le evidenze a sostegno derivano da uno studio in doppio cieco, randomizzato, internazionale denominato COMETS [23] (COMparative study with rosuvastatin in subjets with METabolic Syndrome) che ha dimostrato una riduzione più significativa della Rosuvastatina sulla riduzione del LDL-C rispetto all'Atorvastatina, una maggiore azione sui trigliceridi, ed una maggiore induzione di aumento del HDL-C.

Un cenno meritano i Fibrati, importante classe di farmaci ipolipemizzanti, di cui i principali sono il fenofibrato e il genfibrozil (Lopid®) che hanno dimostrato una particolare efficacia nel ridurre i livelli di trigliceridi, mentre l'azione sul colesterolo è molto meno marcata. Durante la terapia con fibrati si osserva quasi sempre un aumento del HDL-C. Il meccanismo di azione dei fibrati sulle lipoproteine coinvolge l'attivazione dei PPAR α , recettori ormonali nucleari, epatici attivati dagli acidi grassi e loro derivati. Per la loro specifica azione sembrano avere indicazione elettiva nella S.M. Lo studio FIELD, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, nato con l'obiettivo di fornire la prima evidenza del beneficio clinico che il fenofibrato produce sugli eventi cardiovascolari, nei pazienti affetti da diabete di tipo 2. Dopo 5 anni di osservazione la terapia con il farmaco ha ridotto in modo significativo l'incidenza di IMA non fatale, ma non degli altri end point primari (eventi coronarici e morte coronarica).

Cosa ci riserva il futuro?

Quella che fino a poco tempo fa sembrava soltanto una prospettiva utopistica si sta trasformando in realtà. L'annuncio arriva da uno studio pubblicato dalla rivista *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Il prototipo di vaccino messo a punto dai ricercatori dello Scripps Research Institute di La Jolla agisce sulla grelina, un ormone che regola il consumo di energia nel corpo, influenzando l'intero metabolismo.

L'effetto dovrebbe essere particolarmente importante nel bloccare quello che è comunemente noto come 'effetto yo-yo', il ciclo di perdita e riacquisto di peso associato alle diete nella maggior parte degli individui sovrappeso o obesi.

La grelina – identificata nel 1999 – viene sintetizzata prevalentemente a livello dello stomaco, e promuove l'aumento di peso e l'accumulo di grassi. Durante i periodi di dieta, il corpo produce elevati livelli di grelina per rallentare il metabolismo dei grassi, aumentare il senso di appetito, promuovere la ritenzione del grasso nei tessuti adiposi, tutte azioni che rendono estremamente difficoltoso il perdere peso.

Il vaccino Ghr 1-2-3 si lega alla grelina e le impedisce di raggiungere il cervello: lo studio sembra confermare che si tratta di una soluzione seriamente praticabile.

Sono necessarie ulteriori ricerche per capire il potenziale ruolo dell'immunoterapia nel trattamento dell'obesità, ma i primi risultati che stiamo ottenendo sono estremamente incoraggianti.

Il sistema degli endocannabinoidi è uscito recentemente alla ribalta per la pleora di azioni che sono state ad esso attribuite negli ultimi anni da numerose ricerche. Tra le altre funzioni fisiologiche modulate dagli endocannabinoidi, recettori dei cannabinoidi di tipo 1 (CB1) ed il sistema degli endocannabinoidi, di estremo interesse si è rivelata la proprietà di controllo del metabolismo energetico [24]. La grande novità emersa negli ultimi due anni è che gli endocannabinoidi hanno la capacità di controllo del metabolismo, non solo modulando a livello cerebrale l'assunzione e la scelta del cibo, ma anche interagendo direttamente con meccanismi recettore-mediati sulle funzioni metaboliche esplicate dal tessuto adiposo, dal muscolo scheletrico e dal fegato [25].

Tale nozione ha avuto non solo un importante riscontro scientifico, ma anche un immediato impatto clinico poiché, contemporanei agli studi sugli animali, sono arrivati a conclusione i primi studi sull'uomo mediante l'impiego di un farmaco denominato Rimonabant che blocca il recettore di tipo 1 dei cannabinoidi. Partendo dal presupposto che l'obesità si associ ad un patologico, poiché aumentato, tono modulatore endocannabinoide, si è quindi ipotizzato che farmaci ad azione antagonizzante il recettore di tipo 1 potessero limitare lo sviluppo di obesità e ridurre le complicazioni metaboliche ad essa associate.

I recettori cannabinoidi sono una classe di recettori della famiglia dei recettori accoppiati alla proteina G. La stimolazione dei recettori cannabinoidi inibisce l'enzima adenil-ciclastasi e quindi la produzione di AMP ciclico, effetto contrario a quello della caffeina.

I loro ligandi sono i cannabinoidi: endocannabinoidi, cannabinoidi naturali e cannabinoidi di sintesi.

Attualmente si conoscono due tipi di recettori cannabinoidi [26, 27]: il recettore CB1, scoperto nel 1990, e il recettore CB2, individuato nel 1993. Alcuni ricercatori suppongono l'esistenza di un terzo tipo di recettore, ma ciò non è stato ancora confermato.

I recettori CB1 si trovano principalmente nell'encefalo, in particolare nei gangli basali, globus pallidus e substantia nigra e, in misura minore, nel cervelletto, nell'ippocampo, nel nucleo caudato, nel putamen, nell'ipotalamo e nell'amigdala.

Sono stati inoltre individuati, ma con minore densità, anche nei polmoni, nel fegato, nei reni e nelle cellule dell'apparato riproduttivo sia maschile che femminile. I recettori CB1 sono invece assenti nel midollo allungato, la parte del sistema nervoso che presiede al controllo delle funzioni respiratorie e cardiovascolari.

La stimolazione dei recettori CB1 rende conto degli effetti euforizzanti dei cannabinoidi, ma anche della loro azione antiemetica, antiossidante, ipotensiva, immunosoppressiva, antinfiammatoria, analgesica, antispastica e stimolante dell'appetito [28].

Si è a lungo ritenuto che i recettori CB2 si trovassero quasi esclusivamente sulle cellule T del si-

stema immunitario, con la più alta densità a livello della milza.

Un recente studio ha invece mostrato la loro presenza anche a livello del sistema nervoso centrale. La stimolazione dei recettori CB2 sembra essere responsabile principalmente della azione infiammatoria e immunomodulatrice dei cannabinoidi.

Studi clinici hanno mostrato che il Rimonabant (Acomplia®), il capostipite dei bloccanti CB1, potrebbe essere utile nel management dei fattori di rischio per la malattia cardiovascolare nei pazienti con obesità addominale, ad alto rischio.

È stato dimostrato che nei topi un sistema endocannabinoido iperattivo è direttamente correlato ad un aumento dell'obesità addominale. Riuscire a bloccare il recettore legato a tale sistema e che fa in modo che esso funzioni, significa dunque riuscire a ridurre l'obesità addominale e conseguentemente il rischio di malattie cardiovascolari.

Nei soggetti sani, il sistema si attiva su domanda quando ciò è necessario, inviando i segnali richiesti legati ad appetito e metabolismo; al contrario, nei soggetti obesi, il sistema si trova in una condizione di iperattività costante ed è quindi necessario bloccarlo. L'efficacia e la sicurezza della molecola sono state dimostrate dal recente studio Rio-Europe (Rimonabant In Obesity, i cui risultati sono stati recentemente pubblicati [29]. Si tratta di uno studio clinico di fase 3 condotto in 60 centri in Europa e USA per un periodo di due anni. Lo studio ha esaminato l'effetto del Rimonabant sui fattori di rischio metabolici, includendo anche la misurazione di adiponectina, in pazienti ad alto rischio che erano in sovrappeso o obesi e dislipidemici.

In totale, sono quattro gli studi di fase 3 condotti a livello mondiale su un campione di 6.600 pazienti obesi. Più che soddisfacenti, secondo gli specialisti, i risultati ottenuti: nell'arco di due anni, i pazienti hanno infatti registrato (adottando al contempo un regime di dieta) una perdita di peso del 10%, con una riduzione della circonferenza vita e un conseguente miglioramento dei parametri cardiovascolari (come aumento del colesterolo buono HDL e riduzione dei trigliceridi).

Conclusioni

Le terapie ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti ed antipertensive hanno compiuto, negli ultimi anni, notevoli progressi. Da una parte si sono andate accumulando evidenze relative agli interventi terapeutici che hanno rafforzato il concetto che, una terapia che voglia ridurre il rischio, deve puntare ad obiettivi ambiziosi che, sino ad alcuni anni fa, sembravano irraggiungibili. La disponibilità di farmaci sempre più efficaci permette ora di guardare con maggiore ottimismo a queste possibilità, anche sfruttando il concetto della associazione tra farmaci con meccanismi d'azione complementari.

Nello scenario attuale, si può pertanto concludere che, a fianco di una strategia generale preventiva da applicarsi all'intera popolazione, va considerato l'impiego nei soggetti selezionati, di strumenti specifici di prevenzione, il cui uso può essere utilmente deciso e modulato mediante degli algoritmi di valutazione del rischio individuale.

Bibliografia

1. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculus disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-277.
2. Avogaro A, Crepaldi G, Enzi G, *et al.* Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity. *Acta Diab Lat* 1967; 4: 572-90.
3. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 1998; 15: 539-43.
4. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
5. Palaniappan L, Carmethon MR, Wang Y, *et al.* Predictors of the incident metabolic syndrome in adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 788-93.
6. 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.
7. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, *et al.* Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-2144.
8. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
10. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-1214.
11. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
12. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129-1134.
13. Mancia G, Sega R, Bravi C, *et al.* Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13 (12 Pt 1): 1377-90.
14. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute in cooperation with National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Obesity Education Initiative. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: the Evidence Report. NIH publication no. 98-4083. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, 1998.
15. Michael D Jensen. Adipose tissue a san endocrine organ: implication of its distribution on free fatty acid metabolism. *E H J Supplements* 2006; 8 (Supplement B), 813-819.
16. Dietrich Rothenbacher, Hermann Brenner, Winfried März, Wolfgang Koenig. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlation with cardiovascular risk markers. *E H J* 2005; 26, 1640-1646.
17. Lupi R, Del Guerra S, Marselli R, *et al.* Rosiglitazone prevents the impairment of human islet function induced by fatty acids: evidence for a role of PPAR γ 2 in the mo-

- dulation of insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286 (4): E560-7.
18. Winkler K, Konrad T, Fullert S, *et al.* Pioglitazone reduces atherogenic dense LDL particles in non diabetic patients with arterial hypertension. *Diabetes Care* 2003; 26: 2588-94.
 19. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893-2898.
 20. Damci T, Yalin S, Balci H, *et al.* Orlistat augments postprandial increases in glucagon-like peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 1077-80.
 21. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F-29F.
 22. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-1965.
 23. Anton FH, Stalenhoef, Cristie M Ballantyne, Cinzia Sarti, Jan Murin, Serena Tonstad, Helen Rose and Wim Wilpshaar. A COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome: results of the COMETS study. *E H J* 2005; 26: 2664-2672.
 24. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-65.
 25. Cota D, Genghini S, Pasquali R, Pagotto U. Antagonizing the cannabinoid receptor type 1: a dual way to fight obesity. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1041-4.
 26. 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.
 27. Felder C, Glass M. Annu. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 179-200.
 28. Despres JP. *J Endocrinol Invest* 2006; 29 (3 Suppl): 77-81.
 29. VanGaal LF, Rissanem AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor bloker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factor in overweight patients: 1 year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.

Le ipercolesterolemie familiari

Arcangelo Iannuzzi

U.O. di Medicina Interna Ospedale Cardarelli, Napoli.

Background

L'ipercolesterolemia familiare (Familial Hypercholesterolemia: FH) è una malattia che colpisce circa 1/500 persone, con variabilità geografica di prevalenza della malattia, ma una stima approssimativa ci indica che circa 10 milioni di individui nel mondo sono affetti da tale patologia.

L'ipercolesterolemia della FH comporta un rischio di evento coronarico superiore al 50% nell'uomo di 50 anni e superiore al 30% nella donna di 60 anni. La terapia con farmaci ipocolesterolemizzanti potenti ed efficaci ha peraltro modificato la prognosi della FH.

Diagnosi clinica

Ipercolesterolemia e/o presenza di xantomi tendinei nel probando e/o nei familiari di I° grado e la presenza di una modalità di trasmissione ereditaria autosomica dominante di coronaropatia prematura o ipercolesterolemia sono gli elementi cardine di una diagnosi clinica di ipercolesterolemia familiare.

Diagnosi biochimica

Servono almeno due determinazioni della colesterolemia a digiuno.

Il valore di colesterolemia varia con l'età, il sesso e l'appartenenza geografica della popolazione, per cui il valore di cut-off dovrebbe tenere conto di queste variabili.

Considerato che il valore di HDL colesterolo è normale o basso nei soggetti con FH, bisognerebbe prendere in considerazione la concentrazione di LDL colesterolo.

Il solo valore di colesterolo e/o LDL colesterolo non è però in grado di discriminare perfettamente tra FH ed altre forme di ipercolesterolemia (come ad esempio la ipercolesterolemia poligenica), in quanto vi è una percentuale di falsi positivi e falsi negativi che oscilla tra 8 e 18%. Se il cut-off di LDL-colesterolo viene aggiustato per età e popolazione in esame la percentuale di errore scende molto ed in uno studio finlandese in ragazzi tra i 2 e i 25 anni in cui vi è stato un controllo genetico del DNA per verificare i casi di FH si è visto che la percentuale di errore utilizzando i valori di LDL-colesterolo aggiustati per età e popolazione in studio era del 2% di falsi negativi e 7% di falsi positivi.

Diagnosi clinica

Sono stati sviluppati numerosi algoritmi per la diagnosi clinica di FH. Uno dei più famosi è quello del Simon Broome Register Group:

Diagnosi **sicura** di FH: (A+B oppure A+C).

Colesterolemia totale > 290 mg/dL negli adulti o > 260 mg/dL nei bambini sotto i 16 anni (*in alternativa LDL > 190 mg/dL negli adulti e > 155 mg/dL nei bambini*) al di fuori del trattamento o il più alto in corso di terapia.

Xantomi tendinei nel probando o in un familiare (genitori, figli, fratelli, nonni, zii).

Test genetico di mutazione di recettore per le LDL o mutazione per apo-B.

Diagnosi **probabile** di FH: (A+D oppure A+E).

Storia familiare di infarto del miocardio prima dei 50 anni nei nonni o zii o prima dei 60 anni nei genitori, fratelli o figli.

Storia familiare di ipercolesterolemia in uno dei genitori, fratelli, figli o ipercolesterolemia > 290 mg/dL in qualcuno dei nonni o zii.

La presenza di xantomi tendinei rappresenta uno degli elementi cardine su cui poggia la diagnosi di ipercolesterolemia familiare secondo i criteri del Simon Broome Register. Essi sono presenti principalmente sulle nocche delle mani ed a livello dei tendini di Achille e sono il risultato dell'accumulo di colesterolo. Gli xantomi tendinei generalmente compaiono dopo i 40 anni e quindi la loro ricerca è generalmente infruttuosa nei parenti più giovani.

La presenza di coronaropatia prematura da sola non è un elemento sufficiente a confermare una causa monogenica di trasmissione della malattia. Nella valutazione della coronaropatia bisogna infatti innanzitutto tenere presente la prevalenza della malattia coronaria nella popolazione studiata (che ad esempio è alta nelle popolazioni del Nord Europa e relativamente bassa nelle popolazioni mediterranee). Sicuramente acquista un peso maggiore la presenza di una coronaropatia documentata in una familiare di sesso femminile rispetto a un familiare di sesso maschile.

Diagnosi genetica

Una diagnosi sicura di FH si può fare con il test genetico usando i metodi di screening basati sulle mutazioni del DNA. Questi metodi al momento sono ancora piuttosto costosi e non sono utilizzabili su larga scala. La maggioranza dei casi di FH sono causati da una delle molteplici variazioni del recettore delle LDL. Finora sono state scoperte oltre 700 mutazioni del gene che codifica per il recettore delle LDL. Circa il 65% dei casi di ipercolesterolemia su base genetica sono causate da mutazioni del gene che codifica per il recettore delle LDL.

Nelle popolazioni di origine europea nel 3-5% dei pazienti l'iperlipidemia è causata da una singola mutazione del gene per l'apoB. L'apoB è il ligando del recettore delle LDL e la malattia risultante non è fenotipicamente distinguibile dalla FH e talora viene chiamata Familial Defective apoB. Circa il 10% dei casi di ipercolesterolemia su base genetica sono causate da mutazioni del gene che codifica per apoB.

Bisogna poi ricordare la recente scoperta che altre forme ereditarie di ipercolesterolemia possono essere determinate dal gene che codifica per la pro-protein convertasi subtilisin/kexin 9 (PCSK9) che gioca un ruolo importante nel metabolismo del colesterolo. L'importanza del PCSK9 nell'animale da esperimento e nell'uomo è al momento oggetto di stimolanti ricerche.

Una ipercolesterolemia marcata in età pediatrica è quasi sempre determinata da un disordine monogenico. Recenti studi effettuati in Olanda con il test del DNA hanno dimostrato che circa il 25% dei casi di diagnosi di ipercolesterolemia familiare basate sul solo criterio dei lipidi erano errate.

Mortalità e morbilità dei pazienti con FH dopo trattamenti con statine

Considerata l'efficacia dimostrata della terapia con statine nel prevenire la cardiopatia ischemica in soggetti ipercolesterolemici non sarebbe etico effettuare nei pazienti con FH un trial di trattamento con statine versus placebo. Dati indiretti possiamo ricavarli dall'analisi della mortalità coronarica in pazienti con FH della coorte di Simon Broome nel Regno Unito ove si vede come dopo l'introduzione delle statine nel 1992 il rischio di mortalità coronarica in pazienti FH tra i 20 ed i 60 anni è scesa di 8 volte.

Un altro studio sullo spessore medio-intimale carotideo condotto in Olanda in 325 pazienti FH ha dimostrato come un trattamento aggressivo con statine dopo 2 anni induce regressione dell'ateromasia carotidea mentre un trattamento convenzionale non riesce ad indurre regressione.

Terapia di combinazione e LDL-afèresi

Spesso purtroppo anche un trattamento con statine ad alte dosi non riesce a far raggiungere il goal terapeutico a pazienti con FH.

Una prima possibilità è di associare alla statina una resina che aumenti l'escrezione fecale degli steroli. Generalmente si prescrivono bassi dosaggi di resina perché alti dosaggi sono mal tollerate dal paziente e comportano una serie di effetti collaterali fastidiosi. Comunque anche la terapia con bassi dosaggi di resine ha una scarsa compliance da parte del paziente. Inoltre generalmente le resine non si possono prescrivere a pazienti coronaropatici perché interferiscono con l'assorbimento di altri farmaci che devono assumere.

Talora è possibile prescrivere steroli o stanoli vegetali in associazione alle statine per ottenere un effetto sulla riduzione della colesterolemia. Anche questa terapia però non sempre è efficace e talora le quantità di preparato da assumere per ottenere un effetto importante sono troppo alte.

Recentemente è stata poi introdotta la cosiddetta "doppia inibizione" con statine + ezetimibe che nella maggioranza dei casi dà un effetto molto efficace sulla riduzione della colesterolemia, anche perché la statina controbilancia l'aumento della sintesi del colesterolo endogeno che talora viene favorita dall'ezetimibe. Purtroppo in Italia è disponibile solo l'associazione fissa con la simvastatina e non è possibile (come in altri paesi del mondo) utilizzare l'ezetimibe in associazione a statine più potenti.

La terapia con LDL-afèresi, che tanto credito aveva assunto in passato quando non disponevamo di farmaci efficaci per abbassare la colesterolemia, è oggi riservata a pochi e selezionati casi, soprattutto di FH omozigote che mal rispondono alla terapia farmacologica, anche in considerazione delle difficoltà della procedura e degli alti costi che essa comporta. Infine pazienti con FH omozigote non rispondenti ad alcun tipo di terapia possono essere candidati al trapianto di fegato.

Iperlipidemia combinata familiare e Ipertrigliceridemia familiare

Paolo Pauciullo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Napoli "Federico II".

Iperlipidemia Familiare Combinata

La Iperlipidemia familiare combinata (FCHL) è una forma di dislipidemia ereditaria comune, con una prevalenza nella popolazione europea dello 0,5-2%. La FCHL è una malattia eterogenea dal punto di vista metabolico e genetico ed è caratterizzata da elevate concentrazioni di colesterolo e/o trigliceridi. Tale profilo lipidemico si associa frequentemente ad una riduzione delle concentrazioni di lipoproteine ad alta densità (HDL), un aumento della apolipoproteina (apo) B, un'umentata prevalenza di lipoproteine a bassa densità (LDL) piccole, dense e aterogene. Sebbene siano state osservate alcune alterazioni metaboliche, come un'umentata produzione di apo B nelle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), una ridotta sensibilità all'insulina, un alterato metabolismo degli acidi grassi nel tessuto adiposo e una ridotta attività idrolitica della lipoproteinlipasi, l'esatta causa della FCHL è ancora sconosciuta. Inoltre nessun modello finora proposto è in grado di spiegare pienamente le basi genetiche della FCHL. Recentemente sono stati proposti alcuni criteri diagnostici allo scopo di aumentare la sensibilità e la specificità della discriminazione tra soggetti affetti e non affetti. Sia unaumentata glicemia, sia un ridotto rapporto colesterolo non HDL/apo B si sono rivelati parametri biochimici semplici per differenziare i pazienti con FCHL da quelli con altre forme di iperlipidemia. È stato inoltre rilevato nei pazienti con FCHL un aumento della percentuale di LDL ossidate.

Come si è detto la FCHL è frequente: la sua prevalenza nella popolazione generale è compresa tra lo 0,3-0,5% e lo 0,5-2%. La FCHL è inoltre più frequente in pazienti affetti da cardiopatia ischemica (10%) ed in individui con pregresso infarto del miocardio di età inferiore a 60 anni (11,3%). Questa percentuale raggiunge il 40% quando vengono considerati tutti i pazienti infartuati senza limiti di età. Le alterazioni del fenotipo lipidico sono generalmente evidenti dopo la terza decade di vita, anche se è stato riportato che circa il 50% dei figli di genitori con FCHL evidenziano occasionalmente ipertrigliceridemia e/o ipercolesterolemia in età più precoce. Tale patologia può persistere per alcuni anni senza l'evidenza di alcun sintomo. Gli xantomi sono poco frequenti nella FCHL. Nella FCHL vi è una elevata prevalenza di diabete mellito di tipo 2 (fino al 20-30%), obesità, iperinsulinismo o insulino-resistenza ed ipertensione arteriosa. La principale manifestazione clinica della FCHL è la comparsa di ateroscle-

rosi precoce, più frequente negli uomini adulti o in età più avanzata. La mortalità cardiovascolare prematura (40-45 anni) è molto alta, spesso non è preceduta da alcun sintomo, ad eccezione dell'iperlipidemia. Parecchi fattori possono provocare un'accelerata aterogenesi, oltre all'aumento dei livelli plasmatici di LDL e VLDL: questi includono, tra gli altri, laumentata adesività dei monociti alle cellule endoteliali, aumentate concentrazioni di citochine infiammatorie, la presenza di fenomeni ossidativi a carico delle lipoproteine e i ridotti livelli di HDL colesterolo. In ogni caso, l'FCHL è stata classificata come la più importante alterazione metabolica conosciuta, causa di aterosclerosi prematura.

Ipertrigliceridemia Familiare

È una malattia trasmessa con carattere autosomico dominante, ed è caratterizzata da accumulo di lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) con conseguente marcata ipertrigliceridemia. Il difetto genetico è probabilmente eterogeneo poiché in alcuni pazienti si osserva unaumentata produzione di VLDL, mentre in altri si osserva una ridotta rimozione delle stesse. Anche a questa forma di dislipidemia, come alla iperlipidemia combinata familiare, si associano spesso obesità e diminuita tolleranza ai carboidrati. A causa della relativa rarità di questa forma, è difficile determinare il rischio di malattie cardiovascolari che, comunque non sembra molto diverso da quello determinato dalla combinata familiare. In aggiunta, nei casi di ipertrigliceridemia superiori a 1000 mg/dL, è presente un alto rischio di pancreatite acuta e si osservano spesso xantomi eruttivi ai glutei e al dorso.

Protocolli diagnostici

Iperlipidemia Familiare Combinata

Nel probando: LDL-C > 160 e/o Tg > 200.

+

Nei familiari di 1° grado: fenotipi multipli (diversi da quello del probando o uguali se il probando presenta iperlipidemia mista).

Cardiopatia ischemica o aterosclerosi clinicamente manifesta in altri distretti prima dei 55 anni negli uomini e prima dei 60 anni nelle donne nel probando e/o nei familiari di 1° grado.

Tale criterio, non indispensabile se disponibili i dati ematochimici dei familiari, può essere utilizzato in mancanza degli stessi.

Disbetalipoproteinemia Familiare

Quadro clinico e distribuzione fenotipica multipla analoghe a quelle della Iperlipidemia Combinata Familiare (frequente la localizzazione vascolare periferica dell'aterosclerosi e l'iperlipidemia).

+

Rapporto colesterolo/trigliceridi nelle VLDL > 0,42 (UCF).

La diagnosi di certezza richiede l'omozigosi $\epsilon 2-\epsilon 2$ per le isoforme dell'Apo E.

Ipertrigliceridemia Familiare

Nel probando: LDL-C < 160 e Tg > 200; sono spesso presenti xantomi eruttivi (regioni glutee o spalle) ed iperuricemia.

+

Nei familiari di 1° grado: fenotipo e concentrazioni lipidiche analoghe a quelle del probando.

Alto rischio di pancreatite acuta per Tg > 1000.

N.B. (1): tutti i livelli lipoproteici sono espressi in mg/dL.

N.B. (2): vanno escluse iperlipidemie secondarie a diabete e tireopatie non compensate, sindrome nefrosica, insuff. renale in trattamento dialitico.

La terapia antiaggregante

Fabio Franculli, Matteo Sonderegger, Giuseppe Di Mauro, Vincenzo Capuano

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

La terapia antiaggregante oggi

L'aspirina è la forma più comune di terapia antiaggregante piastrinica in uso negli Stati Uniti. Fino a poco tempo fa la ticlopidina, una tienopiridina, costituiva l'alternativa di prima scelta nei pazienti che non tolleravano l'aspirina. Il clopidogrel è un'altra tienopiridina analoga alla ticlopidina, il cui uso è stato approvato negli Stati Uniti nel 1997, e da allora ha largamente sostituito la ticlopidina nella pratica cardiologia [1]. Mentre l'aspirina agisce bloccando la cicloossigenasi e la formazione del trombossano (Schafer, 1996), le tienopiridine causano una inibizione permanente del recettore ADP a bassa affinità e le piastrine esposte al clopidogrel sono irreversibilmente inibite per tutta la durata della loro vita (Geiger *et al.*, 1998; Savi *et al.*, 1996).

Il clopidogrel viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, raggiungendo il picco plasmatico circa dopo un ora e concentrazione ematica costante dopo circa tre giorni di terapia con la dose di mantenimento, l'eliminazione è sia urinaria che fecale e la funzione piastrinica torna normale dopo una settimana dalla sospensione della terapia [1].

La terapia antiaggregante in prevenzione primaria

L'aspirina che è da anni largamente utilizzata nella prevenzione secondaria della malattia coronarica è stata più recentemente valutata in alcuni trial, anche in prevenzione primaria. Nel US Physicians' Health Study (PHS) su circa 22.071 soggetti di sesso maschile una dose di 325 mg di aspirina a giorni alterni, ha determinato una riduzione statisticamente significativa del 44% del rischio di un primo evento di IMA. I risultati per stroke così come la mortalità cardiovascolare totale non erano conclusivi a causa del numero insufficiente di eventi, ma vi era evidenza di un possibile aumento dello stroke emorragico nel gruppo trattato con aspirina. Sebbene questo risultato non fosse statisticamente significativo, ogni farmaco che inibisce l'aggregazione piastrinica può determinare un maggior rischio di sanguinamento.

Un trial condotto negli UK, il British Male Doctors' Trial (BMD), non ha mostrato effetti significativi dell'aspirina, sebbene probabilmente il risultato sia stato non significativo a causa del numero di pazienti insufficiente (5.139). Una revisione dei risultati di entrambi gli studi ha dimostrato una riduzione significativa del 32% del rischio di IMA non fatale. Anche considerando insieme i dati di entrambi gli studi le differenze di rischio per stroke e morte cardiovascolare non raggiungono la significatività.

Ed anche considerati complessivamente questi studi non hanno sufficiente potenza statistica per una stima precisa del rischio di sanguinamento gastrointestinale o di ictus emorragico.

Ulteriori dati in prevenzione primaria sono necessari per una definizione completa del rapporto rischio benefico della terapia con aspirina nelle persone in apparente buono stato di salute. In particolare è necessario pesare bene il beneficio dell'aspirina nella riduzione dell'incidenza di IMA rispetto ad ogni possibile effetto collaterale, compreso un aumento del rischio di ictus emorragico.

In proposito ulteriori dati provengono dal US Preventive Services Task Force che già nel 1996 ha rilevato come non vi siano evidenze sufficienti per raccomandare l'uso routinario di aspirina in prevenzione primaria, se non nei pazienti ad elevato rischio di IMA, valutando clinicamente caso per caso il profilo di rischio cardiovascolare del singolo paziente e considerando attentamente il rischio di eventi avversi. Sembra, infatti, che il beneficio netto dell'uso dell'aspirina in prevenzione primaria aumenti proporzionalmente con l'aumento del rischio cardiovascolare.

In seguito alle evidenze acquisite con lo studio TPT (Trombosis Prevention Trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk) e con lo studio HOT (Hypertension Optimal Treatment), oggi possiamo dire che l'aspirina riduce gli eventi coronarici totali, definiti come IMA non fatale o morte dovuta a CAD (IMA fatale e morte improvvisa). I dati che gli studi hanno fornito rispetto al rischio di ictus nei pazienti che assumevano aspirina sono ovviamente differenti se si valutano gli ictus di tipo ischemico rispetto agli ictus emorragici; sembra, comunque, acclarato che l'aspirina sia in grado di aumentare il rischio di ictus emorragico e di ridurre il rischio di ictus ischemico. Il risultato globale degli studi è una riduzione dell'evento ictus, inteso globalmente, del 2% nei pazienti che assumevano placebo; anche se il trend non raggiunge la significatività in tutti gli studi. Inoltre estrapolando i dati di tutti gli studi è interessante rilevare che sembra che l'aspirina non abbia influenza sull'ictus ischemico nel paziente di mezza età a basso rischio. Non vi sono inoltre differenze significative tra i pazienti trattati con aspirina ed il gruppo di controllo nella percentuale di mortalità per tutte le cause nel periodo compreso da tre a sette anni successivi.

È interessante analizzare i dati nei sottogruppi di pazienti. In relazione all'età la differenza di rischio relativo era differente nei vari studi e non mostrava

un trend univoco, e così pure rispetto al sesso, anche se nel sesso maschile la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari con la profilassi con aspirina sembra più evidente.

Nei pazienti affetti da diabete mellito lo Studio PHS (2% di pz. diabetici) mostrava un beneficio nel gruppo in terapia con aspirina maggiore rispetto ai non diabetici.

Nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa sembra che l'efficacia della terapia con aspirina sia maggiore nei pazienti con ipertensione controllata dalla terapia farmacologica, inoltre in questi ultimi vi è ragionevolmente una minore incidenza di ictus emorragici rispetto ai pazienti che assumono aspirina senza aver precedentemente trattato l'ipertensione arteriosa.

L'aspirina nei trial in prevenzione primaria determina, inoltre, un aumento delle emorragie gastrointestinali dello 0.7 per 1000 pazienti per anno, con un odds ratio compreso tra 1.5 e 2.0; ma il rischio è maggiore nei trial che contemplano dosi uguali o maggiori di 300 mg/die rispetto al basso dosaggio, anche se tale tendenza non raggiunge la significatività. Comunque considerando gli uomini di mezza età ed escludendo i pazienti più anziani (> 65 aa.) con basse dosi di aspirina (≤ 162 mg/die) il rischio di sanguinamenti maggiori sembra essere di circa 3 casi per 1000 pazienti in 5 anni di terapia.

La riduzione del rischio relativo attraverso l'uso dell'aspirina è maggiore nei pazienti a rischio elevato, come ad esempio nell'angina instabile, rispetto ai pazienti a rischio intermedio, come l'angina stabile cronica, è quindi necessaria una corretta valutazione del rischio cardiovascolare del paziente per potere valutare correttamente l'indicazione all'uso dell'aspirina in prevenzione primaria. De Caterina propone l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato ($\geq 1\%$ per anno) in accordo, anche se con un atteggiamento leggermente più conservativo delle linee guida dell'US Preventive Services Task Force che suggeriscono l'uso dell'aspirina nei pazienti con un rischio $\geq 3\%$ in 5 anni (0,6% per anno) e in perfetto accordo con le linee guida dell'American Heart Association Consensus Panel 75-160 mg di aspirina die per pazienti con rischio $\geq 10\%$ in 10 anni ($\geq 1\%$ per anno) [2-3-4].

In conclusione in considerazione del fatto che in prevenzione primaria nei trial le complicazioni consistenti in sanguinamenti maggiori oscillavano tra 0,3 ed 1,7 per 1.000 pazienti-anno (Patrono *et al.*) [5], l'aspirina raggiunge un rapporto costo/beneficio vantaggioso e buona efficacia nella prevenzione degli eventi coronarici e può essere presa in considerazione già negli uomini di mezza età con rischio a 10 anni per CHD $\geq 7.5\%$; sembra, quindi, ragionevole valutare l'uso della profilassi con aspirina nei pazienti a rischio cardiovascolare medio-alto ($> 5\%$ in 5 anni) (14 casi evitati per 1000 pazienti) ed è sicuramente indicata nei pazienti a rischio elevato ($> 10\%$ in 5 anni), in questi pazienti, con rischio $> 2\%$ annuo, il rischio emorragico passa assolutamente in secondo piano in rapporto ai grandi benefici, soprattutto in assenza di controindicazioni al suo uso e valutando il rischio di sviluppare eventi coronarici in base a sesso, età, pressione arteriosa, colesterolo-

lemia totale e LDL, diabete mellito, fumo di sigaretta ed ipertrofia ventricolare sinistra, così come indicato dalle carte del rischio. L'introduzione in terapia dell'aspirina negli ipertesi dovrebbe, inoltre, seguire la normalizzazione dei valori di pressione arteriosa.

In sintesi, ci sembra di poter affermare che, ad oggi, vi è una buona evidenza del fatto che l'aspirina riduce l'incidenza di eventi coronarici negli adulti ad alto rischio ed aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale e di stroke emorragico. Ci sembra, inoltre, di poter condividere le conclusioni dell'European Society of Cardiology (1998) che consigliano basse dosi di aspirina (75 mg/die) nei pazienti con ipertensione ben controllata ed a rischio "particolarmente" elevato di malattia coronarica. Ci sembra, infine, molto importante sottolineare l'indicazione dell'American Diabetes Association (2000-2001) a valutare l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria nei pazienti diabetici di età superiore ai 30 anni che presentino, anche altri fattori di rischio per la malattia cardiovascolare, in assenza di controindicazioni.

La terapia antiaggregante in prevenzione secondaria

È noto che, l'aspirina determina una riduzione del 25% della morte cardiovascolare, del reinfarto e dell'ictus quando somministrata dopo un evento coronarico acuto.

Lo studio CAPRIE (Clopidogrel Vs Aspirin In Patients At Risk Of Ischemic Events) di confronto tra clopidogrel e aspirina somministrati a pazienti con ictus recente o infarto miocardico recente o malattia arteriosa periferica, studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, che ha interessato 384 centri clinici di 16 Paesi, per un totale di 19.185 pazienti, di età media 63 anni, per il 72% maschi, (criteri di inclusione: ictus ischemico recente (< 6 mesi) o infarto miocardico recente (< 35 giorni) o vasculopatia periferica sintomatica; end point primario: riduzione di eventi vascolari maggiori combinati: ictus ischemico, infarto miocardico, morte; durata del trattamento: da 1 a 3 anni, media 1,91 anni) ha evidenziato una riduzione modesta, debolmente significativa (riduzione del rischio assoluto: 0.51%, riduzione del rischio relativo: 8.7%, $p = 0,043$) degli eventi vascolari quando il clopidogrel viene confrontato con l'aspirina.

Grazie a questo ampio studio il clopidogrel è oggi una valida alternativa all'aspirina per i pazienti con controindicazioni all'utilizzo di quest'ultima ed in alcuni sottogruppi di pazienti a rischio elevato, poiché la riduzione di rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti trattati con clopidogrel rispetto ai pazienti trattati con aspirina, nei pazienti a rischio intermedio, è stata inferiore a quella ipotizzata.

Il clopidogrel mostra vantaggi clinico-epidemiologici modesti rispetto all'aspirina, con maggiori incertezze per quanto concerne la *safety* ed un costo nettamente superiore; nonostante ciò può essere comunque preso in considerazione in sostituzione dell'aspirina o in associazione ad essa, nei pazienti con storia precedente di by-pass coronarico e nei pazienti diabetici, nei quali studi recenti del gruppo CAPRIE

hanno mostrato un vantaggio del clopidogrel rispetto alla sola aspirina nel prevenire non solo gli eventi iniziali, ma anche gli eventi ricorrenti e tutti gli eventi vascolari (Bhatt *et al.*, 2001).

Nei pazienti ad altissimo rischio, invece, l'associazione di clopidogrel ed aspirina determina, un blocco più completo dell'aggregazione piastrinica ed un'ulteriore riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari rispetto alla sola terapia con aspirina. Lo studio CURE (Clopidogrel In Unstable Angina To Prevent Recurrent Ischemic Events) [6] ha valutato l'efficienza e la sicurezza di associare il Clopidogrel (carico di 300 mg x os, seguito da 75 mg/die) all'aspirina nel trattamento a lungo termine delle SCA senza soprasslivellamento del tratto ST. In questo studio, la combinazione dell'aspirina con il clopidogrel ha determinato una riduzione dell'obiettivo primario combinato (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale ed ictus) del 20% rispetto alla sola aspirina nella popolazione complessiva e del 27% nei soggetti con TIMI risk score elevato. Questo beneficio, presente già poche ore dopo la randomizzazione, si mantiene immutato durante i dodici mesi di trattamento.

In Italia sembra che, così come notoriamente accade con i beta bloccanti, anche gli antiaggreganti siano in generale sottoutilizzati in prevenzione secondaria in pazienti con pregresso infarto miocardico, sia rispetto alle indicazioni che rispetto ai risultati della media Europea dello studio Euroaspire II [7-8].

Al momento sembra quindi ragionevole in prevenzione secondaria l'uso dell'aspirina per il suo ottimo rapporto costo-beneficio rispetto al clopidogrel che resta invece indicato nei pazienti che non tollerano l'aspirina o che per l'elevato profilo di rischio necessitano di doppia antiaggregazione, come i pazienti con pregresso IM, ictus o TIA, che siano contestualmente: diabetici, con patologia vascolare multidistrettuale, con fattori multipli di rischio; i pazienti con eventi vascolari recidivanti; i pazienti che presentino stato di ipercoagulabilità ed infine i pazienti sottoposti a pregresso intervento di by-pass aorto-coronarico. Anche se tali valutazioni sono legate al costo, al momento, ancora elevato del clopidogrel, rispetto all'aspirina [9-10].

Infine un'ulteriore prospettiva futura di utilizzo del clopidogrel solo o in associazione all'aspirina, a nostro avviso rilevante, è rappresentata dai pazienti che presentano nuovi eventi cardiovascolari mentre sono già in terapia con aspirina, nei quali la doppia antiaggregazione offre una protezione migliore della sola aspirina; anche se tali pazienti, essendo spesso candidati a nuovi interventi di PCI rientrano comunque in una categoria per la quale vi è l'indicazione all'uso di clopidogrel.

Terapia antiaggregante nella fase acuta dell'IMA

Mentre nel paziente a rischio, in prevenzione primaria la terapia con aspirina a basse dosi (100 mg/die), si è dimostrata efficace, nella fase acuta del IMA sembra vi sia accordo generale su un riscontro di maggiore efficacia con buon rapporto costo beneficio con dosi di almeno 150 mg/die, o con il Clopidogrel, 75 mg/die nei pazienti in cui è controindica-

ta l'aspirina [1] dopo un carico iniziale di aspirina di 500 mg o di clopidogrel 300 mg. Minore accordo sembra esservi sull'uso di un secondo farmaco antiaggregante i cui benefici aggiuntivi devono essere valutati in relazione alle condizioni cliniche, al rischio ed alla possibilità che si presentino effetti collaterali, anche se i dati ad oggi in possesso mostrano l'efficacia dell'uso del clopidogrel (75 mg/die, previo carico di 300 mg/die) insieme all'aspirina, per un periodo compreso tra i tre ed i dodici mesi, nei pazienti con sindrome coronaria acuta senza soprasslivellamento del tratto ST. Il vantaggio fornito da questa terapia è ben evidente dai risultati dello Studio CURE in cui nei pazienti che associavano clopidogrel ed aspirina vi era una riduzione di circa il 20% ($p < 0,001$) del rischio relativo di morte per cause vascolari, IMA non fatale, ictus ischemico (end-point primario) [11].

In tutti i pazienti con infarto miocardico ed ST soprasslivellato che si presentano in un ospedale dotato di laboratorio di emodinamica entro 12 ore dall'inizio dei sintomi, la PCI primaria dovrebbe essere il trattamento di scelta, così come i pazienti con controindicazioni alla trombolisi, o quelli in cui non si hanno segni che la trombolisi sia efficace entro 45-60 minuti dal suo inizio, dovrebbero essere trasferiti presso un centro dotato di emodinamica per eseguire una PCI, ed in tutti questi pazienti la terapia con clopidogrel, carico, seguito da 75 mg/die migliora la prognosi, rispetto alla sola aspirina, con un tasso di eventi significativamente minore (4,5%, rispetto al 6,4%). La combinazione di clopidogrel ed aspirina è risultata associata ad un piccolo aumento non significativo dei sanguinamenti maggiori, ma non ha modificato l'incidenza dei sanguinamenti fatali.

Terapia antiaggregante dopo stenting coronarico

Lo studio PCI-CURE ha dimostrato che i pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con posizionamento di stent rappresentano un gruppo ad alto rischio, nel quale si osserva un aumento di incidenza degli eventi precoci e tardivi.

Come in altri gruppi ad alto rischio, il tasso di eventi si è ridotto in seguito al trattamento con clopidogrel, l'endpoint primario di efficacia, di tipo composito, comprendeva la morte per cause vascolari, l'infarto miocardico e la necessità di una rivascolarizzazione urgente del vaso trattato entro 30 gg dall'esecuzione di PCI.

Inoltre la terapia combinata con aspirina e clopidogrel (o ticlopidina) per almeno un mese dopo PCI con impianto di stent previene la trombosi dello stent ed altre complicanze periprocedurali e rappresenta oggi lo standard terapeutico in questo contesto, infatti, l'utilizzo della ticlopidina associata ad aspirina ha ridotto l'incidenza di trombosi sub-acuta a valori inferiori l'1%. Questo trattamento è esteso a sei-dodici mesi dopo la PCI, quando viene impiantato uno stent medicato, per la sua più lenta endotelizzazione. Di recente lo studio CREDO che indaga sull'effetto di un carico orale prima di una PCI e quello di una terapia associata prolungata aspirina/clopidogrel dopo una PCI, ha esteso i benefici di una terapia combinata con clopidogrel ed aspirina pro-

lungata per un anno dopo PCI ai pazienti trattati con PCI e stent convenzionale.

Il clopidogrel associato all'aspirina, nelle PTCA ha dimostrato una riduzione degli eventi cardiaci maggiori del 20-31% rispetto alla sola aspirina nel II-VI mese, per un periodo massimo di un anno ($p = 0,002$) [12]. Vi sono tuttavia pochi lavori di confronto fra ticlopidina e clopidogrel nelle PTCA (13), infatti, secondo Baralis *et al.*, ad esclusione dei pazienti con sindrome coronaria acuta e tratto ST non soprasslivellato, nelle PTCA elettive non vi sono attualmente validazioni della sostituzione della ticlopidina con clopidogrel nei pazienti che non mostrino intolleranza o effetti collaterali da ticlopidina.

Nel trial CLASSICS (Bertrand 2000), trial multicentrico randomizzato, controllato: clopidogrel (con e senza carico iniziale) + aspirina vs. ticlopidina + aspirina iniziata 6 ore prima della procedura di stenting, in 1020 pazienti sottoposti ad impianto di stent coronarico e continuata nei 28 giorni seguenti, l'end-point primario (combinazione di emorragia, neutropenia, trombocitopenia e la sospensione precoce del farmaco per eventi cardiovascolari dannosi) è risultato significativamente migliore con il clopidogrel e l'end-point secondario (efficacia clinica, valutata dalla combinazione di morte cardiovascolare, IM e rivascularizzazione, entro 30 giorni, del vaso interessato dalla procedura) non ha mostrato differenze statisticamente significative.

I dati di Muller *et al.*, (2000), hanno mostrato, in 700 pazienti sottoposti a PCI, una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti che assumevano clopidogrel ed una maggiore incidenza di eventi non cardiaci nei pazienti che assumevano ticlopidina (in entrambi i casi $p = ns$).

Poiché la stragrande maggioranza delle PCI si conclude con l'impianto di uno o più stent, in ogni paziente per il quale è programmata una PCI si dovrebbe considerare il pretrattamento con clopidogrel. Data la farmacocinetica del clopidogrel, la somministrazione del bolo di 300 mg dovrebbe precedere di almeno 6 ore la PCI (linee guida ESC, trial CREDO) [14].

Non è invece noto il trattamento antitrombotico ottimale, nei pazienti con indicazione a TAO, dopo PCI-S, data l'assenza di consistenti dati evidence-based. Poiché questo sottogruppo di pazienti, attualmente corrispondente a circa il 2-3% della popolazione afferente al laboratorio di emodinamica, è destinato con tutta probabilità ad aumentare, dato l'invecchiamento progressivo della popolazione e l'uso estensivo degli stent (anche al di fuori del distretto coronarico), la formulazione di suggerimenti pratici per la gestione di questa problematica risulta di grande utilità.

Studi clinici e registri di ampie dimensioni sono tuttavia necessari per verificare l'efficacia e la sicurezza di ulteriori possibili strategie TAO a moderata intensità (INR 2.0-3.0) e aspirina 75-100 mg, indipendentemente dal rischio embolico e dalla condizione clinica in pazienti in TAO, oppure TAO+tienopiridina, TAO ad intensità sub-terapeutica e duplice antiaggregazione o infine: LWH+duplice antiaggregazione a medio termine, applicate in maniera differenziata alle varie condizioni clini-

che per le quali vi è indicazione a TAO a lungo termine [15-16].

Terapia antiaggregante nello Scompenso Cardiaco

L'aspirina è molto utilizzata nei pazienti con disfunzione ventricolare e scompenso cardiaco (SC), probabilmente perché la sua etiologia più frequente è la cardiopatia ischemica, infatti, nel database ANMCO (IN-CHF) [17] il 35% dei pazienti assumeva aspirina. Non sono disponibili però studi controllati sul potenziale effetto positivo dell'aspirina nella prevenzione degli eventi embolici. Nel V-HeFT I le complicazioni trombo-emboliche sono risultate dello 0.5 eventi/100 pazienti-anno con l'aspirina vs 2.7 eventi/100 pazienti-anno in quelli privi di profilassi antitrombotica ($p = 0.07$). Nel V-HeFT II l'incidenza di embolia è risultata rispettivamente di 1.6 eventi/100 pazienti-anno in quelli in trattamento rispetto a 2.1 eventi/100 pazienti-anno per quelli privi ($p = 0.48$) [18].

Nel SAVE l'aspirina ha ridotto il rischio di stroke del 56% e del 66% ($p < 0.001$) in quelli con frazione di eiezione $\leq 28\%$ [19].

Nel SOLVD, l'aspirina ha ridotto il rischio di tromboembolia del 23% negli uomini ($p = 0.06$) e del 53% nelle donne ($p < 0.03$) [20], mentre una successiva analisi ha dimostrato una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause e del rischio di morte o di ospedalizzazione per SC. Questi vantaggi si riducevano lievemente, nei pazienti che usavano ACE-inibitori [21].

In conclusione gli studi V-HeFT e le analisi retrospettive degli studi SOLVD e SAVE hanno dimostrato una riduzione degli eventi tromboembolici con l'uso di aspirina. Queste ricerche però non erano state randomizzate con questa finalità, anzi è possibile che i pazienti a più alto rischio o con eventi fossero stati già trattati con anticoagulanti.

La recente revisione di Cochrane sull'uso dell'anticoagulante [22] e degli antiaggreganti [23] nei pazienti con SC ha confermato, che al momento attuale, non vi sono dati sufficienti per somministrare in maniera indiscriminata questi farmaci per la prevenzione trombo-embolica nei pazienti con SC in ritmo sinusale.

Inoltre dai dati preliminari dello studio WASH (Warfarin-Aspirin Study of Heart Failure) che confronta gli effetti dell'aspirina e del warfarin vs nessuna terapia, in 279 pazienti con disfunzione ventricolare in ritmo sinusale, dopo un follow-up di 27 mesi, la mortalità è risultata più alta (30%) nel gruppo aspirina rispetto a quello warfarin (25%) e a nessuna profilassi (21%). Gli effetti collaterali in particolare a livello gastrointestinale sono risultati più frequenti con l'aspirina [24].

Secondo le linee guida nazionali ed internazionali, la profilassi anticoagulante è indicata solo nei pazienti con disfunzione ventricolare e fibrillazione atriale, oppure in ritmo sinusale con trombosi murali protrudente, irregolare o post-infartuale acuta o con recente storia di embolia, oppure, ancora, nei pazienti con cardiopatia dilatativa, con frazione di eiezione decisamente bassa ($< 20-30\%$) e con classe funzionale NYHA III-V [25].

Bibliografia

1. Ferguson JJ. Clopidogrel. Harrison Aggiornamenti in cardiologia. McGraw-Hill. 2003; Vol 1: 153-163.
2. De Caterina. Low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: how to balance the benefits and the risks. *Ital Heart J* 2003; Vol 4, N 4: 228-231.
3. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157-60.
4. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update. Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Disease American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106: 388-91.
5. Patrono C, et al. Platelet-active drugs. *Chest* 2001.
6. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
7. Euroaspire II Study Group. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-572.
8. Filippi A, Vannuzzo D, Bignamini A, et al. Secondary prevention of myocardial infarction: a survey in primary care. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2006; Vol 7: 422-26.
9. Gaspoz JM, Coxon PG, Goldman PA, et al. Cost Effectiveness of Aspirin, Clopidogrel, or Both for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2003; 348 (6): 560.
10. Yusuf S, CURE Study Investigators, 2005. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel given for up to one year in patients with acute coronary Syndromes without ST-segment elevation. *JACC* 45: 838-845.
11. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Antithrombotic Trialists Collaboration BMJ* 2002.
12. Hirsh J, Batt DL. *Arch Intern Med* oct 2004; Vol 164: 2106-2110.
13. Baralis G, et al. *Ital Heart J* 2003; Suppl Vol 4; 9: 766-770.
14. Steinhubl SR, et al. *JAMA* 2002; 228: 2411-2420.
15. Savonitto S, et al. Drug therapy during percutaneous coronary interventions in stable and unstable coronary artery disease: the Italian Drug Evaluation In Angioplasty (IDEA) Study *Ital Heart J* 2005; 6: 106-18.
16. Rubboli A, Di Pasquale G. Indicazione a Tao e stenting coronarico. *Ital Heart J* 2006, Vol 7; N 1: 68-73.
17. Urbinati S, Pinelli G, Maggioni AP, et al. Rischio embolico e terapia anticoagulante orale nello scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 1999; 29; 183-92.
18. Dunkman WB, et al. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (Suppl): VI94-VI101.
19. Loh E, Sutton MJ, Wun CC, et al. Ventricular Dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-257.
20. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29; 1074-80.
21. Al-Khandra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 419-25.
22. Lip GY, Gibbs CR. Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. *QJM* 2002; 95: 451-9.
23. Lip GY, Gibbs CR. Antiplatelet agents vs control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. *QJM* 2002; 95: 461-8.
24. Diet F, Erdmann E. Thromboembolism in heart failure: who should be treated? *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 355-63.
25. Scardi S, Mazzone C. Profilassi antitrombotica nei pazienti con disfunzione ventricolare: una revisione critica della letteratura e nuove prospettive. *Ital Heart J* 2003; 3 (Suppl 4): 201-209.

I nuovi indirizzi di ricerca clinica nel campo dell'ipertensione Arteriosa

Sergio Pede¹, Silvia Pede²

¹ U.O.S. di Cardiologia, Ospedale N. Melli, San Pietro Vernotico; AUSL BR/1, Brindisi.

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

Introduzione

Nella pratica medica moderna le strategie, i protocolli e i singoli interventi di trattamento hanno ormai come riferimento le evidenze scientifiche prodotte dai large-scale randomised clinical trials, cioè da sperimentazioni cliniche rigorose ma, al contempo, sufficientemente semplici da poter essere condotte su grandi numeri di pazienti e produrre così, in tempi limitati, risultati applicabili, senza difficoltà e nella pratica clinica quotidiana, alla popolazione di pazienti affetti da una determinata patologia (trial clinici randomizzati) [1].

Questi studi hanno qualificato la ricerca medica degli ultimi 50 anni ed hanno trovato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa uno dei campi di maggiore applicazione [2].

Proprio in questo campo i trial consentono una buona valutazione dei benefici indotti dal trattamento antipertensivo a breve termine, ma non forniscono indicazioni sui risultati a lungo termine, cioè al di là della limitata (inevitabilmente) durata di uno studio [2].

Per raggiungere evidenze non condizionate da limiti statistici è richiesta la disponibilità di grandi numeri e quindi la combinazione dei risultati di più trial; a questa esigenza rispondono le meta-analisi che, tuttavia, sono talora gravate dal limite dell'arbitrarietà dei criteri di selezione dei trial, che, se fatta a posteriori, può generare errori sistematici [2].

Queste osservazioni non pregiudicano la valenza degli strumenti utilizzati dalla ricerca clinica ma giustificano l'attenzione che va posta per il corretto uso delle evidenze scientifiche ottenute con lo studio sia nel trasferimento dei risultati nella pratica clinica sia nella produzione di indicazioni cliniche applicabili alla popolazione generale sia nella generazione di efficaci strategie di intervento farmacologico [3].

La ricerca clinica nel campo dell'ipertensione arteriosa

Riduzione dei valori della pressione arteriosa

Fino agli anni '60 scopo della ricerca nel campo dell'ipertensione arteriosa è quello di dimostrare l'efficacia della terapia antipertensiva nelle forme maligne e accelerate.

Lo scopo viene raggiunto con studi basati su poche centinaia di pazienti, impiegando, senza confronto, farmaci che hanno anche importanti effetti collaterali (basti pensare ai bloccanti gangliari); gli studi vengono condotti soprattutto negli Stati Uniti,

in Gran Bretagna e nei paesi Scandinavi e dimostrano che la riduzione della pressione arteriosa ottenuta con questi farmaci, pur in presenza di effetti indesiderati, porta ad una diminuzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare [2].

L'era dei grandi trial randomizzati di terapia antipertensiva viene avviata nella seconda metà degli anni '60 dallo studio della Veterans Administration, condotto su una coorte di ipertesi suddivisi tra un gruppo con pressione diastolica iniziale tra 115 e 129 mmHg e un gruppo con valori tra 90 e 114 mmHg.

Lo scopo è quello di dimostrare, per la prima volta in modo controllato, l'efficacia della riduzione farmacologica della pressione arteriosa.

I pazienti studiati non sono più quelli con ipertensione arteriosa maligna ma quelli con forme severe.

Alla fine del trial viene registrata una riduzione globale degli eventi del 58%, una riduzione degli eventi cerebrovascolari del 75% e del 100% dello scompenso cardiaco [4, 5].

Il risultato conseguito diviene uno stimolo per spingere la ricerca clinica verso obiettivi più avanzati: valutare l'efficacia del trattamento nelle forme medio-lievi di ipertensione arteriosa.

Su questa ipotesi vengono pianificati una serie di studi e nell'arco di tempo di 6 anni vengono pubblicati i risultati di tre di questi: nel 1979 l'Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP), condotto negli Stati Uniti [6]; nel 1980 lo studio dell'Australian National Blood Pressure Management Committee [7]; nel 1985 quello del Medical Research Council (MRC) Working Party, britannico [8].

Nel loro complesso questi studi dimostrano che il trattamento farmacologico è efficace nel ridurre le complicanze anche nell'ipertensione arteriosa medio-lieve [6-8].

A metà degli anni '80 viene dunque registrata e consolidata l'evidenza che la riduzione dei valori pressori è il principale obiettivo del trattamento antipertensivo e che i benefici di questa riduzione si ottengono in tutte le forme di ipertensione arteriosa, dalle maligne alle lievi [4-8].

In parallelo al raggiungimento di questa evidenza la ricerca medica si pone un altro interrogativo: i farmaci antipertensivi sono efficaci tutti allo stesso modo?

Iniziano i trial finalizzati a confrontare l'efficacia dei farmaci; in questi anni sono di riferimento β -bloccanti e diuretici e sul confronto tra queste due famiglie di molecole vengono condotti in particolare tre studi, i cui risultati vengono pubblicati nella seconda metà degli anni '80: l'IPPPSH [9], l'HAPPHY [10], il MAPHY [11].

Negli anni successivi questo filone di ricerca ha notevole sviluppo e riceve un forte impulso dalla disponibilità dei nuovi farmaci antipertensivi.

Sempre nella seconda metà degli anni '80 viene affrontato un altro interrogativo, quello relativo al trattamento di specifiche categorie di soggetti ipertesi.

In questo contesto uno dei problemi di maggiore impatto sulla pratica clinica, gravato dall'assioma di pressione arteriosa sistolica normale pari a 100 più l'età, è quello del trattamento dell'ipertensione arteriosa nell'anziano.

La ricerca lo affronta con una serie di altri studi tra cui lo EWPHE, che dimostra l'efficacia del trattamento antipertensivo (versus placebo) nel prevenire gli eventi cardiovascolari nell'anziano (60 anni o oltre) con ipertensione sisto-diastolica [12] e il Syst-Eur e lo SHEP (trattamento attivo versus placebo) che confermano i benefici del trattamento negli anziani con ipertensione sistolica isolata [13, 14].

Dunque la riduzione della pressione arteriosa produce significativi benefici anche nei soggetti di età uguale e superiore a 60 anni.

Ma esiste un'età al di sopra della quale questi benefici non si ottengono?

È un quesito reso attuale dall'allungamento della vita media e dalla presenza sempre maggiore di ultraottantenni nella popolazione; questo quesito è oggetto dell'Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), uno studio in corso di realizzazione in Inghilterra, la cui fase pilota ha fornito dati di efficacia del trattamento antipertensivo anche in questa fascia di età, creando solide basi per una conferma finale (www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00122811).

Dunque cominciano ad esserci evidenze che non esiste un limite di età al di sopra del quale non si beneficia più della riduzione dei valori della pressione arteriosa.

Riduzione dei valori della pressione arteriosa e protezione cardiovascolare

Nel 1990 il Lancet pubblica i risultati della "storica" meta-analisi che fa riferimento a gran parte dei trial clinici randomizzati (esattamente 18) eseguiti e nel corso dei quali sono stati arruolati complessivamente oltre 50.000 pazienti, sottoposti a trattamento farmacologico per una durata media di circa 5 anni con una differenza media di pressione diastolica nel gruppo dei pazienti trattati rispetto al gruppo di controllo di 5-6 mmHg [15].

Come è noto, la meta-analisi dimostra che gli ictus cerebrali sono significativamente ridotti dal trattamento antipertensivo nell'ordine del 40%; una riduzione che coincide con quanto atteso dai risultati degli studi epidemiologici osservazionali; viceversa gli eventi ischemici cardiaci, la complicanza cardiovascolare più frequente nelle popolazioni di ipertesi studiate, risultano significativamente ridotti, ma nell'ordine del 16%, in misura inferiore rispetto all'atteso [15].

Una possibile spiegazione di questa discrepanza viene fatta risalire al fatto che nella maggioranza degli studi analizzati l'intervento terapeutico è stato concentrato su un solo fattore di rischio, quale è l'ipertensione arteriosa, di contro ad una dimostrata eziologia multifattoriale della cardiopatia ischemica [16].

Peraltro viene ampiamente verificato, con numerose osservazioni epidemiologiche, che, per uno stesso valore di pressione, il rischio di eventi ischemici cresce in presenza di altri fattori di rischio e di danno d'organo e che l'incremento del rischio è tanto maggiore quanto maggiore è il numero di cofattori [17].

Nasce una strategia innovativa basata sul principio di valutare l'ipertensione arteriosa nel contesto del rischio cardiovascolare globale.

Tale principio sancisce la necessità di trattare il singolo soggetto iperteso non solo sulla base dei livelli di pressione ma anche della presenza o meno di altri fattori di rischio cardiovascolare, di danno d'organo, di malattie cardiovascolari in atto e di altre malattie concomitanti, quali le nefropatie [18, 19].

Ridurre i valori di pressione arteriosa rimane lo scopo principale del trattamento antipertensivo ma ad esso se ne affiancano altri:

- ridurre insorgenza e progressione del danno degli organi bersaglio;
- modificare in senso positivo il profilo di rischio cardiovascolare globale individuale;
- trattare adeguatamente le condizioni cliniche associate all'ipertensione arteriosa [18, 19].

In questo contesto clinico e concettuale la ricerca sviluppa ulteriormente le vecchie problematiche e individua nuovi obiettivi:

- i nuovi farmaci (calcio-antagonisti, ACE-inibitori, inibitori dei recettori dell'angiotensina II) hanno maggiore o minore efficacia dei vecchi (diuretici e β -bloccanti) nel ridurre gli eventi cardiovascolari avversi?
- ci sono differenze di efficacia tra i nuovi farmaci?
- esistono classi di farmaci che:
 - prevengono un tipo specifico di evento cardiovascolare?

• hanno particolare efficacia su specifiche manifestazioni di danno d'organo?

• danno benefici addizionali indipendentemente dalla riduzione dei valori pressori?

Le risposte derivano dai risultati dei numerosi studi pianificati negli ultimi 10-15 anni e dalle numerose meta-analisi che vengono regolarmente eseguite su di essi.

Sul confronto tra trattamento convenzionale (diuretici e β -bloccanti) e trattamento con calcio-antagonisti viene eseguita una meta-analisi, pubblicata nel 2000 e basata sugli studi INSIGHT, NICS-EH, STOP 2, NORDIL, VHAS [20].

L'analisi dei dati indica un effetto preferenziale dei calcio-antagonisti sulla terapia tradizionale per quanto riguarda la prevenzione della vasculopatia cerebrale [20].

Uno degli elementi che sembra contribuire a questi risultati è la dimostrazione di una particolare efficacia dei calcio-antagonisti nel curare la disfunzione endoteliale [21].

Per i calcio-antagonisti vengono riportati possibili effetti pro-neoplastici, proemorragici e favorevoli l'incremento di eventi coronarici.

Queste possibilità vengono categoricamente escluse dai risultati di numerosi studi prospettici tra cui SYST-EUR, HOT, INSIGHT, ALLHAT [22].

Un ruolo centrale ai calcio-antagonisti, e in particolare alle diidropiridine, viene attribuito dai risultati di due recenti trial:

– l'ASCOT, nel quale il trattamento amlodipina-based è significativamente più efficace di quello atenololo-based [23];

– il VALUE, nel quale pazienti ad alto rischio cardiovascolare beneficiano in modo più significativo del trattamento con amlodipina piuttosto che con valsartan [24].

I dati della meta-analisi pubblicata dal Blood Pressure Lowering Trialist' Collaboration dimostrano che il trattamento con ACE-inibitori è in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari quando confrontato con placebo mentre, quando è confrontato con il trattamento tradizionale (diuretici e β -bloccanti) o con l'impiego di calcio-antagonisti, l'efficacia risulta sovrapponibile [20].

Viceversa il trattamento con ACE-Inibitori (nel caso specifico il ramipril) risulta particolarmente efficace su un'ampia popolazione di soggetti caratterizzati da un'elevato profilo di rischio cardiovascolare (studio HOPE) [25].

Questo dato identifica il grado di rischio cardiovascolare del singolo soggetto quale elemento essenziale nel condizionare l'efficacia del trattamento e trasforma la logica terapeutica: non più un intervento bensì una strategia terapeutica: la gestione dell'ipertensione arteriosa in un contesto di rischio cardiovascolare globale.

In questo contesto il ruolo degli ACE-inibitori è confermato, tra le altre, dalle evidenze di altri due studi: l'ALLHAT e l'ANBP - 2.

Nel primo studio il braccio di confronto tra lisinopril e clortalidone dimostra 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 [26].

Nello studio ANBP-2 il trattamento con enalapril in una popolazione di ipertesi anziani risulta efficace quanto quello con diuretico per quanto attiene il controllo dei valori pressori, mentre la riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari risulta più evidente nel gruppo di pazienti trattati con l'ACE-inibitore [27].

Questi dati fanno ipotizzare un effetto primario della classe degli ACE-inibitori (verso determinanti del rischio cardiovascolare non pressorie) che si associa a quello conseguente alla riduzione dei valori di pressione arteriosa e confermano come una strategia terapeutica, che superi i confini della gestione della singola condizione di rischio, possa tradursi in una efficacia clinica di entità più rilevante rispetto a quella conseguibile con il solo controllo della pressione.

Anche per gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II è dimostrata una efficacia di riduzione dei valori pressori mediamente sovrapponibile a quella degli altri principali farmaci antipertensivi [20].

Ciò che, per questa classe di farmaci, viene 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 determina una riduzione del 25% dell'ictus fatale e non fatale, a parità di riduzione dei valori pressori ottenuta con il β -bloccante [28];

– nello studio SCOPE, condotto su pazienti ipertesi anziani, di età compresa tra 70 e 89 anni, il trattamento con candesartan consegue un risultato complessivo meno brillante ma, comunque, registra una significativa riduzione (-24%) dell'ictus non fatale [29];

– nello studio IRMA2 l'irbesartan riduce, con modalità dose-dipendente, l'evoluzione della nefropatia iniziale verso la forma conclamata [30];

– negli studi RENAAL e IDNT, condotti su pazienti con diabete mellito di tipo 2, il losartan e, rispettivamente, l'irbesartan riducono la progressione dell'insufficienza renale conclamata [31, 32];

– negli studi ELITE II, Val-HeFT gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II si dimostrano efficaci nella riduzione, significativa, della mortalità per scompenso cardiaco [33, 34].

Nei primi anni del 2000, dunque, si registra e si consolida 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, dall'altra, l'impatto delle condizioni cliniche associate all'ipertensione; tutto ciò nel contesto, innovativo, della strategia di gestione del rischio cardiovascolare globale del singolo soggetto iperteso.

In questo contesto la frontiera attuale della ricerca è connotata da due interrogativi:

– sulla base dei risultati dell'HOPE [25], è possibile 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?

– sulla base dei risultati dell'HOT [35], relativi al beneficio dell'uso dell'aspirina nei soggetti in cui si associa ipertensione arteriosa con diabete mellito, è possibile migliorare la protezione cardiovascolare estendendo l'indicazione di questo farmaco ad altre categorie di ipertesi?

La risposta al primo interrogativo verrà fornita nel 2007 dai risultati dello studio ONTARGET, il più grande trial disegnato su un inibitore dei recettori dell'angiotensina II (nel caso specifico il telmisartan) (www.ontarget-micardis.com).

Il problema dell'uso estensivo dell'aspirina è stato affrontato nel corso del Congresso ESC 2006 a Barcellona partendo da un aspetto specifico e cioè se tutti gli ipertesi ultracinquantenni debbano assumere basse dosi di aspirina; esistono elementi a favore (gruppi a rischio) e contro (complicanze emorragiche); nel complesso l'orientamento attuale è che non tutti gli ipertesi ultracinquantenni debbano seguire questo trattamento ma molti di essi sì!

Protezione cardiovascolare e grado di riduzione dei valori della pressione arteriosa

Nel 2001 il gruppo di Staessen pubblica i risultati di una meta-analisi condotta per confrontare gli effetti di cardioprotezione con quelli di riduzione dei valori pressori dei farmaci antipertensivi [36].

La meta-analisi dimostra, 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 [36].

È la risposta della ricerca clinica ad un altro interrogativo: fermo restando che è vantaggioso ridurre i valori pressori, quale è il livello di pressione al quale si ottiene il maggiore beneficio in termini di riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolari?

Il problema è di elevata importanza e deriva, tra le altre, da una ipotesi, detta della curva J, secondo la quale la riduzione della pressione diastolica al di sotto di 85 mmHg, soprattutto in pazienti coronaropatici, potrebbe avere più effetti negativi che positivi [37].

Questo problema viene affrontato dallo studio Hypertension Optimal Treatment (HOT) che recluta 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].

Il trial consegue una diminuzione di incidenza di eventi cardiovascolari superiore a quella ottenuta negli studi sottoposti a meta-analisi dal gruppo di MacMahon, avendo come base una riduzione della pressione diastolica a ≤ 90 mmHg nel 92% dei pazienti, obiettivo mai raggiunto nei trial terapeutici precedenti [35].

Tuttavia tra il gruppo randomizzato per l'obiettivo terapeutico di pressione diastolica ≤ 90 mmHg e quello randomizzato per l'obiettivo ≤ 80 mmHg, anche se in realtà si ottiene una differenza di circa 4 mmHg tra i due gruppi, la differenza nell'incidenza di eventi non è significativa: marginale per l'infarto miocardico, nessuna per gli altri eventi cardiovascolari e per quelli cerebrovascolari. Questo dato riguarda la popolazione generale dello studio; se, invece, si analizza il sottogruppo dei pazienti ipertesi con diabete mellito non insulino-dipendente, si evidenzia come l'incidenza di infarto miocardico e di mortalità cardiovascolare sia significativamente inferiore nel gruppo randomizzato per l'obiettivo pressorio ≤ 80 mmHg rispetto a quello randomizzato per l'obiettivo ≤ 90 mmHg [35].

Questo risultato ha diverse implicazioni:

- la dimostrazione che, se nella gestione dei pazienti ipertesi si tiene conto della compresenza di altre condizioni di rischio e si adotta un trattamento farmacologico più aggressivo, si ottiene il risultato di una significativa riduzione delle complicanze cardiovascolari;

- la conferma, da questo punto di vista, del ruolo del diabete mellito nella popolazione degli ipertesi;

- la necessità di individuare target terapeutici diversificati.

I dati dell'HOT danno un importante contributo alla soluzione del quesito relativo ai possibili benefici indotti da una maggiore riduzione dei valori pressori, ma riguardano sostanzialmente la pressione diastolica [35]; altro importante contributo deriva dallo UKPDS, ma lo studio è limitato a soggetti ipertesi e diabetici [38].

E comunque i dati disponibili sono, in gran parte, "retrospettivi", ossia sono ottenuti dall'analisi di ricerche non propriamente eseguite con quello scopo e quindi potrebbero essere stati casuali.

Di conseguenza non è ben chiaro fino a quale livello si debba cercare di ridurre i valori di pressione sistolica per ottenere il maggior beneficio e questo è un altro degli interrogativi che connotano l'attuale frontiera della ricerca.

Su queste basi nasce, per iniziativa dell'ANMCO, il Cardio-Sis, Studio Italiano sugli Effetti Cardiovascolari del Controllo della Pressione Arteriosa Sistolica.

Si tratta di uno studio aperto, multicentrico, prospettico e randomizzato con valutazione centrale degli end-points (PROBE) che confronta l'effetto a lungo termine (2 anni) di due strategie terapeutiche:

- pressione arteriosa sistolica < 140 mmHg
- pressione arteriosa sistolica < 140 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).

L'aspettativa è quella di ottenere la prima dimostrazione prospettica e controllata sugli eventuali vantaggi di un trattamento più aggressivo della pressione arteriosa sistolica e di fornire, in questo modo, una base di evidenza alle indicazioni delle Linee Guida secondo le quali "To Lower To Better" [39].

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 i quali hanno dimostrato che:

- il trattamento antipertensivo riduce con efficacia (controllo adeguato dei valori pressori) il rischio di malattie cardiovascolari e di mortalità, qualunque sia il livello di gravità della condizione ipertensiva;
- i benefici del trattamento dipendono dalla qualità del controllo dei valori di pressione arteriosa e dalla rapidità ed efficienza (persistente riduzione dei valori pressori nella pratica clinica) con cui esso viene acquisito;
- la protezione cardiovascolare aumenta i benefici del trattamento;

- esistono numerose classi di farmaci che consentono il raggiungimento di questi obiettivi attraverso un trattamento "personalizzato".

Rimangono alcuni interrogativi, tra i quali:

- esiste una soglia di età al di sopra della quale il trattamento antipertensivo non genera più beneficio?
- è possibile migliorare gli interventi di protezione cardiovascolare negli ipertesi?
- quale è il livello di riduzione dei valori pressori al quale si possono ottenere i maggiori benefici?

Rimane anche il problema che, nonostante le evidenze scientifiche, sia quelle acquisite sia quelle potenziali, un controllo adeguato ed efficiente dei valori della pressione arteriosa continua a riguardare solo una minoranza dei soggetti ipertesi.

Bibliografia

1. Marchioli R, Maresca G. Prevenzione Cardiovascolare. In: Trattato di Cardiologia. *Excerpta Medica* 2000; Sezione XXI: 3178-3193.
2. Zanchetti A. I grandi trial di terapia antipertensiva. In: Ipertensione Arteriosa: il contributo della ricerca italiana. Editrice Kurtis - Milano 2000; Cap. 5.4: 493-507.
3. Borghi C. Uso proprio e improprio dei trials ed indicazioni al trattamento farmacologico delle malattie CV. *La Cardiologia nella Pratica Clinica* 2005; 12, 2: 75-77.
4. 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.
5. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbi-

- dity in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 1114 mmHg. *J Am Med Assoc* 1970; 213: 1143-1152.
6. 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.
 7. Australian National Blood Pressure Management Committee. The Australian therapeutic trial in hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261-1267.
 8. Medical Research Council Working Party. MCR trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 97-104.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, *et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
 14. 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.
 15. Collins R, Peto R, MacMahon S, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
 16. Kaplan NM. Clinical hypertension. Sixth edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1994.
 17. Wilson PWF, Kannel WB. Hypertension, other risk factors and risk of cardiovascular disease. In: Laragh JH, Brenner MB, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Second edition. New York: Raven Press, 1995: 99-114.
 18. 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.
 19. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
 20. 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.
 21. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, *et al.* Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002; 62 (2): 265-284.
 22. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. Ad hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organisation and International Society of Hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 331-342.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. ALLHAT Officers And Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antiypertensive 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 Antiypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
 27. 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.
 28. 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: 995-1003.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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 Faillure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
 34. 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.
 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. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-1315.
 37. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 1: 581-584.
 38. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPS 39. *Br Med J* 1998; 317: 713-720.
 39. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. Clinical guideline. June 2006. www.nice.uk/CG034

Obesità ed Adipocita

Mario Infante

U.O. di Medicina, Ospedale G. Da Procida di Salerno.

“Esiste chi si nutre con cibi ricchi di grasso ma rimane magro, mentre io, che digiuno con un fagiolo, divento grasso e bello. La spiegazione deve essere che Giove rende il mio fisico più efficiente di quello degli altri.”

Herrich R. (1591-1674)

Questa bella frase del poeta inglese Herrich la dice lunga su quello che è stato il giudizio degli antichi sulla obesità, ritenuta ideale di bellezza e di efficienza fisica.

Ne è prima testimonianza la cosiddetta Venere di Savignano, una statuetta paleolitica alta 22 cm rinvenuta nel 1925 in provincia di Modena.

La scultura, che risalirebbe a circa 25000 anni fa, raffigura una donna francamente obesa.

Gli archeologici ritengono, unanimemente, che la Venere di Savignano rappresenti il simbolo della fertilità e della bellezza, per il semplice motivo che analoghi reperti coevi, rinvenuti in altre nazioni europee, sono del tutto simili alla antica Venere italica. Questo non deve affatto meravigliare perché, nei tempi bui della preistoria, caratterizzati da scarsità di cibo e difficili condizioni ambientali, una donna obesa aveva più possibilità di sopravvivere e, dunque, di garantire la continuità della specie.

D'altra parte, in tempi molto più recenti, anche i più grandi pittori del Rinascimento, per raffigurare l'ideale di bellezza femminile, hanno dipinto corpi di donne non propriamente magre. Valga per tutti la splendida Venere di Botticelli.

Di fatto, fino agli inizi del XX secolo, l'obesità è stata ritenuta non solo espressione di bellezza ma anche di prestanza fisica e di buona salute.

Ed è un fatto molto strano, perché già i medici dell'antichità avevano osservato che i soggetti in eccesso ponderale erano esposti a maggiore morbilità e mortalità.

Infatti già Ippocrate, nel IV secolo a.C., aveva affermato non solo che “la morte improvvisa è molto più comune nei soggetti obesi, piuttosto che nei magri” ma anche che “l'obesità è causa di infertilità e riduce le mestruazioni”.

Sembrerà inverosimile, ma il più grande medico dell'antichità aveva già formulato la diagnosi di “sindrome metabolica” per i gli uomini e le donne del suo tempo, individuando nell'obesità la causa di questi disturbi.

Ma Ippocrate, da par suo, aveva anche suggerito la terapia: “è necessario cibo secco per la maggior parte dell'anno e duro lavoro prima di mangiare”, e ancora “il cibo deve essere assunto una sola volta al giorno... e camminare coperti il più a lungo possibile”. Come dire alimentazione frugale e dispendio energetico.

Il consiglio di camminare a lungo e ben coperti fa pensare che Ippocrate già conoscesse gli effetti benefici di questa sorta di sauna ante litteram.

Altro che medico dell'antichità!

Dopo di lui anche altri medici famosi, come Galeno e Avicenna, sostennero che l'obesità fosse dannosa alla salute e che per evitarla occorresse una sana alimentazione associata a una congrua attività fisica. Consigli ribaditi, nel Medioevo, dalla Scuola Medica Salernitana in alcuni importanti precetti del Regimen Sanitatis.

In tempi più recenti (XVII secolo) il grande medico inglese Thomas Willis, per intenderci lo scopritore del circolo arterioso dell'encefalo, sottolineò gli stretti rapporti che intercorrevano tra obesità e diabete mellito.

Nel 1727 T. Short, ribadendo l'importante aforisma di Ippocrate, definì l'obesità “un innegabile stato morboso” da curare con cibi frugali e attività fisica.

Dunque era tutto già noto da tempo ma, purtroppo, non sono bastati tremila anni di medicina basata sull'evidenza, come si direbbe oggi, per capire che l'obesità era un vero problema.

Si è dovuto attendere i grandi studi longitudinali, effettuati a metà del XX secolo, per essere certi che valori di BMI superiori a 30 si associano a progressiva riduzione dell'aspettativa di vita [1-5].

Nel 1959 uno studio, poi divenuto famoso, di Stunkard e McLaren-Hume [6] dimostrò, inequivocabilmente, come l'approccio all'obesità con la sola dieta non servisse affatto a risolvere il problema anzi, talora, poteva addirittura peggiorarlo. Di qui la necessità di un approccio comportamentale. Riportiamo integralmente le lucidissime conclusioni dei due grandi studiosi:

“La maggior parte dei soggetti obesi non entra in trattamento.

Quelli che entrano non fanno la dieta (dal 20 al 80%).

Quelli che stanno a dieta non perdono peso.

Quelli che perdono peso lo riacquistano.

Tutti ne pagano un prezzo molto elevato”.

Queste affermazioni sono da considerare, a pieno titolo, un'altra pietra miliare nell'approccio alla terapia dell'obesità. Tuttavia, ancora oggi, molti operatori sanitari (ma anche quotidiani, rotocalchi e imbonitori televisivi) continuano a proporre a persone sprovviste le diete più strane e strampalate. E spesso anche dannose.

E poi si parla male del Medioevo!

Oggi, infatti, è scientificamente provato che, per ottenere dei risultati duraturi, la dieta (ma sarebbe più giusto dire la sana alimentazione) va associata a un congruo dispendio energetico e a radicali modifiche del comportamento e dello stile di vita.

Più o meno le stesse cose suggerite da Ippocrate. Speriamo che non passino altri tremila anni per metterle in pratica, perché potrebbe essere troppo tardi.

Ha infatti, di recente, sostenuto il dr. K.G. Alberti, presidente dell'International Diabetes Federation (IDF), che le malattie correlate all'obesità (diabete di tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattie CV) potrebbero, in un futuro non lontano, divenire "la più grave catastrofe riguardante la salute che il mondo abbia mai visto" [7].

E c'è da credergli, se si tiene conto che nei paesi sviluppati l'obesità è divenuta un vero problema sociale. Negli Stati Uniti, ad esempio, si calcola che circa la metà degli abitanti abbia problemi legati a sovrappeso e obesità.

Volendo rimanere ai problemi di casa nostra (in particolare del Sud Italia) si stima che almeno il 10% della popolazione scolare sia francamente obeso e che un altro 10% presenti un marcato sovrappeso.

Ne deriva che nei prossimi decenni, se non si tenterà di arginare la crescita esponenziale dell'obesità infantile e adolescenziale, si potrebbe verificare una vera epidemia di malattie cardiovascolari, con costi molto elevati dal punto di vista sanitario e socio-economico.

Di qui la inderogabile necessità di attuare programmi di prevenzione a tutto campo. I convegni come questo dovrebbero aiutarci ad andare in questa direzione.

Dopo questa premessa, diciamo storico-culturale, che pure abbiamo ritenuto necessaria per meglio inquadrare il problema, veniamo agli aspetti più propriamente scientifici.

L'obesità riduce l'aspettativa di vita perché è un fattore di rischio indipendente ma, soprattutto, perché è la prima manifestazione clinicamente evidente dell'ormai ben nota sindrome metabolica, che comprende una costellazione di vecchi e nuovi fattori di rischio cardiovascolare (ridotta tolleranza ai carboidrati o diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, alterazione del quadro lipidico, alterazione dei fattori della coagulazione in senso protrombotico e aumento di alcuni noti markers dell'infiammazione).

Il significato clinico della SM acquista particolare evidenza quando si considera che il complesso di alterazioni metabolico-cliniche tipiche di tale patologia sembra giocare un ruolo essenziale nella genesi della patologia cardiovascolare precoce.

Quello che, però, sorprende è che un ruolo centrale nello sviluppo precoce di malattia cardiovascolare sembra rivestirlo proprio l'incremento dei depositi di tessuto adiposo viscerale (obesità viscerale), che sarebbe il vero attivatore di quel perverso meccanismo di insulinoresistenza-iperinsulinemia compensatoria che causa la sindrome metabolica.

Infatti sono ormai molto numerosi gli studi fisiopatologici che hanno evidenziato il ruolo centrale dell'obesità viscerale e dell'insulinoresistenza nella genesi della SM e della aterosclerosi precoce. In particolare è stato dimostrato che l'insulinoresistenza può interagire negativamente con la parete vasale, con i fattori della coagulazione, con alcuni dei sistemi enzimatici che regolano gli ioni intracel-

lulari, con le prostaglandine, i lipidi plasmatici e la pressione arteriosa.

Di straordinaria importanza e particolarmente complessi sono poi i rapporti tra livelli plasmatici di insulina, obesità viscerale e cellula adiposa.

Dunque l'obesità addominale (o centrale o viscerale o troncolare), oltre che essere componente importante della sindrome metabolica, ha un ruolo patogenetico di primissimo ordine nel determinismo della sindrome stessa.

Fu Vague [8-10] per primo, a sostenere che una distribuzione centrale del grasso si associava a una maggiore probabilità di complicanze metaboliche e cardiovascolari.

Egli distinse due forme di obesità: quella ginoide, tipicamente femminile e caratterizzata da una disposizione del grasso nella parte inferiore del corpo, e quella androide, più tipicamente maschile e con disposizione del grasso a livello centrale o addominale. Gli studi di Vague possono essere considerati pionieristici, perché sono stati la premessa dell'idea attuale della sindrome metabolica.

Infatti lo sviluppo dell'insulinoresistenza è strettamente correlato all'aumento del tessuto adiposo addominale.

Questo, a sua volta, ben correla con il grasso viscerale nell'ambito del quale, come sembra ormai acclarato, iniziano i complessi meccanismi patogenetici della sindrome stessa.

Ecco perché uno dei criteri previsti dalle linee guida, per porre una corretta diagnosi di sindrome metabolica, è la misurazione della circonferenza addominale, che non dovrebbe essere superiore a 94 cm negli uomini e 88 cm nelle donne.

Attualmente la sindrome metabolica può essere correttamente diagnosticata sulla base di criteri puramente clinici, stabiliti nel 2001 dall'Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program (NCEP/ATP III): *circonferenza della vita, livello di trigliceridi, HDL, pressione arteriosa e valori della glicemia a digiuno* [11].

Non vi è dubbio che questi semplici criteri, facilmente applicabili in clinica, abbiano decisamente contribuito a riconoscere questa sindrome, le cui complesse alterazioni metaboliche, come abbiamo già sottolineato, giocano un ruolo essenziale nella genesi delle patologie cardiovascolari.

E riconoscere precocemente questo importante disordine metabolico è fondamentale per evidenziare, nel singolo paziente, la presenza di un rischio cardiovascolare, altrimenti non riconosciuto o sottovalutato.

La comprensione dei meccanismi che legano l'obesità all'insulinoresistenza è attualmente un'area di attiva ricerca, che ha il preciso obiettivo di individuare possibili target terapeutici [12, 13].

Le conclusioni, sia pure non definitive, tratte da queste ricerche vedono nell'adipocita il protagonista dello sviluppo dell'insulinoresistenza.

Infatti è ormai certo che gli adipociti, oltre ad immagazzinare sotto forma di trigliceridi l'energia in eccesso, secernono numerose sostanze biologicamente attive, chiamate adipocitochine e delle quali parleremo a breve.

E così il tessuto adiposo che, da sempre, era stato considerato come un tessuto inerte dove veniva

solamente stoccata, sotto forma di grasso, l'energia in eccesso è oggi considerato un vero e proprio organo endocrino. Forse il più importante tessuto endocrino del corpo umano.

Ma c'è di più. Nel 2004, nel corso dell'annuale convegno della "Orthopedic Research Society" americana, lo studioso Farshid Guilak della Duke University ha annunciato che una parte delle cellule adipose umane è fatta di cellule staminali, che hanno la capacità di trasformarsi, oltre che in adipociti, in cellule ossee, cartilaginee e, addirittura, in neuroni.

Altro che inerti depositi di grasso, gli adipociti sarebbero addirittura cellule totipotenti!

Ma torniamo all'argomento centrale della nostra relazione. Come può il tessuto adiposo e, dunque, gli adipociti, essere responsabile della comparsa di diabete di tipo 2, di ipertensione arteriosa, di alterazioni del quadro lipidico e coagulativo e di altri meccanismi, ancora non del tutto noti, ma sicuramente responsabili di gravi alterazioni cardiovascolari?

Per cercare di capirci qualcosa bisognerà partire da lontano. Fu infatti Randle [14], circa 40 anni fa, ad avanzare per primo l'ipotesi che, nel soggetto obeso, la grande disponibilità di acidi grassi liberi (FFA) causasse una ridotta utilizzazione di glucosio nel muscolo scheletrico attraverso un meccanismo di competizione di substrato. In parole povere il muscolo, il tessuto che più di ogni altro utilizza il glucosio con un meccanismo insulino-mediato, utilizzerrebbe come carburante alternativo gli acidi grassi liberi presenti in grande quantità nell'obeso. Di conseguenza aumenterebbero nel sangue i livelli di glucosio. Successivamente, sempre negli anni '60, si scoprì che l'eccesso di FFA stimolano fortemente la neoglucogenesi, cioè la produzione di glucosio da parte del fegato mediante un'azione di stimolo sulla piruvato-carbossilasi.

Questo dava ulteriore credito all'ipotesi avanzata da Randle. Infatti, a causa dell'eccessiva presenza in circolo di FFA, i livelli di glucosio aumentavano sia per una sua ridotta utilizzazione da parte dei muscoli che per una sua maggiore produzione epatica.

Ma perché nel soggetto obeso e insulinoresistente aumentano tanto questi acidi grassi liberi (FFA)?

La causa risiederebbe in una ridotta attività della lipasi lipoproteica, la cui azione è fortemente stimolata dall'insulina che, nel soggetto normale, stimola la lipasi delle cellule adipose a sintetizzare trigliceridi, a partire da acidi grassi liberi (FFA) e glicerolo. Al contrario, nei soggetti affetti da resistenza all'insulina o da franco diabete, la ridotta azione della lipasi provocherebbe l'immissione in circolo, da parte dell'adipocita, di grandi quantità di FFA per la difficoltà di coniugarsi con il glicerolo. Ma c'è un altro motivo. Se c'è insulinoresistenza il glucosio entra con difficoltà nelle cellule adipose e, dunque, c'è anche una scarsa disponibilità di glicerolo, che è uno dei metabolici intermedi della via glicolitica. E se non entra il glucosio nella cellula questo importante poliolo non si forma.

In un primo momento la glicemia dei pazienti affetti da sindrome metabolica può essere perfettamente normale, perché il pancreas secerne una maggiore quantità di insulina (iperinsulinemia compensatoria); ma poi, a lungo andare e persistendo lo sta-

to di obesità, subentra il deficit secretivo e dunque il diabete. E a quel punto il danno è fatto perché, come oggi è ben noto, quando a un paziente viene fatta la diagnosi di diabete di tipo 2, questi ha già il 50% di probabilità di essere affetto da una patologia cardiovascolare. Come dire che il diabete è di per se una malattia CV.

Ne deriva che, in questi pazienti, il rischio è certamente presente prima della comparsa della malattia diabetica, in quanto strettamente legato ai meccanismi (insulinoresistenza) che la producono e che, purtroppo, operano per decenni in assoluto silenzio.

Per questo motivo uno dei padri di questa sindrome, l'americano Gerard Reaven, che nel lontano 1988 la definì sindrome X [15], nel 2000 l'ha poi definita "the silent killer".

Probabilmente entrambi questi meccanismi (ridotta utilizzazione muscolare del glucosio e aumentata neoglucogenesi epatica) sono realmente operanti nell'insorgenza del diabete, tanto è vero che uno dei farmaci più usati nel diabetico obeso è la metformina, il cui meccanismo d'azione è quello di sopprimere la produzione epatica di glucosio. D'altra parte è ben noto che il fegato, in carenza di insulina o in condizioni di insulinoresistenza, diventa una piccola fabbrica di zuccheri se dispone di abbondanti substrati (in particolare FFA). Specialmente nelle ore notturne, quando gli ormoni controinsulari (cortisolo, adrenalina e glucagone) contribuiscono a peggiorare i problemi metabolici del diabetico. Questo spiega perché, nei pazienti diabetici non ben compensati, i valori glicemici al mattino risultano sempre elevati (spesso più alti di quelli post-prandiali). Questi meccanismi spiegano molte cose.

Tuttavia, nel corso di questi anni, sono emersi altri elementi della comunicazione fra tessuto adiposo e altri tessuti insulino-sensibili, che sembrano essere decisamente più importanti e più affascinanti, perché collocherebbero l'adipocita al centro di una grande costellazione di rischi cardiovascolari.

Ma che cosa lega l'insulinoresistenza alla formazione della placca aterosclerotica, che è il passaggio obbligato per lo sviluppo delle patologie cardiovascolari?

Nei pazienti affetti da sindrome metabolica sono stati evidenziati livelli elevati di P-selectin, E-selectin e ICAM-1, tre molecole espresse dall'endotelio, quando attivato da processi simil-infiammatori, il cui ruolo è fondamentale nel processo di tras migrazione dei leucociti, e in particolare dei monociti, nello spazio sub-endoteliale. C'è dunque nella sindrome uno stato di disfunzione endoteliale, causato dalle singole componenti della sindrome stessa che, con meccanismi diversi, determinano un aumento dello stress ossidativo.

È spesso segnalato anche l'aumento della VES, dei leucociti circolanti e del fibrinogeno, tre tratti che, in genere, sono aumentati negli stati di infiammazione [16, 17].

È infatti oggi ben chiarito che la sindrome metabolica è una condizione di micro-infiammazione cronica, il cui marcatore più sensibile è l'aumento della PCR, dosata con metodo ultrasensibile.

Ormai una gran messe di dati documenta che l'endotelio dell'animale insulino-resistente ha una notevole riduzione dell'attività sintasi dell'ossido

nitrico (NOS3), responsabile del tono nitrgergico basale essenziale per preservare il vaso da una serie di noxae patogene. Inoltre, in condizioni associate ad insulino-resistenza la NOS viene disaccoppiata, convertendosi in produttrice di anione superossido, che è il principale responsabile dello stress ossidativo a livello vascolare. Oltre ad altri numerosi rilevanti effetti biologici, la riduzione di NO e l'aumento di anione superossido attivano il fattore di trascrizione NFkB, grande attivatore della risposta infiammatoria.

A questo percorso patogenetico che va dall'insulinoresistenza-iperinsulinemia all'infiammazione vascolare, attraverso l'attivazione dello stress ossidativo, si aggiunge un altro interessante percorso messo in luce di recente. Per non complicare le cose non ne parliamo, anche perché è oggetto di studi ancora in corso.

Si può, però, concludere che l'attivazione del meccanismo insulinoresistenza-iperinsulinemia, stress ossidativo e microinfiammazione innesca una situazione cronica di attivazione, facilitazione e accelerazione di quei processi che portano all'attivazione della placca e, dunque, alle malattie cardiovascolari.

Ma la vera novità di questi ultimi anni è aver dimostrato che il tessuto adiposo, oltre al compito di immagazzinare trigliceridi durante i periodi di disponibilità calorica e di mobilizzare gli acidi grassi nel plasma quando il bilancio energetico diventa negativo, produce molti ormoni e altre sostanze biologicamente attive, il cui ruolo è ancora tutto da chiarire.

Queste sostanze, genericamente definite adipocitochine, sarebbero in grado di regolare l'attività endocrina e il metabolismo di organi a distanza quali il sistema nervoso centrale, il pancreas, il fegato il muscolo scheletrico, i reni, il sistema immunitario, contribuendo così in maniera complessa all'omeostasi energetica del corpo umano.

Il tessuto adiposo va dunque considerato un vero organo endocrino in quanto l'adipocita è in grado di sintetizzare e rilasciare diversi composti peptidici e non peptidici che gli conferiscono la capacità di dialogare nell'ambito del tessuto adiposo stesso (funzione autocrina-paracrina) e con organi a distanza (funzione endocrina).

Le sostanze più note sono la leptina, il TNF-alfa, l'IL-6 (interleuchina-6), l'adiponectina, la resistina, il PAI-1, l'angiotensinogeno.

La leptina, un peptide di 167 aminoacidi, è secreto dagli adipociti per lanciare un segnale di sazietà all'ipotalamo [21].

Nei soggetti normali la sua concentrazione nel plasma è inversamente proporzionale alle riserve di grasso.

Nei soggetti obesi però i suoi livelli sono molto elevati, il che significa che, oltre all'insulinoresistenza, in questi pazienti c'è anche una leptino-resistenza. Questo ha smorzato l'entusiasmo iniziale dei ricercatori, che ne avevano ipotizzato un uso terapeutico nella sindrome metabolica.

La leptina ha un ruolo importante anche in alcune disfunzioni del sistema riproduttivo ed è coinvolta nella regolazione di alcuni processi infiammatori e nell'immunità.

Il TFN-alfa (Tumor Necrosis Factor-alfa) provoca insulinoresistenza interferendo con la traduzione

del segnale insulinico e attiva i processi di infiammazione [22].

Il TNF-alfa non sembra essere secreto nella circolazione sistemica e, pertanto, è molto probabile che agisca come regolatore locale della IL-6 e della lipolisi (inibizione della lipoproteinlipasi).

La Interleuchina-6 (IL-6) è il principale regolatore della sintesi della PCR nel fegato. Aumenta negli obesi, provoca insulinoresistenza epatica e attiva i processi infiammatori [23].

La resistina è una proteina secreta dal tessuto adiposo murino. È stato dimostrato che i livelli di resistina sono molto più elevati nei topi obesi, il che fa ipotizzare un suo ruolo nel determinismo dell'insulinoresistenza dei topi [24].

L'adiponectina (Acrp 30/Adipo Q) è una proteina secreta dalla cellula adiposa che presenta forti analogie con C1q, il primo componente della classica via di attivazione del complemento [25, 26].

L'adiponectina, al contrario di TFN-alfa e IL-6, ha un'azione insulino-sensibilizzante (in particolare a livello epatico) e una chiara attività antinfiammatoria. Questo ha destato molto interesse su questa molecola, che potrebbe essere usata nella terapia di alcune manifestazioni cliniche della sindrome metabolica (diabete mellito).

Ricerche recenti ne hanno preconizzato l'uso nelle malattie cardiovascolari e, addirittura, nella prevenzione della re-stenosi dopo angioplastica coronarica.

Ma molti interessanti studi sono in corso e altre sorprendenti novità potrebbero venir fuori.

Quello che possiamo affermare, con certezza, è che il ruolo dell'adipocita deve essere sicuramente ridefinito.

Per ora sappiamo solo che il tessuto adiposo è un vero organo endocrino, forse il più importante del corpo umano [27, 28].

Chi lo avrebbe mai detto!

Bibliografia

1. Dublin LI. Relation of obesity to longevity. *N Engl J Med* 1953; 248: 971-974.
2. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *Journal Chron Dis* 1979; 32: 563-576.
3. Feinleib J. Epidemiology of obesity in relation to health hazards. *Ann Int Med* 1985; 103: 1019-1028.
4. Garrison TJ, Kannel WB. A new approach for estimating healthy body weight. *Int J Obeso* 1993; 17: 417-423.
5. Waaler HT. Height, weight and mortality. The Norwegian experience. *Acta Medica Scand* 1984; 679 (Suppl): 1-56.
6. Stunkard, Mc Laren-Hume. Studio basato sulla metanalisi di tutti i lavori effettuati nei 30 anni precedenti i (1929-1959). *Int J Obeso* 1987; II (Suppl 2): 238.
7. Alberti KG. One of the biggest health catastrophes that the world has ever seen.
8. Vague J. La différenciation sexuelle, lacteur determinant deslormes de l'obésité. Relazione annuale all'International Diabetes Federation (IDF), anno 2003. *Presse medie*. 1947; 55: 339-340.
9. Vague J. The degree of masculine dif/érentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Amer J Cun Nutr* 1956; 4: 20-34.
10. Vague J, Vague P, Jubelin JA. A 35-years follow-up 01diabetogenic obesity. *Int J Obeso* 1987; II (Suppl 2): 238.

11. Executive Summary of The Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel of Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001.
12. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473-81.
13. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance- the emerging role of the adipocyte as an endocrine organo. *N Engl J Med* 2001; 345: 1345-46.
14. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme E. The glucose-fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1: 785-89.
15. Reaven G. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetologia* 1988, 30: 1595-607.
16. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Amer Heart J* 1999; 138: S419-20.
17. Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110: 380-85.
18. Mather K, Anderson T J, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res* 2001, 38: 415-22.
19. Wever RM, Lusher TF, Cosentino F, Rabelink TJ: Atherosclerosis and two faces of endothelial nitric oxid synthase. *Circulation* 1998; 97: 108-12.
20. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
21. Freedman JM, Haalas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
22. Peraldi P, Spiegelman B. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 1998; 182: 169-75.
23. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not TNF-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-200.
24. Stepan CM, Baitey ST, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
25. Matsuzawa Y, Shimomura I, Kihara S, Funahashi T. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases. *Horm Res* 2003; 60 (Suppl 3): 56-9.
26. Matsuda M, Shimomura I, Matsutaka S, et al. Role of Adiponectin in Preventing Vascular Stenosis. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 37487-37491.
27. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organo. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 329-339.
28. Shimomura I. Adipose tissue: a friend or enemy of the vasculature? Relation to Second International Course on Diabetes and Microvascular Disease of International Atherosclerosis Society. Lugano (CH), 27-29 marzo 2003.

Obesità Addominale

Andrea Peracino

Fondazione Italiana per il Cuore (Milano).

Premesse

Appare ormai consolidato il concetto che si sta assistendo a una promettente riduzione della crescita della morbilità e mortalità delle malattie Cardio-cerebrovascolari-CV. Questa considerazione deriva dall'osservazione che in molti Paesi si è registrato un aumento delle conoscenze su dette malattie, grazie all'applicazione corretta dell'innovazione medica e tecnologica che ha coinvolto i diversi attori (*medici, operatori sanitari, autorità sanitarie, economica, industria etc.*).

La controprova è che la crescita di morbilità e mortalità continua in modo sempre più allarmante nei paesi dove il trasferimento dei risultati e delle proposte innovative, dalla ricerca medica all'applicazione sul campo, non avviene o non coinvolge tutti gli attori.

In una patologia multifattoriale come quella delle malattie CV, l'affrontare in modo anche impegnativo i singoli fattori di rischio consolidati non costituisce una risposta sufficiente della medicina. Infatti, l'attenzione degli studiosi è portata a prendere in esame la globalità dei fattori di rischio e fra questi quelli che stanno avendo negli ultimi tempi una migliore evidenza di conoscenza nel loro rapporto causale con la malattia.

Lo studio INTERHEART (*Yusuf S et al. Lancet 2004; 364: 937-52*) è divenuto un riferimento obbligato negli ultimi anni, e accanto ai fattori di rischio consolidati e sufficientemente affrontati, il sovrappeso/obesità richiama ancora di più la necessità di approfondire l'approccio clinico a questo fattore che appare, dal punto di vista della prevalenza, sempre più diffuso.

Il grasso viscerale addominale: un deposito energetico o un organo metabolico?

Lo studio della morfologia del grasso addominale ha messo in evidenza da tempo che gli *adipociti* in esso contenuti non sono da considerarsi solo come deposito di grasso. Infatti accanto ad essi si osservano *fibrociti, capillari* e cellule della reazione della *fase acuta e cronica* come i *macrofagi, linfociti e granulociti*. Gli stessi *globuli rossi* che percorrono gli stretti capillari vanno visti come apportatori di capacità *ossidative*. I *piccoli adipociti* in individui magri promuovono la omeostasi energetica locale; i *larghi adipociti* negli obesi reclutano i macrofagi e promuovono l'infiammazione e il rilascio di una gamma di fattori che predispongono all'insulina-resistenza (*Greenberg AS, Obin MS. Am J Clin Nutr*

2006; 83: 461S-465S). L'insieme delle cellule sopra descritte e le azioni e reazioni tra le stesse appaiono essere responsabili di una attività metabolica elevata caratterizzata dal reperimento locale o in circolo di una serie di mediatori dell'infiammazione, o più ampiamente coinvolti nel metabolismo quali: *plasminogen activator inhibitor-1, interleukin 6, TNF alpha, CRP, resistin, adiponectin, acidi grassi liberi, glicerolo, leptin* (*Desprès J-P. EHJ 2006; 8SB: B4-B12*).

Qualche parola in più sui cosiddetti ormoni collegati all'adipocita

Il tessuto adiposo secerne fattori che esercitano effetti locali e sistemici come gli ormoni (*Jackson MB, Ahima RS. Clin Sci 2006; 110: 143-52*). Intanto essi giocano un ruolo importante nella regolazione dell'assunzione di energia, nel suo consumo, e nel metabolismo dei lipidi e dei carboidrati. Per esempio la *leptin* si presenta come adattamento ad una riduzione dell'energia introdotta piuttosto che come prevenzione dell'obesità. La deficienza di *leptin* si associa ad aumento di adiposità corporea. Il trattamento con *leptin* migliora drammaticamente la resistenza all'insulina e l'iperlipidemia in pazienti con deficit di *leptin* dovuto a lipoatrofia. Il grasso alimentare e il fruttosio portano a una riduzione della produzione di *leptin*. La produzione di *leptin* è regolata dalla azione dell'insulina sul metabolismo dell'adipocita. La *acylation stimulating protein (ASP)* aumenta l'efficienza della sintesi del triacilglicerolo nell'adipocita accelerando la *clearance* lipidica postprandiale. Nei topi il deficit di ASP conduce ad una diminuzione del grasso corporeo, ad una resistenza all'obesità, e ad una migliorata sensibilità all'insulina. Infine la produzione di *adiponectin* è stimolata dagli agonisti del *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma - PPAR-gamma* e può contribuire all'aumento di sensibilità all'insulina. Il trattamento contemporaneo con *adiponectin* e *leptin* normalizza l'azione insulinica negli animali lipoatrofici resistenti all'insulina. Questi effetti possono essere mediati dall'ossidazione del grasso introdotta dalla *AMP kinase*, conducendo ad una riduzione di trigliceridi intramiocellulari ed epatici. La produzione di questi tre ormoni è influenzata dallo stato nutrizionale (*Havel P. Diabetes 2004; 53, pp. 143-151*). Più recentemente è stata posta una certa enfasi sulla azione della *leptin* a livello cerebrale, in particolare sul trasporto attraverso la barriera emato-encefalica e la trasduzione del segnale (*Ahima RS. Trends Endocrinol Metab 2005; 16: 307-13*).

L'adiposità intraddominale e la modulazione cardiometabolica

L'insieme delle interazioni cellulari e biochimiche del tessuto adiposo viscerale appare quanto mai evidente all'aumentare della massa dell'adipe viscerale e questo in contrapposizione con l'adipe sottocutaneo che appare comparabilmente (e forse solo apparentemente) meno attivo. La secrezione infatti di una varietà di proteine e dei mediatori sopra ricordati o il loro aumento nel plasma sostengono una serie di effetti che interessano il metabolismo, la riproduzione, la stimolazione della fase acuta, l'immunità e le funzioni cardiovascolari. La stimolazione della infiammazione si collega poi allo sviluppo della placca ateromastica, allo spostamento verso la trombosi dell'equilibrio coagulativo, e alla interferenza con il dominio insulinico del metabolismo del glucosio: *insulino-resistenza*.

Dal punto di vista clinico tali azioni e reazioni (l'*adiponectin*, ad esempio, gioca un ruolo protettivo) si esplicano nell'evoluzione verso la malattia coronaria e il diabete di tipo 2.

Il rapporto quindi del metabolismo dei *free fatty acids* – FFA, l'insulino-resistenza e la correlazione della concentrazione dei FFA con la dimensione del grasso viscerale, e la risposta di questo con l'attivazione di mediatori dell'infiammazione, della aterogenesi e della trombosi si collegano in modo dimostrato alla malattia cardiaca e/o diabetica costruendo un meccanismo patogenetico indicato come *cardiometabolico* (Jensen MD. *EJH* 8 SB B13-19).

Sindrome metabolica: esiste o non esiste?

I 5 fattori di rischio che solitamente si aggregano tra loro determinando un rischio di malattia cardiovascolare particolarmente elevato, hanno spinto da qualche anno i clinici ad inserire fra i rischi delle malattie CV la *sindrome metabolica* quando questa ne somma almeno tre. I fattori sono: la *dislipidemia aterogena*, l'*ipertensione arteriosa*, l'*iperglicemia*, lo *stato pro-trombotico*, lo *stato pro-infiammatorio*, ed appare a molti cardiologi e diabetologi che la loro associazione non sia casuale ma probabilmente legata a relazioni metaboliche intercorrenti fra loro. La sindrome stessa si poggia sull'obesità viscerale e la insulino-resistenza che sono comunque collegate tra loro.

È stato visto che nei soggetti obesi e nei soggetti con forme congenite di insulino-resistenza vi è un eccesso di *acidi grassi non esterificati* e *citochine* della cellula adiposa nel plasma. Ciò determina un alterato accumulo di grasso nel fegato e nei muscoli, contribuendo, come detto più sopra, all'insulino-resistenza, alla dislipidemia, allo stato pro-trombotico e pro-infiammatorio. La sindrome peggiora nelle

seguenti condizioni: *sedentarietà*, *età avanzata*, *fattori genetici*, alterazioni *metaboliche* ed *endocrine*. Molti studi hanno evidenziato che la presenza di sindrome metabolica raddoppia il rischio di malattia aterosclerotica cardiovascolare e aumenta di cinque volte il rischio di diabete mellito tipo 2 (Grundy SM. *Diabetes Care* 2006; 29: 1689-1692).

Per alcuni la mancanza di una chiara fisiopatologia comune alla base dei fattori inseriti nella *sindrome metabolica* ne inficia la esistenza di malattia a sé stante e quindi anche il trattamento che ne consegue. Se l'*insulino-resistenza* è al centro del tema, ci si domanda perché non viene inserita l'età che viene considerata il predittore della insulino-resistenza. Se la "sindrome" comprende stati pro-trombotici e pro-infiammatori, perché non inserire tali criteri nella definizione? E così via. Per tali esperti "sindrome" è comunque un fattore di rischio debole nella previsione di un diabete futuro o di una malattia cardiovascolare. In realtà, data la presenza nella sindrome di fattori che già predicano la probabilità di evoluzione verso le malattie CV, appare logico che la sindrome in sé ne assumi la predittività.

Non è facile indicare una soglia superiore della sindrome per quanto riguarda i componenti della stessa, per cui possono essere classificati in essa individui francamente diabetici, o ipertesi o iperolestolemici. La conclusione di questi esperti è che, in pratica, non vi è alcuna evidenza scientifica che la diagnosi di "sindrome" abbia utilità clinica (Kahn R. *Diabetes Care* 2006; 29, 1693-1696).

Una visione cardiometabolica

La discussione tuttora in atto tra fautori o non fautori della sindrome metabolica aiuta comunque a sottolineare che una *malattia* non può essere considerata una gabbia chiusa ove i soggetti sono identici ed uniformi. Aiuta anche a pensare che in ogni patologia la multifattorialità gioca un ruolo importante senza impegnare i singoli fattori ad avere un ruolo identico fisiopatologico e predittivo. Aiuta inoltre a pensare in modo "*metabolicamente più ampio*", inserendo, nella diagnosi, la prevenzione e, nel trattamento, un approccio che tenga conto di quel singolo malato il quale è comunque un'identità particolare e solo parzialmente inseribile in una categoria fissa. Per un paziente, comprendere di essere sottoposto a più fattori di rischio (rispetto al concetto di una sola malattia determinante il rischio stesso) può servire da stimolo per applicare tutti quei cambiamenti necessari ad ottenere un miglioramento fisico, alimentare e metabolico, perdurante nel tempo. E indubbiamente per il clinico non appare possibile trattare quel singolo paziente con un solo farmaco o con un solo provvedimento terapeutico.

La terapia medica nella prevenzione dello scompenso cardiaco

Domenico Miceli, Emma Minutillo, Pio Caso, Raffaele Calabrò

UOS Valutazione dello Scompenso Cardiaco e Riabilitazione Cardiologia, Dipartimento di Cardiologia e Medicina Generale AO Monaldi, Napoli.

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome in costante aumento: il flusso informativo derivante dalle schede di dimissione ospedaliera del 2003 [1] segnala 197.818 dimissioni con il DRG 127, un trend in crescita rispetto ai 175.470 ricoveri del 1999, con un costo ospedaliero globale, ottenuto aggiungendo il DRG 103 (trapianto cardiaco), di 500 miliardi di euro. L'incidenza annuale viene stimata approssimativamente intorno a 300 nuovi casi ogni 100.000 persone, ma è previsto che il numero possa raddoppiare nei prossimi 40 anni a causa dell'invecchiamento della popolazione. La dimensione del fenomeno, soprattutto dal punto di vista delle ricadute cliniche, è confermata dagli studi osservazionali condotti in ambito ospedaliero, e, tra questi, dai dati del TEMISTOCLE (*hearT failurE epidemiological Study fadOi - anmCo in italian people*) [2], uno studio osservazionale condotto in collaborazione tra l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), che ha "fotografato" per 12 giorni dell'anno 2000 il percorso ospedaliero di 2127 pazienti con SC in 167 UO di Cardiologia e 250 UO di Medicina italiane.

Lo studio TEMISTOCLE ha dimostrato che:

– i pazienti con SC hanno una ridotta quantità e qualità di vita:

- il 5% muore in ospedale;
- il 15% muore entro sei mesi dalla dimissione;
- il 45% ritorna in ospedale almeno una volta entro sei mesi dalla dimissione.

Come sostenuto in un'analisi di Cleland [3], il carico gestionale totale dello SC risulta essere il 5% della popolazione generale, e questo valore percentuale risulta composto da:

- 1% SC con manifestazioni di disfunzione sistolica ventricolare sinistra (1,5% per età comprese fra 25 e 75 anni);
- 1% SC con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica;
- 1% SC con funzione sistolica conservata;
- 2% SC sospetto ma non confermato.

Ciò farebbe stimare che, in Italia, vi siano circa 3.000.000 di cittadini affetti da SC sia in forma asintomatica che conclamata.

Emerge perciò l'esistenza di una parte "sommersa" del problema SC, che era stata già sottolineata da un noto lavoro di Hoes *et al.* [4] nel diagramma del "fenomeno dell'iceberg", in cui si faceva rilevare come solo la parte emergente del fenomeno SC, ovvero quella con segni e sintomi di ridotta funzione ventricolare sinistra, veniva riconosciuta e gestita dai Cardiologi e dai Medici, restando nascosta o misconosciuta la base della piramide costituita dallo SC asintomatico.

Pertanto, identificare i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica ad alto rischio di sviluppare SC clinicamente manifesto, in altre parole la "piattaforma" che alimenta la punta dell'iceberg, può contribuire a implementare strategie tali da poterne prevenire la comparsa e/o migliorare la prognosi: questi pazienti sono infatti a rischio aumentato di morte improvvisa con una incidenza che sembrerebbe persino superiore a quella dei soggetti sintomatici.

Prevalenza e fattori di rischio della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica

McDonagh *et al.* [5], indagando sulla prevalenza dei fattori di rischio coronarico, hanno valutato ecocardiograficamente la frazione di eiezione di 1467 pazienti: il 2,9% aveva una FE < 30% e di questi la metà erano asintomatici; il 7,7% aveva una FE < 35% ed il 77% di questi era asintomatico; la presenza di disfunzione ventricolare sinistra associata a sintomi era maggiore nella popolazione di pazienti al di sopra di 45 anni di età.

L'ipertensione arteriosa rappresenta un rischio assoluto per lo sviluppo di SC e, in presenza di altri fattori, aumenti anche moderati dei valori pressori possono risultare elementi moltiplicatori del rischio.

Analogamente il fumo di sigaretta (specie nel sesso maschile), la dislipidemia e la microalbuminuria rappresentano elementi predittori di rischio indipendente.

Infine, ma non ultimo per importanza e significatività clinica, il diabete mellito, che è ormai ritenuto di per sé una malattia cardiovascolare, con rischio per questi pazienti di andare incontro ad un evento cardiovascolare di entità 3-4 volte superiore rispetto ai non diabetici.

I trial clinici randomizzati di prevenzione primaria e secondaria in pazienti a rischio indicano chiaramente che un trattamento precoce ed efficace di tutte le condizioni elencate in precedenza può, se non eliminare, almeno posticipare di anni la comparsa dello scompenso cardiaco. Esiste, pertanto, un rischio cardiovascolare globale di SC che induce a spostare la nostra attenzione proprio sui pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, oltre che per fornire consigli sullo stile di vita, per intraprendere un adeguato trattamento terapeutico. Un trattamento appropriato dell'ipertensione arteriosa riduce il rischio, e così pure la terapia con statine ove indicata; la presenza di comorbidità rilevanti, come appunto il diabete mellito, identifica di per sé una popolazione di pazienti sui quali intraprendere un trattamento prima che la disfunzione ventricolare diventi manifesta.

Le Linee Guida 2001 ACC/AHA [6] hanno diviso lo SC in quattro stadi, dei quali i primi due (A e B)

comprendono pazienti asintomatici ma a rischio di sviluppare uno SC: lo stadio A include pazienti con assenza di alterazioni strutturali cardiache e assenza di sintomi di scompenso, che presentano nella loro storia clinica ipertensione arteriosa, diabete mellito, familiarità per cardiomiopatia, assunzione di farmaci cardiotossici. Lo stadio B si caratterizza per la presenza di alterazioni cardiache strutturali, in assenza di sintomi di scompenso, ed individua pazienti con pregresso infarto miocardico, disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, valvulopatia.

La prevenzione dello SC trova dunque il suo spazio all'interno di questa classificazione sicuramente per i pazienti in stadio A e B ma anche, allo scopo di fermare l'evoluzione della malattia, nei pazienti che rientrano nello stadio C.

Il ruolo del BNP

Il dosaggio del peptide natriuretico BNP (Brain Natriuretic Peptide, così chiamato poiché originariamente rinvenuto proprio nel cervello), o meglio del frammento stabile N-Terminale della sua proforma (NT-ProBNP), che ha una più lunga emivita, una minore variabilità biologica intraindividuale e una maggiore stabilità, sta assumendo negli ultimi anni una sempre maggiore importanza nello studio dello SC: il dosaggio consentirebbe di identificare precocemente i pazienti ad alto rischio di sviluppare una disfunzione ventricolare sinistra o di verificare la validità di una diagnosi iniziale in soggetti anche solo debolmente sintomatici.

Il BNP consente di avere a disposizione, così come oggi già accade per i pazienti diabetici per quanto riguarda il valore dell'emoglobina glicosilata, un dato numerico determinabile con relativa facilità e che consente di verificare una condizione di scompenso, in quel caso metabolico, nel nostro caso emodinamico, ma soprattutto di stratificare prognosticamente la situazione clinica del singolo paziente e, ancor più, analogamente a quanto accade con il PAP-test per lo screening del carcinoma uterino, di svelare in fase preclinica la tendenza a sviluppare la malattia conclamata, ovvero la "lesione pre-cancerosa".

È stata documentata la presenza di una correlazione fra ipertrofia e disfunzione ventricolare sinistra e le concentrazioni plasmatiche di ANP e BNP, nonché un aumento delle concentrazioni plasmatiche di BNP in pazienti con ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare sinistra ed in pazienti con SC avanzato. Dagli stessi studi è anche emerso che l'enalapril è in grado di ridurre i livelli plasmatici di ANP e BNP in concomitanza con gli effetti favorevoli sulla regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e la riduzione della massa in pazienti ipertesi [7, 8, 9].

Particolarmente interessanti appaiono le segnalazioni in letteratura di un possibile uso di questi indicatori per uno screening sulla popolazione generale afferente agli ambulatori territoriali, dove la diagnosi di SC basata sui soli criteri clinici potrebbe essere incerta e allo scopo di identificare un gruppo di pazienti da avviare ad una diagnostica di *imaging* precoce e conseguentemente a terapia medica mirata [10].

Il dosaggio del BNP si prospetta pertanto come un metodo relativamente semplice e indubbiamente *cost-effective*, per lo screening di pazienti con sospetta di-

sfunzione ventricolare sinistra da avviare ad un livello diagnostico successivo.

Per tale motivo l'utilizzo del BNP è stato raccomandato nelle Linee Guida dalla European Society of Cardiology per la diagnosi ed il monitoraggio dello SC [6].

Quale terapia medica per la prevenzione dello SC

Sulla base di quanto premesso, il trattamento dei pazienti in classe A e B della già citata classificazione ACC/AHA riduce di per sé il rischio di SC ed appare dunque essere un trattamento preventivo: a questo scopo disponiamo di alcune classi di farmaci che hanno dato significativi risultati e che sono ormai entrati a buon diritto tra le molecole raccomandate dalle Linee Guida terapeutiche dello SC.

Ace-inibitori

L'efficacia di questi farmaci nel ridurre la mortalità, le ospedalizzazioni, e la comparsa di SC sintomatico in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o paucisintomatica, è stata dimostrata dagli studi SAVE [11], AIRE [12] e TRACE [13].

I risultati di questi tre studi sono omogenei e consistenti non solo per l'endpoint primario mortalità totale (OR 0.74, 95% CI 0.66-0.83) ma anche per l'importante endpoint clinico prima ospedalizzazione per SC (OR 0.73, 95% CI 0.63-0.85).

Nell'unico trial condotto sulla prevenzione dello SC, il SOLVD-prevenzione [14], 4228 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica sono stati randomizzati a placebo o enalapril: l'enalapril non ha significativamente influenzato la mortalità (RR 8%, $p = 0.30$) ma ha ridotto significativamente l'incidenza degli endpoint SC sintomatico (29%), morte e ospedalizzazione (20%); inoltre, è stato evidenziato che i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica nel braccio placebo hanno sviluppato SC cronico in un tempo medio di 8.3 mesi.

Betabloccanti

L'efficacia di questa categoria di farmaci nel trattamento dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica è dimostrata dai risultati dello studio CAPRICORN (*CARvedilol Post-infaRct survIval COntrol in LV disfuNction*) [15].

In questo studio sono stati arruolati 1959 pazienti con recente infarto miocardico acuto (da 3 a 21 giorni) e frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al 40% o *wall motion score index* inferiore o uguale a 1.3, in terapia con un ACE-inibitore da almeno 48 ore, randomizzati a carvedilolo o placebo.

L'obiettivo era valutare l'efficacia del carvedilolo sull'outcome clinico in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto in era post-trombolitica, *on top* di una terapia standard che prevedeva l'utilizzo dell'ACE-inibitore, prescritto rispettivamente nel 98 e nel 97% dei casi. L'endpoint primario era la mortalità e/o la ospedalizzazione per causa cardiovascolare.

La mortalità totale è risultata inferiore nel gruppo carvedilolo rispetto al gruppo placebo: 12% e 15% rispettivamente (OR 0.77, CI 0.60-0.98, $p < 0.03$),

mentre non sono state rilevate differenze significative per quanto riguarda l'endpoint mortalità totale e ospedalizzazione.

Questi dati suggeriscono l'opportunità di trattare con ACE-inibitori e carvedilolo i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra successiva ad infarto miocardico.

Bloccanti recettoriali dell'Angiotensina II

La valutazione dell'efficacia di questa categoria di farmaci in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica è stata analizzata nello studio VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) che ha confrontato il Captopril con il Valsartan e la loro associazione, sulla mortalità nei pazienti con infarto miocardico complicato da disfunzione sistolica ventricolare sinistra, SC o entrambi. I pazienti oltre a ricevere la terapia convenzionale, sono stati assegnati in modo random a ricevere Valsartan (n = 4.909), Valsartan + Captopril (n = 4.885) o Captopril (n = 4.909).

Il Valsartan è risultato efficace quanto il Captopril nei pazienti che sono a rischio di eventi cardiovascolari dopo un episodio di infarto miocardico, anche se l'associazione tra Valsartan e Captopril ha aumentato l'incidenza di eventi avversi senza migliorare la sopravvivenza. Il Candesartan cilexetil è il primo antagonista del recettore dell'angiotensina (ARB) di cui si sia dimostrata la capacità di ridurre i decessi per cause cardiovascolari e il numero di ricoveri ospedalieri per SC cronico, quando somministrato in associazione con la terapia tradizionale: il Programma CHARM (*Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*), che ha visto il reclutamento di 7.601 pazienti, è lo studio più esteso mai condotto sullo SC con un antagonista del recettore AT₁. Del programma CHARM ha fatto parte anche il CHARM-preserved, il principale trial clinico condotto su pazienti affetti da SC cronico con funzionalità ventricolare sinistra intatta, per i quali attualmente esistono scarse indicazioni di trattamento basate sull'evidenza [17].

Nello studio CHARM-Preserved l'endpoint rappresentato dal decesso per cause cardiovascolari o il ricovero per SC cronico ha evidenziato una riduzione del rischio pari all'11% nei pazienti trattati con candesartan cilexetil (p = 0,118), in linea con i significativi risultati evidenziati nei due precedenti studi, CHARM-Alternative e CHARM-Added. Il numero complessivo di ricoveri per SC è stato significativamente inferiore nel gruppo trattato con candesartan cilexetil (402 vs 566). Inoltre si è avuta una significativa riduzione, pari al 40%, nel numero dei pazienti cui è stato diagnosticato diabete di nuova insorgenza (47 vs 77; p = 0,005).

Terapia del diabete mellito e prevenzione dello scompenso cardiaco

I pazienti diabetici presentano un rischio significativamente più alto rispetto ai non diabetici di andare incontro a SC e questo, una volta manifestatosi, ha una prognosi peggiore rispetto a quella già non favorevole dei pazienti non diabetici con scompenso. Una delle ragioni potrebbe essere la possibile esistenza di una specifica cardiomiopatia diabetica ma hanno un ruolo

non secondario anche la severità e il grado di distribuzione delle lesioni coronariche e l'alterata funzione autonoma.

Per quanto concerne i trattamenti convenzionali per lo SC, la loro efficacia non è stata testata nei pazienti diabetici con trial specifici, e quindi ci si deve basare sull'analisi dei sottogruppi dei grandi studi. I farmaci che contrastano l'attivazione neuroormonale, e dunque sia gli ACE inibitori che i betabloccanti, anche nei pazienti diabetici si sono dimostrati in grado non solo di portare un beneficio in termini di funzione cardiaca ma anche di ridurre morbilità e mortalità; purtroppo questi trattamenti vengono iniziati spesso solo tardivamente in una fase già avanzata di malattia, ed i risultati ottenuti sia sul piano sintomatico che su quello prognostico sono modesti.

Numerosi dati indicano che la prognosi del paziente con diabete mellito e SC migliora grazie ad un meticoloso controllo metabolico, e questo è sicuramente il primo passo nel trattamento di questi pazienti: nei pazienti diabetici la resistenza all'insulina è il disturbo unificante alla base della sindrome metabolica comprendente obesità, ipertensione, dislipidemia, ipertrofia miocardica e disfunzione endoteliale, e diversi studi sperimentali e clinici recenti avrebbero documentato che i glitazoni, molecole appartenenti alla classe degli attivatori PPAR gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor*), attraverso la capacità di aumentare la sensibilità all'insulina, sono in grado di migliorare il profilo lipidico, non tanto attraverso una riduzione del colesterolo LDL (che, anzi, con il rosiglitazone appare debolmente aumentato), quanto piuttosto attraverso una riduzione dei trigliceridi e soprattutto un aumento del colesterolo HDL; a questo effetto si associano una sia pur modesta riduzione della pressione arteriosa e una diminuzione di molti marcatori biologici di infiammazione e/o di aumentato rischio cardiovascolare, come la proteina C reattiva, e soprattutto una ridistribuzione del grasso da viscerale a sottocutaneo, elemento, questo, ritenuto il maggiore responsabile dell'aumentato rischio cardiovascolare nei diabetici [18, 19].

Questi farmaci, però, la cui validità è tuttora in corso di studio, si sarebbero rivelati purtroppo poco efficaci proprio nei confronti dell'evoluzione verso lo SC: lo studio PROactive (*Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events*) [20], che ha randomizzato pazienti diabetici già affetti da complicanze macrovascolari a trattamento usuale o all'aggiunta di pioglitazone, pur avendo dimostrato una riduzione alquanto significativa dell'endpoint cumulativo mortalità globale, infarto e ictus non fatale, ha fatto rilevare un incremento dei pazienti con SC, 11% nel gruppo pioglitazone vs. 8% nei controlli, anche se la mortalità per SC non è stata diversa nei due gruppi. Questo effetto, attribuito alla potenzialità dei glitazoni di indurre un aumento del precarico, in presenza di una apparentemente contraddittoria mortalità uguale fra i due gruppi, rende necessari ulteriori studi di approfondimento, ma suggerisce per il momento non soltanto di evitare la somministrazione di questi farmaci in presenza di SC conclamato, ma anche di seguire attentamente i soggetti con disfunzione del ventricolo sinistro, come raccomandato in un Consensus Statement prodotto nel 2003 dall'American Heart Association e dall'American Diabetes Association [21].

Prospettive future

Lo SC rappresenta l'ultimo stadio delle malattie cardiovascolari, e, in fase conclamata, l'aspettativa di vita si riduce analogamente ad altre malattie terminali come il cancro, ma, a differenza di questo, sappiamo come anche pazienti in condizioni cliniche stabili possono andare incontro a morte improvvisa ed in percentuale elevata nonostante gli strumenti terapeutici di cui possiamo disporre.

Ottenere una diminuzione dei casi di SC deve rappresentare l'obiettivo degli anni futuri: per questo è necessario attuare una campagna di prevenzione delle cardiopatie tesa in primo luogo a diagnosticare precocemente nella comunità e a correggere la disfunzione del ventricolo sinistro nella fase asintomatica ed i fattori di rischio predisponenti.

I soggetti a rischio di SC andrebbero inseriti in programmi di screening mediante test non invasivi utilizzando i marker bioumorali, principalmente NT-BNP e BNP, e, in seconda istanza, l'ecocardiografia, secondo una metodologia che salvaguardi il rapporto costo-efficacia e che consenta di diagnosticare la disfunzione ventricolare e di trattare i pazienti in modo tale da ritardarne l'insorgenza.

Dal punto di vista della prevenzione occorre ridefinire l'entità dello SC in base ad elementi ricavati dal quadro fisiopatologico piuttosto che dai segni e sintomi, e così anche l'obiettivo della terapia dovrà tendere a migliorare la funzionalità ventricolare sinistra cui consegue anche un aumento della sopravvivenza dei pazienti, mediante l'impiego anche precoce dei trattamenti raccomandati dalle Linee Guida cliniche.

Ed anche sul piano della prevenzione, così come in quello della terapia, una gestione "integrata" consente un miglioramento dell'outcome clinico. Un esempio per tutti il caso del diabete mellito: il prerequisito per migliorare la gestione di questi pazienti e per coordinarsi in modo adeguato è una più approfondita conoscenza da parte dei diabetologi sulla prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari ma anche una migliore preparazione diabetologica dei cardiologi, e questa presa di conoscenza e di necessità di un intervento precoce deve essere poi comunicata ai medici di medicina generale, perché individuino i soggetti a rischio da sottoporre al vaglio degli specialisti; considerando la numerosità e il rapido incremento della popolazione a rischio è necessario produrre questi sforzi in tempi brevi per ottenere anche un beneficio in termini di contenimento dei costi economici.

Le ricerche future, inoltre, andrebbero indirizzate non soltanto alla correzione e alla prevenzione dell'ipertrofia e della disfunzione del ventricolo sinistro, ma necessariamente anche ad individuare gli strumenti per verificare l'appropriatezza delle scelte terapeutiche in termini di prevenzione dello SC e di miglioramento della sopravvivenza.

Bibliografia

- Ministero della Salute. Dipartimento della Programmazione (<http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/sdo.jsp>).
- Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds. The TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003; 146: e12.
- Cleland JGF, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22: 623-626.
- Hoes AW. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl I): L2-L8.
- McDonagh TA. Asymptomatic left ventricular dysfunction in the community. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 470-474.
- Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology, W J Remme, and K Swedberg Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart Journal* 2001; 22: 1527-1560.
- Masson S, Gorini M, Salio M, Lucci D, Latini R, Maggioni AP on behalf of the IN-CHF Investigators. Clinical correlates of elevated plasma natriuretic peptides and Big-endothelin-1 in a population of ambulatory patients with heart failure. A substudy of the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF) registry. *Ital Heart J* 2000; 4: 282-288.
- Valli N, Georges A, Corcuff J, Barat J, Bordenave L. Assessment of brain natriuretic peptide inpatients with suspected heart failure: comparison with radionuclide ventriculography data. *Clin Chim Acta* 2001; 306: 19-26.
- Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000; 6: 194-200.
- McDonagh TA. Asymptomatic left ventricular dysfunction in the community. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 470-474.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyè LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
- The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
- The CAPRICORN Investigators: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.
- Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *New Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. For the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-781.
- Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 341: 1106-1118.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
- Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinediones use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2941-2948.

Scompenso cardiaco: opzioni chirurgiche

Enrico Coscioni, Giuseppe Di Benedetto

Dipartimento "Cuore", Struttura complessa di Cardiochirurgia, A.O. "OO. RR. S. Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona" Salerno.

Lo scompenso cardiaco è una condizione fisiopatologia in cui il cuore è incapace di pompare una quantità di sangue adeguata a soddisfare le esigenze metaboliche dei tessuti. L'insufficienza cardiaca congestizia è la principale causa di morbidità e mortalità in occidente (USA 5 milioni - ITALIA 400.000 con 87.000 nuovi casi / anno).

Le condizioni cardiache che provocano un rimodellamento strutturale del ventricolo sinistro con ingrandimento della camera ventricolare, disfunzione contrattile e desincronizzazione sono la cardiopatia ischemica (60%), la miocardiopatia dilatativa, le valvulopatie e le miocarditi acute e croniche. Contrariamente al passato, considerando i più recenti studi e dati clinici, queste modificazioni cardiache non sono più considerate irreversibili ma passibili di un trattamento chirurgico mirante ad impedire la progressione della patologia, migliorare la performance cardiaca e migliorare morbilità e mortalità di questi pazienti. L'ottimizzazione della terapia medica unita alle strategie chirurgiche di rimodellamento ventricolare, di assistenza cardiaca meccanica e risincronizzazione ventricolare costituiscono gli obiettivi primari per migliorare la prognosi dello scompenso cardiaco. Con l'aiuto di farmaci inotropi si può incrementare la perfusione miocardica ed effettuare con successo l'intervento di rivascularizzazione anche in presenza di basse frazioni d'eiezione, sempre che vi siano adeguati target coronarici ed in presenza di miocardio ibernato.

Per il trattamento della cardiomiopatia dilatativa l'eventuale correzione di un'insufficienza mitralica moderato-severa migliora notevolmente la sintomatologia e l'outcome clinico a medio termine. L'intervento precoce di correzione di valvulopatie cardiache prima che la funzione ventricolare sia irreversibilmente compromessa anche in pazienti asintomatici sembrerebbe ridurre l'incidenza di scompenso cardiaco.

Nel caso di insufficienza cardiaca in cui vi sia un progressivo aggravarsi della situazione emodinamica, nonostante l'uso massimale di farmaci inotropi e di resincronizzazione ventricolare è necessario utilizzare una misura più aggressiva per sostenere il circolo ed evitare l'ipoperfusione periferica, e quindi utilizzare device come la contropulsazione aortica, i supporti emodinamici meccanici ventricolari, il cuore artificiale o, quando possibile, il trapianto cardiaco ortotopico.

Cardiopatia ischemica

Indicazioni per la chirurgia nei pazienti con iniziale Heart Failure: in questi pazienti anche se l'an-

giografia coronarica mostra buoni target coronarici suscettibili di rivascularizzazione è fondamentale verificare e documentare la presenza di vitalità miocardica per meglio quantificare il rapporto rischio/beneficio.

La valutazione della vitalità miocardica permette di differenziare tra miocardio irreversibilmente danneggiato e miocardio ibernato (ischemia-ipoperfusione cronica). Il miocardio stunned è invece da imputarsi ad un fenomeno di ischemia acuta.

Routinariamente nella nostra istituzione vengono effettuati esami come l'eco-stress alla dobutamina o al dipiridamolo.

Esami più sofisticati sono la PET (tomografia ad emissione di positroni), la SPECT (tomografia ad emissione di singolo fotone con tallio 201 o tecnezio 99) e la RMN ma con costi proibitivi.

Presso la Divisione di cardiochirurgia di Salerno diretta dal Prof. Di Benedetto vengono eseguiti 450 interventi di rivascularizzazione miocardica all'anno e di questi il 98% è effettuato a cuore battente.

Ci sono numerosi articoli che dimostrano l'efficacia della rivascularizzazione miocardica senza l'uso della CEC nel ridurre l'incidenza di complicazioni perioperatorie e la mortalità, l'uso di farmaci inotropi, il tempo di ventilazione, e di derivati ematici. Usualmente questa popolazione di pazienti con Heart failure mostra significativi caratteri di comorbidità: diabete, ipertensione, dislipidemia, tabagismo, disfunzioni renali e respiratorie, per cui il non uso della CEC è preferibile.

Moltissimi studi hanno comparato la rivascularizzazione miocardica in ed off-pump in pazienti ad alto rischio (ridotta F.E., età avanzata, iniziale disfunzione multiorganica). Ne citiamo uno significativo di Yokoama che descrive una significativa riduzione di complicanze renali, neurologiche ed un notevole decremento di complicazioni polmonari nei pazienti con BPCO da 3% a 0% a un 50% di riduzione di trasfusioni ematiche.

Un altro vantaggio potenziale dell'off-pump è il non utilizzo della cardioplegia.

I pazienti con cardiopatia ischemica hanno la maggior parte delle coronarie native occluse con aree di miocardio ibernato che non vengono ben protette da un eventuale cardioplegia durante la fase di arresto cardiaco con danni precoci alle aree di miocardio ibernato.

Outcome e sopravvivenza

Uno dei primi Trial prospettici e randomizzati comparanti l'outcome del trattamento chirurgico con la terapia medica nei pazienti con insufficienza

cardiaca è stato il CASS (Coronary Artery Surgery Study). Lo studio dimostrò che i CABG avevano un rate di sopravvivenza a 10 anni dell'80% rispetto al 59% della terapia medica. Un recente studio in cui sono stati arruolati solo pazienti con frazione di eiezione bassa (< 30%) e documentate aree di miocardio ibernato ha evidenziato dopo interventi di CABG un significativo incremento della funzione ventricolare (FE 40 +/- 2%) e parallelamente un significativo miglioramento della classe NYHA del 60% a 8 anni. Una quota di questi pazienti con insufficienza cardiaca post-ischemica sviluppano un'insufficienza mitralica severa da dilatazione anulare che compromette il quadro clinico. Bolling ha da tempo proposto un impianto di un anello protesico per eseguire un anuloplastica atta a riportare ad una fisiologica misura l'anello mitralico. Il grado di riduzione anulare e la scelta dell'anello protesico sono dipendenti dall'esperienza del chirurgo e dalla morfologia della valvola mitralica. La mortalità a breve rimane in un range accettabile tra il 2-7% e la mortalità a 8 anni è intorno al 60-70%.

Chirurgia ricostruttiva ventricolare

Nonostante i pazienti infartuati ricevano sempre più frequentemente una precoce rivascularizzazione, un numero considerevole di questi, ancora oggi, rimane senza trattamento precoce evolvendo verso un anormale forma e funzione ventricolare. In questi casi la rivascularizzazione da sola non è sufficiente ma è necessario associare un intervento di ricostruzione ventricolare. L'intervento attualmente più eseguito è quello descritto da Dor nel 2001 e consiste nell'aneurismectomia della parete anteriore e nella ricostruzione ventricolare mediante un patch che consente il rimodellamento del ventricolo sinistro, restituendo al ventricolo uno shape ellittico e non più sferico, qual è quello determinato dall'insufficienza cardiaca. Questo miglioramento morfologico coincide con quello emodinamico già nell'immediato post-operatorio. La frazione d'eiezione aumenta mediamente di un 10% con un sensibile miglioramento della classe NYHA. La mortalità ospedaliera è del 7,7% in uno studio multicentrico del RESTORE group (Reconstructive Endoventricular Surgery, Returning Torsion Original Radium Elliptical Shape to the LV), con un'eccellente sopravvivenza a 3 anni dell'89%. Il nostro centro sta effettuando uno studio multicentrico prospettico randomizzato ad un gruppo di controllo.

Lo STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) trial confronta i risultati della rivascularizzazione miocardica più la ricostruzione del ventricolo sinistro con la sola rivascularizzazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.

Miocardipatia dilatativi e miocarditi

La cardiomiopatia dilatativa è caratterizzata da un indebolimento della struttura miocitica con perdita progressiva della funzione contrattile che conduce molto spesso ad un quadro di scompenso cardiaco. La riduzione della gittata cardiaca comporta un'attivazione neuroendocrina che aumenta le resistenze periferiche, riduce la perfusione degli organi

e conduce ad un progressivo peggioramento dell'insufficienza cardiaca. L'ipertrofia ventricolare è un meccanismo di compenso nel tentativo di mantenere uno stroke-volume accettabile, ma infine determina una dilatazione del ventricolo che perde la sua morfologia ellittica. L'aumento della pressione telediastolica e l'ipertrofia miocardica aumentano lo stress di parete riducendo la perfusione subendocardica con ischemia e necrosi. La dilatazione del ventricolo sinistro conduce nel 40% dei casi ad insufficienza mitralica che aggrava il sovraccarico ventricolare e peggiora la prognosi. Una corretta valutazione ecocardiografica del rigurgito mitralico sia pre- che intra-operatoriamente tramite una TEE è essenziale per individuare una corretta strategia chirurgica.

Le miocarditi sono patologie più rare, sostenute prevalentemente da virus (Echovirus, CMV, HSV) o più di rado da batteri (Clamidie, Borrellia e Bartonella) o infine autoimmuni. La conferma di un sospetto clinico di miocardite può essere ottenuta solo attraverso una biopsia epi- o endo-miocardica che evidenzia un quadro immunostologico compatibile. Alterazioni all'ECG ed all'ecocardiogramma sono aspecifiche ma di ausilio diagnostico. Anche le forme più lievi di miocardite possono condurre ad insufficienza cardiaca per cui sembrerebbe opportuno una diagnosi precoce associata alla terapia medica aggressiva.

Una percentuale significativa di pazienti con scompenso cardiaco rimane in condizioni emodinamiche instabili nonostante terapia medica massimale o impianto di IABP. In questi casi si dovrà ricorrere necessariamente ad altri e più complessi sistemi di supporto. Attualmente vi sono numerosi sistemi meccanici capaci di un supporto circolatorio parziale o completo. L'assistenza meccanica al circolo ha lo scopo di garantire una portata adeguata ai pazienti che per danno miocardico acuto o cronico sono in condizioni di scompenso refrattario a qualunque terapia farmacologia massimale (diuretici, digitale, ace-inibitori, inotropi ev).

I sistemi ventricolari meccanici (VAD) possono costituire una misura temporanea per recuperare un accettabile compenso cardio-circolatorio, come "bridge" al trapianto, o un cuore artificiale permanente.

L'assistenza temporanea come "bridge" al trapianto è indicata in pazienti che si aggravano mentre sono in attesa di un trapianto o in quelli in cui un evento acuto è stato tanto devastante da poter escludere qualsiasi possibilità di recupero potendosi effettuare il trapianto cardiaco per età e condizioni cliniche generali.

L'assistenza definitiva è riservata a quei pazienti affetti da scompenso cardiaco irreversibile con controindicazioni al trapianto cardiaco e per i quali si individui come unica possibilità un'assistenza meccanica definitiva (TAH).

Un supporto ventricolare temporaneo con pompe centrifughe ed ossigenatore extracorporeo (ECMO) permette in urgenza un completo e rapido riequilibrio delle condizioni cardiocircolatorie ed emogasanalitiche con l'opzione di una semplice cannulazione dei vasi femorali.

Il trapianto cardiaco rappresenta al momento il gold standard nel trattamento dell'insufficienza car-

diaca terminale. Il ristretto numero dei donatori reperibili, l'inapplicabilità del trapianto in pazienti anziani, la presenza di controindicazioni assolute per comorbidità e condizioni cliniche costituiscono però importanti limiti al trapianto cardiaco. Attualmente circa il 50% dei pazienti in lista di attesa per trapianto di cuore muore prima che sia reperito un organo.

Conclusioni

Le prospettive future della terapia con VAD nel trattamento dello scompenso cardiaco si presentano entusiasmanti considerando la continua richiesta di cuori e la disponibilità significativamente limitata di donatori per il trapianto cardiaco. Progressi tecnologici di questi dispositivi porteranno indubbiamente ad un miglioramento dell'affidabilità. Diverse pompe a flusso assiale o centrifugo rientrano correntemente in trials clinici in tutto il mondo.

Reports preliminari suggeriscono un significativo miglioramento nell'ottimale funzionamento a lungo termine di questi dispositivi i cui costi non sono più proibitivi.

Non è assolutamente improbabile la visione di un giorno in cui la terapia con VAD sostituirà i trapianti cardiaci come "gold standard" nel trattamento dell'insufficienza cardiaca terminale.

In aggiunta, lo sviluppo di queste tecnologie, parallelamente alla migliore conoscenza dei meccanismi cellulari e molecolari dell'insufficienza cardiaca

potrebbe condurre al miglioramento del miocardio danneggiato in corso di assistenza.

Il goal per il trattamento della cardiopatia ischemica è ottimizzare la perfusione miocardica. I pazienti con bassa frazione d'eiezione ne ricevono grandi benefici in presenza di miocardio vitale o ibernato. Le indicazioni nei pazienti asintomatici sono rappresentate da presenza alla coronarografia di vasi coronarici rivascolarizzabili, presenza di almeno 5 segmenti di miocardio vitale nel territorio di distribuzione dei vasi da rivascolarizzare, spessori conservati nei segmenti ipo-acinetici.

La presenza di un'insufficienza mitralica correlata comporta una prognosi peggiore e necessita correzione. Nella maggior parte dei casi il down-sizing con l'anuloplastica è sufficiente a correggere il rigurgito mitralico. La mortalità operatoria rimane inferiore al 5% e la sopravvivenza a medio termine a 3 anni è di circa il 75%. Comunque la sopravvivenza in questo gruppo è strettamente legata alle comorbidità quali patologie vascolari, insufficienza renale, diabete, BPCO.

Il reshaping ventricolare sec. Dor è ormai una tecnica eseguita con successo e lo STICH trial ci darà delle più esaurienti risposte sul trattamento chirurgico dei pazienti ischemici con dilatazione ventricolare.

Fondamentale rimane nel tempo la gestione routinaria dei malati dopo la chirurgia per meglio ottimizzare la terapia medica.

Il ruolo della PCR nelle strategie di prevenzione cardiovascolare

Gianfranco Mazzotta

Divisione di Cardiologia, E.O. Galliera, Genova.

La proteina C reattiva è un predittore di eventi cardiovascolari ormai consolidato. Attualmente, la si ritiene un marcatore semplice di un basso livello di uno stato infiammatorio da considerare parte integrante del quadro patogenetico delle malattie cardiovascolari. La presenza di moderata e generale infiammazione probabilmente è implicata nella disfunzione endoteliale e nella ridotta disponibilità di ossido nitrico a livello tissutale.

La dizione "prevenzione primaria" (in soggetti cioè non coronaropatici e con anamnesi cardiovascolare negativa) e "secondaria" (nei soggetti ad elevato rischio per l'avvenuta dimostrazione di un evento cardiovascolare o di una arteriopatia) è ormai da considerare obsoleta. Infatti, un soggetto in cui confluisca la presenza simultanea di multipli fattori associati all'insorgenza di una vasculopatia può essere a rischio cardiovascolare molto più elevato di un altro che ha già sofferto di un evento vascolare ed in cui i fattori di rischio siano stati adeguatamente ridotti.

Non è quindi corretta la visione di un rischio necessariamente più elevato solo dopo un evento cardiaco. In tutti questi malati la stratificazione del rischio deve essere oggi rivisitata alla luce della scoperta di nuovi fattori di rischio cardiovascolare e del conseguente ricollocamento di quelli tradizionali, oltre che della ridefinizione del loro peso ed importanza strategica. La proteina C reattiva ad elevata sensibilità è senza dubbio uno dei nuovi marcatori di rischio cardiovascolare. Essendo un marcatore infiammatorio, è ben noto che si eleva in corso di malattie infiammatorie ed infettive, la presenza delle quali deve di necessità essere esclusa prima di attribuire un valore clinico a livelli elevati del marcatore.

Nei malati affetti da ipertensione arteriosa sistemica, i livelli di proteina C reattiva sono tendenzialmente più elevati che nei soggetti normali, anche a seguito di aggiustamento per gli eventuali e noti fattori confondenti. In aggiunta, livelli elevati di proteina C reattiva possono predire lo sviluppo di ipertensione nel decorso clinico successivo di soggetti normotesi.

È molto verosimile che la proteina C reattiva sia un marker di rilievo nei malati affetti dalla cosiddetta sindrome metabolica e in quelli diabetici [1]. Le attuali modalità di trattamento includono ovviamente la dieta ed il dimagrimento, quali presidi fondamentali ed insostituibili ma anche molto difficili da ottenere nella pratica clinica usuale. Molto ci si aspetta per il futuro dalla modulazione del sistema endocannabinoide e dall'arrivo in commercio dei bloccanti recettoriali di questo sistema, che in oltre 16000 malati inclusi nei trial recentemente pubblicati sono stati in grado di riprodurre la perdita di pe-

so, la riduzione del grasso addominale viscerale (un nuovo fattore di rischio, misurabile con il "giro vita") e migliorare il profilo lipidico e glicemico.

Il valore della proteina C reattiva fornisce informazioni aggiuntive in grado di stratificare ulteriormente i malati che già siano stati diversificati in rapporto ai livelli colesterolo LDL o di score di rischio (ad esempio, quello di Framingham). Recentemente, è stato dimostrato che in malati coronaropatici la proteina C reattiva misurata con metodica ad alta sensibilità delinea un gruppo a rischio elevato di incidenza di ictus ischemico. Nel Bezafibrate Infarction Prevention Trial [2], in quasi 3000 malati clinicamente stabili, si è osservato un rischio di ictus del 4,1% per 1000 persone/anno nel terzile più basso delle rilevazioni di PCR, 5,9% nel terzile mediano e 10,5% nel terzile più elevato ($p < 0,001$). Pur non essendo un dato che già modifichi sostanzialmente gli orientamenti attuali, certamente è un'evidenza che si aggiunge alle altre eventuali che portino ad un trattamento con statine, ACE inibitori o betabloccanti in questi malati: si tratta infatti di trattamenti medici vantaggiosi nella categoria dei vasculopatici e con potenzialità antiinfiammatorie.

Sul piano delle strategie preventive, il rilievo di un livello elevato di proteina C reattiva in un coronaropatico stabile può indurre, a parer mio, a più frequenti o approfonditi controlli clinico strumentali su tutto l'albero cardiovascolare. Ritengo che anche prima di un evento cardiovascolare, un livello laboratoristico elevato sia da considerare una spia di rischio che induca a valutare attentamente il rischio cardiovascolare globale, e che possa indurre a considerare in modo più stringente le indicazioni eventualmente presenti innanzi tutto a terapia con statine, poi (specie in caso di ipertensione e tendenza alla tachicardia) ad ACE inibitori e a betabloccanti [3, 4].

Bibliografia

1. Davis SN. Contemporary strategies for managing cardio-metabolic risk factors. *J Manag Care Pharm* 2006 Jan; 12 (1 Suppl): S4-9.
2. Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, Haim M, Tenenbaum A, Fisman EZ, Matas Z, Adler Y, Zimlichman R, Behar S. C-Reactive Protein as a Predictor of Incident Ischemic Stroke Among Patients With Preexisting Cardiovascular Disease. *Stroke* 2006 Jun 1; *in press*.
3. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol* 2006 Apr 18; 47 (8 Suppl): C19-31.
4. Paoletti R, Bolego C, Cignarella A. Lipid and non-lipid effects of statins. *Handb Exp Pharmacol* 2005; (170): 365-88.

Microalbuminuria ed ipertrofia ventricolare sinistra: consensi in letteratura ma non nella pratica clinica

Angelo Catalano

Dipartimento di Cardiologia P.O. "Maria SS Addolorata", Eboli.

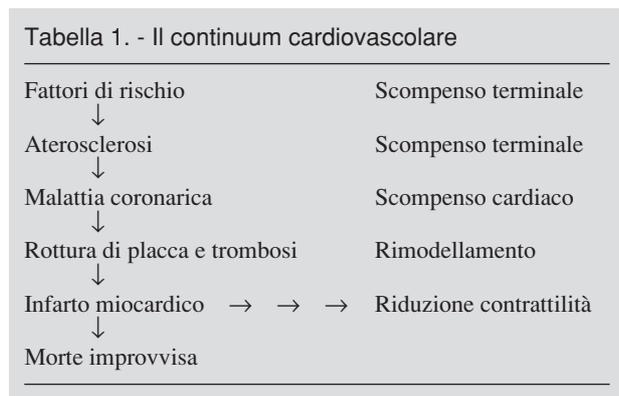
Le malattie cardiovascolari rappresentano uno dei maggiori problemi di Sanità Pubblica in tutto il mondo poiché sono responsabili di circa il 30% della mortalità totale (AHA, 2004).

In Italia dati ISTAT (2001) rivelano che le malattie cardiovascolari sono causa di morte in percentuale variabile dal 39% al 49% rispettivamente nel sesso maschile e femminile.

La malattia aterosclerotica è ritenuta la principale responsabile delle malattie cardiovascolari e della mortalità ad esse correlata.

Gli studi di popolazione condotti nei paesi industrializzati, a partire dal Framingham Heart Study, hanno consentito il riconoscimento dei cosiddetti "fattori di rischio cardiovascolari", cioè di alcune variabili associate ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare.

Il rapporto tra fattori di rischio, aterosclerosi e malattie cardiovascolari può essere espresso attraverso un percorso dinamico in cui le singole fasi del processo sono interconnesse tra loro fino a rappresentare l'idea di un continuum cardiovascolare (tabella 1).



Questo percorso non è necessariamente obbligato e può essere interrotto a vari livelli come dimostrato dai numerosi studi di prevenzione primaria e secondaria.

Gli studi REVERSAL (Nissen SE *et al.* JAMA, 2004) ed ASTEROID (Nissen SE *et al.* JAMA, 2006), ad esempio, confermano che è possibile la regressione della placca aterosclerotica attraverso un trattamento intensivo con alcune statine, mentre altri studi di prevenzione condotti sia nella popolazio-

ne generale che in alcune coorti, hanno dimostrato che è possibile ridurre l'incidenza degli eventi avversi purché siano efficacemente corretti i fattori di rischio cosiddetti modificabili.

Elemento essenziale per l'attuazione dei programmi di prevenzione è in ogni caso il riconoscimento che:

– la malattia aterosclerotica è una malattia multifattoriale in cui più fattori di rischio spesso coesistono nello stesso individuo ed agiscono in modo sinergico (verosimilmente per la coesistenza di fattori ambientali, genetici e neuro-ormonali) incrementando significativamente (effetto moltiplicativo) il rischio cardiovascolare;

– il rischio cardiovascolare deve essere considerato globalmente (rischio globale) in ogni singolo individuo.

Naturalmente un ulteriore impulso allo sviluppo dei programmi di prevenzione può essere dato dall'identificazione di "nuovi" fattori di rischio purché di ciascuno di essi vengano effettivamente determinati il peso relativo ed assoluto nel determinismo della malattia cardiovascolare.

Due di questi nuovi fattori di rischio, l'ipertrofia ventricolare sinistra e la microalbuminuria, sono stati oggetto di particolare interesse scientifico negli ultimi anni.

L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) rappresenta un importante fattore di rischio associato a mortalità e morbilità cardiovascolare (infarto, angina, ictus, scompenso cardiaco, morte improvvisa).

Nella popolazione dei pazienti ipertesi la prevalenza dell'IVS varia, in rapporto alle metodiche di rilevamento, dal 3-18% utilizzando l'esame elettrocardiografico, al 30% utilizzando l'ecocardiografia convenzionale.

Particolarmente stretta è risultata la relazione tra ipertensione arteriosa (IA), IVS e scompenso cardiaco (SC).

Nello studio di Framingham, che ha incluso 5143 soggetti seguiti per un periodo medio di 14 anni, i principali fattori predittivi di successivo SC erano l'IA, un precedente infarto miocardico acuto, il diabete mellito, le valvulopatie, le cardiomiopatie e l'IVS.

Tra questi fattori l'IA è la condizione più frequentemente presente prima dell'insorgenza di SC nella popolazione generale, mentre nei soggetti con ipertensione arteriosa, l'ipertrofia ventricolare sinistra è risultata essere un importante fattore preditti-

vo per il successivo sviluppo di scompenso aumentando il rischio di quasi due volte nei maschi e tre volte nelle femmine (Levy D *et al.* 1996).

Nel Cardiovascular Health Study (Drazner *et al.* 2004), in cui sono stati arruolati 5888 soggetti di età > 65 anni, è stata rilevata una relazione lineare e continua tra valori crescenti di massa ventricolare sinistra e rischio relativo di sviluppare SC. In una sottoanalisi di questo studio l'incremento della massa ventricolare sinistra determinata con ecocardiogramma rappresentava un fattore predittivo di successivo sviluppo di scompenso anche in assenza di altri fattori predisponenti come la cardiopatia ischemica, il diabete mellito e la fibrillazione atriale.

I meccanismi fisiopatologici attraverso cui si realizza l'evoluzione dall'ipertrofia allo scompenso sono molteplici e non del tutto definiti.

L'aumento dello stress parietale indotto dallo stato tensivo attiverebbe fattori neuro-ormonali come le catecolamine ed il sistema renina-angiotensina-aldosterone in grado di innescare i processi di ipertrofia e replicazione dei miociti, nonché la produzione di matrice extracellulare e la neo-angiogenesi per aumentata produzione di fattori di crescita (insulin-like growth factor, fibroblast growth factor), citochine (tumor necrosis factor) e fattori endoteliali (endotelina). Lo sviluppo di ipertrofia determina a sua volta un sovvertimento del microcircolo coronarico per alterato rapporto parete/lume vascolare con secondaria riduzione della riserva coronarica ed ischemia. Questi fattori rappresentano uno stimolo per l'ulteriore sviluppo di ipertrofia-iperplasia dei cardiomiociti e delle cellule vascolari ed inducono fenomeni di apoptosi e necrosi focale (disfunzione miocitaria dipendente dal carico). Alla base di questi processi opererebbero fenomeni ultrastrutturali funzionali come le alterazioni degli scambiatori sodio/calcio ATP-dipendenti della membrana cellulare e la re-espressione di programmi genici fetali con produzione di forme isoenzimatiche di proteine contrattili che presentano un'alterata funzione, sebbene adattiva alle nuove esigenze di carico. Anche la matrice extracellulare risulta alterata per sovvertimento del citoscheletro e sviluppo di fibrosi focale e perivascolare.

L'ipertrofia intesa come forma di adattamento al carico può svilupparsi in maniera diversa come ispessimento proporzionato alle dimensioni della cavità ventricolare (ipertrofia eccentrica), come ispessimento sproporzionato alle dimensioni della cavità ventricolare (ipertrofia concentrica) oppure come inappropriato ispessimento delle pareti ventricolari rispetto al diametro della cavità del ventricolo sinistro, senza evidente aumento della massa oltre i limiti normali (rimodellamento concentrico).

Le forme di adattamento concentrico al carico sono caratterizzate da ridotta gittata sistolica e da un più elevato livello di resistenze periferiche.

Nella stratificazione del rischio, solo la geometria concentrica ha mostrato un valore prognostico negativo indipendente, peraltro parzialmente confermato da studi di popolazione.

La mancanza di dati conclusivi relativamente alla potenza predittiva dei pattern geometrici ha spinto a riconsiderare il concetto della natura compensatoria dell'ipertrofia partendo dalla re-definizione dei fatto-

ri che determinano la crescita miocardica. Una significativa correlazione è stata rilevata tra lavoro cardiaco, sesso e taglia corporea ed è stato possibile costruire un'equazione di regressione in gradoni in cui valori di massa ventricolare sinistra compresi tra il 5° ed il 95° percentile della distribuzione normale venivano considerati come massa ventricolare sinistra adeguata agli stimoli di carico, mentre valori eccedenti il 95° percentile erano definiti come "massa inappropriata" (De Simone G *et al.* Hypertension, 1998). Successivi studi hanno evidenziato correlazioni significative tra la massa ventricolare sinistra inappropriata ed una ridotta funzione sistolica valutata come accorciamento frazionale misurato a livello centro-parietale piuttosto che a livello endocardico.

È di particolare importanza il rilievo clinico che circa il 10% dei pazienti classificato come non ipertrofico con i tradizionali cut-off elettrocardiografici ed ecocardiografici, presentava massa inappropriata e pertanto questo nuovo metodo sembra individuare un numero maggiore di individui a rischio.

Nello studio MAVI che includeva oltre 1000 soggetti dei centri ANMCO, la presenza di massa inappropriata prediceva il rischio di futuri eventi cardiovascolari indipendentemente da altri fattori di rischio, anche in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata con i criteri ecocardiografici standard (De Simone G *et al.* The MAVI Study, Circulation 2002).

L'analisi, seppure sommaria, di questi dati, testimonia l'importanza clinica non solo del riconoscimento precoce dell'ipertensione arteriosa e ma anche dell'ipertrofia ventricolare sinistra nei pazienti ipertesi.

A sostegno di questa conclusione è anche il rilievo che numerosi studi clinici di trattamento indicano chiaramente che il controllo dell'ipertensione arteriosa riduce l'incidenza di accidenti cerebrovascolari fino al 59% (metanalisi di Verdecchia P *et al.* Am J Hypert, 2003) e che la regressione dell'ipertrofia miocardica è associata al ripristino della funzione contrattile nonché alla riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare (LIFE Study, Circulation, 2002).

Una relazione tra *proteinuria* e mortalità è descritta fin dalla seconda metà dell'800 (Besham WR 1870, Goodhart JF 1890) ed è stata successivamente confermata da studi epidemiologici (Kannel WB, Am Heart J, 1984; Samuelsson O Drugs, 1988).

I reni controllano i livelli di albumina urinaria sostanzialmente attraverso la selettività del filtrato glomerulare ed il riassorbimento nel tubulo prossimale.

Attraverso l'esame delle urine standard l'albumina può essere determinata solo se essa eccede il range normale.

Utilizzando metodi colorimetrici e radioimmunologici, l'escrezione urinaria di albumina può essere definita:

- normale: valori < 20 µg/min;
- microalbuminuria: valori compresi nel range 20-199 µg/min;
- macroalbuminuria: valori ≥ 200 µg/min.

Studi clinici ed epidemiologici suggeriscono che la microalbuminuria rappresenta un marker impor-

tante di malattia nefrovascolare (progressione del danno renale fino alla dialisi) e cardiovascolare (Hillege *et al.* J Int Med, 2001; Gerstein *et al.* JAMA, 2001), ma non è ancora certo se questa relazione sia indipendente o meno da altri fattori.

Il riscontro di microalbuminuria è piuttosto comune nella popolazione generale ed è associato ai fattori di rischio cardiovascolari come il diabete mellito e l'ipertensione (Cirillo M *et al.* Giornale Italiano di Nefrologia, 2006).

La sua prevalenza, infatti, è bassa in persone con profilo cardiovascolare favorevole (non fumatori, assenza di ipertensione, ipercolesterolemia e diabete), mentre aumenta con il numero dei fattori di rischio cardiovascolare.

Una correlazione significativa è quella tra microalbuminuria ed ipertensione sia sistolica che diastolica. Questa correlazione è continua e lineare dai valori di pressione normale-alta fino all'ipertensione stadio 3.

Negli ipertesi trattati, viceversa, un buon controllo pressorio (indipendentemente dai farmaci somministrati) si associa a bassa prevalenza di microalbuminuria.

Correlazioni sovrapponibili sono state rilevate nei pazienti fumatori, diabetici e con ipercolesterolemia.

Questi dati indicano sostanzialmente che la microalbuminuria rappresenta un importante marker di rischio cardiovascolare soprattutto perché associata ad altri fattori di rischio non controllati di cui esprime il danno vascolare generale (segno renale di danno vascolare).

La prevalenza di malattia cardiovascolare (coronarica e renale in particolare), infatti, aumenta progressivamente a partire dal range di albuminuria bassa-normale fino alla macroalbuminuria.

Un'implicazione pratica è quindi la raccomandazione all'uso sistematico della determinazione dell'escrezione urinaria di albumina come strumento per prevenire e controllare la malattia cardiovascolare (ADA, ESH/ESC, JNC 7 guidelines).

Nonostante l'elevato livello di evidenza, le raccomandazioni a ricercare intensivamente l'IVS e la microalbuminuria nei pazienti a rischio cardiovascolare sono troppo spesso disattese e vi è addirittura sottostima nella percentuale (bassa) di medici che richiedono specificamente questa valutazione e che non utilizzano correttamente quei farmaci oggi ritenuti più efficaci (ACE-I e ARBs in particolare).

Le ripercussioni negative in termini di salute pubblica sono purtroppo considerevoli alla luce anche di recenti dati della letteratura che indicano come la scarsa aderenza alle linee guida possa rappresentare un importante indice predittore di sfavorevole outcome (The MAHLER survey, EHJ, 2005).

Bibliografia

1. Mureddu GF, Lo Maglio D. L'ipertensione arteriosa nella genesi dello scompenso cardiaco. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2006; 23: S-34.
2. De Simone G, *et al.* Interaction between body size and cardiac workload. Influence on left ventricular mass during body growth and adulthood. *Hypertension* 1998; 31: 1077-82.
3. De Simone G, *et al.* The MAVI Study. *Circulation* 2002; 40: 470-6.
4. Cirillo M, *et al.* Albumina urinaria e malattia coronarica nella popolazione di età 45-64 anni. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2006; 23: S-34.
5. Nissen SE, *et al.* A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound (ASTEROID). *JAMA* March 13, 2006.

Il rischio cardiovascolare nella donna: quali peculiarità

Margherita De Cristofaro

U.O. di Cardiologia P.O. "S. Francesco d'Assisi" Oliveto Citra (Salerno).

È osservazione epidemiologica ormai codificata che, nel mondo occidentale, la cardiopatia ischemica nella donna è la causa di morte di gran lunga più frequente anche rispetto alle neoplasie e agli eventi ischemici cerebrali, ed è anche la più frequente causa di morbidità e di ospedalizzazione.

Pertanto negli anni recenti si è posta maggiore attenzione nell'identificare e definire i fattori di rischio per malattia coronarica nella donna al fine di poter effettuare una adeguata prevenzione primaria della malattia, dal momento che nella cardiopatia ischemica della donna i singoli fattori di rischio giocano un ruolo fondamentale nel determinare insorgenza ed evoluzione della malattia.

In particolare si è cercato di approfondire la conoscenza delle relazioni che intercorrono tra questi fattori di rischio e i meccanismi fisiopatologici della patologia coronarica nella donna dal momento che tali relazioni non sono ancora del tutto chiarite e molti elementi risultano ancora di difficile interpretazione e sia in ambito diagnostico che terapeutico.

Alcune osservazioni sottolineano come la patogenesi della malattia coronarica della donna si caratterizza per una maggiore presenza di alterazioni del microcircolo coronarico e della funzione endoteliale, mentre meno frequentemente, rispetto al sesso maschile, viene rilevata la tipica patologia ostruttiva coronarica; ed è per questo che proprio nella donna viene ritenuto fondamentale agire in fase preventiva sui fattori di rischio, dal momento che essi giocano un ruolo patogenetico fondamentale sulla patologia coronarica nella donna.

I fattori di rischio nella donna sono in gran parte gli stessi presi in considerazione per la cardiopatia ischemica del maschio, ma possono presentare alcune peculiarità sesso-correlate che consentono di definire specifici profili di rischio cardiovascolare nelle donne.

Il fumo di sigaretta è certamente tra i più importanti fattori di rischio per malattia cardiovascolare e la sua incidenza è in aumento nel sesso femminile (20%), in particolare appare allarmante l'osservazione che si comincia a fumare molto presto e l'incremento maggiore è nell'età adolescenziale.

Sia nella donna che nell'uomo il fumo di sigaretta è certamente uno dei determinanti dello sviluppo precoce di aterosclerosi con meccanismi aterogenetici diretti ed indiretti, funzionali ed anatomici come la capacità di provocare spasmo coronarico o per le sue proprietà protrombotiche. Vi è poi una forte evidenza che il fumo provoca alterazioni emoreologiche: incrementa l'ossidazione dell'LDL-c, favori-

sce l'aggregazione piastrinica, eleva il livello del fibrinogeno e dunque altera la funzione endoteliale e l'assetto lipidico con una riduzione dell'HDL.

Relativamente alle sue peculiarità nel sesso femminile già in una osservazione di alcuni anni fa il fumo veniva associato al 50% di tutti gli eventi coronarici nelle donne ed il rischio di coronaropatia veniva considerato elevato anche in donne che fanno un uso minimo di tabacco con rischio relativo di 2,4 volte maggiore per fumatrici da 1 a 4 sigarette al dì rispetto alle donne non fumatrici.

Rispetto alla popolazione maschile, il rischio legato al fumo di sigarette è da 2 a 4 volte maggiore nelle donne, con una importante relazione dose-risposta.

Nelle donne un moderato abuso di nicotina è responsabile di un incremento di infarto del miocardio di 1,7 volte, mentre un abuso più significativo porta ad un incremento anche di 4 volte.

Esso è considerato, inoltre, la principale causa prevenibile di morte cardiaca in particolare nelle donne giovani poiché è stato osservato che nelle giovani donne fumatrici, in assenza di altri fattori di rischio, la morte improvvisa per malattia coronarica è frequentemente correlata ad una trombosi acuta intracoronarica

Per quel che riguarda la relazione dose - risposta le osservazioni più significative vengono dai dati ricavati da un ampio studio osservazionale il Nurses' Health Study (NHS) condotto negli Stati Uniti negli anni '80 e '90. Questo studio è stato svolto su un ampio campione di soggetti (85.941 infermiere) osservati per 25 anni e si è potuto constatare come, rispetto alle non fumatrici, le donne che hanno fumato in passato hanno un rischio di CAD di 1.5 volte più elevato, nelle donne che fumano da 1 a 15 sigarette al giorno il rischio è 3 volte superiore, in quelle che fumano oltre le 14 sigarette al giorno esso è 5.5 volte più elevato.

In questo stesso studio veniva sottolineato come nelle donne in età fertile un altro fattore di rischio di aterogenesi coronarica sia costituito dall'uso di farmaci contraccettivi e nelle donne che contemporaneamente fumano si è osservato che il rischio di coronaropatia si incrementa ulteriormente.

Sempre partendo dalla ampia osservazione del NHS si sono inoltre valutati gli effetti del cambiamento dello stile di vita in questa popolazione osservata nell'arco di 14 anni (dal 1980 al 1994) e si è visto che l'incidenza di malattia coronarica si riduce del 31% con una riduzione dell'abuso di tabacco del 41%, oltre che ad un miglioramento delle abitudini

dietetiche e di altre variabili e la sola riduzione nell'uso del fumo giustificava un 13% della riduzione dell'incidenza della malattia coronaria.

Si è osservato inoltre che, mettendo in relazione il profilo di rischio di queste donne con l'incidenza di eventi coronarici, le donne che appartenevano ad una categoria a basso rischio (astinenza dal fumo, dieta equilibrata, BMI < 25, attività fisica ecc.) presentavano l'83% in meno di rischio rispetto ai soggetti che non appartenevano a questa categoria, e dunque appariva valida la tesi che una modificazione dei fattori di rischio hanno certamente il potere di prevenire nelle donne l'insorgenza della malattia coronaria.

Infine anche in ambito di prevenzione secondaria si è osservato che nelle donne già coronaropatiche, la cessazione dell'abitudine al fumo andava ad incidere nel prevenire successivi episodi di malattia coronaria e nei soggetti che smettevano di fumare il rischio relativo di morte si riduceva del 36% rispetto a quanti continuavano a fumare e vi era anche una riduzione significativa dell'incidenza di infarti non fatali.

Altro fattore di rischio di notevole importanza per entrambi i sessi è l'incremento del colesterolo totale e delle lipoproteine a bassa densità anche se il rischio relativo è maggiore negli uomini rispetto alle donne (1.4 versus 1.1). Gli estrogeni ovarici influenzano la concentrazione plasmatica dei lipidi nelle donne in età fertile, conferendo loro un minore profilo aterosclerotico. Dopo la menopausa, però, si assiste ad un rapido aumento della concentrazione sierica di colesterolo totale ed LDL e della lipoproteina alfa con una relativa riduzione dei livelli di HDL soprattutto della frazione HDL2. Con l'aumento delle LDL si verifica un incremento delle LDL ossidate e conseguente peggioramento della funzione antitrombotica e vasomotoria della parete arteriosa, facilitando così lo sviluppo di aterosclerosi.

Il diabete rappresenta il fattore di rischio maggiormente differente nei due sessi.

Infatti nelle donne diabetiche il rischio di mortalità coronarica è da 3 a 7 volte maggiore rispetto a quelle non diabetiche; mentre negli uomini il rischio nei soggetti diabetici è di 2.4 rispetto a 1.9 dei non diabetici. Nelle donne dopo la menopausa aumentano sia la resistenza all'insulina, sia i livelli di insulina circolante come conseguenza della cessazione dell'attività ovarica; pertanto si stabilisce una condizione di intolleranza al glucosio ed un aumento dell'incidenza di diabete con conseguente aumento del rischio di coronaropatia.

Nelle donne **l'ipertensione arteriosa** rappresenta il più importante fattore di rischio cardiovascolare, infatti le donne ipertese hanno un rischio di eventi cardiovascolari 4 volte maggiore rispetto alle normotese. Gli effetti della menopausa sull'ipertensione arteriosa, sono difficili da valutare poiché la menopausa, come l'ipertensione, sono influenzate da molti altri fattori come il fumo, l'obesità, e le condizioni socio-economiche. Tuttavia, si osserva che l'incidenza di ipertensione arteriosa nelle donne in menopausa è più alta che negli uomini della stessa età. L'incremento della reattività vasale conseguente alla carenza di estrogeni sembra avere un ruolo nella genesi dell'ipertensione arteriosa.

Per tutte queste motivazioni, cioè per la sua influenza sul metabolismo lipidico, glucidico, sulla funzione endoteliale e sull'incidenza di ipertensione arteriosa, **la menopausa** stessa viene da alcuni autori considerata fattore di rischio specifico e determinante della cardiopatia ischemica nella donna.

Infine fattori di rischio di particolare significato sono costituiti dall'**obesità**, ed in particolare l'adiosità addominale che è stata fortemente associata, nel sesso femminile, alla comparsa di patologia cardiovascolare, e dalla **sedentarietà**. Alcuni studi epidemiologici avrebbero verificato che nelle donne l'attività fisica comporta una riduzione del 50% del rischio di patologia cardiovascolare.

Un importante contributo alla conoscenza della cardiopatia ischemica nella donna, anche in fase di definizione dei profili di rischio, viene apportato dall'ecografia cardiovascolare perché:

- definisce le condizioni morfologiche e funzionali di base del cuore e dei maggiori vasi arteriosi periferici;
- consente, con buon margine di accuratezza diagnostica, la slatentizzazione di una coronaropatia latente;
- permette, anche con l'uso di nuove tecnologie, di approfondire la conoscenza dei fenomeni fisiopatologici che sottendono ad essa.

Essa, pertanto, svolge un ruolo di grande interesse nella prevenzione primaria della malattia aterosclerotica in queste pazienti in quanto consente uno studio approfondito delle condizioni anatomico-funzionali dell'apparato cardiovascolare. Vediamo nel dettaglio quali sono le opportunità diagnostiche offerte dalle singole metodiche ultrasonografiche.

L'Ecocardiografia di base definisce in maniera chiara e dettagliata le condizioni morfologiche e funzionali del cuore di queste pazienti a riposo. Essa cioè valuta se siamo in presenza di un cuore sano quanto a dimensioni, spessori e contrattilità, o se già fattori di rischio quali ad esempio l'ipertensione arteriosa o il diabete, non abbiano generato ipertrofia della parete ventricolare o ischemia miocardica con parziali deficit di contrattilità e quindi asinergie regionali o alterazioni delle dimensioni e contrattilità globale delle camere ventricolari.

L'Eco-Color-Doppler delle carotidi ci consente di valutare lo spessore medio intimale e la presenza, l'estensione e la morfologia di eventuali placche aterosclerotiche della parete vasale, fornendoci così preziose informazioni sulle condizioni anatomico-funzionali del sistema vascolare del soggetto in osservazione. Numerosi studi, infatti, hanno dimostrato che l'ispessimento medio-intimale della carotide comune > 1 mm può essere considerato un marker precoce di aterosclerosi.

Il Test di reattività brachiale valuta la vasodilatazione reattiva e l'incremento di flusso in arteria brachiale, dopo stimolo ischemizzante (reattività endotelio-dipendente) e dopo nitroglicerina sublinguale (reattività endotelio-indipendente) ed è considerato un interessante mezzo specifico di valutazione della funzione endoteliale.

Lo studio della riserva di flusso coronarica nel tratto distale del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra ci permette di diagnosticare la presenza di una significativa ostruzione della discen-

dente anteriore nei suoi tratti prossimale ed intermedio; di valutare la funzione del microcircolo coronarico in questo territorio di irrorazione ed è considerata anch'essa metodo di valutazione della funzione endoteliale, relativamente allo stesso territorio.

L'Ecocardiogramma da stress fisico o farmacologico, infine, ci permette di slantizzare una coronaropatia di per sé non manifesta o dubbia. Questo appare particolarmente importante nelle pazienti in cui siano presenti fattori di rischio maggiori per coronaropatia, quali il diabete mellito, l'iperlipemia, l'ipertensione arteriosa, fattori questi che, uniti alla menopausa, considerata essa stessa, da alcuni Autori, fattore di rischio per aterosclerosi, fanno di queste pazienti una popolazione con elevata probabilità pre-test di malattia ed in cui anche l'elevata capacità predittiva negativa del test, risulta particolarmente significativa.

Con queste metodiche diagnostiche ci viene, in definitiva, offerta la possibilità di studiare, in ma-

niera non invasiva, i segni precoci della malattia, valutando essenzialmente quattro momenti:

- le condizioni morfo-funzionale del muscolo cardiaco, di base e dopo stress fisico o farmacologico;
- lo studio della funzione endoteliale;
- lo studio della riserva coronarica;
- le condizioni morfo-funzionali delle pareti vasali.

In definitiva una migliore conoscenza dell'incidenza dei fattori di rischio per patologia cardiovascolare nella singola paziente, con un'accurata definizione del suo profilo di rischio ed una approfondita valutazione, fatta anche attraverso gli strumenti diagnostici ultrasuonografici oggi disponibili, dei meccanismi fisiopatologici che possono nel singolo caso condurre alla cardiopatia ischemica conclamata, rappresentano un mezzo importante per attuare un'adeguata prevenzione primaria ed anche per definire strategie terapeutiche ottimali.

Ruolo attuale degli omega-3 nella terapia cardiovascolare

Sigfrido Iorio

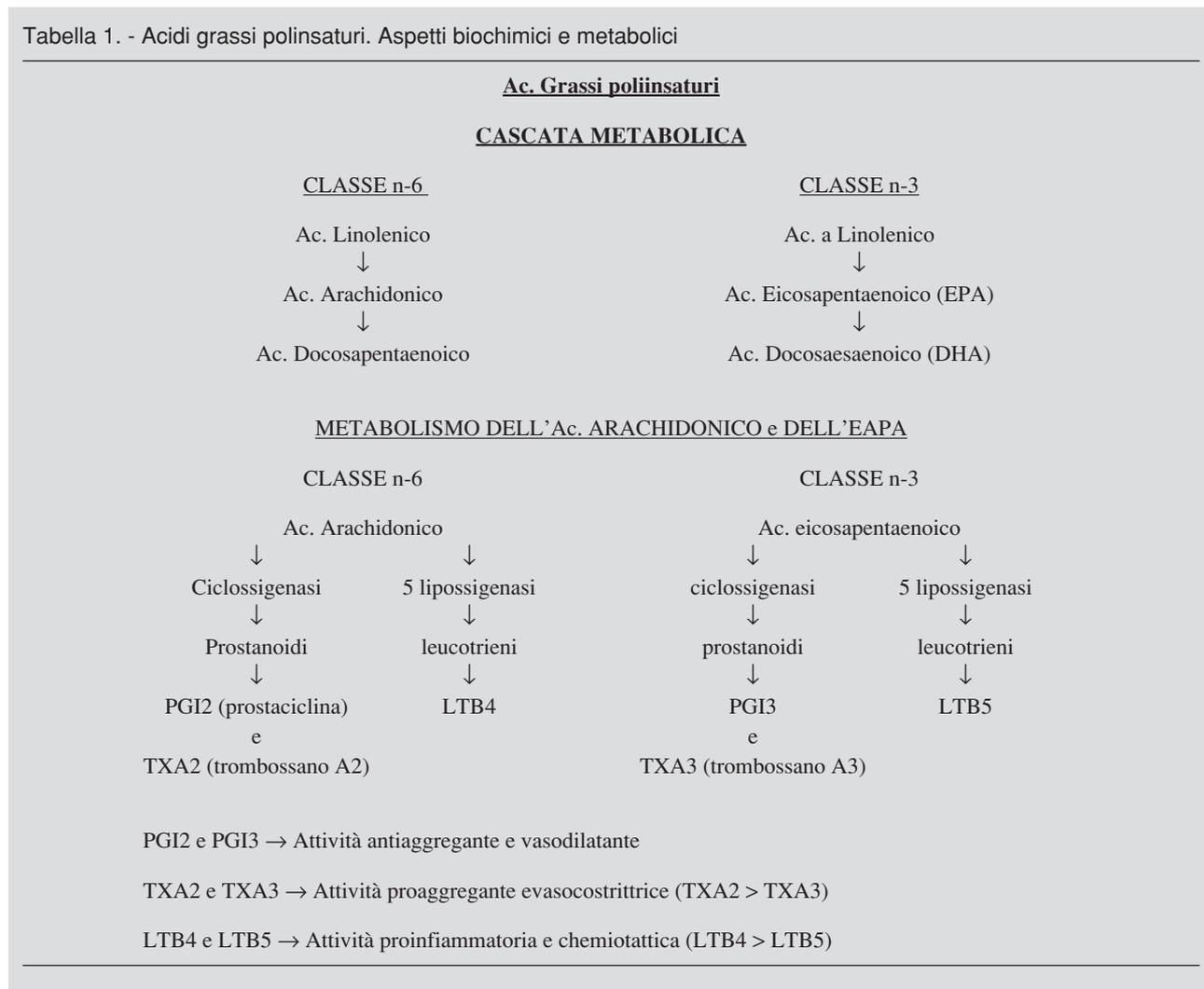
Dipartimento di Cardiologia P.O. "Maria SS Addolorata", Eboli.

L'interesse della comunità scientifica internazionale per i benefici effetti degli ac. grassi polinsaturi è legato a studi osservazionali, epidemiologici, di prevenzione primaria e secondaria che hanno conferito un ruolo del tutto originale ai PUFA n-3 nella terapia cardiovascolare. Gli ac. grassi polinsaturi si distinguono in PUFA n-3 e PUFA n-6. I primi sono contenuti nel pesce o nella carne di mammiferi che si nutrono di pesce mentre i secondi sono contenuti nella carne e negli oli vegetali. Essi sono considerati "essenziali" perché non sintetizzati ex novo dal nostro organismo, quindi debbono essere necessariamente assunti con la dieta. Vengono incorporati nelle membrane biologiche influenzandone fluidità,

permeabilità e traduzione dei segnali intercellulari. PUFA n-3 e PUFA N-6 presentano aspetti biochimici e metabolici diversi, come illustrato in tabella 1.

- **Effetti Antitrombotici**
Essi sono legati alla maggiore fluidità delle membrane ricche di PUFA n-3 ed alla liberazione di sostanze metabolicamente attive, i prostanoidei, che hanno effetto proaggregante/vasocostrittore e proinfiammatorio notevolmente inferiore rispetto ai prostanoidei derivati dall'ac. arachidonico.
- **Effetti sull'Assetto lipidico**
Riducono la trigliceridemia di ca. il 30% attraverso una riduzione della sintesi epatica di ac.

Tabella 1. - Acidi grassi polinsaturi. Aspetti biochimici e metabolici



grassi, trigliceridi e VLDL [2]. Aumenterebbero, secondo alcuni le HDL e le dimensioni delle LDL che, in tal modo sarebbero meno esposte ai processi ossidativi responsabili di maggior rischio aterogeno.

- *Effetti su Pressione arteriosa e Tono Vascolare*
Sono legati a fluidità di membrana, aumento di produzione di NO e soppressione di prostanoide ad azione vasocostrittrice. Un ruolo importante giocherebbe anche la capacità modulante che hanno i metaboliti attivi sullo ione Ca [3].
- *Effetti antiaterotrombotici e stabilizzatori di placca*
Numerosi studi hanno dimostrato che i PUFA n-3 sono in grado di ridurre la produzione di citochine proinfiammatorie e di molecole endoteliali di adesione e di aumentare il rilascio di NO da parte dell'endotelio. Un recente trial randomizzato ha dimostrato che pazienti affetti da stenosi critiche carotidee, in attesa di tromboarteriectomia, arruolati all'uso dei PUFA n-3 presentavano, a livello della placca, elevati livelli di EPA e DHA, ridotto infiltrato linfomonocellulare e cappuccio fibroso più spesso rispetto al gruppo di pz. arruolato con placebo [4].
- *Effetti Anti-Aritmogeni*
Le modifiche della fluidità di membrana determinano alterazioni dello stato fisico responsabile dello spostamento della soglia per l'apertura dei canali di Na (inibizione correnti rapide del Na). A livello dei canali del Ca i PUFA n-3 riducono le concentrazioni citosoliche del Ca e le fluttuazioni del Ca citosolico prima della contrazione, responsabili della comparsa di post potenziali. Tutto questo porta alla stabilizzazione elettrica dei cardiomiociti e a richiesta di uno stimolo maggiore per evocare un potenziale d'azione [5].

Studi Epidemiologici - Prevenzione Primaria e Secondaria

Due studi epidemiologici hanno dato importante contributo alla comunità scientifica internazionale dimostrando una relazione inversa tra consumo di pesce ed eventi coronarici acuti (Nurses Health Study) e l'importanza prognostica dei PUFA n-3 nello sviluppo di Morte Cardiaca Improvvisa (US Physicians Health Study), dopo un follow up durato più di 15 anni.

Questi dati sono stati confermati da una recente metanalisi (He K *et al.* 2004) che ha potuto anche stabilire una correlazione tra RR e quantità di pesce assunta. Considerando pari a 1 il rischio di mortalità coronarica di quanti assumevano pesce meno di una volta al mese, il RR è risultato di 0.89 per chi assumeva pesce 1-3 volte al mese, di 0.85 per una volta a settimana; 0.77 per 2-3 volte a settimana e 0.62 per più di 5 volte a settimana. Importante elemento è che l'effetto protettivo veniva riscontrato in pz. il cui follow up era superiore a 12 anni. Questo potrebbe indicare un effetto a lungo termine dei PUFA n-3 non rilevabile in altri trials clinici controllati.

In prevenzione secondaria il primo studio controllato sull'efficacia dei PUFA n-3 è stato il DART

(Diet And Reinfarction Trial), pubblicato su Lancet nel 1989, che ha evidenziato una riduzione del 29% della mortalità totale e del 32% degli eventi ischemici fatali nell'arco di 2 anni.

Risultati simili sono stati riportati in uno studio indiano, in cui la popolazione studiata era randomizzata ad assumere 1.8 g di EPA+DHA+dieta ricca di olio di senape (ricco di Ac. a linolenico). Particolarmente rilevanti i dati dello studio Lyon Diet Heart, che hanno dimostrato come una dieta mediterranea, in pazienti con pregresso infarto del miocardio, determini una riduzione del 70% degli "outcome" costituiti da morte cardiaca ed infarto non fatale con angina instabile [7]. La conferma dei benefici effetti della somministrazione di PUFA n-3 è giunta dal GISSI-Prevenzione. In questo studio sono stati arruolati 11324 pazienti con recente IMA in cui il gruppo trattato con PUFA n-3 ha presentato una significativa riduzione della mortalità totale (20%), della mortalità cardiovascolare (30%) e della MCI (45%) già manifestata al quarto mese di trattamento [8]. Nel 2002 è stata pubblicata una metanalisi di trias di prevenzione secondaria [9] in cui è stata sottolineata l'efficacia dei PUFA n-3 in termini di vite salvate per 1000 pz. trattati per anno (5.7 con PUFA n-3; 5.2 con statine) numeri che dimostrano come solo i B-Bloccanti nello scompenso cardiaco si siano dimostrati superiori ad EPA e DHA.

I PUFA n-3 nella Pratica Clinica

L'uso dei PUFA n-3 è indicato nelle forme severe di ipertrigliceridemia e nelle forme di dislipidemie miste, in associazione alle statine, come indicato dal Report del NCEP ATP III. È utilizzato anche nelle forme secondarie di dislipidemia associata ad IRC in trattamento dialitico, non essendo gravati da effetti collaterali. In una review degli studi condotti sull'uomo, Harris ha dimostrato l'effetto dose risposta dei PUFA n-3 che, alla posologia di 4 g/die riduce del 25% i livelli di trigliceridi. A conferma della loro efficacia, viene raccomandato dalle Linee Guida Dietetiche dell'AHA alla posologia di 1 g per i pazienti con documentata CHD.

Inoltre, il trattamento con EPA+DHA è raccomandato per la prevenzione della Morte Cardiaca Improvvisa dalla Task Force della ESC sulla MCI. Le Linee Guida della ESC, in prevenzione secondaria del post-IMA, raccomandano l'assunzione di PUFA n-3, alla posologia di 1 g, in classe I con livello di evidenza B.

Il contenuto in PUFA n-3 del pesce varia in relazione al tipo di pesce ed è in rapporto anche con variabili ambientali (pesce di allevamento, tipo di cottura), per cui l'uso di ac. grassi polinsaturi è consigliato in forma di supplemento farmacologico nei pazienti con CHD e con ipertrigliceridemia.

Il Futuro dei PUFA n-3

Sebbene confortante il quadro delle evidenze fornite dagli studi di prevenzione primaria e secondaria, ancora sono da studiare gli effetti dei PUFA n-3 in pazienti con anamnesi cardiovascolare negativa

ma con numerosi fattori di rischio e, in termini di prevenzione secondaria, nei pazienti con grave comorbilità. È il caso, quest'ultimo dei pazienti con scompenso cardiaco, nei quali la morte improvvisa rappresenta l'evento finale in ca. il 50% dei casi. Quest'ultima, pur essendo in termini assoluti prevalente nei pazienti più compromessi, è la causa più frequente di morte nei pazienti in classe funzionale II (64%) e in classe III (59%). Una successiva analisi dei dati del GISSI-Prevenzione ha dimostrato che i PUFA n-3 sono stati efficaci anche nel ridurre la mortalità totale e la MCI anche in un sottogruppo di pazienti affetti da disfunzione ventricolare sx., sintomatica e non. Per questi motivi è in corso lo Studio GISSI HF che ha lo scopo di valutare gli effetti delle statine e dei PUFA n-3 sulla mortalità in pazienti scompensati.

In prevenzione primaria, uno studio condotto dai MMG, ha lo scopo di verificare se la somministrazione cronica di PUFA n-3 sarà in grado di raggiungere gli end point prefigurati (riduzione di mortalità totale, di MCI, di coronaropatia in pazienti che presentano più fattori di rischio). Il follow up medio previsto è di 5 anni. I risultati attesi potranno dare impulsi maggiori all'uso dei PUFA n-3 in medicina cardiovascolare.

Bibliografia

1. Archer SL, *et al.* Associations of dietary fish and n-3 fatty acids intake with emostatic factor in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscl thromb vasc biol* 1997; 18: 1119-23.
2. Harris WS, Connor WE, *et al.* Reduction of postprandial trygliceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *Lipid Res* 1988; 29: 1451-60.
3. Bonaak, *et al.* Effect of eicosapentaenoic e DHA on blood pressure in hypertension: A population based intervention trial from the Tromso study. *N Eng J Med* 1990; 322: 795-801.
4. Thies F, Garry JM, *et al.* Association of n-3 poliunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 477-85.
5. Khang: Antiarrhythmic effects of PUFA n-3. Recent study. *Circulation* 1996 oct 1; 94 (7): 1774-80.
6. He K, Song Y, *et al.* Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality. A meta-analysis of cohort Studies. *Circulation* 2004; 109: 2705-2711.
7. De Lorgeril M, *et al.* Mediterranean diet traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complication after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet. *Heart Study Circulation* 1999; 79: 779-85.
8. Marchioli, *et al.* GISSI-Prevenzione. *Circulation* 2002 apr 23; 105 (16) 1897-1903.
9. Buchert HC, *et al.* PUFA n-3 in coronary Heart Disease: a meta-analysis of Randomized controlled trials. *Am J Med* 2002 mar; 112 (4) 298-308.