CARDIO PIEMONTE

Spedizione in Abb.Post. D.L. 353/2003 (N.46 2004) art.1 comma 2 E 3 • ANNO 2023 N. 2

Speciale innovazione in cardiologia,

a livello diagnostico e terapeutuco

SI ALLA PREVENZIONE

L'EVOLUZIONE DELLA PROFESSIONE INFERMIERISTICA

2/2023
III quadrimestre
Settembre-Dicembre 2023

Diagnostica cardiaca e intelligenza artificiale
p. 2-8

Sindrome di Brugada, giochiamo d'anticipo
p. 34-36

Sommario

pag

EDITORIALE
La lettera a Babbo Natale dei malati che non mollano mai 1

LE METODOLOGIE DIAGNOSTICHE TRADIZIONALI HANNO DEI LIMITI CHE OGGI SUPERIAMO COSÌ
Come cambia la diagnostica cardiaca con l'ausilio dell'intelligenza artificiale? 2

LA SOCIETÀ EUROPEA DI CARDIOLOGIA CHE PER LA PRIMA VOLTA HA AFFRONTATO QUESTI ASPETTI SPECIFICI
Cardiomiopatie, l'imaging come alleata 9

QUESTO GENERE DI MALATTIA È CAUSATA DA MUTAZIONI DEL DNA NEI GENI
Cardiomiopatie ipertrofiche Innovazione nella diagnostica Tutto parte dall'Ecocardiogramma 16

UNA RICERCA COMINCIATO BEN 70 ANNI FA MA CHE RESTA UTILISSIMA ANCHE AI GIORNI NOSTRI
Ecocardiografia transesofagea Perché è importante e quando è fondamentale 22

NUOVE TECNICHE DI IMPIANTO PACEMAKER
La stimolazione cardiaca può essere rigorosamente fisiologica: scopri come 28

NEGLI ULTIMI QUARANT'ANNI QUASI IL 60% DEI FATTORI DI RISCHIO DIPENDENTE DALLO STILE DI VITA
Prevenzione, io dico sì È il primo presidio terapeutico delle malattie cardiovascolari 31

COLPISCE SOGGETTI GIOVANI SENZA SEGNI CLINICI DI CARDIOPATIA STRUTTURALE MA PUÒ ESSERE DIAGNOSTICATA
La sindrome di Brugada Anticiparla è una missione 34

pag

IN ENTRAMBI I CASI ESISTONO TERAPIE FARMACOLOGICHE E NON, ANCHE IN CARDIOLOGIA
Ansia e insonnia come nemici Come proteggere il cuore 37

INNOVARE NON È UN SEMPLICE DESIDERIO DELL'INDUSTRIA MA È SCRITTO NELLA LOGICA DELLA NATURA
Perché la continua ricerca di innovazione e progresso? 43

È SEMPRE IMPORTANTE VALUTARLA COME FATTORE CHIAVE NELLA GENESI ED EVOLUZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI
Colesterolo e trigliceridi Così la dislipidemia minaccia il nostro cuore 45

L'EVOLUZIONE DELLA RICERCA NEGLI ULTIMI 25 ANNI HA PORTATO A MODIFICARE ANCHE IL LORO LAVORO
Come sta cambiando la professionalità infermieristica nell'ambito cardiologico 51

GLI ULTIMI ANNI HANNO REGISTRATO UNA TRASFORMAZIONE NELLA TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE TIPO 2
SGLT2: come hanno cambiato la gestione del diabete e del cardiopatico diabetico 54

COME SUPERARE I LIMITI DELLA METODICA ANGIOGRAFICA CON LE NUOVE TECNOLOGIE E LA RICERCA
Cardiopatia ischemica Evoluzione e innovazione Il progresso è continuo 63

Liraglutide e semaglutide: gli antidiabetici per dimagrire 68

IL PRIMO INTERVENTO DOCUMENTATO DI CHIRURGIA A CUORE APERTO È DEL 1945, MA LA SFIDA CONTINUA
Il cardiochirurgo che ricostruisce e non demolisce le strutture cardiache 70

CARDIO PIEMONTE

Il Consiglio Direttivo Amici del Cuore O.D.V.

Presidente: Sebastiano Marra

Vice Presidenti: Gaetano Maria De Ferrari, Tullio Usmiani

Tesoriere: Michelangelo Chiale

Segreteria: Team di segreteria

Consiglieri: Boglione Enrico, Budano Carlo, Cerrini Luciana, Chiale Michelangelo, De Ferrari Gaetano Maria, Giammaria Massimo, Grosso Marra Walter, Heissig Salvo Renate, Marra Sebastiano, Monferino Paolo, Ovazza Ernesto, Parigi Bruna Consolata, Porta Rita, Rinaldi Mauro, Usmiani Tullio.

Revisore dei conti: Michele Falanga

Comitato Scientifico: Dott. Sebastiano Marra Dott. Alessandro Comandone, Dott.ssa Chiara Comoglio, Dott. Maurizio D'Amico, Prof. Gaetano Maria De Ferrari, Prof. Fiorenzo Gaita, Dott. Walter Grosso Marra, Dott. Giuseppe Musumeci, Prof. Massimo Porta, Prof. Mauro Rinaldi, Dott. Tullio Usmiani

Comitato di Redazione: Michelangelo Chiale

Coordinatrice volontari: Rita Porta

Direttore Editoriale: Beppe Fossati

Direttore Responsabile: Federico Danesi

Impaginazione: Silvia Brosio

Segreteria di redazione: Rosella Sciolla

Fotografie: Michelangelo Chiale

Webmaster: Candeloro Buttiglione

CARDIO PIEMONTE
ANNO XVIII - N. 54 (2023)
Numero di Ruolo Generale: 14737/2019 già 4447
Direttore Responsabile: Federico Danesi
ORGANO UFFICIALE DE
AMICI DEL CUORE PIEMONTE
Associazione O.D.V.
Associazione di Volontariato, no-profit, per la prevenzione e la ricerca delle malattie cardiovascolari
Sede Legale: Via Villa della Regina, 21 · 10131 Torino
Sede Operativa:
A.O.Città della Salute e della Scienza di Torino
Corso Bramante, 88 • 10126 Torino
Presidente: Dottor Sebastiano Marra
www.amicidelcuoretorino.it
e-mail: direzione@amicidelcuoretorino.it
segreteria@amicidelcuoretorino.it
segreteriaredazione@amicidelcuoretorino.it
tesoreria@amicidelcuoretorino.it
vicepresidenza@amicidelcuoretorino.it
volontari@amicidelcuoretorino.it
Segreteria cell. 392.2214972
Coord. Volontari cell. 392.2716163
Tipografia: Grafart s.r.l. · Venaria Reale (TO)

Editoriale

La lettera a Babbo Natale dei malati che non mollano mai

Federico Danesi

«Caro Babbo Natale,
come si affronta una tempesta non essendo marinai? Non so se sia più sorprendente quello che mi è successo così, dal nulla. Oppure il fatto che dopo tantissimi anni abbia ripreso carta e penna per scriverti, ora che l'età delle letterine è passata da un pezzo.
Ma ho sentito l'esigenza di farlo, di condividere anche con te quello che ho vissuto, che sto vivendo. Essere catapultati all'improvviso dalla normalità all'incubo, senza difese e senza cognizioni. Complicato accettarlo quando non te l'aspetti, quando i problemi fisici sono sempre stati ordinari e non straordinari come questo. Perché pensi sembra che non possa toccare a te che hai fatto una vita ordinata ma anche ordinaria, vivere invece un'esperienza straordinaria. Così si spalancano le porte del buio, dell'ignoto, dello sconforto totale. La sensazione di essere in balia delle onde senza un timone o una vela a cui aggrapparsi per tornare in un porto sicuro.
E allora che fai? Prima cerchi di riprendere fiato, perché quella notizie è arrivata come una mazzata. Poi però ti prepari alla battaglia, cercando di non andare con arco e frecce se sai che gli altri hanno un cannone con cui colpirti. Ma se fisicamente è dura, mentalmente lo è ancora di più. E allora ci serve un difensore. Non quello che quando ti incontra ha uno sguardo commiserevole, come a dire che sa ma non ne vogliono nemmeno parlare. Meglio lasciarli perdere, c'è una battaglia da affrontare
No, sto parlando di chi non scappa di fronte alla malattia e ci accompagna, mi accompagna a sfidarla. Siano medici e infermieri, oss e caregiver. So che sono tutti dalla mia parte e questo mi conforta, mi fa anche pensare ad un domani migliore.
Babbo Natale, forse lo sai già ma te lo dico di nuovo. É difficile non sentirsi diversi di fronte alla malattia, perché la vita cambia per noi e anche per chi ci sta attorno. È anche difficile reagire e continuare ad avere la stessa voglia, l'augurio di essere vivi per continuare a provare ancora quelle sensazioni che ti hanno fatto stare bene in passato, che torneranno in futuro.
Non ti chiedo bambole o videogiochi, questa volta. Basta che i miei supereroi, quelli in carne ed ossa, abbiano sempre voglia di starmi vicino e non perdano la via della ricerca, anche del conforto. Io mi affido a loro, so che faccio bene».
E allora spediamola idealmente insieme, non solo in queste feste ma in tutte quelle che verranno. Perché i malati, cardiaci o meno, credono nel domani almeno come facevamo tutti da bambini e la fiammella della speranza non deve spegnersi mai. Auguri in anticipo, da tutta la redazione.

LE METODOLOGIE DIAGNOSTICHE TRADIZIONALI HANNO DEI LIMITI CHE OGGI SUPERIAMO COSÌ

Come cambia la diagnostica cardiaca con l'ausilio dell'intelligenza artificiale?

L'integrazione dell'IA nel campo della diagnostica cardiaca ha prodotto risultati significativi, migliorando la diagnostica e la gestione personalizzata delle patologie

Gaetano Maria De Ferrari

Prof. Gaetano Maria De Ferrari Direttore della Divisione di Cardiologia "Città della Salute e della Scienza" Ospedale Molinette di Torino

INTRODUZIONE

Le cause cardiovascolari rappresentano tuttora la prima causa di morte nel mondo occidentale sia tra gli uomini che tra le donne. La diagnostica cardiaca occupa un ruolo fondamentale in questo contesto, fungendo da baluardo nella lotta contro alcune delle più gravi patologie che affliggono l'umanità. La capacità di rilevare e interpretare i segni precoci di malattie cardiache ha permesso di salvare e migliorare innumerevoli vite, riducendo l'incidenza di eventi acuti come infarti miocardici, l'ictus e la morte improvvisa. Tecniche più vecchie come l'elettrocardiogramma (ECG) così come tecniche relativamente più recenti come la coronarografia, l'ecocardiografia e la risonanza magnetica cardiaca hanno trasformato l'approccio al paziente cardiopatico, permettendo diagnosi precoci e trattamenti tempestivi che hanno significativamente migliorato la prognosi e la qualità della vita dei pazienti.

Nonostante questi successi, le metodologie diagnostiche tradizionali hanno dei limiti, soprattutto in termini di soggettività interpretativa e limitazione nell'analisi di dati complessi. Ed è qui che si palesa la rivoluzione dell'intelligenza artificiale (IA): una nuova alba che promette di ridefinire i confini della diagnostica cardiaca. L'IA si sta affermando come uno strumento capace non solo di assistere i clinici nell'interpretazione dei dati, ma anche di rivelare pattern occulti e predire il rischio individuale di eventi avversi con una precisione senza precedenti. Questo articolo si propone di esplorare come l'ausilio dell'IA stia cambiando il volto della diagnostica cardiaca, delineando un futuro in cui la tecnologia e la medicina procedono a braccetto verso un orizzonte di salute ottimizzata e cure personalizzate. Di seguito descriveremo brevemente cosa si intenda con IA ed analizzeremo alcuni degli aspetti di applicazione più importante di questo nuovo e rivoluzionario approccio.

COS'È L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE?

L'intelligenza artificiale (IA) è una branca dell'informatica che permette ai computer di compiere compiti che, tradizionalmente, richiederebbero l'intelligenza umana. Questo significa che macchine dotate di IA possono imparare, ragionare, percepire e persino prendere decisioni in modo autonomo. Il cuore pulsante dell'IA è il machine learning, una tecnica che consente ai computer di apprendere dai dati. Invece di essere programmati con istruzioni rigide, i computer possono osservare, analizzare e imparare dai pattern per migliorare le loro prestazioni nel tempo.

Una componente cruciale del machine learning sono le reti neurali, ispirate al funzionamento del cervello umano. Queste reti sono composte da "neuroni" digitali che elaborano l'input ricevuto (come immagini, testo o suoni) e lo trasformano in un output (come una previsione o una decisione). Attraverso un processo di allenamento e aggiustamento, una rete neurale può, ad esempio, imparare a riconoscere le immagini di radiografie patologiche o identificare modelli nel linguaggio che indicano una particolare malattia.
Nel campo della medicina, l'IA è stata implementata con successo in vari ambiti. In radiologia, aiuta a interpretare le immagini più rapidamente e con maggiore precisione, riconoscendo tumori, fratture e altre anomalie. In oncologia, l'IA supporta i medici nell'elaborare piani di trattamento personalizzati analizzando l'enorme quantità di dati genetici e clinici disponibili. In ricerca, accelera la scoperta di nuovi farmaci analizzando migliaia di composti chimici e predicendo la loro efficacia. In tutti questi casi, l'IA non sostituisce il medico ma lo affianca, amplificando le sue capacità di diagnosi e decisione.

APPLICAZIONI DELL'IA NELLA DIAGNOSTICA CARDIACA

ECG Assistiti dall'IA

L'adozione dell'Intelligenza Artificiale (IA) nell'analisi degli elettrocardiogrammi (ECG) rappresenta una rivoluzione nella cardiologia, offrendo vantaggi senza precedenti nella diagnosi precoce e nella gestione delle malattie cardiache. Tra i benefici più significativi vi è la capacità dell'IA di riconoscere i segni di un infarto miocardico in fase molto precoce, talora anche prima che i sintomi diventino evidenti. L'IA, analizzando i dati ECG con una precisione superiore a quella del medico ed anche a quella del cardiologo esperto, può individuare anomalie minime nella morfologia del segnale che spesso preannunciano un infarto, consentendo interventi salvavita tempestivi. Questa tecnologia sofisticata si basa su reti neurali che hanno 'imparato' da migliaia di esempi, rendendo possibile la rilevazione di schemi che indicano ischemia cardiaca, anche in quei casi borderline che potrebbero non attirare immediatamente l'attenzione di un cardiologo. Per esempio un articolo pubblicato su Nature Medicine nel 2020 ha paragonato la capacita di fare diagnosi di infarto miocardico, leggendo un elettrocardiogramma extraospedaliero fatto dall'ambulanza, da parte del sistema automatico di diagnosi di un moderno elettrocardiografo, da parte di un cardiologo e da parte di un algoritmo di intelligenza artificiale. Complessivamente i livelli di precisione si sono dimostrati pari a 62%, 67% e 82% degli elettrocardiogrammi, rispettivamente, quindi con un chiara vantaggio del sistema di IA sugli altri due metodi di diagnosi. La superiorità della AI era ancora maggiore per la diagnosi degli infarti cosiddetti NSTEMI; più difficili da diagnosticare dall'ECG: infatti le accuratezze diagnostiche erano del 55%, 60% e 78% per i tre approcci, ancora a favore della IA.
Oltre a ciò, l'IA ha mostrato un potenziale straordinario nel prevedere la fibrillazione atriale, una condizione difficile da catturare poiché può presentarsi in modo intermittente e spesso asintomatico. L'IA non solo può identificare la fibrillazione atriale quando è presente durante la registrazione, ma può anche analizzare i dati ECG a lungo termine e trarne indizi predittivi, permettendo di anticipare l'insorgenza di questa aritmia. Tale previsione si traduce in una gestione proattiva del paziente, con la possibilità per esempio di intervenire con trattamenti anticoagulanti per prevenire complicanze come l'ictus cerebrale. Inoltre, questi sistemi possono monitorare continuamente i pazienti ad alto rischio, fornendo un allarme precoce che può spingere a ulteriori valutazioni diagnostiche o modifiche terapeutiche. Un esempio chiaro di questa possibilità viene da uno studio seminale dei ricercatori della Mayo Clinic (Rochester USA) pubblicato su Lancet già nel "lontano" 2019: In questo articolo i ricercatori hanno utilizzato oltre 600.000 ECG provenienti da quasi 200.000 pazienti che avevano un ritmo cardiaco regolare (ritmo sinusale) e, grazie alla IA, sono stati capaci di prevedere chi avrebbe in futuro avuto la fibrillazione atriale o chi la aveva avuto poco tempo prima, sempre analizzando ECG mentre l'aritmia non era presente. Il tutto con una precisione straordinaria del 90%.
Un terzo esempio, sempre proveniente

dalla Mayo Clinic, gli apripista mondali di queste analisi, è nella capacità di un ECG di capire quali soggetti abbiano una disfunzione contrattile ventricolare sinistra, definita come una frazione di eiezione del ventricolo sinistro pari od inferiore al 35% (ovvero un cuore che pompa male, un riscontro che richiede un ecocardiogramma, assai più complicato e costoso di un semplice ECG). Nell'articolo di Nature Medicine l'algoritmo generato dall'analisi di quasi 100.000 coppie di ECG ed ecocardiogrammi, ha dimostrato una accuratezza del 93% nel predire chi aveva il cuore che pompava male, un risultato senza dubbio notevolissimo.
L'incorporazione di sistemi AI nell'interpretazione di ECG porta così a un miglioramento dell'assistenza sanitaria, con una diagnostica più accurata, interventi tempestivi e una gestione ottimizzata delle malattie cardiache, riducendo al contempo il carico sui professionisti della salute e i costi per il sistema sanitario nel suo complesso.

IA ed ecocardiogrammi

L'Intelligenza Artificiale (IA) sta trasformando il campo dell'ecocardiografia, un'indispensabile metodologia di imaging per la valutazione della struttura e della funzione cardiaca. Attraverso l'utilizzo di algoritmi di deep learning, l'IA analizza le immagini acquisite da ecocardiogrammi per identificare schemi che possono indicare patologie cardiache. Per esempio, può quantificare automaticamente la frazione di eiezione (l'indicatore chiave della funzione ventricolare già discusso sopra), con una precisione che eguaglia o supera quella degli operatori umani. Inoltre, l'IA è in grado di rilevare anomalie nella struttura cardiaca, come ispessimenti del miocardio o alterazioni delle valvole, che possono essere segnali di malattie cardiache avanzate o iniziali.
L'IA migliora notevolmente la riproducibilità e l'efficienza dell'analisi ecocardiografica, riducendo il tempo necessario per l'interpretazione e permettendo una standardizzazione dei risultati che supera la variabilità inter-operatore. Questo aspetto è particolarmente vantaggioso in contesti clinici dove il volume di pazienti è elevato e il tempo diagnostico è critico. In aggiunta, la capacità dell'IA di apprendere da vaste raccolte di dati può aiutare a identificare marcatori precoci di patologie complesse, come la cardiomiopatia, che potrebbero non essere immediatamente evidenti al personale clinico non particolarmente esperto. Il beneficio che questa tecnologia consentirà a breve, sarà quello di rendere affidabile quanto un grande esperto, un operatore privo di questa esperienza, rendendo quindi il livello di cure migliore in particolare nei posti meno avanzati (a patto che abbiano questa tecnologia a disposizione). Inoltre, con la crescente integrazione nei dispositivi portatili, l'IA sta inoltre ampliando il campo dell'ecocardiografia al di fuori degli ambienti ospedalieri tradizionali, rendendo possibili screening e monitoraggi in contesti domiciliari o rurali.

IA e risonanza magnetica cardiaca

L'intelligenza artificiale (IA) sta giocando un ruolo sempre più rilevante nell'interpretazione della risonanza magnetica cardiaca (RMC), una tecnica di imaging altamente sofisticata utilizzata per ottenere immagini dettagliate del cuore. Grazie all'applicazione di algoritmi avanzati, l'IA può accelerare il processo di acquisizione delle immagini, riducendo significativamente i tempi di scansione, e migliorare la qualità delle immagini, rendendole più chiare e meno soggette a distorsioni o rumori. Questi algoritmi sono in grado di segmentare automaticamente le diverse strutture cardiache, consentendo per esempio una valutazione precisa di volumi cardiaci, massa del miocardio e funzione delle camere cardiache, elementi importantissimi per la diagnosi della eventuale cardiopatie e per la personalizzazione dell'approccio anche terapeutico.
Inoltre, l'IA aiuta a identificare e quantificare la presenza di tessuto cicatriziale o fibrotico, un indicatore chiave di patologie cardiache come la cardiomiopatia o le conseguenze di un infarto miocardico. I sistemi di IA possono anche rilevare, per esempio, pattern di perfusione miocardica o depositi di ferro, utili nella diagnosi e nel monitoraggio della malattia coronarica e delle cardiomiopatie. L'analisi automatizzata e semplificata offerta dall'IA porta a una più rapida interpretazione dei dati e a un supporto decisionale migliorato per i medici, potenziando la precisione

diagnostica e personalizzando la gestione del paziente. Questa tecnologia sta aprendo la strada a protocolli diagnostici più efficienti e a una medicina personalizzata, permettendo trattamenti più mirati e migliorando l'esito clinico per i pazienti.

IA e TC cardiaca e coronarica

L'Intelligenza Artificiale (IA) sta emergendo come uno strumento potente nell'analisi delle tomografie computerizzate (CT) cardiache e coronariche, rivoluzionando la pratica cardiologica attraverso la sua capacità di rafforzare la precisione diagnostica e ottimizzare i flussi di lavoro clinici. Nell'ambito della CT cardiaca, gli algoritmi di IA possono processare velocemente grandi volumi di dati per fornire immagini ad alta risoluzione, identificando e quantificando la calcificazione coronarica, che è un importante predittore del rischio di eventi cardiovascolari. Questa rapida analisi consente di stratificare il rischio in modo più efficace, orientando la gestione clinica dei pazienti.

Inoltre, l'IA facilita l'identificazione di stenosi coronariche significative, analizzando la morfologia dei vasi in maniera dettagliata e confrontando i risultati con vasti database di casi pregressi per una valutazione più accurata. Questo risulta particolarmente utile nelle CT coronariche, dove l'IA può distinguere tra placche stabili e vulnerabili, fornendo informazioni preziose per la prevenzione di eventi acuti come l'infarto del miocardio.

La capacità di IA di riconoscere modelli complessi consente anche di prevedere la risposta del paziente alla terapia farmacologica o l'esito di interventi chirurgici, come l'inserimento di stent. Gli algoritmi possono persino simulare vari scenari di intervento, aiutando i medici a pianificare procedure complesse. Queste analisi basate sull'IA possono ridurre la necessità di invasive angiografie coronariche, limitando l'esposizione del paziente a rischi e a radiazioni.

Infine, l'integrazione dell'IA nel workflow della CT cardiaca promette di rendere l'accesso alla diagnosi avanzata più democratico, estendendolo anche a centri con risorse limitate, grazie alla standardizzazione dell'interpretazione delle immagini e alla riduzione dei tempi di lettura. Ciò può portare a una migliore allocazione delle risorse sanitarie e a un accesso più equo alle cure specialistiche per i pazienti di tutto il mondo.

IA e coronarografia

Anche nell'ambito delle coronarografie, l'IA sta aprendo nuovi orizzonti. Gli algoritmi di IA sono in grado di analizzare le immagini angiografiche in tempo reale, offrendo una valutazione dettagliata della morfologia e della gravità delle stenosi coronariche. Questi sistemi possono misurare con precisione il calibro dei vasi e l'estensione delle placche aterosclerotiche, fornendo ai cardiologi informazioni essenziali per la pianificazione delle strategie interventistiche più appropriate, come l'angioplastica o la bypass coronarico.

Inoltre, l'IA può rilevare e quantificare automaticamente le caratteristiche delle placche, come la composizione e la vulnerabilità, che sono fattori chiave nella previsione del rischio di eventi cardiovascolari acuti. La tecnologia AI può migliorare l'interpretazione delle coronarografie identificando le placche ad alto rischio che potrebbero non essere immediatamente evidenti all'occhio umano. Inoltre, con l'ausilio del deep learning, può predire il rischio di restenosi (restringimento del vaso dopo intervento) e suggerire il tipo più appropriato di stent da impiantare.

Una informazione estremamente importante che si ricava dall'esame coronarografico consiste nella valutazione del rischio che una stenosi (restringimento) coronarica grave ma non gravissima causi effettivamente ischemia. Questa valutazione si esegue stimando una riserva di flusso (FFR e iFR) che si misura inserendo cateteri misuratori di pressioni nella coronaria interessata a monte ed a valle del restringimento. Questo esame specifico comporta tempi, costi e rischi aggiuntivi rispetto alla semplice coronarografia. Come cardiologi delle Molinette, in collaborazione con informatici e bioingegneri abbiamo messo a punto un algoritmo basato sulla IA che riesca a ricavare il dato della FFR e della iFR senza bisogno della procedura interventistica sopra descritta, con una precisione dell'87%. Questa strategia consentirà esami coronarografici più veloci e con meno rischi rispetto all'approccio attuale.

Inoltre l'IA contribuisce anche alla riduzio-

ne dell'esposizione a contrasto e radiazioni per il paziente, ottimizzando i protocolli di imaging e consentendo procedure più brevi e sicure. L'automazione dell'analisi delle immagini riduce il rischio di errore umano e standardizza i risultati, assicurando una qualità costante indipendentemente dall'operatore o dall'istituzione.

PREDIZIONE DEI RISCHI E PERSONALIZZAZIONE DELLE CURE

L'intelligenza artificiale (IA) sta emergendo come una forza rivoluzionaria nel campo della cardiologia preventiva, soprattutto per la sua capacità di predire il rischio di eventi cardiovascolari futuri come gli infarti. Attraverso l'analisi di grandi set di dati sanitari, gli algoritmi di IA possono identificare schemi e correlazioni che rimangono occultati nelle analisi tradizionali. La raccolta di dati può includere variabili cliniche, come pressione sanguigna, profili lipidici, dati genetici, abitudini di vita e risultati di precedenti esami diagnostici come ECG, ecocardiogrammi o immagini ottenute tramite tomografia computerizzata.

Le reti neurali e i modelli di machine learning, addestrati su questi ampi set di dati, sono capaci di discernere i segnali predittivi di eventi cardiovascolari imminenti, anche in assenza di sintomi clinici evidenti. L'IA è particolarmente abile nell'integrare e analizzare dati eterogenei e complessi, superando i limiti dei modelli di rischio tradizionali che spesso si basano su poche variabili selezionate.

Il nostro gruppo è stato il primo al mondo ad utilizzare un approccio di machine learning per stimare la prognosi dei pazienti dopo un infarto miocardico sia in relazione al rischio di mortalità globale, sia al rischio di nuovo infarto, sia al rischio di sanguinamento maggiore. Infatti dopo un infarto miocardico il paziente va guidato tra due pericoli entrambi seri: la recidiva di infarto o il sanguinamento, facilitato dai farmaci prescritti per evitare il nuovo infarto. Navigare con sicurezza tra Scilla e Cariddi è difficile e l'algoritmo PRAISE che abbiamo pubblicato su Lancet e che è gratuitamente accessibile a tutti i medici (https://praise.hpc4ai.it) e che stima con precisione molto maggiore dei punteggi di rischio precedentemente consigliati i rischi sora citati, costituisce una bussola utile per questa navigazione tra i due opposti pericoli.

Un aspetto fondamentale è la capacità dell'IA di apprendere nel tempo, affinando continuamente le sue previsioni man mano che vengono introdotti nuovi dati. Questo apprendimento iterativo consente di catturare nuove evidenze cliniche e tendenze emergenti nella salute del paziente, rendendo le previsioni sempre più accurate e personalizzate. L'IA può anche considerare fattori socioeconomici e ambientali che influenzano la salute cardiovascolare, offrendo un'analisi più olistica del rischio. Ad esempio, può valutare come l'esposizione a inquinanti ambientali o lo stress psicosociale possano contribuire al rischio individuale di eventi avversi.

Inoltre, l'analisi predittiva dell'IA può spingere verso un approccio più proattivo alla gestione della salute cardiovascolare. I modelli predittivi possono informare i medici sul momento ottimale per interventi preventivi, come modifiche dello stile di vita o terapie farmacologiche, per individui a rischio che altrimenti potrebbero non ricevere tali raccomandazioni fino a quando non si manifestano sintomi.

Infine, l'IA contribuisce all'identificazione di nuovi biomarcatori predittivi di malattia cardiovascolare, che possono essere inclusi nei test diagnostici per un'ulteriore stratificazione del rischio. Questo approccio personalizzato non solo migliora la cura del paziente ma può anche contribuire a ridurre il carico economico sul sistema sanitario, prevenendo eventi gravi e costosi attraverso interventi tempestivi e mirati. La capacità di predire il rischio di eventi cardiovascolari futuri con l'IA è un esempio chiaro di come la tecnologia stia guidando il passaggio da un modello di cura reattivo a uno proattivo e preventivo.

MONITORAGGIO REMOTO E WEARABLE TECNOLOGICI

L'Intelligenza Artificiale sta giocando un ruolo sempre più centrale nell'analizzare i dati provenienti da dispositivi indossabili che monitorano i parametri cardiaci in tempo reale. Questi dispositivi, che vanno da smartwatch sofisticati a Holter più avanzati, a dispositivi impiantati come i loop recorder, i pace-maker o i defibril-

latori, raccolgono una quantità vasta di dati fisiologici, inclusi (a seconda del dispositivo) frequenza cardiaca, variabilità della frequenza cardiaca, ossigenazione del sangue ed elettrocardiogrammi. L'IA è particolarmente adatta a gestire questo flusso continuo di informazioni, estraendo elementi diagnostici significativi che possono andare dall'identificazione di pattern anomali all'analisi delle tendenze nel tempo.
Gli algoritmi di apprendimento automatico possono riconoscere segni precoci di condizioni come la fibrillazione atriale o le aritmie ventricolari, spesso prima che il paziente avverta sintomi. Inoltre, l'IA può valutare il rischio di eventi acuti come l'infarto del miocardio, analizzando i dati in modo dinamico e contestualizzato rispetto all'attività dell'individuo e ad altri parametri biometrici. Questa capacità di analisi in tempo reale consente un feedback immediato all'utente: ad esempio, un dispositivo indossabile potrebbe avvisare un paziente di un potenziale problema cardiaco e consigliare una visita medica oppure un accesso immediato al Pronto Soccorso. Tale monitoraggio continuo e l'analisi approfondita offrono un netto vantaggio nella gestione della salute a lungo termine, permettendo interventi preventivi e personalizzati.
I modelli di IA possono anche apprendere dal comportamento e dalle risposte fisiologiche individuali per fornire raccomandazioni su misura, come suggerimenti per l'attività fisica o per la gestione dello stress. Questi dispositivi, combinati con l'IA, possono servire come strumenti di coaching per la salute, incoraggiando stili di vita che promuovono il benessere cardiovascolare. Inoltre, l'IA può svolgere un ruolo cruciale nell'interpretare i dati raccolti per identificare le tendenze epidemiologiche, migliorando la comprensione della salute pubblica e informando le politiche sanitarie. La raccolta di dati su larga scala offre agli scienziati e ai professionisti medici una risorsa preziosa per studiare le malattie cardiache e sviluppare nuovi trattamenti.
Infine, l'integrazione di IA e dispositivi indossabili porta a un miglioramento della compliance del paziente, poiché le persone diventano più consapevoli del proprio stato di salute e sono motivate a mantenere o migliorare le proprie abitudini. Con la giusta privacy e le misure di sicurezza (vedi oltre), questa tecnologia rappresenta un enorme passo avanti verso una sanità preventiva più efficace e accessibile.

BENEFICI E MIGLIORAMENTI NELLA DIAGNOSTICA CARDIACA GRAZIE ALL'IA

Nel complesso quindi l'integrazione dell'Intelligenza Artificiale (IA) nel campo della diagnostica cardiaca ha portato a benefici significativi, migliorando la precisione diagnostica e permettendo una gestione personalizzata delle patologie cardiache. L'IA, con la sua capacità di analizzare grandi volumi di dati e riconoscere modelli complessi, ha migliorato l'accuratezza con cui vengono identificate le malattie, riducendo il tasso di falsi positivi e negativi e consentendo una diagnosi precoce che è spesso cruciale per un trattamento efficace.
La personalizzazione della terapia è un altro vantaggio chiave: l'IA permette una stratificazione del rischio più sofisticata, basata su modelli predittivi che tengono conto non solo dei dati clinici ma anche dei determinanti sociali e ambientali della salute. Ciò consente ai medici di adattare gli interventi alle caratteristiche individuali del paziente, migliorando i risultati clinici e ottimizzando l'uso delle risorse sanitarie.
Nel contesto della predizione del rischio, l'IA offre strumenti per anticipare lo sviluppo di eventi cardiovascolari avversi. Questo non solo ha un impatto sulla prevenzione primaria, ma permette anche di identificare i pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente di terapie preventive secondarie, come l'introduzione tempestiva di farmaci o modifiche dello stile di vita.
Il monitoraggio in tempo reale è forse uno degli sviluppi con il maggiore potenziale di rivoluzionare la nostra vita. Dispositivi indossabili e impiantabili, equipaggiati con IA, forniscono dati continui sul funzionamento cardiaco, consentendo interventi immediati in caso di anomalie e un aggiustamento dinamico delle terapie in corso.
Questi miglioramenti diagnostici e terapeutici hanno un impatto diretto sulla prognosi dei pazienti. Con diagnosi più accurate e interventi tempestivi, il trat-

tamento diventa più efficace, riducendo la morbilità e la mortalità associate alle malattie cardiovascolari. Inoltre, la gestione personalizzata e il monitoraggio continuo migliorano la qualità della vita dei pazienti, consentendo loro di vivere più a lungo e in salute. In sintesi, l'IA sta facendo progredire la cardiologia verso un'era di maggiore efficienza, precisione e cura centrata sul paziente.

SFIDE E CONSIDERAZIONI ETICHE

Le tecnologie basate sull'Intelligenza Artificiale (IA) in ambito sanitario sollevano sfide e questioni etiche significative che devono essere attentamente esaminate. La privacy dei dati è una delle principali preoccupazioni, poiché i dispositivi connessi e i sistemi di IA raccolgono e processano quantità ingenti di informazioni sensibili sulla salute. È essenziale assicurare che questi dati siano protetti in modo adeguato per prevenire abusi o violazioni che potrebbero compromettere la privacy dei pazienti. Le necessarie cautele sul rispetto della privacy non devono tuttavia impedire (come purtroppo sta avvenendo in Italia a causa di una interpretazione spesso rigida e patologica delle norme sulla privacy) di raccogliere un volume di dati adeguati ad allenare i sistemi di intelligenza artificiale. Per l'addestramento degli algoritmi di IA, sono infatti necessari grandi set di dati che devono essere rappresentativi della popolazione generale. Questo solleva questioni legate non solo alla privacy, ma anche all'accesso e alla condivisione dei dati. La disponibilità di dati ampi e variegati è fondamentale per sviluppare modelli privi di bias (o distorsione), che possano funzionare efficacemente su diversi gruppi di pazienti senza discriminare in base a etnia, genere o condizioni socioeconomiche. Il rischio di bias nell'IA è una sfida in particolare: se gli algoritmi sono addestrati su dati non equamente rappresentativi, possono sviluppare bias che portano a disparità nelle diagnosi e nei trattamenti offerti a diverse popolazioni. Questo problema si è dimostrato molto importante in diverse esperienze statunitensi che hanno evidenziato, per esempio, come gli algoritmi di AI ricavati da una popolazione di etnia quasi esclusivamente bianca erano molto poco efficaci nel predire il rischio di un soggetto afroamericano. È quindi cruciale che i dataset di addestramento siano inclusivi e che l'IA sia regolarmente controllata per assicurare l'equità delle sue previsioni e raccomandazioni.

Infine, c'è la necessità di avere operatori sanitari adeguatamente formati per lavorare con queste nuove tecnologie. I professionisti devono comprendere le potenzialità e i limiti degli strumenti basati su IA, per integrarli in modo efficace nella pratica clinica e mantenere un ruolo centrale nel processo decisionale. Ciò richiede investimenti in formazione e aggiornamento continui, nonché lo sviluppo di linee guida chiare su come utilizzare queste tecnologie in modo etico e responsabile. Come Università di Torino siamo all'avanguardia in Italia (ma non certo al mondo, essendo l'Italia in generale abbastanza indietro) nell'organizzare percorsi di approfondimento e di insegnamento dell'IA in medicina.

Affrontare queste sfide è fondamentale per garantire che i benefici dell'IA nella sanità possano essere realizzati in modo sicuro e giusto, rafforzando la fiducia dei pazienti e del personale sanitario nelle innovazioni tecnologiche.

CONCLUSIONI

L'intelligenza artificiale sta rivoluzionando la medicina, ed in particolare la cardiologia nelle sua applicazioni diagnostiche. Non potrà mai sostituire il medico sia dal punto di vista umano nei suoi rapporti con il paziente, sia dal punto di vista tecnico, poiché sarà sempre il medico a porre la diagnosi definitiva nello specifico caso clinico. Tuttavia il medico che si farà aiutare efficacemente da un sistema di intelligenza artificiale ben disegnato e ben applicato sarà un medico certamente migliore e con maggiore accuratezza diagnostica di chi non potrà o non sarà capace di sfruttare queste nuove e rivoluzionarie potenzialità.

LA SOCIETÀ EUROPEA DI CARDIOLOGIA CHE PER LA PRIMA VOLTA HA AFFRONTATO QUESTI ASPETTI SPECIFICI

Cardiomiopatie, l'imaging come alleata Le linee guida ESC chiariscono tutto

Risonanza magnetica cardiaca, imaging cardiaco nucleare e tomografia computerizzata cardiaca: scopriamole meglio per capire come funzionano

Claudia Raineri

INTRODUZIONE

Le cardiomiopatie sono un disturbo primitivo del muscolo cardiaco che risulta strutturalmente e funzionalmente anormale, in assenza di malattia delle arterie coronarie, ipertensione arteriosa, malattia delle valvole cardiache o malattia cardiaca congenita che possano spiegare l'anomalia miocardica osservata.
La definizione e il percorso diagnostico delle cardiomiopatie sono stati recentemente puntualizzati in un documento ufficiale (Linee Guida) della Società Europea di Cardiologia che per la prima volta ha affrontato specificatamente questi aspetti. Il testo propone un approccio innovativo che parte dalle manifestazioni cliniche e dagli aspetti morfologici del cuore per descrivere le diverse forme di cardiomiopatie.
In questo contesto, l'imaging risulta avere un ruolo centrale, in particolare per la sua capacità di caratterizzazione del tessuto miocardico, inclusi l'individuazione di cicatrici della parete cardiaca e/o la presenza di aree di sostituzione adiposa, che possono verificarsi con o senza dilatazione ventricolare.

Dott.ssa Claudia Raineri Divisione di Cardiologia Città della Salute e della Scienza Ospedale Molinette Torino

LE DIVERSE FORME DI CARDIOMIOPATIA

Esistono vari tipi di cardiomiopatie, ognuna con le proprie caratteristiche peculiari (Figura 1). Si tratta di condizioni relativamente comuni che possono manifestarsi a tutte le età, anche se più spesso in età giovanile e adulta. Alcune forme di cardiomiopatia possono essere ereditarie, il che significa che possono essere trasmesse all'interno della famiglia.

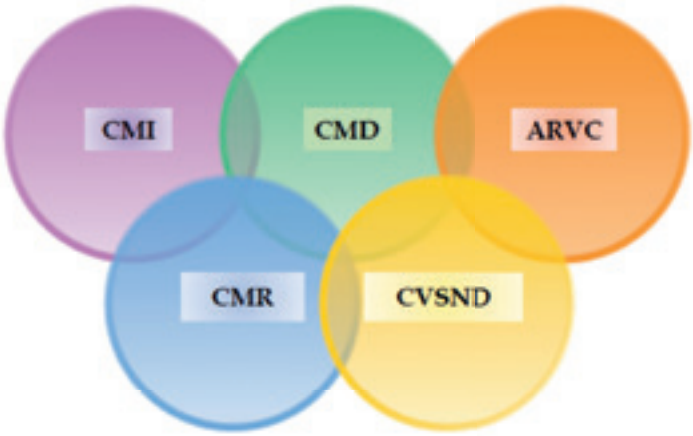
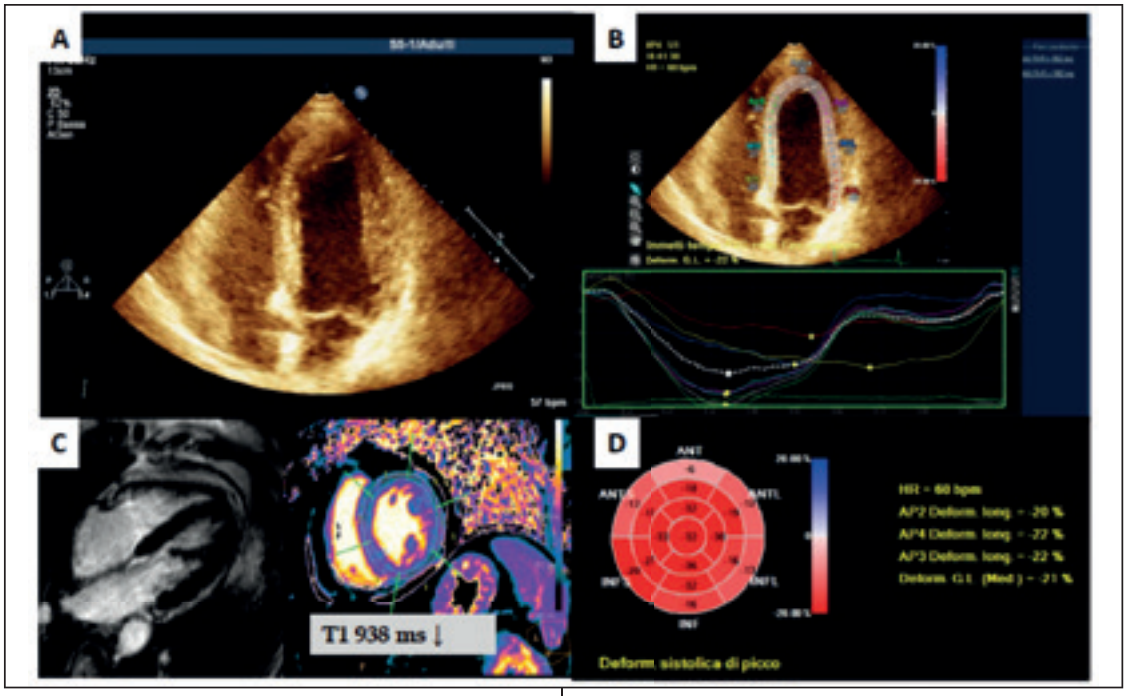


Figura 1. Le diverse forme di Cardiomiopatia secondo le recenti Linee Guida Europee. CMI: cardiomiopatia ipertrofica; CMD: cardiomiopatia dilatativa; ARVC: cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; CMR: cardiomiopatia restrittiva, CVSND: cardiomiopatia del ventricolo sinistro non dilatato.

Figura 2 - Imaging multimodale in un paziente affetto da Malattia di Fabry. L'ecocardiogramma documenta la presenza di una ipertrofia ventricolare sinistra concentrica (pannello A); all'analisi speckle tracking è presente una lieve riduzione della contrazione longitudinale in sede infero-laterale (pannelli B e D), alla RMC si rileva una riduzione dei valori di T1 nativo seppur in assenza di aree di late enhacement (pannello C).



CARDIOMIOPATIA DILATATIVA

È la forma più comune di cardiomiopatia ed è caratterizzata da dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro o di entrambi i ventricoli, cui consegue una ridotta capacità del cuore di pompare il sangue efficacemente.
Le possibili cause sono molteplici e comprendono fattori genetici, processi infettivi, in particolare miocarditi virali, esposizione a tossine, inclusi alcol e alcuni farmaci cardiotossici. Anche malattie sistemiche e autoimmuni possono essere implicate nella genesi di questa patologia. Infine la cardiomiopatia dilatativa può avere una genesi idiopatica, senza una causa identificabile.

CARDIOMIOPATIA VENTRICOLARE SINISTRA NON DILATATIVA

Questa definizione è stata introdotta dalle recentissime Linee Guida al fine di riunire una serie di condizioni che venivano attribuite precedentemente ad altre classi di cardiomiopatie.
La cardiomiopatia ventricolare sinistra non dilatativa (CVSND) è caratterizzata da una camera cardiaca ventricolare sinistra di normali dimensioni associata a disfunzione sistolica regionale o globale, oppure alla presenza di una cicatrice fibrotica e/o sostituzione adiposa indipendentemente dalla presenza di anomalie del movimento della parete globale o regionale.

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è definita dalla presenza di un aumento dello spessore della parete ventricolare sinistra con o senza ipertrofia del ventricolo destro. L'aumento degli spessori può coinvolgere solo alcune pareti del ventricolo sinistro (forme asimmetriche) o può essere a carico di tutte le pareti (forme simmetriche). L'ipertrofia può alterare la funzione diastolica del cuore (la capacità di riempimento) e, in alcuni casi, può causare ostruzione del flusso sanguigno ventricolare.
Dal punto di vista eziologico, la CMI è comunemente associata a mutazioni in geni che codificano per proteine contrattili del muscolo cardiaco, come la β-miosina a catena pesante, la troponina T e la troponina I. Queste mutazioni alterano la struttura e la funzione delle proteine contrattili del cuore, causando l'ipertrofia del miocardio.
Deve essere sottolineato che esistono molti quadri clinici caratterizzati da un aumento patologico degli spessori del ventricolo sinistro non dovuto alla presenza di una CMI ma ascrivibili ad una malattia infiltrativa o da accumulo patologico

di sostanze nel cuore. La più comune di queste malattie è certamente l'amiloidosi cardiaca, una condizione in cui proteine amiloidi si depositano anormalmente nel cuore, ma esistono forme più rare come la malattia di Anderson Fabry e le glicogenosi, malattie geneticamente determinate in cui l'aumento dello spessore parietale è dovuto all'accumulo all'interno delle cellule del muscolo cardiaco rispettivamente di lipidi e di glicogeno. E' estremamente importante formulare la diagnosi corretta, cosa non sempre facile, in quanto la terapia di queste forme specifiche è completamente diversa da quella della CMI.

CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA

È la forma meno comune di cardiomiopatia e si verifica quando le pareti del cuore diventano rigide, impedendo al cuore di espandersi e riempirsi di sangue adeguatamente.
La cardiomiopatia restrittiva si presenta comunemente con un ingrandimento delle camere atriali. La funzione sistolica del ventricolo sinistro può essere conservata. La fisiopatologia restrittiva può non essere presente durante tutto il corso naturale della malattia, ma solo in una fase iniziale (con un'evoluzione verso una fase dilatativa-ipocinetica).

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO

La Cardiomiopatia Aritmogena del ventricolo destro (ARVC) è una malattia cardiaca caratterizzata da una progressiva sostituzione del miocardio con tessuto fibroso o adiposo.
Interessa più spesso il ventricolo destro isolatamente, che risulta dilatato e disfunzionante ma non è infrequente anche il coinvolgimento del ventricolo sinistro.
È una malattia geneticamente determinata ed è una delle cause più frequenti di morte improvvisa nei giovani, in particolare negli sportivi.

PERCORSO DIAGNOSTICO

La diagnosi, la valutazione e il trattamento dei pazienti con cardiomiopatia richiedono un percorso coordinato, sistematico e personalizzato che fornisca una cura ottimizzata da parte di un team multidisciplinare ed esperto. Centrale in questo approccio non è solo il paziente individuale, ma anche la famiglia nel suo complesso; i reperti clinici nei parenti sono essenziali per comprendere ciò che accade al paziente, e viceversa.
L'identificazione di un tipo di cardiomiopatia è solo l'inizio del processo diagnostico e dovrebbe stimolare una ricerca sistematica della causa sottostante, che può essere genetica o acquisita.
Un elemento essenziale è l'uso di imaging multimodale per caratterizzare il fenotipo e identificare anomalie della morfologia ventricolare (ad esempio, ipertrofia, dilatazione) e della funzione (sistolica/diastolica, globale/regionale) e rilevare anomalie della caratterizzazione del tessuto (ad esempio, cicatrice miocardica non ischemica e sostituzione adiposa).

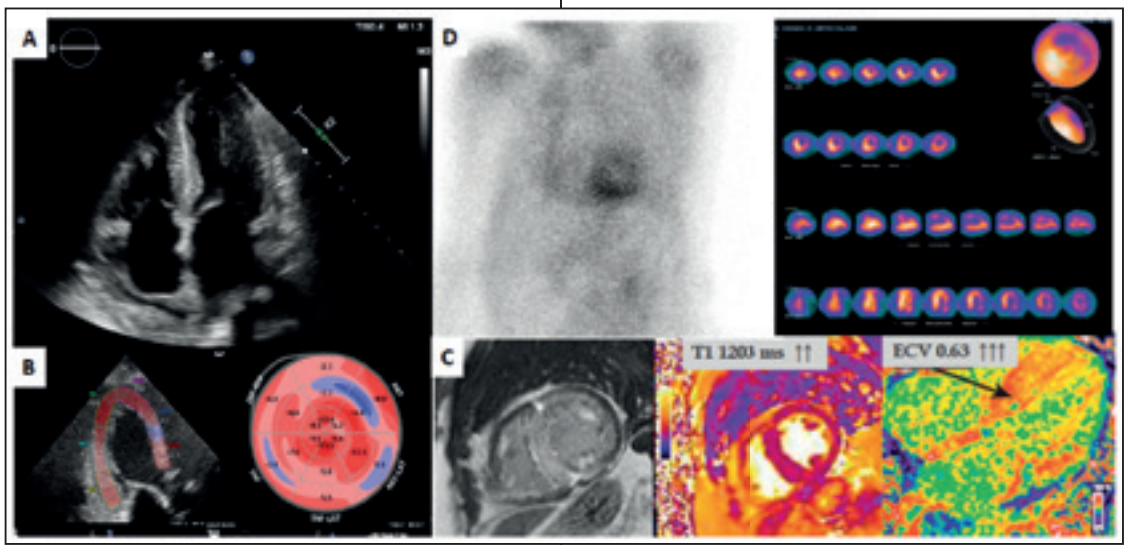


Figura 3 - Imaging multimodale in un paziente affetto da amiloidosi da transtiretina. L'ecocardiogramma documenta la presenza di una ipertrofia ventricolare sinistra concentrica (pannello A) con apical sparing all'analisi speckle tracking (pannello B), alla RMC è evidente un esteso late enhancement con aumento dei valori di T1 nativo e di ECV (pannello C); intensa captazione del miocardico alla scintigrafia con tracciante osseo (pannello D)

IMAGING MULTIMODALE

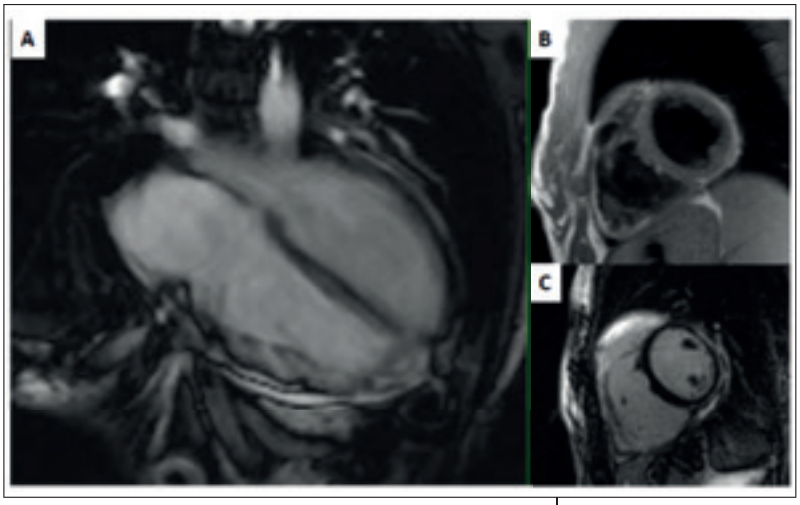
Le modalità di imaging non invasivo rappresentano la colonna vertebrale della diagnosi e del follow-up nei pazienti con cardiomiopatie, includendo tecniche basate sull'ultrasuono, imaging con risonanza magnetica cardiaca (RMC), tomografia computerizzata (TC) e tecniche nucleari, come la tomografia a emissione di positroni (PET) e la scintigrafia.

L'ECOCARDIOGRAFIA

La natura non invasiva e la vasta disponibilità dell'ecocardiografia la rendono lo strumento di imaging principale, dalla diagnosi iniziale al follow-up.
L'esame impiega gli ultrasuoni e serve a ricevere informazioni sul cuore e sulle sue strutture interne. Individua in particolare volume, funzione sistolica e diastolica (fasi del ciclo cardiaco legate alla contrazione ed al rilasciamento del muscolo cardiaco) delle camere ventricolari così come la morfologia e la funzione degli apparati valvolari.
L'ecocardiografia transtoracica è raccomandata per tutti i pazienti con CMD poiché fornisce tutte le informazioni rilevanti sull'anatomia globale e regionale del ventricolo sinistro, sulla funzione e sull'emodinamica, sulla funzione del cuore destro, sulla pressione polmonare, sulla geometria atriale e sulle caratteristiche associate. Tecniche ecocardiografiche avanzate (imaging Doppler dei tessuti e speckle tracking della deformazione) possono consentire la rilevazione precoce di disfunzione miocardica subclinica in situazioni specifiche (ad esempio, portatori di CMD genetica, destinatari di chemioterapia nota come cardiotossica). Gli agenti di contrasto possono essere considerati per una migliore delimitazione endocardica, per rappresentare meglio la presenza di ipertrabecolazione o per escludere trombi intraventricolari. L'ecocardiografia transesofagea è raramente necessaria, tranne nei casi in cui sono presenti trombi atriali in pazienti con fibrillazione atriale, o per valutare la funzione valvolare e guidare la terapia transcatetere in pazienti con rigurgito mitralico o tricuspidale secondario concomitante.

Nei pazienti con sospetta CMI l'ecocardiogramma consente di identificare la presenza, la sede e la gravità dell'ipertrofia ventricolare sinistra, l'eventuale coinvolgimento del ventricolo destro, la presenza di ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro.
L'identificazione dell'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro è importante nella gestione dei sintomi e nella valutazione del rischio di morte cardiaca improvvisa. È raccomandata l'ecocardiografia bidimensionale e Doppler durante una manovra di Valsalva nella posizione seduta e semi-supina in tutti i pazienti. L'ecocardiografia sotto sforzo è raccomandata in pazienti sintomatici, se le manovre al letto del paziente non riescono a indurre un LVOTO ≥50 mmHg.
L'ecocardiogramma può indurre il sospetto che una forma di ipertrofia riconosca una causa sottostante diversa dalla CMI, in particolare se associata ad un'accurata valutazione clinica.
La diagnosi di CMR con ecocardiogramma è più difficile rispetto alla diagnosi di cardiomiopatie ipertrofiche e dilatative. Il ventricolo sinistro in questi casi è solitamente di dimensioni normali o piccole e associato a una normale funzione sistolica del ventricolo sinistro. Questi pazienti abitualmente hanno una anormale funzione diastolica con ingrandimento di entrambi gli atrii. Sebbene lo spessore della parete sia di solito normale, può aumentare nelle malattie infiltrative, come la citata amiloidosi che presenta un quadro restrittivo.
In dettaglio, nell'amiloidosi cardiaca, tipicamente l'ipertrofia coinvolge in modo simmetrico tutte le parete del ventricolo sinistro; non infrequente è anche il coinvolgimento ventricolare destro.
Costante è la presenza di disfunzione diastolica.
Una caratteristica tipica dell'amiloidosi è la presenza, all'analisi speckle tracking, di una riduzione dello strain longitudinal globale (GLC) del ventricolo sinistro, ad eccezione dell'apice del cuore che è risparmiato da questo deficit e che pertanto presenta una contrattilità normale o quasi.
La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) è una cardiomiopatia causata dalla sostituzione fibro-adiposa del miocardio del ventricolo destro. L'eco-

Figura 4 - RMC di un paziente con ARVC. L'esame documenta la presenza di un ventricolo destro dilatato con multiple aree di bulging (pannello A); sono presenti inoltre aree di sostituzione adiposa nella parete libera del ventricolo destro (pannello B), e di fibrosi sia a carico del ventricolo destro che del ventricolo sinistro (pannello C)

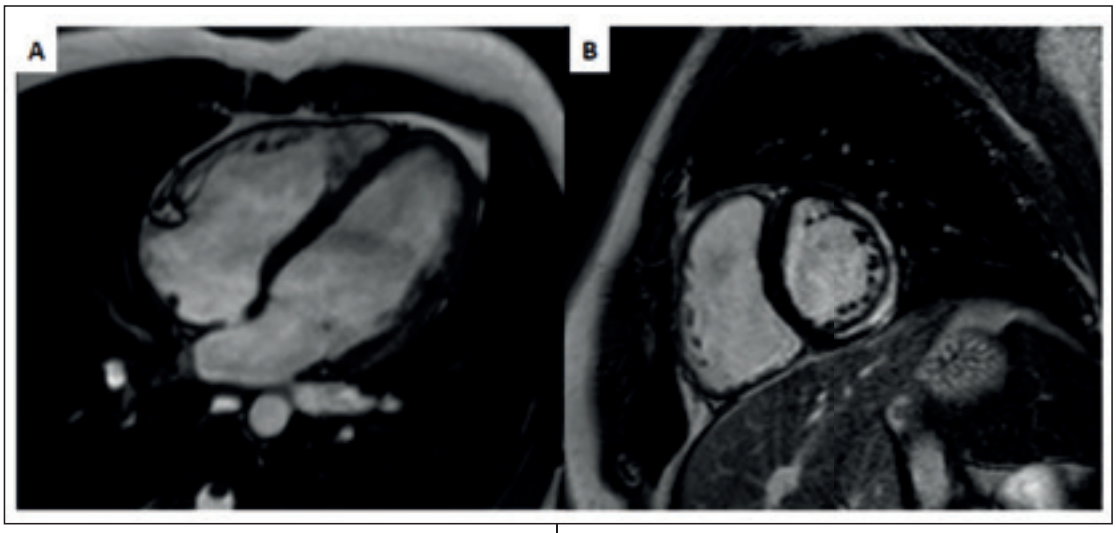


cardiogramma ha una sensibilità limitata nella diagnosi di ARVC anche se può mostrare difetti regionali di contrazione del ventricolo destro e una disfunzione maggiore nelle fasi più avanzate.

RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) è un esame più complesso sia da un punto di vista organizzativo che di costi, ma assume oggi un ruolo essenziale nella gestione clinica dei pazienti con sospetta cardiomiopatia e dovrebbe essere eseguita in tutti pazienti al momento della diagnosi e nel corso del follow-up.
Essa consente un approccio multiparametrico completo, comprendendo una valutazione accurata della funzione di entrambi i ventricoli sia a livello globale che a livello dei vari segmenti che li compongono. Consente inoltre una caratterizzazione dei tessuti, informazione che non è possibile ottenere altrimenti in maniera non invasiva.
L'elevata precisione rende la RMC la tecnica di imaging di riferimento per la valutazione dei volumi ventricolari e della frazione di eiezione, poiché le misurazioni sono indipendenti dalle assunzioni geometriche, a differenza dell'ecocardiografia bidimensionale e rappresenta la tecnica di prima scelta nei pazienti con una finestra acustica sfavorevole o malattie congenite complesse nei quali l'ecocardiografia non è in grado di fornire informazioni precise.
Al fine di caratterizzare il tessuto miocardico, si effettuano nel corso dell'esame di risonanza acquisizioni di immagini con sequenze specifiche di mapping T1 e T2. La mappatura del T1 eseguita prima e dopo la somministrazione del mezzo di contrasto consente di rilevare, oltre all'edema miocardico, anche la fibrosi e l'infiltrazione miocardica diffuse, quantificando la frazione del volume extracellulare (ECV) con alta precisione. La mappatura del T2 è in grado di rilevare la presenza di edema miocardico. La visualizzazione delle zone cardiache con impregnazione tardiva di gadolinio consente di individuare zone di fibrosi. Questo dato aiuta a differenziare tra i tipi di cardiomiopatia e identifica i possibili circuiti elettrici che facilitano una aritmia ventricolare. Per questo motivo la presenza di diversi segmenti del cuore con late enhancement si associa ad un aumento rischio di morte cardiaca improvvisa e costituisce un criterio per la scelta dei pazienti candidati ad un impianto di defibrillatore impiantabile. La sua visualizzazione è anche importante per pianificare un intervento di ablazione delle aritmie ventricolari.
Nella CMD, i ventricoli dilatati e la ridotta frazione di eiezione sono i principali reperti. Come sopra
precisato la RMC può valutare la presenza di fibrosi miocardica, che è un indicatore della gravità della malattia e predice lo sviluppo di aritmie ventricolari maligne, che possono portare a morte cardiaca improvvisa. La CMR può rilevare la presenza di aneurismi ventricolari e trombi intraventricolari. La RMC inoltre, è molto più precisa rispetto all'ecocardiogramma nella valutazione dei volumi e della frazione di eiezione del ventricolo destro. La disfunzione ventricolare destra è un fattore prognostico sfavorevole nella CMD e può precludere la possibilità che il paziente con scompenso cardiaco molto avanzato possa essere sottoposto ad un posizionamento di una assistenza meccanica ventricolare sinistra.
Nella CMI, in virtù della sua elevata riso-

Figura 5 - RMC di un paziente con CVSND. L'esame documenta la presenza di un ventricolo sinistro di normali dimensioni (pannello A), unitamente ad un'estesa aree di late enhacement subepicardico che coinvolge la parete inferiore, infero-laterale e antero-laterale del ventricolo sinistro.



luzione spaziale la RMC rappresenta uno strumento essenziale nella misurazione dello spessore massimo della parete ventricolare sinistra e della massa cardiaca in pazienti con finestre acustiche ecocardiografiche inadeguate o quando alcune regioni ventricolari che possono essere difficili da valutate con l'ecocardiografia, come l'ipertrofia dell'apice del ventricolo sinistro, la presenza di cripte o l'ipertrofia del ventricolo destro.
La RMC può rilevare il movimento sistolico anteriore della valvola mitrale, che è il meccanismo principale dell'ostruzione del tratto di efflusso, nonché la presenza di muscoli papillari accessori o la loro presenza di in sedi anomale. Può essere utile nella pianificazione preoperatoria per la terapia di riduzione settale (l'intervento chirurgico proposto per le ipertrofia settali più marcate con grave ostruzione).
La CMR valuta infine la presenza di fibrosi miocardica. Infatti, il Late Gadolinium Enhancement può essere trovato in circa due terzi dei pazienti con una tipica distribuzione intramurale a chiazze all'interno dei segmenti ipertrofici.
La fibrosi miocardica rilevata utilizzando il gadolinio è un elemento che aiuta nella diagnosi differenziale e che concorre ad una più precisa stratificazione del rischio aritmico.
La RMC svolge un ruolo essenziale nella diagnosi differenziale delle diverse forme di ipertrofia ventricolare sinistra, come mostrato a livello esemplificativo nelle Figura 2 e 3. In questo ambito oltre alle misurazioni affidabili sugli spessori è importante la localizzazione del late enhancement e l'impiego delle sequenze di mapping. Per esempio la presenza di fibrosi a livello infero-settale e la riduzione del T1 nativo sono una caratteristica tipica delle malattia di Anderson Fabry.
Nei pazienti con amiloidosi cardiaca il late enhacement ha un pattern unico a localizzazione subendocardica concentrica o, nelle forme più avanzate di malattia, può essere diffuso o transmurale. Nell'amiloidosi cardiaca, l'infiltrazione amiloide extracellulare è responsabile dell'aumento dei valori nativi di T1 e la sua dimostrazione può essere particolarmente utile in pazienti con grave disfunzione renale, dove si dovrebbe evitare il contrasto con gadolinio. Inoltre, la mappatura T1 può essere utilizzata per stimare la frazione di volume extracellulare ECV miocardico, che rappresenta un surrogato per quantificare il carico di amiloide.
Altre rare cause di ipertrofia ventricolare sinistra, come quelle metaboliche o neuromuscolari, possono mostrare pattern peculiari di CMR; tuttavia, sono più comuni nei pazienti pediatrici, mentre raramente rappresentano una causa di CMI negli adulti.
La RMC svolge un ruolo essenziale nella diagnosi della ARVC una malattia che è molto difficile diagnosticare nelle fasi iniziali e che può purtroppo portare a morte cardiaca improvvisa anche prima di essere evidente all'ecocardiogramma e solo sospettabile dal cardiologo esperto. La RMC è particolarmente utile per identificare e quantificare la presenza di tessuto adi-

poso e fibrotico nel ventricolo destro, un tratto distintivo dell'ARVC (Figura 4). Tramite la RMC, è possibile inoltre valutare con precisione la dimensione, la funzione e la struttura del ventricolo destro, identificando anomalie come la dilatazione del ventricolo, la riduzione della funzione sistolica e l'assottigliamento delle pareti. Un aspetto chiave della RMC nell'ARVC è la sua capacità di rilevare il tessuto adiposo intramiocardico, soprattutto nei casi in cui altre tecniche di imaging, come l'ecocardiogramma, potrebbero non essere sufficientemente sensibili. Inoltre, la tecnica di imaging con ritardato enhancement del gadolinio può identificare aree di fibrosi, che sono spesso associate a un aumentato rischio di aritmie ventricolari.
Infine la RMC con la tecnica dell'enhancement tardivo del gadolinio è la principale modalità di imaging nella cardiomiopatia ventricolare sinistra non dilatativa (CV-SND) poiché fornisce la conferma della presenza di fibrosi miocardica non ischemica, essenziale per la diagnosi nella maggior parte dei casi (Figura 5). La RMC può anche essere utile per rilevare la presenza di edema miocardico, che può suggerire un'eziologia infiammatoria o miocarditica, e per descrivere l'estensione e il pattern di distribuzione della fibrosi. Questo può fornire indizi sull'eziologia sottostante (ad esempio, distribuzione subepicardica nelle forme post-miocarditiche, a chiazze nella sarcoidosi, estesa infero- laterale nelle distrofinopatie, ad anello nei portatori di varianti della desmoplakina e filamina C), e può fornire un valore prognostico in termini di rischio di aritmie.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA E TECNICHE DI MEDICINA NUCLEARE

Altre modalità di imaging, incluse tecniche basate sulla medicina nucleare e sulla TC, sono indicate in sottogruppi selezionati di pazienti con cardiomiopatia. Le indicazioni e il rapporto rischio-beneficio dovrebbero essere valutati su base individuale per ogni paziente.
La scintigrafia cardiaca con traccianti ossei è particolarmente utile nella diagnosi eziologica dell'amiloidosi cardiaca. Questa tecnica di imaging utilizza radiotraccianti, come il Pirofosfato di Tecnzio-99m (99mTc-PYP), che hanno una particolare affinità per il tessuto amiloide nel cuore. La scintigrafia con tracciante osseo si distingue per la sua capacità di rilevare la presenza e l'estensione del deposito amiloide cardiaco in modo non invasivo. Quando il tracciante si lega specificamente ai depositi amiloidi nel miocardio, produce un segnale che può essere rilevato e quantificato mediante la scintigrafia. Questo metodo è particolarmente utile per distinguere l'amiloidosi cardiaca AL (leggera catena di immunoglobuline) dall'amiloidosi ATTR (transtiretina), poiché il tracciante si lega preferenzialmente all'amiloidosi ATTR. Un altro aspetto rilevante della scintigrafia con tracciante osseo nell'amiloidosi cardiaca è la sua utilità nella valutazione prognostica. Il grado di captazione del tracciante è spesso correlato con il carico di malattia e può fornire informazioni preziose sulla gravità della condizione. Inoltre, questa tecnica può essere impiegata per monitorare la risposta alla terapia e l'evoluzione della malattia nel tempo.
La 18FDG-PET è utile nell'identificazione dell'infiammazione miocardica associata alla sarcoidosi attiva e, potenzialmente, in altre forme atipiche di miocardite.
L'imaging basato sulla tomografia computerizzata è utilizzato principalmente nei pazienti con il sospetto di cardiomiopatia per escludere la presenza di una malattia coronarica, sia come diagnosi alternativa sia come comorbidità che influisce sulle manifestazioni cliniche e sul decorso. Nei bambini e negli adolescenti, l'angiografia TC può essere utile per escludere malformazioni vascolari congenite (ad es. anomala origine dell'arteria coronaria sinistra).

CONCLUSIONI

L'imaging multimodale ha un ruolo centrale nella diagnosi e nella gestione clinica dei pazienti con cardiomiopatia. Sebbene l'ecocardiografia sia la metodica più comunemente utilizzata per la diagnosi iniziale ed il follow-up, altre tecnologie di imaging, tra cui la risonanza magnetica cardiaca, l'imaging cardiaco nucleare e la tomografia computerizzata cardiaca hanno ruoli importanti nella valutazione, nel trattamento e nella prognosi di questi pazienti.

QUESTO GENERE DI MALATTIA È CAUSATA DA MUTAZIONI DEL DNA NEI GENI

Cardiomiopatie ipertrofiche Innovazione nella diagnostica Tutto parte dall'Ecocardiogramma

Torna d'attualità l'utilità della valutazione genetica e le implicazioni diagnostiche che sono state rivalutate in tutte le cardiomiopatie

Maria Rosa Conte

Dott.ssa Maria Rosa Conte Primario emerito cardiologia Ao Mauriziano -Torino

La cardiomiopatia ipertrofica è caratterizzata da una ipertrofia del ventricolo sinistro > a 15 mm in assenza di cause cardiache o sistemiche che possano provocarla (1).
I criteri di diagnosi nei bambini sono una ipertrofia del ventricolo sinistro di 2 deviazioni standard maggiori dello score medio (z-score >2) (2).
Nei parenti di primo grado di un paziente affetto lo spessore ventricolare sinistro diagnostico è >13 mm.
La prevalenza della malattia è stimata di 1:500 nella popolazione generale, quella annuale del 2,8 -4,8 (3).
La malattia è causata da mutazioni del DNA nei geni che codificano proteine sarcomeriche cardiache, quali la beta miosina, la proteina C che lega la miosina, la troponina T e la troponina cardiaca, l'alfa tropomiosina, l'actina. *Fig. 1*
I geni principalmente coinvolti sono attualmente almeno 10. La manifestazione clinica varia in base alla espressività e penetranza della mutazione. Quindi a parità di mutazione in una famiglia ci possono essere presentazioni cliniche molto diverse o addirittura individui geneticamente affetti ma senza i segni clinici della malattia (genotipo positivo con fenotipo negativo). Nei casi di presentazione nell'infanzia le mutazioni delle proteine sarcomeriche sono presenti nel 50 -75% dei casi (4-5).
Sebbene molti pazienti conducano una

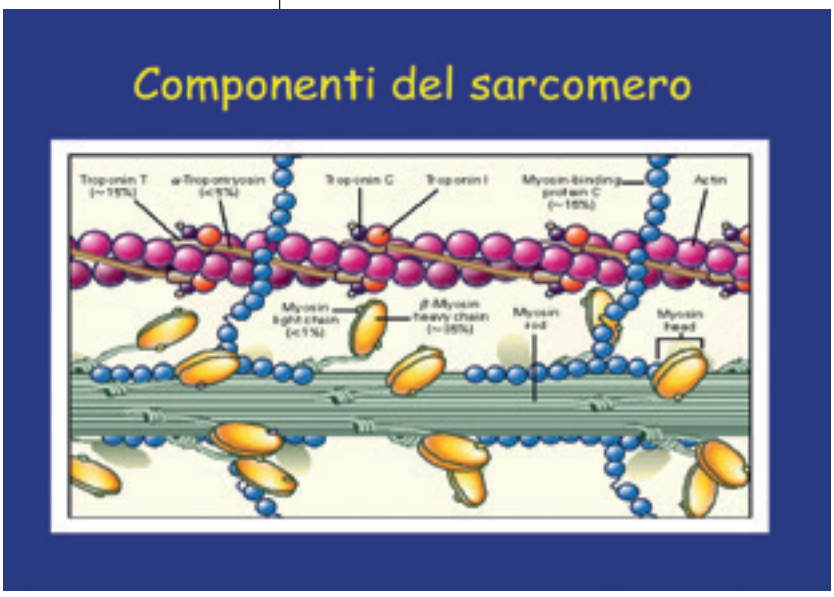
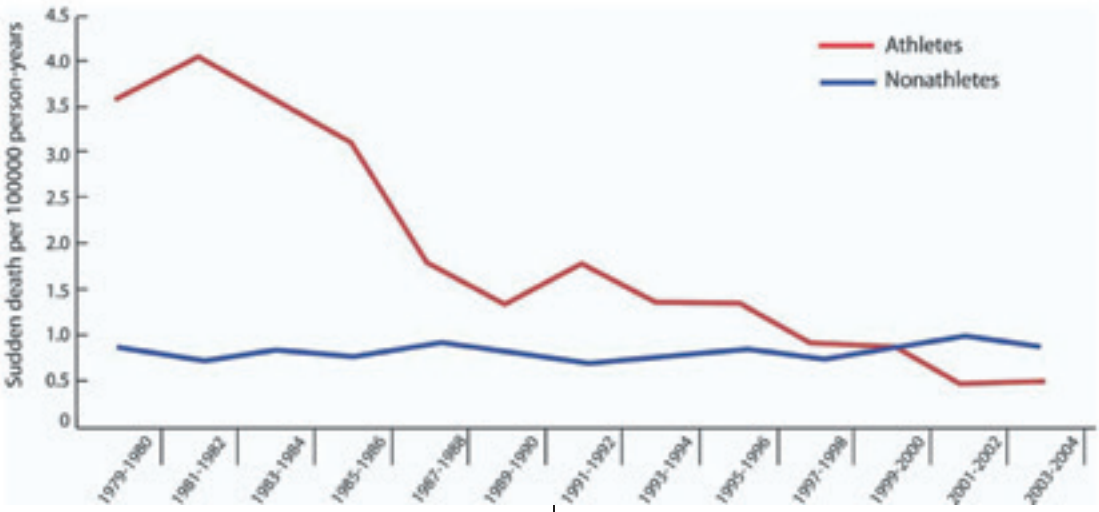


Fig. 1

Fig. 2

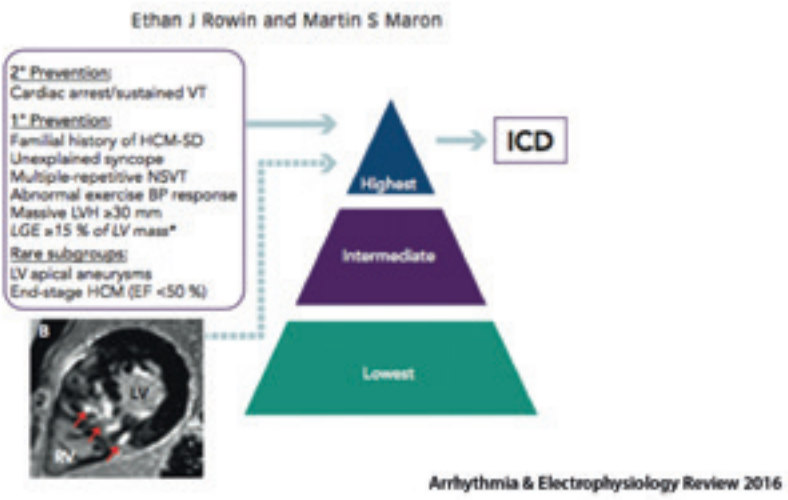


vita normale e siano sostanzialmente asintomatici, una percentuale non indifferente va incontro, nel corso della vita, a scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, stroke embolico, aritmie ventricolari e morte improvvisa (6).
La diagnosi può essere fatta sia occasionalmente generalmente per il riscontro di un ECG alterato, per sintomi, o nel corso di screening famigliare. Negli ultimi 15 anni la pratica di screening presso i centri di medicina sportiva ha determinato un aumento di diagnosi in pazienti ed atleti asintomatici, riducendo di conseguenza i casi fatali di morte improvvisa durante agonismo. *Fig. 2*
Le causa più frequente, a tutt'oggi, di morte improvvisa nei giovani atleti è la cardiomiopatia ipertrofica. *Fig. 3*
La prevenzione della morte improvvisa nella cardiomiopatia ipertrofica riveste a tutt'oggi uno dei problemi principali (7).

Viene infatti stabilito uno score di rischio, che si basa su alcuni parametri di rischio aritmico, quali la presenza di morti improvvise famigliari, la presenza di ipertrofia massiva >30 mm, le tachicardie non sostenute all'Holter, il calo pressorio alla prova da sforzo e, recentemente, la presenza di esteso late enhancement alla risonanza magnetica.
Altri fattori quali l'età, le dimensioni dell'atrio sinistro, il gradiente, la presenza di aneurismi apicali del ventricolo sinistro (VSX) sono stati recentemente individuati come ulteriori fattori di rischio per morte improvvisa. *Fig. 4*
In caso di rischio elevato si procede all'impianto di un defibrillatore.
Il work-up diagnostico prevede oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo, l'esecuzione dell'elettrocardiogramma, dell'ecocardiogramma, dell'Holter delle 24 ore, della prova da sforzo e della risonanza magnetica.
Il semplice elettrocardiogramma fornisce molte informazioni utili alla diagnosi.
Le anomalie più frequenti sono l'ipertrofia cardiaca, la presenza di onde Q patologiche (durata > 40 msc o profondità > 3 mm) generalmente infero laterali, le T negative profonde antero laterali, la possibile coesistenza di una pre eccitazione ventricolare (WPW). Nel 5-10% l'ECG può essere normale in presenza di criteri ecocardiografi-

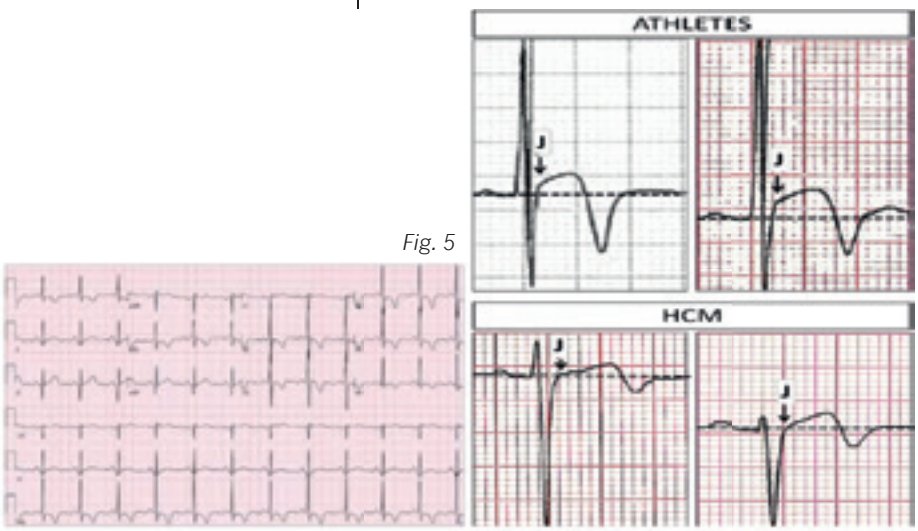
Fig. 3

Fig. 4



ci di cardiomiopatia ipertrofica con fenotipo lieve.
La diagnosi differenziale con le fenocopie deve essere accurata in quanto prognosi e terapia variano significativamente.
Le fenocopie più frequenti sono le malattie da accumulo di glicogeno prodotte da mutazioni su LAMP2 (Danon) o PRKAG2, l'Anferson Fabry (6).
La presenza di onde T profonde negative è spesso espressione della variante apicale. Tuttavia tale anomalia elettrocardiografica è frequentemente presente negli atleti e nelle popolazioni di colore. È pertanto molto importante un'accurata diagnosi differenziale che prevede oltre ai normali accertamenti diagnostici anche il decondizionamento fisico e il test genetico. L'interpretazione corretta dell'ECG con T negative profonde nei giovani atleti riveste un aspetto particolarmente complesso. Criteri diagnostici differenziali sono stati proposti : quali lo slivellamento del tratto ST al punto J nelle derivazioni V4-V6: se sotto slivellato più tipico di cardiomiopatia, se sopra slivellato presente nel cuore dell'atleta (8). *Fig. 5*
L'ecocardiogramma tuttavia resta l'esame diagnostico che ci fornisce in prima battuta numerose indicazioni relative alla sede e entità dell'ipertrofia, alla funzione sistolica del VSX e destro, dimensioni delle cavità cardiache, alla morfologia della mitrale e in particolare alla presenza di gradiente all'efflusso ventricolare sinistro dovuto al movimento anomalo della mitrale (SAM), con la conseguente diagnosi di forma ostruttiva. *Fig. 6*
La Risonanza magnetica cardiaca (RMC), ormai routinariamente eseguita nei pazienti con diagnosi o sospetto di cardiomiopatia ipertrofica, fornisce una serie di informazioni essenziali ulteriori rispetto all'ecocardiogramma.

Fig. 5



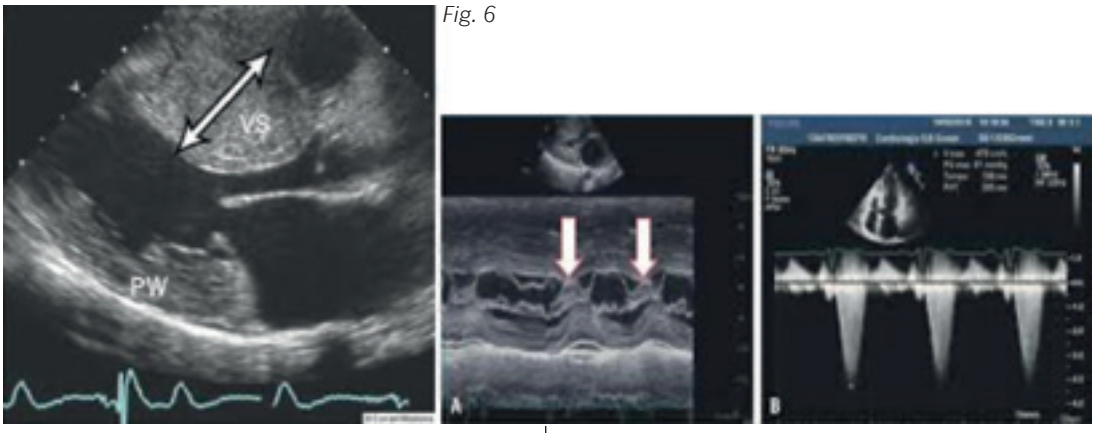


Fig. 6

La definizione anatomica è più accurata, in quanto non condizionata dalla finestra acustica ecocardiografica. La RMC ci permette di individuare aree del miocardio difficilmente evidenziabili con l'ecocardiogramma quali l'apice del ventricolo sinistro e destro, la presenza di aneurismi apicali (prognosticamente sfavorevoli) l'esistenza di cripte e anomalie dell'apparato mitralico.
Tuttavia il maggior contributo fornito dalla risonanza è la caratterizzazione tissutale. Con la somministrazione del mezzo di contrasto gadolinio si può valutare il così detto late enhancement (gadolinium LE) che ci fornisce indicazioni sul ritardo di wash out del mezzo di contrasto tipico di aree fibrotiche, presente in circa il 65% dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (9-10).
La definizione della sede del LE intramiocardica (tipica delle cardiomiopatie), sub endocardica (eziologia ischemica) o subepicardica (miopericarditi) consente una maggior accuratezza nella diagnosi differenziale tra le varie cardiopatie: ischemica, post mio pericarditica, da accumulo (9-10). È stato dimostrato che nella cardiomiopatia ipertrofica la presenza e la percentuale di LE correlano con la presenza di aritmie maggiori, rischio di morte improvvisa e con una evoluzione sfavorevole della malattia. Una percentuale di LE > 15 % è entrata a far parte dei fattori di rischio per morte improvvisa accanto a quelli tradizionali (11-12). *Fig. 7*
La valutazione sistematica di altri due parametri alla RMC il T1 e il T2 mapping indici di volume extracellulare hanno ulteriormente contribuito alla valutazione diagnostica e prognostica delle cardiopatie. il T1 mapping è molto aumentato nell'amiloidosi cardiaca, nella cardiopatia ischemica specie acuta, ha valori medi nella cardiomiopatia ipertrofica e bassi nella malattia di Fabry.
Un accenno va speso per quanto riguarda il test genetico.
In più della metà dei casi la cardiomiopatia ipertrofica si trasmette con caratteri Mendelliani autosomici dominanti quindi con il rischio del 50% di trasmissione alle generazioni successive (sia maschi che femmine). Dopo un iniziale entusiasmo degli anni 80 sulle scoperte affascinanti che ci provenivano dei primi risultati dei test genetici nella cardiomiopatia ipertrofica e dalla speranza che ci fosse una stretta correlazione tra genotipo e fenotipo, si è passati ad un fase di "raffreddamento" delle indicazioni. Recentemente, l'utilità della valutazione genetica e le implicazioni diagnostiche sono state rivalutate in tutte le cardiomiopatie compresa la cardiomiopatia ipertrofica.
Le indicazioni si possono cosi riassumere: 1)confermare la diagnosi e chiarire diagnosi differenziali; 2)in alcuni casi dare indicazioni prognostiche; 3)mirare la te-

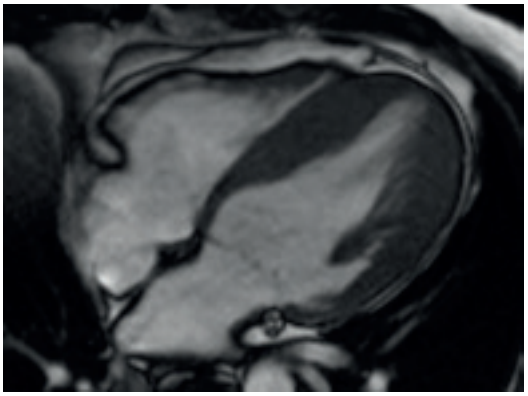
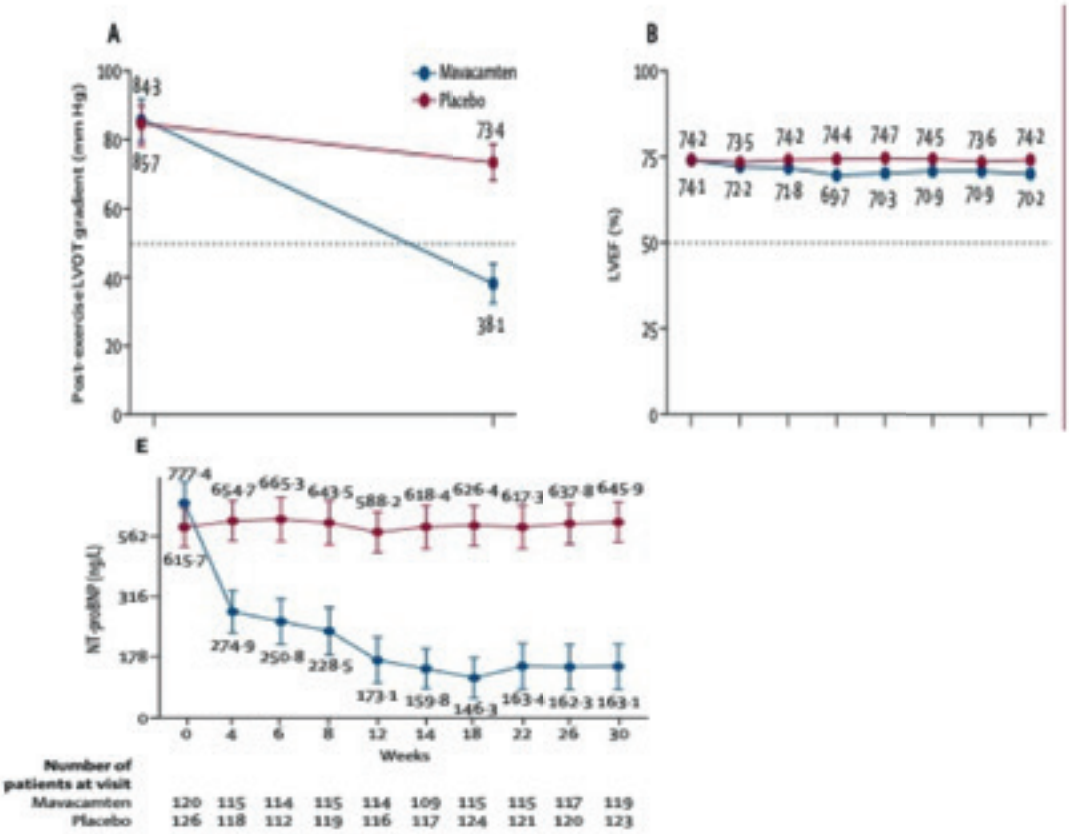


Fig. 7

BIBLIOGRAFIA
1. Authors/ Task Force Members; Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:2733–2779. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284
2. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. Heart 2000;83:667–672. https://doi.org/10.1136/heart.83.6.667
3. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal (2023) 00, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194
4. Murphy SL, Anderson JH, Kapplinger JD, Kruisselbrink TM, Gersh BJ, Ommen SR, et al. Evaluation of the Mayo Clinic phenotype-based genotype predictor score in patients with clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Transl Res 2016;9: 153–161. https://doi.org/10.1007/s12265-016-9681-5
5. Gruner C, Ivanov J, Care M, Williams L, Moravsky G, Yang H, et al. Toronto hyper- trophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic

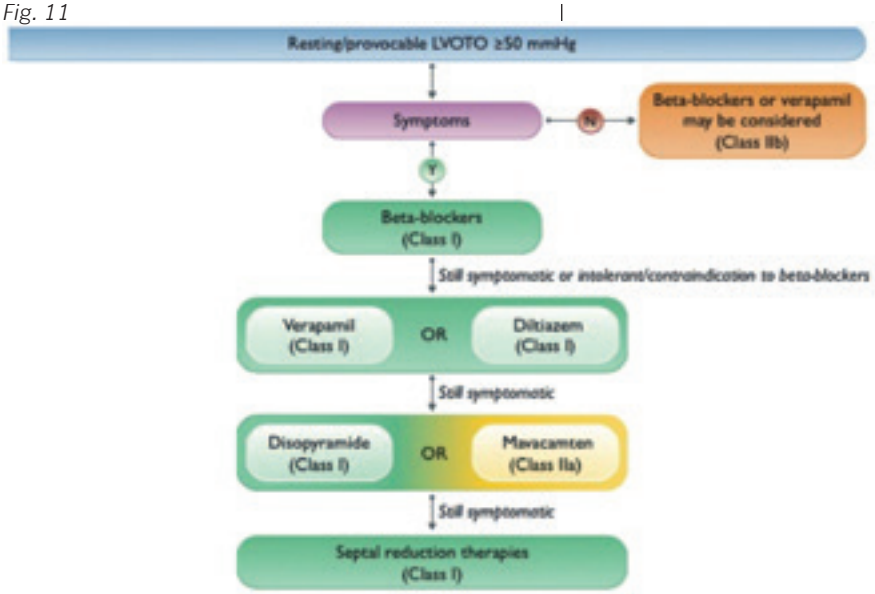
cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet 2013;6:19–26. https://doi.org/ 10.1161/CIRCGENETICS.112.963363
6. BJ Maron, MY Desai, RA Nishimura P Spirito et all Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic cardiomyopathy JACC vol 79 n 4, 372-389 ;2022
7. BJ Maron, MY Desai, RA Nishimura P Spirito et all Management of Hypertrophic Cardiomyopathy JACC vol 79 n 4, 372-389 ;2022
8. C Calore. A Zorzi, N Sheikh et al Electro-cardiographic anterior T wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. European heart J. 37. 2515-2527 - 2016
9. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, et al. Noninvasive de- tection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. J Am Coll Cardiol 2009;53: 284–291. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.064
10. Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hyper- trophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2004;43:2260–2264. https://doi.org/10. 1016/j.jacc.2004.03.035
11. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, et al. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence

Fig. 8-9-10



rapia; 4)valutare la presenza di mutazioni nei famigliari di pazienti affetti. Nelle ultime Linee guida ESC del 2023 l'indagine genetica nelle cardiomiopatie mendelliane è raccomandata in classe IC (3·13).
Se la RMC è stata il maggior contributo diagnostico negli ultimi 10·15 anni, anche la valutazione all'ecocardiogramma del doppler tissutale come indice precoce di disfunzione sistolica e diastolica ha un suo spazio significativo.
Un accenno va infine dato alla Tac coronarica che riveste un ruolo importante in questi pazienti. La presenza di malattia microvascolare con conseguente ischemia miocardica e angina e la nota difficoltà interpretativa dei test funzionali di ischemia (prova da sforzo scintigrafia, eco stress) hanno determinato un aumento delle indicazioni alla TAC coronarica che permette di escludere una concomitante malattia coronarica e/o la presenza di decorso intra miocardico della coronaria discendente anteriore.
Le maggiori novità tuttavia sono quelle relative alla terapia della cardiomiopatia ipertrofica.
Tralascerò di parlare delle indicazioni alle terapie farmacologiche abituali: beta bloccanti, calcio antagonisti non diidropiridinici, disopiramide, ace inibitori e diuretici nei casi di evoluzione a forme dilatative, per soffermarmi principalmente sulla Ranolazina e in particolare sul Mavacamtem.
Il Mavacantem è un inibitore del miosina cardiaca- ATPase che riduce la formazione dei ponti di actina-miosina, diminuendo di conseguenza la contrattilità cardiaca e aumentando la energia miocardica. Il farmaco è stato testato negli studi Pionneer, Maveric-HCM e Explorer HCM (studio multicentrico prospettico in doppio cieco). In quest'ultimo trial sono stati arruolati rispettivamente 123 e 128 pazienti per gruppo (Mavacntem e placebo) > ai 18 anni con forma ostruttiva (gradiente basale di almeno 50 mm Hg) età > ai 18 anni e FE >55%, NYHA II -III. Gli end point primari erano: la sicurezza la tollerabilità, il consumo di O2 alla prova da sforzo cardio -polmonare, la classe NYHA, la riduzione del gradiente da sforzo, il valore di NT proBNP.
I risultati dei trial hanno dimostrato una sicurezza e buona tollerabilità, pari al gruppo placebo, una netta riduzione

Fig. 11



dell'NT proBNP, diminuzione della classe NYHA e miglioramento della consumo di O2, riduzione del gradiente post esercizio fisico e infine diminuzione della troponina. *Fig. 8-9-10*.

In considerazione dei possibili effetti negativi sulla funzione sistolica ventricolare sinistra il farmaco è stato somministrato con dosi progressive (titration) con contestuale controllo della FEVSX (14). Si è verificata una riduzione della FEVSX del - 3,9% nel gruppo Mavacantem. Alla luce dei risultati degli studi clinici il farmaco è stato inserito come indicazione nelle forme ostruttive in classe II livello di evidenza A nelle recenti Linee Guida ESC relative alla gestione delle cardiomiopatie (3) *Fig. 11*

Va tuttavia tenuto presente che la riduzione del gradiente è massima dopo intervento di miectomia chirurgica. Se consideriamo la percentuale dei pazienti con un gradiente residuo > 30 mm Hg dopo intervento vediamo che è presente nel 2% post miectomia, nel 26% dopo alcolizzazione settale, nel 60% nei pazienti in terapia con disopiramide, nell'88% con beta bloccanti e nel 43% con Mavacantem (15).

Nei pazienti anziani o in cui il rischio operatorio sia elevato, la possibilità di avere a disposizione un'alternativa farmacologica efficace è un notevole passo avanti nel trattamento dei pazienti affetti da forme ostruttive.

Per quanto concerne le terapie non farmacologiche, la miectomia chirurgica in centri ad alto volume resta l'indicazione in classe I /C, il pacing in pazienti con controindicazioni alla miectomia chirurgica/alcolizzazione settale o anziani classe II b / C (3).

La ranolazina è inibitore della corrente lenta del sodio che determina un aumento dello scambio tra il sodio extracellulare e il calcio intracellullare, determinando un aumento del potenziale d'azione. Dagli studi sperimentali si evincerebbero benefici relativi alla funzione diastolica, diminuzione delle aritmie ventricolari e alla presenza di ischemia dovuta alla malattia del microcircolo.

Gli effetti della ranolazina nella cardiomiopatia ipertrofica sono stati studiati principalmente nello studio Restyle-HCM pubblicato nel 2018. Lo studio, multicentrico in doppio cieco, è stato condotto su condotto su 80 paziente adulti affetti da cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva, l'obiettivo primario era la valutazione del picco di O2 durante sforzo. Non si sono verificate modifiche di tale parametro, nè nella funzione diastolica nè nel valore del peptide natiuretico, nei pazienti assegnati al gruppo ranolazina. I dati positivi sono stata la diminuzione delle aritmie ventricolari e dell'angina (16). Per tali risultati è stata inserita nelle ultime Linee guida ESC per il trattamento dei sintomi nei pazienti senza ostruzione in classe II livello di evidenza C (3).

In conclusione le novità principali relative alla diagnosi della cardiomiopatia ipertrofica resta la risonanza magnetica cardiaca e l'allargamento delle indicazioni al test genetico.

Per quanto concerne le terapia, la più promettente innovazione è senza dubbio l'introduzione del Mavacantem nelle forme ostruttive.

of ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 2009;54:242–249. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.026
12. Kamp NJ, Chery G, Kosinski AS, Desai MY, Wazni O, Schmidler GS, et al. Risk strati- fication using late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis 2021;66:10–16. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.11.001
13. Wilde AAM, Semsarian C, Marquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac dis- eases. Europace 2022;24:1307–1367. https://doi.org/10.1093/europace/euac030
14. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2020;396:759–769. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X
15. M Maron, SR Omen Exploring new and older Theraphies for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Circulation 2021 ; 143 ; 1181-1183.
16. Efficacy of Ranolazine in Patients With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy: The RESTYLE-HCM Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study CIRC HEART FAILURE. 2018 Jan;11(1):e004124. 10.1161/117.004124.

UNA RICERCA COMINCIATO BEN 70 ANNI FA MA CHE RESTA UTILISSIMA ANCHE AI GIORNI NOSTRI

Ecocardiografia transesofagea Perché è importante e quando è fondamentale

La tecnica "real time" permette di ottenere immagini e video-clip tridimensionali in movimento: un aiuto in più per stabilire l'esatta diagnosi

Paola Lusardi

Dott.ssa Paola Lusardi Ambulatorio Scompenso Cardiaco e Cardiomiopatie Maria Pia Hospital, Torino

Quando nel 1953 l'ingegnere Hellmut Hertz e il cardiologo Inge Edler utilizzarono per la prima volta gli ultrasuoni per lo studio della morfologia e della meccanica cardiaca, adattando un dispositivo allora impiegato per la verifica non distruttiva dei materiali, non potevano minimamente immaginare lo straordinario sviluppo di questa idea. Negli ultimi 50 anni l'ecocardiografia è infatti diventata una delle tecniche più utilizzate in cardiologia.

Negli anni 70 fu introdotta l'ecocardiografia bidimensionale; negli anni 80 fu la volta del Doppler, che consentiva per la prima volta di misurare gradienti e rigurgiti in modo non invasivo.

La prima applicazione clinica dell'ecocardiografia transesofagea (ETE) fu effettuata da Leon Franzin al fine di ottenere un miglioramento della qualità delle immagini nei pazienti con elevata impedenza acustica toracica (ad esempio nei broncopneumopatici e negli obesi); negli anni 80 Hanrath ebbe la felice intuizione di montare un cristallo piezoelettrico all'estremità di un gastroscopio pediatrico: la conformazione di tale strumento consentiva di visualizzare molte strutture cardiache, grazie ai movimenti di flessione e lateralità dell'estremità della sonda.

Nell'ETE gli ultrasuoni devono attraversare solo le pareti sottili dell'esofago e dell'atrio sinistro (figura 1), e le immagini che si ottengono sono di elevata qualità. Tale metodica è stata pertanto immediatamente utilizzata non solo nei laboratori di ecocardiografia ma anche nelle sale operatorie, rivoluzionando il monitoraggio dei pazienti da parte dei cardioanestesisti Negli anni 2000 la tecnologia digitale ha consentito un'ulteriore importante evoluzione dell'ecocardiografia: la tridimensionalità. L'eco 3D, attraverso l'elaborazione computerizzata delle immagini, permette la ricostruzione virtuale delle strutture anatomiche in più dimensioni.

Con l'ETE 3D si visualizza la superficie endocardica delle cavità cardiache con una ricchezza di dettagli morfologici molto simile al corrispondente pezzo anatomico, realizzando una sorta di "anatomia dina-

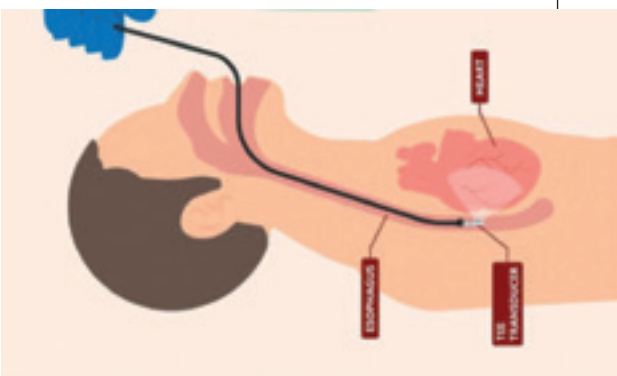


Figura 1

Figura 2 - Valvola mitrale

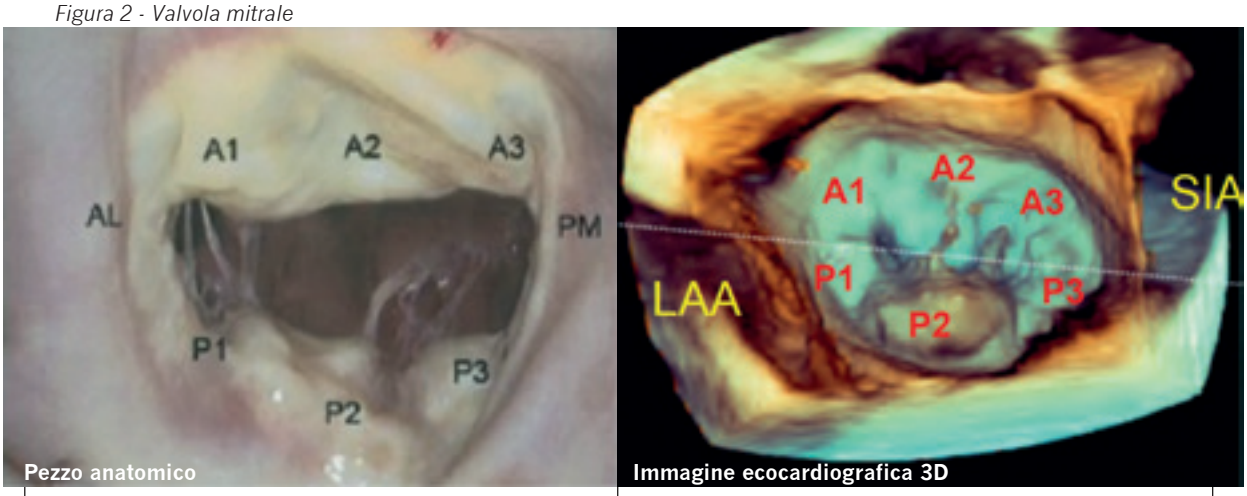
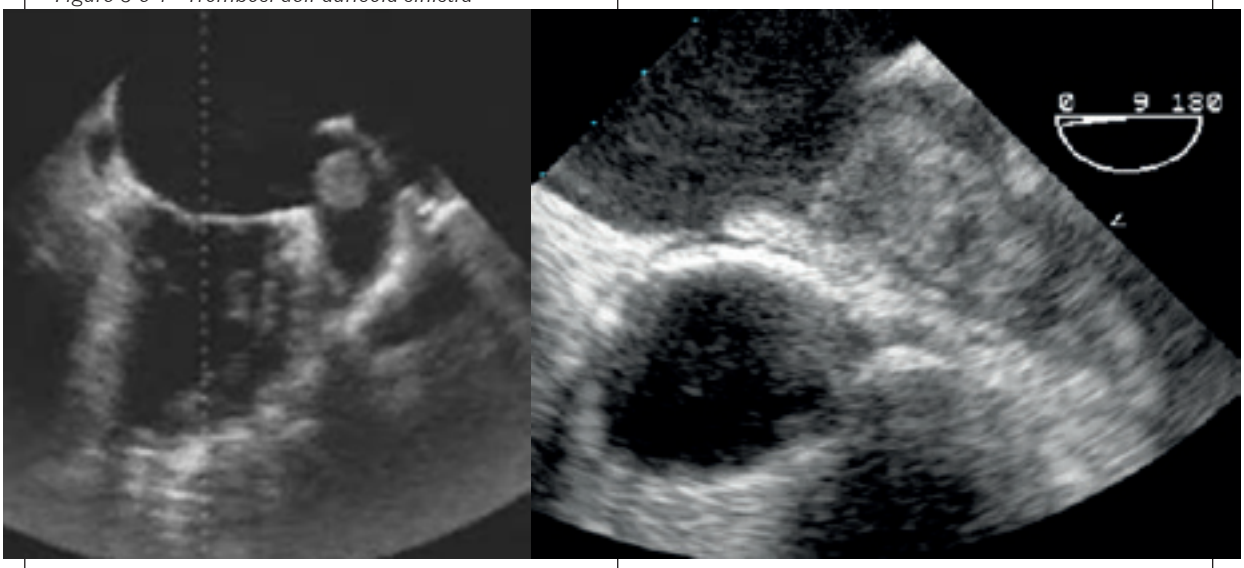


Figure 3 e 4 - Trombosi dell'auricola sinistra



mica", preclusa in precedenza all'anatomopatologo e al cardiochirurgo.
La tecnica "real time" consente inoltre di ottenere immagini e video-clip tridimensionali in movimento, che riproducono fedelmente e in tempo reale le strutture anatomiche cardiache da differenti angoli di osservazione, ad esempio la "surgical view" della mitrale simile a quella osservata dai cardiochirurghi dopo atriotomia (Figura 2).
Il campo di utilizzo dell'ETE si è pertanto ulteriormente ampliato, entrando non soltanto in sala operatoria ed in terapia intensiva, ma anche nelle sale di emodinamica e di elettrofisiologia.
L'ETE si è ormai universalmente affermato come approccio complementare all'esame transtoracico ogni qual volta quest'ultimo sia incompleto o inadeguato, o per lo studio più accurato delle strutture posteriori del cuore, lontane rispetto alla sonda transtoracica.
Quando è importante completare l'esame ecocardiografico transtoracico con la metodica transesofagea?

1. Nella ricerca di una potenziale sorgente emboligena cardiovascolare, come i trombi atriali, auricolari o ventricolari (Figura 3 e 4), le vegetazioni valvolari, la pervietà del forame ovale. Le placche ateromasiche dell'aorta ascendente costituiscono una fonte emboligena cerebrale, mentre quando situate nell'aorta toracica discendente possono essere causa di embolie periferiche. La presenza di una placca complicata ed ulcerata (Figura 5) costituisce inoltre un'informazione importante per il cardiochirurgo, quando viene pianificato

Figura 5 – Placca ateromasica complicata

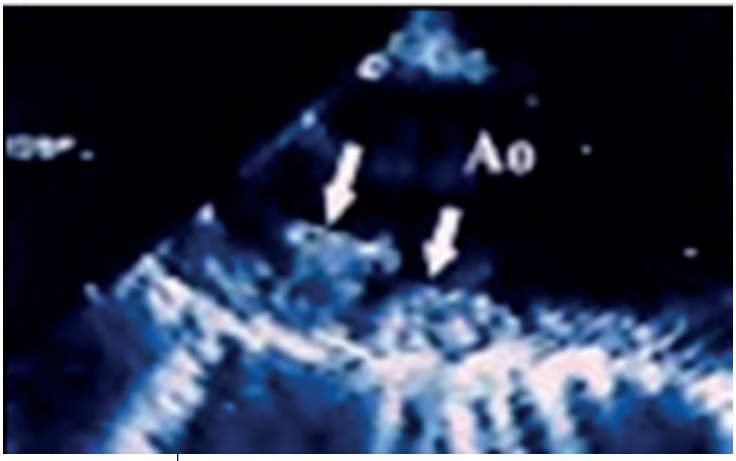
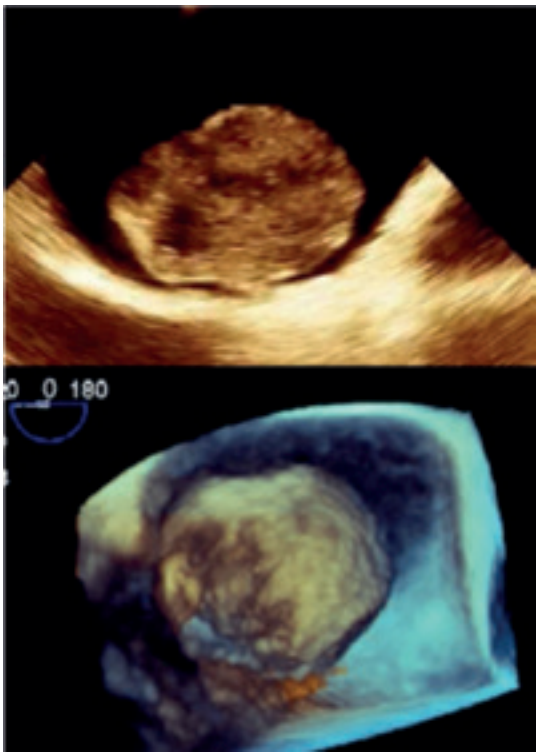


Figura 6 – Massa atriale



un intervento che prevede il clampaggio del vaso.

2. Nella ricerca e nella definizione delle masse e dei tumori cardiaci (Figura 6): la metodica fornisce informazioni importanti sulla localizzazione anatomica, sui rapporti con le strutture circostanti, sull'estensione, sul rischio emboligeno nonchè l'impatto della massa sull'emodinamica cardiaca.

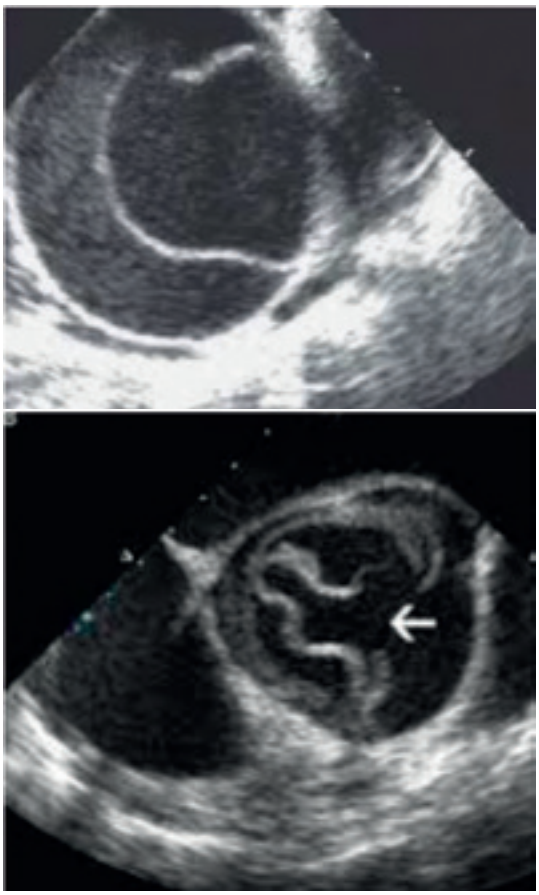
3. Nelle batteriemie o nella febbre persistente di origine inspiegata e nel sospetto o conferma dell'endocardite infettiva: l'ETE consente di visualizzare vegetazioni molto piccole ed ottenere

Figura 7 - Vegetazioni

informazioni circa il numero, la forma, le dimensioni e la sede di inserzione (Figura 7). È inoltre fondamentale per riconoscere le complicanze del processo infettivo: l'ascesso, lo pseudoaneurisma, la perforazione di un lembo valvolare, la fistolizzazione, il distacco di una protesi (leak). Queste informazioni sono essenziali per guidare la terapia ed individuare il corretto "timing" chirurgico quando necessario.

4. Nel sospetto di dissezione aortica, patologia acuta spesso letale quando coinvolge il tratto ascendente dell'aorta toracica e non viene trattata tempestivamente. Il successo dell'intervento chirurgico di riparazione è strettamente correlato alla rapidità con cui viene fatta la diagnosi: l'ETE 2D consente la diagnosi e l'estensione della dissezio-

Figura 8 – Dissezione aortica



ne, l'ETE 3D rende visibile il punto di ingresso e di uscita, e aiuta a differenziare gli artefatti dai flap intimali (Figura 8). Vengono inoltre identificate le eventuali complicanze della dissezione: l'insufficienza valvolare aortica, il coinvolgimento delle coronarie e dei tronchi sovraortici, l'emopericardio, il versamento pleurico.

5. Nell'aneurisma dell'aorta toracica (spesso associato ad altre condizioni quali le sindromi di Marfan e di Ehlers Danlos, la bicuspidia aortica) e nei traumi chiusi del torace: l'ETE è in grado di visualizzare il primo tratto dell'aorta ascendente, l'eventuale coinvolgimento della radice aortica e dell'apparato valvolare, la struttura delle pareti del vaso e le eventuali lesioni ateromasiche.

6. Nelle valvulopatie l'ETE è in grado di definire le caratteristiche anatomiche, la severità del vizio valvolare e il meccanismo alla base del malfunzionamento: anomalia congenita, lesione reumatica, degenerativa, ischemica, prolasso valvolare, rottura di corda tendinea o di lembo valvolare, dilatazione dell'anello, cardiomiopatia sottostante (Figure 9 e 10).

7. Nella valutazione delle protesi valvolari e nel sospetto di malfunzionamenti: ostruzione (per ridotta apertura o mobilità di cuspidi/dischi/lembi), rigurgiti intra o periprotesici, distacchi, calcificazioni, vegetazioni, trombi, degenera-

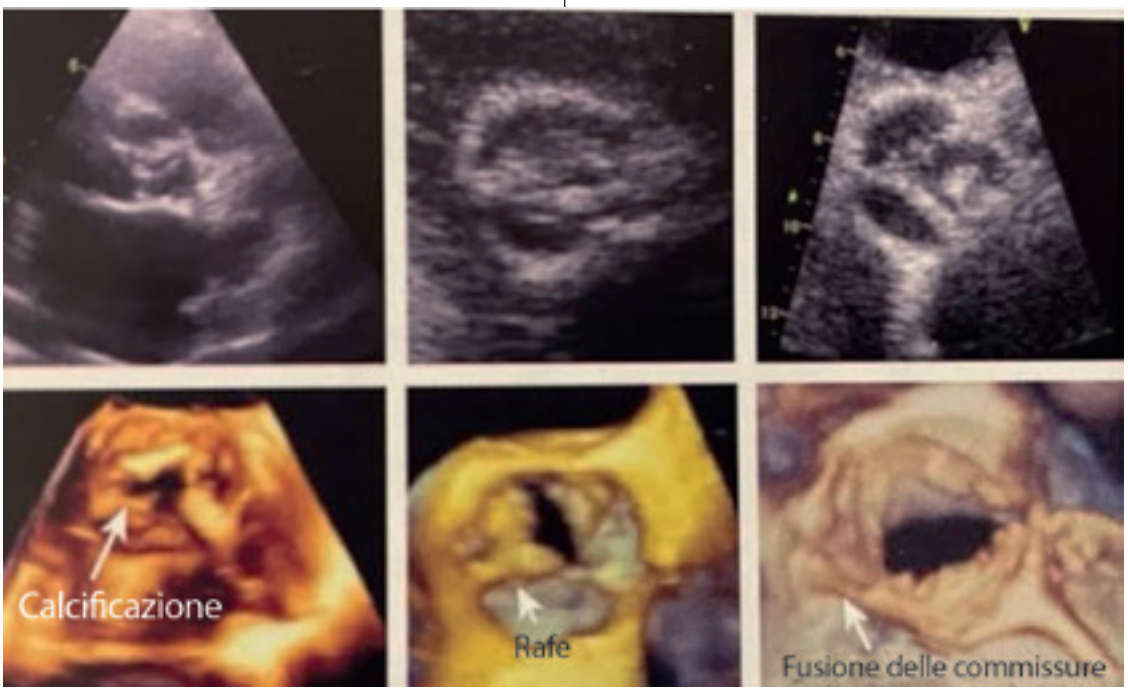
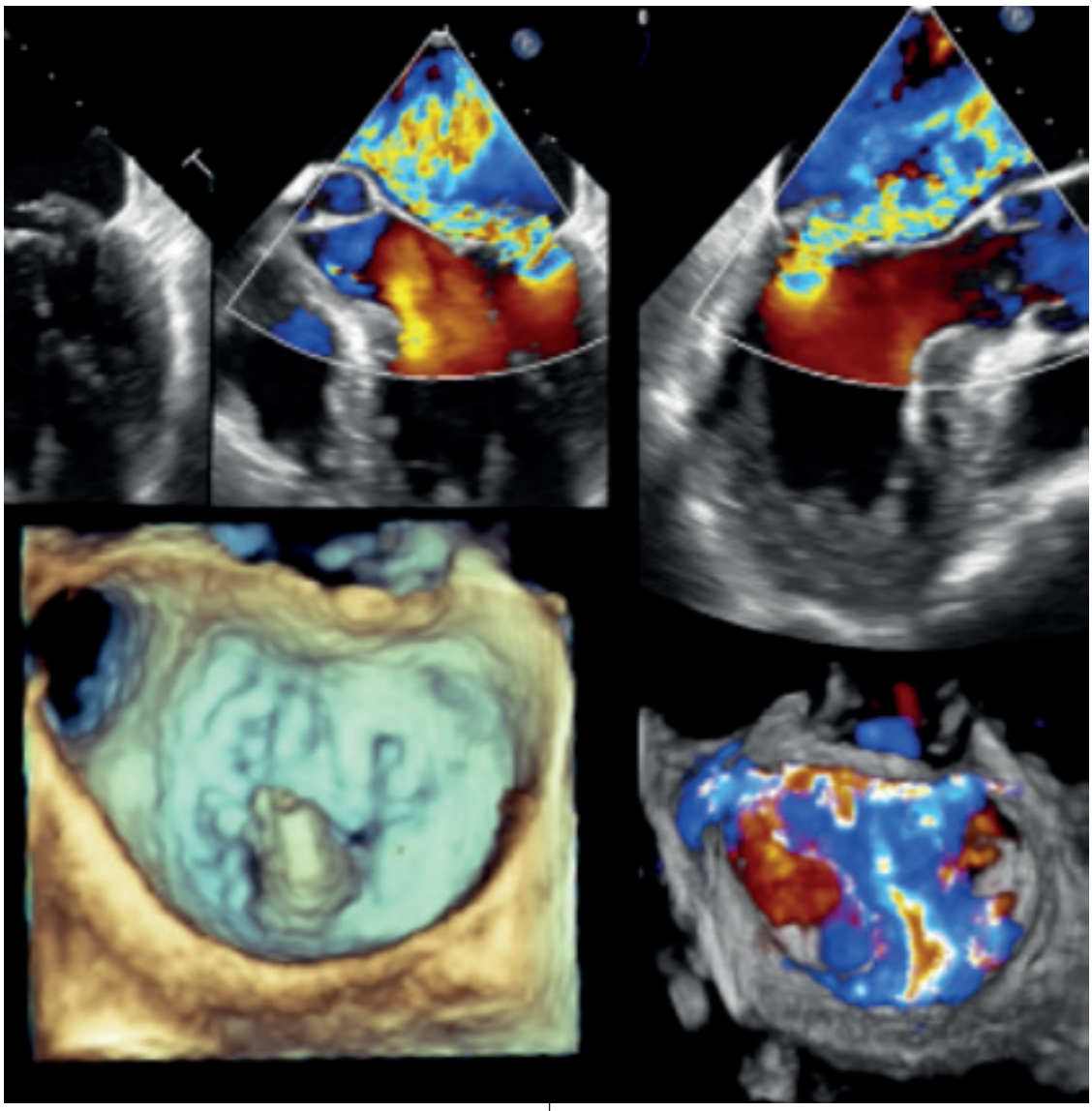


Figura 9 – Eco 2D vs eco 3D nella valutazione della stenosi valvolare aortica

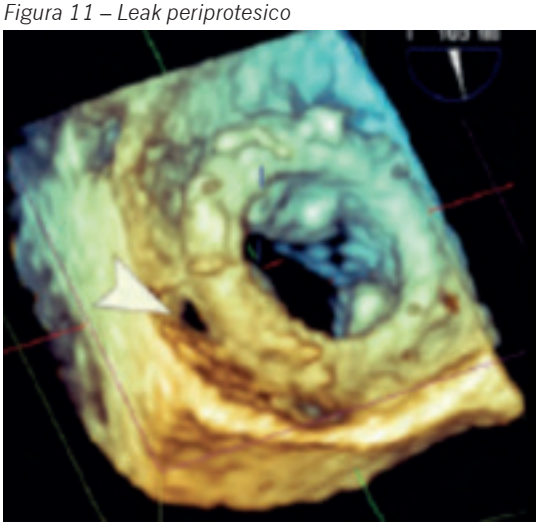
Figura 10 – Insufficienza mitralica da rottura di corda tendinea



zione degli elementi mobili (Figura 11).

Il TEE è imprescindibile in presenza di protesi meccaniche, in quanto gli artefatti prodotti delle parti metalliche non consentono una corretta valutazione all'esame transtoracico.

Figura 11 – Leak periprotesico



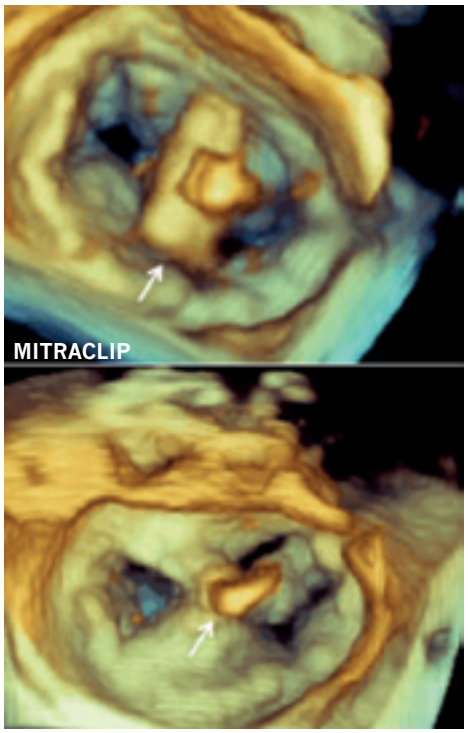
8. Nel monitoraggio intraoperatorio della funzione ventricolare in pazienti ad alto rischio; durante la procedura chirurgica di riparazioni valvolari (aorta e mitrale) e nell'immediato post-operatorio, per la valutazione dinamica della valvola riparata, della protesi posizionata e della funzione dell'anello mitralico.

9. Nella selezione dei pazienti da sottoporre a procedura percutanea e nel monitoraggio in sala di emodinamica durante (figura 12):
   - chiusura di difetto interatriale, di forame ovale pervio, dell'auricola sinistra
   - impianto transcatetere della valvola aortica (TAVI)
   - impianto transcatetere di MitraClip e TriClip
   - chiusura di "leaks"perivalvolari

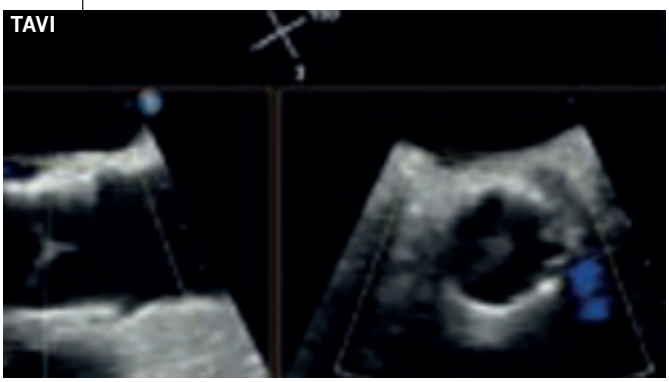
10. Utilizzo in sala di elettrofisiologia: per guidare la puntura transettale, posizionare correttamente il catetere, controllare gli

sbocchi delle vene polmonari, individuare la comparsa di eventuali complicanze minori (ad esempio un residuo shunt transettale o un versamento pericardico).
L'ETE è un esame seminvasivo, di facile e rapida esecuzione da parte di operatori esperti. Oltre agli utilizzi in regime di ricovero ospedaliero, l'esame viene eseguito in regime ambulatoriale. È richiesto il digiuno di almeno 4 ore ed è necessario un accesso venoso per la sedazione cosciente (benzodiazepine), oltre all'anestesia locale faringea (xylocaina spray).
Le complicanze sono rare (laringospasmo, aritmie, perforazione dell'esofago ed emorragia da varici o tumori esofagei misconosciuti).
Le controindicazioni assolute all'esecuzione dell'esame sono poche: alcune patologie esofagee (varici, tumori, diverticoli, recenti interventi sull'esofago, sclerodermia esofagea), sanguinamento gastrico attivo, perforazione gastrica, recente chirurgia gastrica.
Sono controindicazioni relative la disfagia, la patologia atlo-epistrofea, la pregressa chirurgia gastrica alta o esofagea, la pregressa irradiazione toracica, le coagulopatie, il trauma chiuso o penetrante del torace (in cui occorre valutare attentamente il rapporto rischio/ beneficio).

Figura 12



L'ecografia transesofagea non è in competizione con la tecnica transtoracica: le due metodiche sono complementari. La prima è importante per l'alta qualità delle immagini che si possono ottenere con l'attuale tecnologia a disposizione; la seconda consente valutazioni emodinamiche difficili da ottenere con la tecnica transesofagea (ad esempio i gradienti aortici e tricuspidalici).
Quando l'esame transesofageo diventa determinante?
Nella ricerca di fonti emboligene, di un focolaio settico in corso di febbre di ndd e nel sospetto di un malfunzionamento di una protesi valvolare.
Diventa fondamentale nella pianificazione di un intervento su una valvola e nella selezione della tecnica riparativa chirurgica o percutanea: nel laboratorio di emodinamica e in sala cardiochirurgica il TEE fa ormai parte della routine, non solo per guidare e valutare il risultato del gesto chirurgico, ma anche per valutarne le eventuali complicanze.
L'ETE 3D ha avuto il merito di uniformare il linguaggio e l'approccio a varie patologie tra i cardiologi dell'imaging da una parte e i cardiologi interventisti e i cardiochirurghi dall'altra.
Il rapido sviluppo tecnologico consentirà ulteriori applicazioni ed ambiti di utilizzo della metodica: la rappresentazione olografica del cuore, la fusione dell'eco 3D con altre modalità di imaging radiologico o nucleare, fino alla stampa 3D di un modello robotico del cuore del paziente, sul quale testare possibili strategie e opzioni terapeutiche.



NUOVE TECNICHE DI IMPIANTO PACEMAKER

La stimolazione cardiaca può essere rigorosamente fisiologica: scopri come

Dal fascio di His all'area di branca sinistra

Carlo Budano - Arianna Bissolino

Carlo Budano
Arrhythmology and Cardiac Electrophysiology Specialist
Maria Pia Hospital, TORINO

Dott.ssa Arianna Bissolino
Elettrofisiologia
Gruppo GVM

Il nostro cuore è governato da un **complesso sistema elettrico.**
Un impulso elettrico si propaga lungo l'asse principale del cuore dagli atrii ai ventricoli trasmettendo corrente e forza contrattile a tutto il cuore.
Il circuito **elettrico principale si chiama fascio di His e si divide poco dopo in due rami o branche: la branca sinistra e la branca destra.**
Qualora questo sistema di conduzione elettrico risulti danneggiato l'impulso potrebbe non arrivare più a destinazione con conseguente blocco cardiaco, patologia che richiede l'impianto di un pacemaker.
Le parti del cuore battono normalmente in sequenza ordinata, prima avviene la contrazione dell'atrio poi la contrazione dei ventricoli: il ventricolo destro e sinistro si contraggono in maniera simultanea, offrendo la massima forza contrattile al muscolo cardiaco che può così pompare sangue in tutto il corpo in maniera efficace. (Fig. 1)
Storicamente, la sede di impianto degli elettrocateteri per la stimolazione in ventricolo è stata quella apicale, ancora in

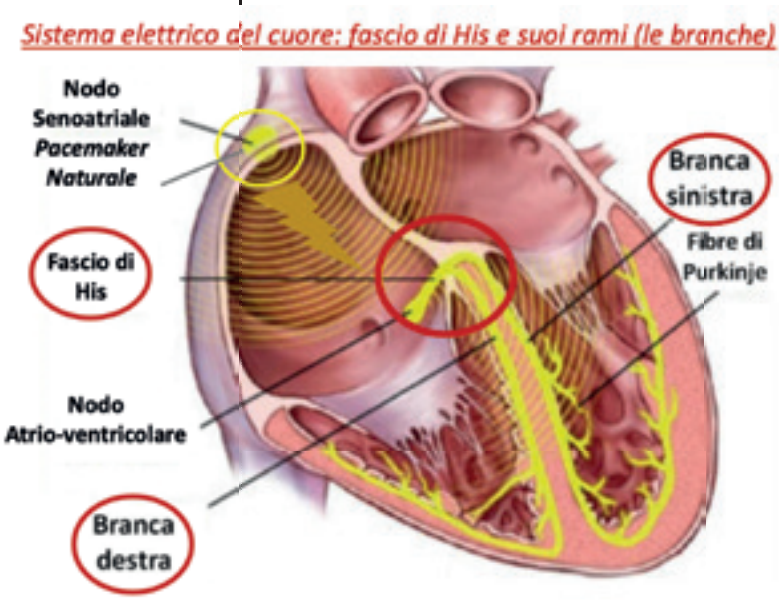
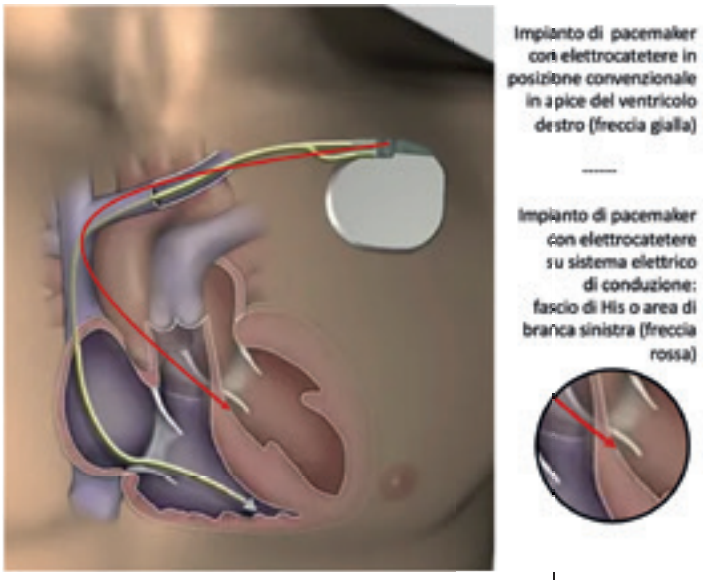


Fig. 1 Sistema elettrico del cuore.

uso per la facilità di posizionamento e per i buoni valori elettrici.
Tuttavia, tale stimolazione classica apicale determina una contrazione asincrona del ventricolo destro, causando un'attivazione dei ventricoli non fisiologica e una minor efficienza di circolo. Pertanto, seppur l'impianto di un pacemaker classico risolva il problema del blocco cardiaco e della bradicardia, **può con il tempo causare un peggioramento della funzione di pompa fino allo scompenso cardiaco in alcuni casi più suscettibili.**
Un'alternativa alla **stimolazione classica è la stimolazione del sistema di conduzione cardiaco**, cioè la possibilità di stimolare direttamente il sistema elettrico del cuore **a livello del setto cardiaco interventricolare**, consentendo la diffusione dell'impulso artificiale attraverso il sistema elettrico fisiologicamente preposto allo scopo. Questo tipo di stimolazione è infatti anche detta **"stimolazione fisiologica".** (Fig. 2)
La **stimolazione del sistema di conduzione cardiaco** conosce oggi una rinascita dell'interesse da parte della comunità scientifica internazionale e rappresenta un obiettivo per una categoria di pazienti che necessitino una stimolazione ventricolare permanente e siano più suscettibili al peggioramento della funzione sistolica contrattile.
A dire il vero, **la storia della stimolazione fisiologica** ebbe inizio con la pubblicazione scientifica dell'anno 2000 (Circulation 2000;101:869-877) del Dr. Pramod M. Deshmukh, in Pennsylvania, che eseguì per la prima volta un impianto pacemaker con **stimolazione del fascio di His** (stimolazione hissiana). L'attivazione di questa struttura consente una fisiologica sequenza di attivazione dei ventricoli dall'alto verso il basso, attraverso le due branche principali.
La sua diffusione negli anni successivi incontrò alcune difficoltà. I materiali e le tecniche disponibili obbligavano a procedure complesse di durata aumentata.
Inoltre, talvolta, l'energia elettrica necessaria per "catturare" (stimolare) il fascio di His era doppia se non tripla rispetto all'energia sufficiente per stimolare l'apice ventricolare e questo comportava un consumo della batteria del pacemaker più veloce.

Fig. 2 - Impianto di pacemaker convenzionale - Impianto di pacemaker con stimolazione del sistema di conduzione cardiaco.



Il risultato elettrocardiografico ed ecocardiografico della stimolazione hissiana era comunque ottimale con grandi benefici clinici per il paziente. In pazienti selezionati è risultata una valida opzione percorsa nel corso di questi anni, **raccomandata nelle linee guida europee** in specifici casi: in classe di indicazione IIa in pazienti con frazione di eiezione 36-50% ed alta percentuale prevista (>40%) di stimolazione ed in classe di indicazione IIb in paziente con frazione d'eiezione normale e necessità di stimolazione permanente.
In entrambe queste condizioni, l'impianto hissiano risulta essere **parimenti racco-**

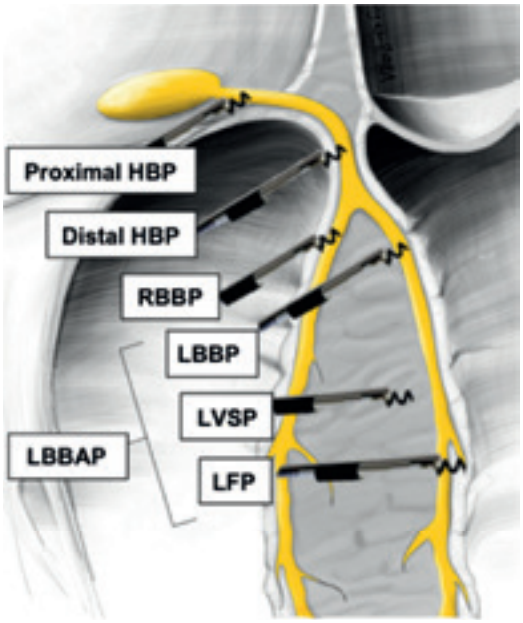
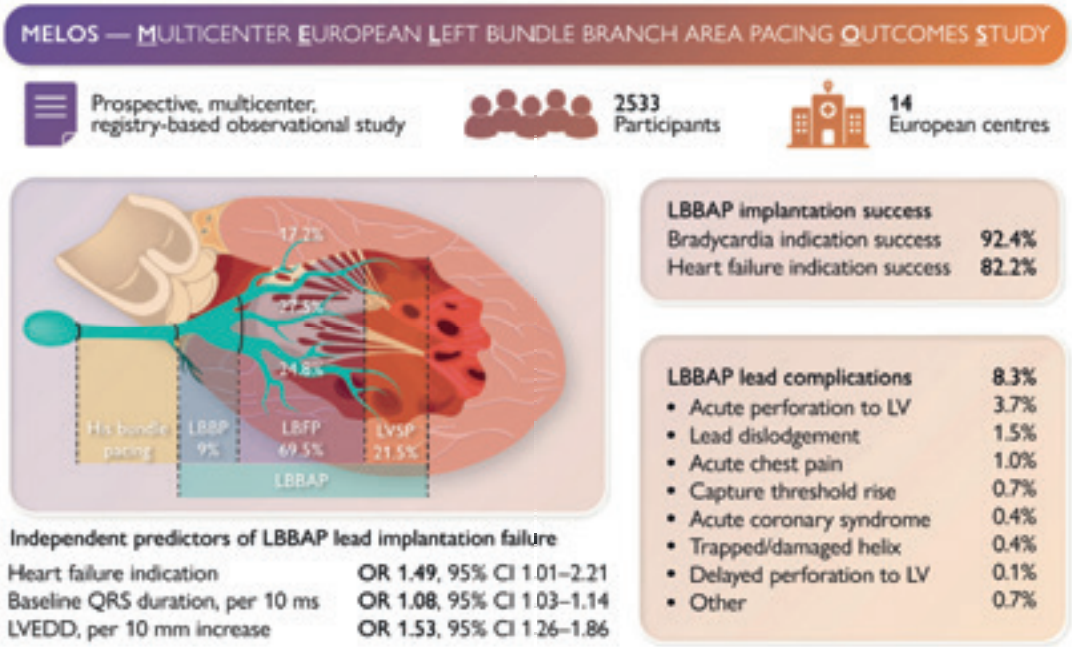


Fig. 3 Stimolazione dell'area di branca sinistra.

Fig. 4 Studio europeo MELOS – successi e sicurezza.



mandato (Classe IIa e IIb) rispetto all'impianto di un dispositivo di resincronizzazione biventricolare (CRT), il quale ha ottenuto negli anni stabili risultati scientifici di miglioramento e prevenzione dello scompenso cardiaco e rimane invece l'unica tecnica disponibile in caso di funzione cardiaca già compromessa [Eur Heart J.2021 Sep 14;42(35):3427-3520].

Nel 2017 una svolta tecnica e scientifica ha coinvolto gli operatori esperti di stimolazione del sistema di conduzione hissiano. Il dr. Weijian Huang dalla città di Wenzhou in Cina in collaborazione con Kenneth A. Ellenbogen dalla Virginia, USA, hanno modificato la tecnica di stimolazione hissiana in **stimolazione dell'area di branca sinistra**. (Fig. 3)

La genialità dell'idea fu nel pensare di giungere a stimolare non più il fascio di His, ma direttamente i suoi rami, ossia le branche, in particolare la branca sinistra.

Quest'ultima ricopre un'area più ampia del sottile fascio di His e ciò poteva rendere più veloce e riproducibile la sua stimolazione con un tempo procedurale ridotto.

Inoltre, l'energia necessaria per la sua "cattura" non era aumentata come nel caso del fascio di His, evitando così una scarica veloce della batteria.

La stimolazione della branca sinistra è ottenibile mediante l'avvitamento dell'elettrocatetere stesso attraverso il setto interventricolare (non soltanto della vite esposta come accadeva in precedenza). I primi risultati scientifici sono stati ottimi.

Lo studio multicentrico europeo Melos del 2022 ci mostra una percentuale di complicanze non aumentata rispetto ad un impianto di pacemaker convenzionale. Di pari passo ai dati sulla sicurezza si sono moltiplicati i dati sull'efficacia. (Fig. 4)

Nell'aprile del 2023 la **Consensus dell'EHRA** sul sistema di conduzione [doi.org/10.1093/europace/euad044], divulgava la tecnica nel suo dettaglio e i congressi internazionali si confrontano oggi sull'esperienza dei centri maggiori.

Nel frattempo, **i materiali e le tecniche si moltiplicano** dando modo agli operatori più esperti e intraprendenti di iniziare a praticare questa tecnica e raggiungere in breve tempi ottimi risultati in termini di benefici clinici per i pazienti.

Il progresso tecnologico a cui si assiste nel campo dell'elettrostimolazione cardiaca, unito al beneficio clinico per i pazienti, pone basi interessanti e favorevoli affinché tale tecnica si attui sempre più in larga scala. Attualmente, la stimolazione dell'area di branca sinistra, con i suoi risultati sul miglioramento della funzione cardiaca e sulla prevenzione dello scompenso cardiaco, consente oggi **una nuova alternativa di stimolazione per casi selezionati.**

Questa innovazione tecnica aumenta ulteriormente il livello di **personalizzazione dell'intervento** per ogni singolo paziente, lasciando nelle mani di operatori esperti la scelta del dispositivo migliore.

NEGLI ULTIMI QUARANT'ANNI QUASI IL 60% DEI FATTORI DI RISCHIO DIPENDENTE DALLO STILE DI VITA

Prevenzione, io dico sì È il primo presidio terapeutico delle malattie cardiovascolari

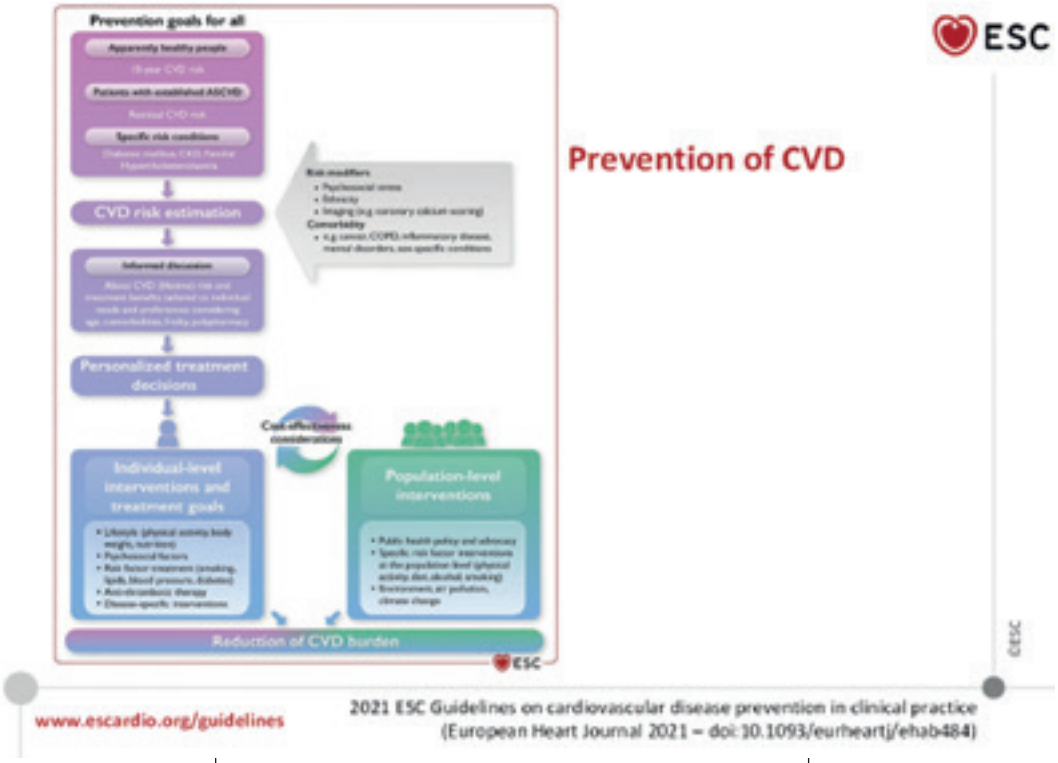
Ci sono almeno undici abitudini e condizioni psico-fisiologiche modificabili con cambiamenti comportamentali e con eventuali terapie farmacologiche

Sebastiano Marra

Le malattie cardiovascolari (CV) sono la principale causa di morte in tutto il mondo. Nel 2019 è stato stimato che 17,9 milioni di persone siano morte per un evento causato da una malattia CV. Questo dato rappresenta il 32% di tutta la mortalità globale mondiale.
La malattia aterosclerotica, nel continente europeo, è in lieve riduzione sia come incidenza nella popolazione sia come percentuale di mortalità, ma purtroppo essa rimane ancora la maggiore causa, sia di malattia che di morte.
Nelle statistiche si tende sempre a guardare i dati mortalità e si dimentica di fare attenzione al dato di morbilità, cioè a quanti pazienti si ammalano di malattie CV, pazienti che non sono in diminuzione in maniera significativa.
Negli ultimi quarant'anni sono stati chiaramente identificati i maggiori Fattori di Rischio responsabili delle più gravi manifestazioni della malattia degenerativa delle arterie: l'infarto cardiaco, l'ictus, la morte sia improvvisa che quella secondaria ad eventi cardiaci e lo scompenso cardiaco.
In questi anni si è chiaramente definito che il 50-60% dei Fattori di Rischio è strettamente dipendente dallo Stile di Vita del singolo individuo: alimentazione, peso corporeo, il fumo, attività fisica, la glicemia, i trigliceridi, la quantità di sale, il riposo notturno, lo stress psichico, sono tutti legati al comportamento e quindi allo Stile di Vita.
Promuovere un sano Stile di Vita appare sempre più importante soprattutto nella nostra società consumistica, dove le proposte commerciali non sono sicuramente rivolte a migliorare la nostra salute.
Da un punto di vista rigorosamente e scientificamente terapeutico, sono stati prodotti farmaci molto efficaci e sicuri e molti di questi sono a basso costo, grazie anche alla genericazione commerciale e, quindi, accessibili ad una ampia fascia delle popolazioni.
Purtroppo anche il mercato della alimentazione scorretta è molto attivo e spesso molto accattivante, soprattutto per i più giovani e per le popolazioni che da poco si affacciano al nostro mondo consumistico.
Altro punto di difficoltà è la sostituzione di farmaci efficaci con varie sostanze alimentari "sbandierate" come terapeuticamente efficaci ma ovviamente "naturali" e quindi preferibili. La demonizzazione del farmaco e la santificazione del prodotto naturale crea grande confusione e disorientamento.
Tornando allo Stile di Vita, purtroppo gli Stili non salutari sono tutt'ora molto diffusi, e questo anche tra pazienti che noi definiamo ad Alto e molto Alto Rischio (residuo) di eventi. Questa drammatica condizione vede, purtroppo, la responsabilità sia nella classe politica che nella classe medica non sempre attenta a valutare l'importanza della informazione corretta sia verso il singolo individuo/paziente, sia verso le

Professor Sebastiano Marra Primario emerito cardiologia Città della Salute e della Scienza di Torino Responsabile Cardiologia Ospedale Koelliker

Figura 1



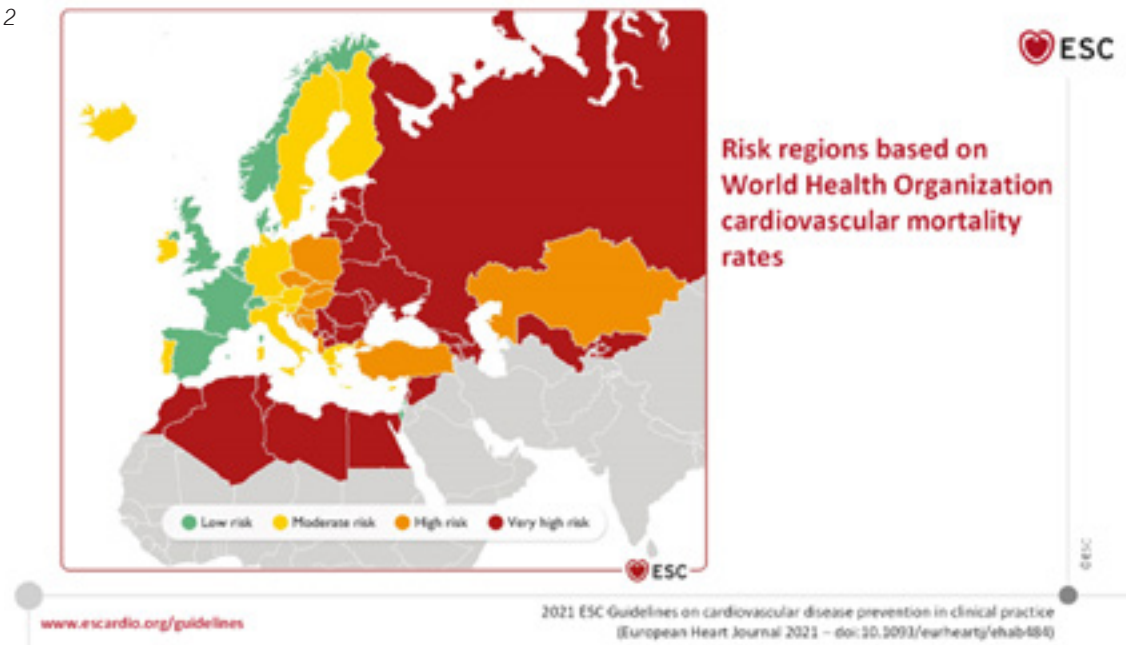
popolazioni costituite da persone presunte sane.
La Società Europea di Cardiologia (ESC) ha recentemente emanato (anno 2021) chiare Linee Guida sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari basate sul potere decisionale condiviso tra medico e paziente e rivolto alla analisi attenta delle caratteristiche del singolo individuo. Una speciale considerazione va riservata nel valutare le differenti caratteristiche tra un individuo e l'altro: età, sesso, attesa di vita, profilo di rischio individuale, etnia e le differenti aree geografiche di residenza.
La Prevenzione non è un dogma imposto a tutti i pazienti in modo uniforme e indiscutibile, ma una ricerca di potenziale e naturale adattamento alle migliori possibili condizioni di vita.
La stima del rischio cardiovascolare non è solo rivolta alle persone apparentemente sane ma si rivolge anche alle persone anziane o persone con patologie invalidanti come il diabete, l'insufficienza renale e quindi fornisce informazioni "sartoriali" sul singolo quadro del paziente, ovunque lui viva.
Gli obiettivi da raggiungere con i vari trattamenti sono individualizzati e sono graduati nel tempo in relazione alle caratteristiche del singolo individuo/paziente.
Diamo una definizione del "Rischio Cardiovascolare Residuo": si tratta del rischio che viene ad essere stimato dopo i preliminari cambiamenti degli stili di vita non corretti e dopo gli iniziali trattamenti terapeutici.

a) **Soggetti giovani apparentemente sani**: il loro rischio di eventi a 10 anni è apparentemente basso anche in presenza di fattori di rischio molto alti.

b) **Soggetti appartenenti ad una età chiaramente avanzata**: Il loro rischio è da valutare con le tabelle ad hoc e deve tenere conto non solo dei danni prodotti da erronei comportamenti (es. fumo) fino alla loro età, ma deve pesare per ogni fattore la terapia corretta per normalizzare i singoli parametri (es. PA, Colesterolo ...) e deve tenere conto delle eventuale peso delle comorbidità (es. diabete, insufficienza renale ...) nel dosare il livello di correzione dei classici fattori di rischio.

La decisione di trattamenti personalizzati va assunta usando una stima pesata dei fattori di rischio e la loro correzione va graduata nel tempo. Questa metodologia è sicuramente più complessa rispetto ad una correzione standardizzata per tutte le condizioni, ma essa riflette le diversità dei pazienti e le differenti caratteristiche dei singoli pazienti nella pratica clinica, permettendo di ottenere risultati migliori e soprattutto più persistenti.
Il "trattamento preventivo" delle malattie cardiovascolari deve essere proposto in modo graduale e non si devono pretendere azioni che psicologicamente sarebbero poco e male accettate. L'approccio deve essere progressivo, se pur rigoroso, e con l'obiettivo di raggiungere i valori target con metodologia persuasiva ed è importante adattare la nostra metodologia al profilo e alle preferenze del singolo paziente.
La prevenzione necessita un approccio integrato e interdisciplinare e deve essere portata avanti con convinzione non solo dal cardiologo ma in collaborazione con il medico di famiglia e eventuali altri specialisti, indirizzando il core del messaggio in simbiosi verso la famiglia e non solo verso il paziente.

Figura 2



Come si fa la determinazione e quindi come si effettua lo screening del rischio CV?

a) **Screening "opportunistico"**: esso è fatto senza una precisa strategia. È casuale e viene fatto quando una persona si presenta per qualche altro motivo non necessariamente cardiologico, ma emerge un chiaro aumentato rischio per problemi cardiaci;

b) **Screening "sistematico"**: può essere fatto su un gruppo di popolazioni, come parte di un programma formale di screening e con previsione di controlli ripetuti in soggetti già a rischio come in pazienti diabetici o con storie famigliari di eventi cardiaci. In questi gruppi di popolazioni si fa una analisi precisa dei vari livelli (pressione arteriosa, dislipidemia, diabete ...) del rischio e si determina il target da raggiungere per il singolo individuo.

Quali sono i più rilevanti fattori di rischio che devono e possono essere modificati?

1) Le lipoproteine che veicolano il Colesterolo (LDL sono le più significative)
2) La Ipertensione Arteriosa (valori sopra i 120-130/80 in relazione alle età)
3) Il fumo delle sigarette (tenere conto dei vari mezzi di veicolazione della nicotina)
4) Il controllo ottimale del diabete mellito tipo 2

La vecchia classificazione della Prevenzione prevedeva due momenti:

a) Prevenzione Primaria: la prevenzione su individui sani per evitare un evento della malattia
b) Prevenzione Secondaria: La prevenzione su paziente che ha già avuto un evento della malattia ma deve prevenire un secondo episodio della medesima

Analizziamo quali siano i principali Fattori di Rischio ovviamente modificabili sia con i cambiamenti comportamentali (stili di vita) sia con le eventuali terapie farmacologiche:

1) La Sedentarietà: attività leggera ma quotidiana.
2) La Dieta: dieta mediterranea o simile.
3) Contenere l'uso dell'alcool: non superare i 100 gr/settimana.
4) Contenere l'uso del sale: non più di 5 grammi/die.
5) Problematiche Psicologiche: considerarle attentamente, non sottovalutarle.
6) Cessare totalmente il fumo: non preoccuparsi di eventuale aumento di peso.
7) Colesterolo LDL:
   a) nei pazienti: deve scendere almeno del 50%
   b) nei sani: va valutato in relazione a quanti altri fattori siano presenti
8) Diabete: controllo ottimale. Il Colesterolo va ridotto ulteriormente.
9) Pressione Arteriosa:
   a) si raccomandano valori < 140/90 in prima linea per tutti.
   b) sotto i 69 anni si raccomandano valori < 120-130/80.
10) L'Obesità: non guardare solo al peso e al BMI ma misurare il Grasso Addominale del giro vita.
11) Lo Stress Emozionale: valutare e correggere soprattutto la tendenza depressiva.

Spero risulti evidente come sia un vitale dovere medico ed un vitale dovere sociale la identificazione più precoce possibile dei vari Fattori di Rischio in tutte le persone che per un qualsiasi motivo si avvicinino ad una osservazione medica e si faccia opera di convinzione che più precoce è la correzione minori sono gli eventi di malattia durante la vita del singolo individuo.

Questo si trasforma in netto allungamento della durata di vita e sicuramente in un miglioramento della qualità della vita.

COLPISCE SOGGETTI GIOVANI SENZA SEGNI CLINICI DI CARDIOPATIA STRUTTURALE MA PUÒ ESSERE DIAGNOSTICATA

La sindrome di Brugada Anticiparla è una missione

Uno studio sull'evoluzione clinica di 1200 pazienti seguiti per oltre 10 anni in Piemonte dimostra l' importanza della prevenzione come primo gradino terapeutico

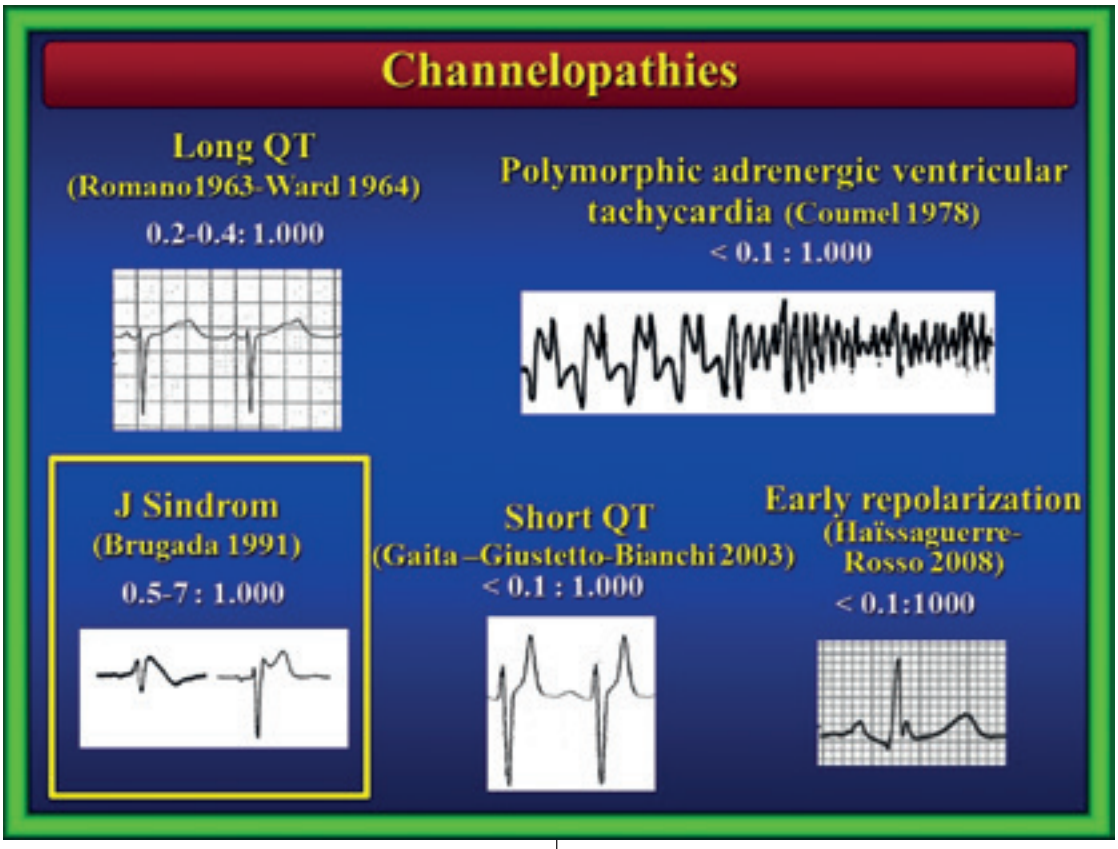
Fiorenzo Gaita

Prof. Fiorenzo Gaita
J Medical
Torino

J sindrome più conosciuta come sindrome di Brugada, fa parte delle malattie dei canali ionici cellulari responsabili del passaggio degli ioni del sodio, potassio, calcio e magnesio attraverso la membrana cellulare e che determinano la attivazione elettro-contrattile delle cellule cardiache.
Le malattie che coinvolgono tali canali sono chiamate "channellopatie" e comprendono: la sindrome del QT lungo, descritta da Romano e Ward alla fine degli anni '60, la sindrome delle tachicardie ventricolari catecolaminergiche, descritta negli anni '70 da Coumel, la sindrome dell'onda J descritta agli inizi degli anni '90 dai fratelli Brugada, la sindrome del QT breve descritta da Gaita, Giustetto e Bianchi agli inizi degli anni 2000 e la sindrome della ripolarizzazione precoce maligna descritta nel 2010 da Haissaguerre e Rosso. (*Fig.1*)
Tutte queste sindromi hanno in comune il fatto di colpire soggetti giovani senza segni clinici di cardiopatia strutturale e la diagnosi viene fatta solo in base all' ECG. In questi pazienti le metodiche di imaging cardiaco quali l'ecocardio, la TAC e la RMN risultano tutte normali.

Tutte le channellopatie hanno in comune il fatto di poter causare morte improvvisa in soggetti giovani e che questa è spesso, sfortunatamente, il primo sintomo.
Mentre la prevalenza nella popolazione generale delle diverse channellopatie è bassa (<0,1‰), la sindrome J (Brugada) ha una prevalenza più alta, variando nelle diverse casistiche dallo 0,5 al 7 per mille della popolazione.
È più frequente nei maschi rispetto alle femmine.
La diagnosi di sindrome J (Brugada), viene fatta quando all'ECG si evidenzia spontaneamente uno specifico aspetto di sopraslivellamento convesso del tratto ST con onda J superiore a 2 mm ed onde T negative, prevalentemente nelle derivazioni elettrocardiografiche V1 e V2 che esplorano il ventricolo destro definendo il cosiddetto pattern di tipo 1(vedi figura 2). Questo aspetto ECGrafico è variabile nel tempo, da giorno a giorno e a volte anche nello stesso giorno, rendendo spesso difficile la diagnosi corretta. Nei casi dubbi questa malattia può essere evidenziata con registrazioni dell' ECG prolungati di 24 ore (Holter) con elettrodi esploranti particolari zone del torace o con test farmacologici.
Si definisce "sindrome di Brugada" solo quando il pattern tipo 1 è documentato spontaneamente o quando il pattern è indotto farmacologicamente, ma accompagnato da sintomi quali sincopi o arresto cardiaco resuscitato.
A differenza dalle altre channellopatie dove il rischio di MI è molto alto, questo rischio è molto più basso nei pazienti con

Figura 1



sindrome J (Brugada). In uno studio condotto dal nostro gruppo in una popolazione di circa 200 pazienti diagnosticati in Piemonte e pubblicato sul Giornale Europeo di Cardiologia nel 2009, la probabilità/ anno di avere o riavere un evento aritmico potenzialmente fatale era del 17%/ anno nei pochi pazienti resuscitati da un arresto cardiaco, del 3% anno nei pazienti con storia di pregressa sincope cardiaca e dello 0,5% anno nei pazienti asintomatici. Questo terribile evento può avvenire in tutte le fasce di età, ma è più frequente tra i 30 ed i 50 anni e più frequente nei maschi rispetto alle femmine.

Fattori spesso precipitanti la morte improvvisa sono l'ipertono vagale come suggerito dal fatto che la maggior parte degli eventi avviene dopo cena e di notte. Alcuni farmaci, quali alcuni antiaritmici e gli antidepressivi, possono facilitare la comparsa degli eventi negativi.

Nei pazienti con storia di sintomi (sincope cardiaca o arresto cardiaco abortito) vi è un comune accordo nella necessità di un trattamento che, nella maggior parte dei casi, consiste nell' impianto di un defibrillatore (ICD) o nell' uso di un vecchio farmaco antiaritmico (chinidina) e più recentemente dall'ablazione TC che significa eliminare con la punta di un catetere le cellule ammalate del ventricolo destro responsabili delle aritmie.

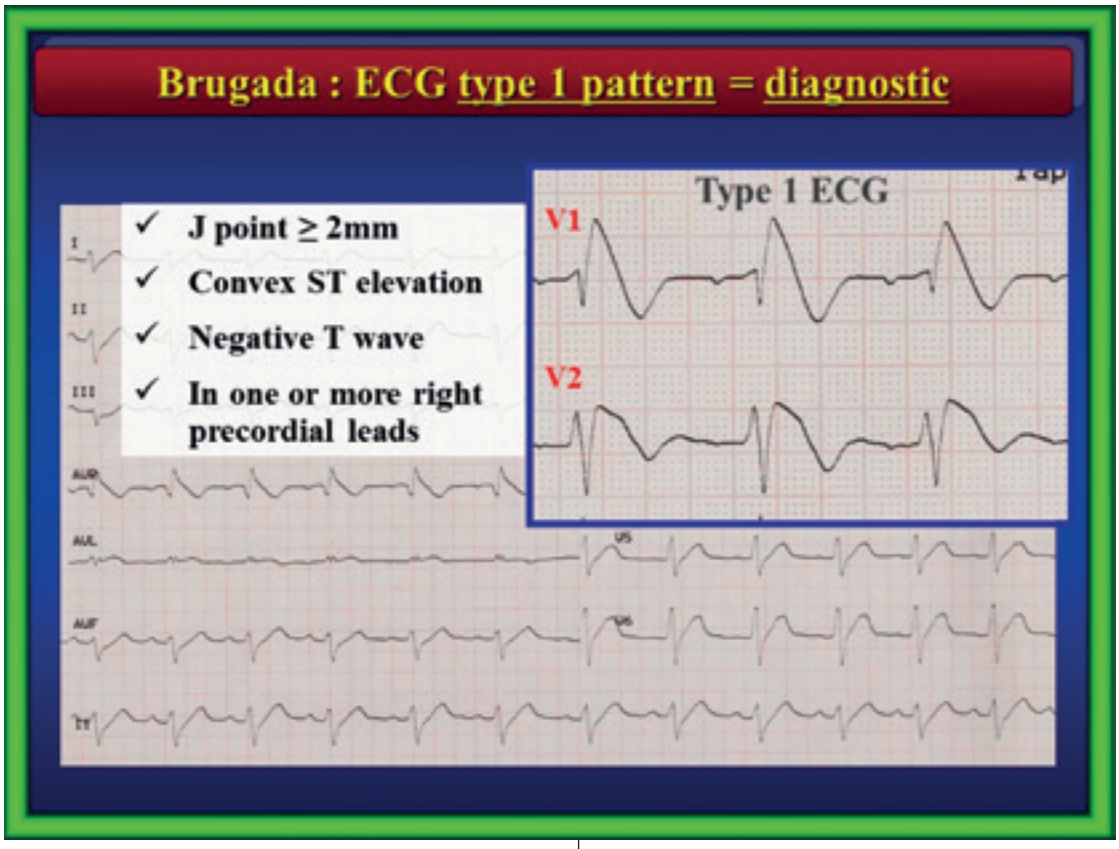
Nessuna di queste terapie è scevra di rischi e di effetti collaterali e quindi vanno consigliate nei soggetti ad alto rischio.

Nei soggetti con sindrome J (Brugada) asintomatici nasce il grande problema di come individuare i soggetti più a rischio, a cui consigliare un trattamento, da quelli che non avranno mai eventi per tutta la vita.

A questo scopo, le nostre ricerche e quelle di alcuni colleghi giapponesi hanno permesso di descrivere alcune caratteristiche elettrocardiografiche (onda S in V1, durata del QRS, fragmentazione del QRS) più frequenti nei soggetti a rischio di eventi che negli altri.

Una seconda tecnica per individuare tra i pazienti asintomatici quelli a più alto rischio consiste nell'eseguire uno studio

Figura 2



elettrofisiologico introducendo un catetere attraverso le vene fino al cuore e valutando la sua risposta ad extrasistoli ventricolari (battiti cardiaci prematuri che sono presenti in tutta la popolazione generale ma che, in alcuni pazienti con sindrome di Brugada più a rischio, possono innescare aritmie pericolose).

Abbiamo recentemente pubblicato in una delle riviste internazionali cardiologiche più prestigiose (Circulation - ottobre 2023) l'evoluzione clinica di 1200 pazienti seguiti per oltre 10 anni in Piemonte, asintomatici con pattern ECGrafico tipo Brugada.

In questo studio abbiamo prima di tutto illustrato l' importanza della prevenzione come primo gradino terapeutico. Per prevenzione si intende evitare tutti quei farmaci che possono accentuare la sindrome, evitare pasti abbondanti ed eccessiva assunzione di alcolici, vietare l' uso della cocaina, sostanza illecita particolarmente pericolosa in questi pazienti e trattare prontamente la febbre (le temperature corporee elevate si sono viste associate ad un maggior rischio di eventi fatali).

Come secondo step prognostico abbiamo consigliato a tutti i pazienti con pattern tipo1 spontaneo di eseguire uno studio elettrofisiologico: in base ai risultati di questo esame, circa il 30 per cento dei pazienti è stato considerato a rischio e pertanto trattato, riducendo notevolmente il numero di eventi.

Anche nei pazienti considerati non a rischio, in base all'ECG ed allo studio elettrofisiologico, la percentuale di eventi è stata estremamente bassa, di poco superiore a quella di una popolazione normale in 10 anni di FU.

In conclusione la sindrome J (Brugada) ha una elevata prevalenza nella popolazione generale e per questo è responsabile di circa il 30% delle morti improvvise nella popolazione giovanile, ma se correttamente diagnosticata e trattata, si accompagna ad un numero estremamente basso di eventi negativi.

IN ENTRAMBI I CASI ESISTONO TERAPIE FARMACOLOGICHE E NON, ANCHE IN CARDIOLOGIA

Ansia e insonnia come nemici Come proteggere il cuore

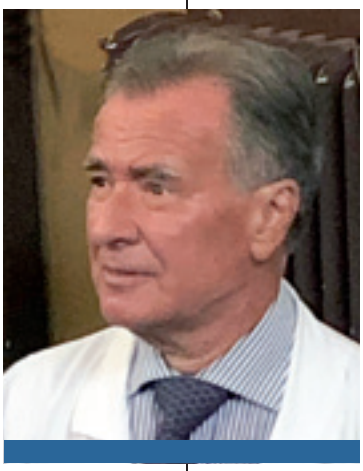
La presenza di un disturbo emozionale nel paziente deve essere seriamente presa in considerazione per la pesante influenza che può esercitare

Riccardo Torta

L'ansia è uno stato psicofisico che si manifesta con sintomi fisici (tachicardia, fame d'aria, vertigini soggettive, disturbi gastroenterici, etc.) e psichici (apprensione, allarme, irritabilità, insonnia, etc) in presenza di un fattore scatenante reale o fittizio. Rappresenta in realtà una funzione di adattamento all'ambiente, ma raggiunge un livello patologico quando tale meccanismo di adattamento diventa disfunzionale e la capacità prestazionale si riduce. La prevalenza lifetime è di circa il 30% nella popolazione generale, con una incerta prevalenza nel genere femminile.

Sul versante biologico risultano interessati vari trasmettitori quali, principalmente, il sistema gabaergico (inibitorio) e quello glutamatergico (eccitatorio), ma sono coinvolti anche altri trasmettitori, quali serotonina, noradrenalina, dopamina, l'istamina e vari sistemi ormonali, quali l'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene) con aumentato rilascio degli ormoni dello stress (CRH, cortisolo), la produzione di citochine pro-infiammatorie (depressogene ed ansiogene), l'attivazione simpatica del sistema nervoso autonomo (ipersimpaticotonia). Anche il sistema gonadico può essere coinvolto attraverso l'azione ansiolitica di alcuni ormoni sessuali (ad es. estrogeni), e la produzione cerebrale di neurosteroidi (quali l'allopregnanolone), con azione progabaergica ed antiglutamatergica, nonché alcuni neuropeptidi (NPY, CCK), con funzione sia ansiogenica che ansiolitica, etc.

Esiste quindi una bilancia trasmettitoriale di sostanze con azione ansiolitica (GABA, serotonina, neurosteroidi, neuropeptide Y (NPY) e di



Prof. Riccardo Torta Ordinario di Psicologia Clinica - Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

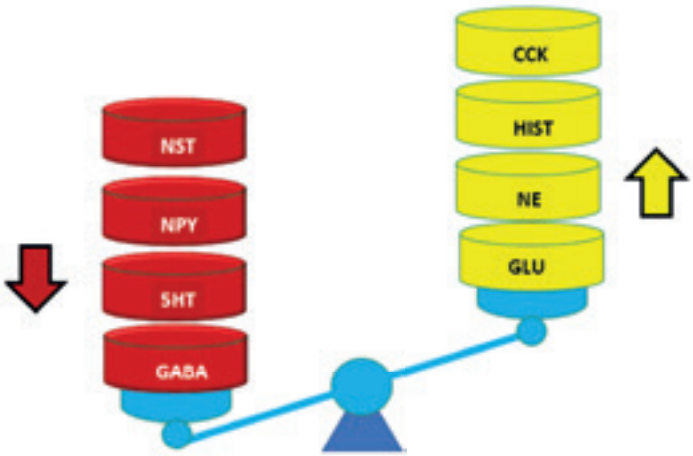


Fig. 1 – Trasmettitori coinvolti nell'ansiolisi (in rosso) e nell'ansiogenesi (in giallo) GABA= acido gaba amino butirrico; 5HT= serotonina; NPY=neuropeptide Y; NST=neurosteroidi; GLU=glutamato; NE=norepinefrina; HIST=istamina; CCK= colecistochinina

sostanze con azione ansiogenica (glutamato, noradrenalina, istamina, colecistochinina) (Fig.1).
Vari studi hanno dimostrato come l'ansia, così come la depressione del tono dell'umore e lo stress cronico, possano impattare sul cuore e sul sistema circolatorio, favorendo la comparsa ed il mantenimento di patologie cardio-cerebrovascolari.
Ad esempio, nel contesto delle **aritmie**, é rilevabile una elevata percentuale di disturbi d'ansia: oltre il 50% dei pazienti con ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator) presenta ansia già alla rilevazione basale, che si associa frequentemente ad una personalità di tipo D, nella quale si manifesta una tendenza a sviluppare tensione, ansia, ira e tristezza.
Disturbi d'ansia sono anche presenti in circa il 50% dei pazienti con **trapianto di cuore**, e risultano correlati a fattori di predisposizione individuale ed ai tempi di gestione/latenza dell'intervento. Tali manifestazioni del Paziente si riflettono in modo importante sullo stato emozionale dei caregiver (nel 73% dei quali può essere presente un disturbo d'ansia generalizzato).
L'ansia si dimostra elevata sia nella **malattia coronarica** acuta che cronica, con un'associazione fra prolasso della valvola mitrale (MVP) e disturbo di panico (PD): infatti i Pazienti con PD dimostrano un incremento pressochè doppio del rischio per MVP.
Nei soggetti trattati con **bypass aorto-coronarico (CABG)** l'ansia può persistere a lungo dopo l'intervento, soprattutto per preoccupazioni relative all'esito e vantaggio persistente della procedura. In tali casi i disturbi d'ansia generalizzata facilitano una comparsa percentualmente quasi tripla di complicanze cardio-cerebrovascolari maggiori.
Un altro gruppo di studi ha inoltre investigato la presenza di ansia nei pazienti con **scompenso cardiaco**: in tale contesto l'ansia può rappresentare un fattore aggravante e predittivo per un incrementato rischio di ricovero nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica.
A lungo si è dibattuto dell'associazione fra ansia con **morte cardiaca improvvisa** (SCD, sudden cardiac death): il rischio di eventi fatali risulta aumentato di 3 volte nei soggetti ansiosi e di sei volte in quelli con ansia grave.
Come per altre situazioni in comorbilità, anche per la cardiopatia si pone la necessità di poter utilizzare degli strumenti di screening per supportare una diagnosi d'ansia, depressione o stress. Tali test devono dimostrarsi rapidi, semplici ed accurati. Sono strumenti auto-valutativi (ad es. Hospital Anxiety Depression Scale-HADS; termometro dello stress -DT termomether, etc) che vengono compilati dai Pazienti in sala d'attesa, e che possono essere in grado di selezionare quali soggetti siano da valutare con modalità più approfondita (ad es. con interviste semi-strutturate e/o colloqui clinici).

LA TERAPIA DELL'ANSIA IN CARDIOLOGIA

Come per l'insonnia esistono varie terapie farmacologiche e non.
La **terapia farmacologica** dell'ansia prevede l'utilizzo delle **benzodiazepine (BDZ)** nelle fasi di acuzie e comunque per breve tempo: il loro vantaggio deriva dalla rapidità d'azione e dagli scarsi effetti collaterali. Tuttavia, elevati dosaggi e tempi protratti di terapia possono indurre dipendenza e provocare, soprattutto in condizioni di comorbilità, incremento della sintomatologia astenica.
Le BDZ, commercializzate a partire dagli anni '50, hanno rappresentato un importante superamento, per maneggevolezza e sicurezza, rispetto ai precedenti farmaci disponibili (quali barbiturici, cloralio idrato e meprobamato), soprattutto in quanto il sovradosaggio, a differenza dei precedenti farmaci, non comporta rischi di esiti letali.
Le BDZ hanno quindi avuto una enorme diffusione, favorita da un mercato autoprescrittivo da porta a porta, da una protratta auto-gestione e da una carente deprescrizione.
Tutte le BDZ dimostrano lo stesso meccanismo d'azione, favorendo l'apertura del canale al cloro neuronale attraverso un potenziamento dei recettori per il GABA. Le differenze fra le molecole si estrinsecano soprattutto sugli aspetti farmacocinetici, fra BDZ che devono sottostare a più passaggi metabolici, e quindi con emivita più lunga (ad esempio diazepam, demetildiazepam) ed altre che risultano essere solo glucurono-coniugate e quindi hanno

vita più breve (ad.es lorazepam). Gli effetti collaterali delle BDZ sono correlati al loro meccanismo d'azione (ansiolitico, sedativo ipnotico, anticonvulsivante, miorilassante) e quindi sono abitualmente correggibili con una riduzione del dosaggio. Tuttavia particolare cautela deve essere posta per il rischio di dipendenza, particolarmente nella popolazione predisposta (farmacofilici, tossicodipendenti), oppure nella popolazione anziana, per la possibile induzione di disturbi mnesici, forme confusionali e risposte paradosse con agitazione psicomotoria.
Nel trattamento invece di un'ansia cronica e/o strutturata (disturbi d'ansia, quali disturbi di panico, ansia generalizzata, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi fobici, etc) risulta più opportuna una terapia con **antidepressivi**, in grado di agire anche sul contenimento dello stress.
Gli antidepressivi con azione ansiolitica, analogamente a quelli utilizzati nell'insonnia, sono prevalentemente quelli che dimostrano anche azione alfalitica ed antistaminica, meccanismi entrambi coinvolti nel controllo degli stati ansiosi. Alcune classi di antidepressivi, anche con importante azione ansiolitica, quali i triciclici (amitritpilina, nortriptilina, clorpramina, etc), presentano comunque una controindicazione in ambito cardiologico per cardiotossicità (ipotensione ortostatica, aumento della frequenza cardiaca, incrementato rischio di aritmie, prolungamento del QTc, riduzione della Heart Rate Variability, etc.) per cui risulta più sicuro l'impiego di farmaci antidepressivi di seconda generazione, soprattutto quelli ansiolitici quali il trazodone, il citalopram, la mirtazapina.
La terapia ansiolitica non farmacologica in cardiologia si avvale di interventi di counseling, di psicoterapie e di tecniche di rilassamento.
Gli interventi di **counseling**, individuali o di gruppo, rispettano i valori e la capacità di autodeterminazione della persona, quindi promuovono "l'aiutare la persona ad aiutarsi" e, per legge, a tale attività terapeutica, sono esclusivamente abilitati gli psicologi. Strumenti tipici del counselor sono l'ascolto attivo, l'empatia, la gestione del silenzio, la comunicazione assertiva (rispecchiare, riaffermare, riformulare, parafrasare, riepilogare, focalizzare, chiarificare, personalizzare, ecc.).
La **psicoterapia** incoraggia l'espressione dei sentimenti relativi alla malattia, valuta i meccanismi di difesa psicologici (correggendo quelli disfunzionali), favorisce la comunicazione, chiarisce, interpreta e modifica sentimenti e comportamenti del Paziente intervenendo con un approccio psicodinamico o cognitivo-comportamentale.
Le **terapie a orientamento psicodinamico** tengono conto di fattori psichici profondi nonché del significato dell'esistenza e dell'esperienza della malattia, in particolare fornendo al Paziente un migliore controllo della propria vita, ripensando e cambiando le relazioni con sé stesso e con gli altri. La **psicoterapia dinamica breve** è una forma di psicoterapia psicodinamica che focalizza l'attenzione su specifici problemi e quindi sviluppa un intervento terapeutico efficace in un numero limitato di sedute. Per le sue caratteristiche è frequentemente impiegata in ambito di problematiche emozionali nel contesto di patologie organiche, compresa quella cardiologica.
Fra I vari interventi psicoterapici possibili la **terapia cognitiva comportamentale (CBT)** enfatizza l'importanza delle procedure cognitive, nella ricerca di strategie adattive alla gestione emozionale della malattia e dei vissuti verso la stessa.
Molti degli approcci della CBT incorporano anche interventi psico-educazionali, tecniche di rilassamento, bio-feedback ed esercizio fisico, quest'ultimo nella doppia funzione di scaricamento tensivo attraverso il canale somatico, coinvolto nell'ansia, e dell'attivazione di sostanze endocoidi (endorfine, endocannabinoidi, neurosteroidi, fattori neurotrofici, etc) che esercitano una significativa azione terapeutica aggiuntiva. Gli effetti della CBT sull'insonnia, in Pazienti con insufficienza cardiaca, hanno dimostrato una correlazione fra il miglioramento della durata del sonno, dell'umore e della "fatigue" con la normalizzazione del livello crono-circadiano di cortisolo.
Altri tipi di intervento possono essere:
• il Training autogeno di Schultz (TA), con una serie di esercizi psico-fisici (peso, calore, respiro, frequenza cardiaca, plesso solare, fronte fresca) rivolti a contrastare l'attivazione simpatica, trasmettendo dal-

la periferia al cervello segnali di calma,
• il Biofeedback che è una tecnica comportamentale utilizzante un'apparecchiatura che parametra alcune funzioni vegetative autonome del soggetto (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, tensione muscolare, temperatura cutanea) e restituisce segnali (acustici, luminosi o altri) che consentono di monitorarne l'andamento e di ricercarne il controllo,
• la Mindfulness (MBSR -Mindfulness-Based Stress Reduction) che combina un tipo di meditazione con esercizi di hata yoga (esercizi di respiro, il body scan, la tecnica del grounding (cioè dell'ancoramento al terreno), la camminata consapevole e la postura consapevole, etc. La MBSR ha consentito di rilevare una riduzione dei livelli di cortisolo e della citochina pro-infiammatoria IL-6, dimostrandosi efficace nelle patologie da stress associato.

IL SONNO

L'insonnia può essere definita come una persistente difficoltà ad addormentarsi (insonnia iniziale), di mantenere il sonno a causa di vari risvegli (insonnia intermedia), di presentare un risveglio precoce (insonnia terminale o risveglio anticipato), con un percepito di riposo di scarsa qualità e con disfunzioni durante la giornata successiva (ridotta performance, stanchezza, compromessa capacità cognitiva, tendenza all'assopimento, etc.). L'insonnia iniziale ed intermedia riconoscono prevalentemente una patogenesi d'ansia, quella di risveglio anticipato una patogenesi prevalentemente depressivi. (Fig.2)

Ancor più rilevante è il fatto che l'insonnia possa favorire la comparsa di **patologie cardiovascolari**, obesità, sindrome metabolica, ipertensione, diabete di tipo 2, ed un uso non congruo di farmaci ipnoinducenti. Recentemente la durata breve o lunga del sonno, la carenza e la irregolarità di sonno, le alterazioni dei ritmi circadiani sono stati inseriti dalla Associazione Cardiologica Americana fra i comportamenti proposti come essenziali per la salute di un individuo (Fig.3)

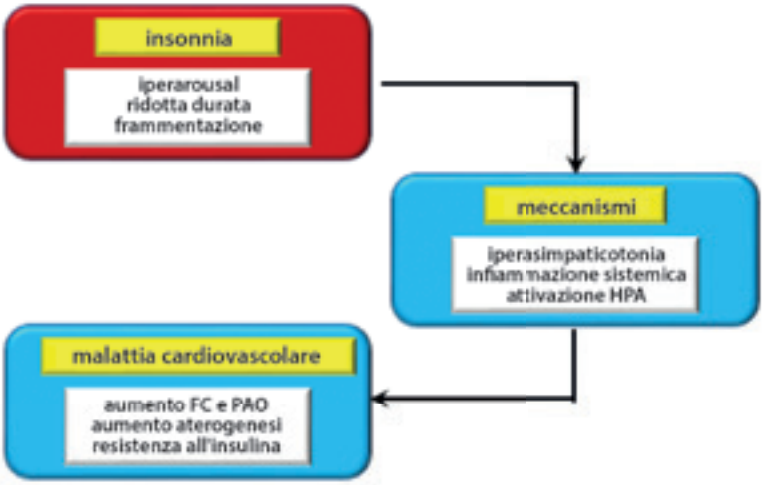


Fig. 3 – Dall'insonnia alla malattia cardiovascolare

Fig. 2 – Conseguenze psico-fisiche di una insufficienza di sonno

È stata dimostrata inoltre una correlazione fra insonnia, insufficiente durata del sonno, pisolini e sonnolenza diurna con un aumentato BMI nell'adulto, caratterizzato da incremento del girovita e circonferenza del bacino.
Una durata protratta di sonno anormale, cioè inferiore alle sei ore o superiore alle 9 ore, risulta associata con incrementati rischi di patologie cardiovascolare e tali rischi diventavano estremi quando correlati ad un sonno inferiore alle 5 ore o superiore alle 10 ore. Una durata di sonno infe-

riore alle 5 ore aumenta il tono simpatico e riduce quello vagale, determinando uno stress autonomico, come confermato da modificazioni della Heart Rate Variability e dall'aumento della rigidità di parete arteriosa
I disturbi del sonno, così come la depressione, risultano essere importanti fattori di rischio per ipertensione, fibrillazione atriale e, quando associate ad una sindrome delle apnee, favorire la comparsa di uno scompenso cardiaco, attraverso meccanismi vascolari, neuro ormonali ed infiammatori.
Sul versante delle difese immunitarie da molti anni è inoltre noto come una privazione di sonno posso diminuire l'attività delle cellule Natural Killer nell'uomo, anche riducendo la capacità di sviluppare una memoria immunitaria ad esempio dopo un vaccino.

TERAPIA DELL'INSONNIA

Al fine di poter impostare un corretto trattamento dell'insonnia il primo passo è quello di una raccolta corretta **dell'anamnesi del sonno**, ad esempio riguardante il tempo di addormentamento, i risvegli notturni, eventuali cause mediche riconosciute, aspetti emozionali interferenti, sonnolenza diurna. Tale raccolta clinica può essere talora coadiuvata dal partner (ad esempio per il riconoscimento di una sindrome delle apnee ostruttive (OSA).
La diagnosi clinica può essere supportata dall'utilizzo di un **actigrafo**, per una conferma delle fasi del sonno, oppure dall'impiego di una **polisonnografia** quando sia presente un'insonnia resistente al trattamento, un'insonnia in professioni a rischio (come ad esempio i guidatori) oppure il sospetto di una grave discrepanza tra il vissuto soggettivo e la valutazione oggettiva.
Le fasi del sonno devono essere rispettate da qualsiasi intervento terapeutico: il primo stadio è caratterizzato da un sonno leggero (in cui è rilevabile una riduzione delle onde alfa all'EEG), seguito poi da un secondo stadio di approfondimento del sonno (con la presenza di fusi e complessi Kappa) per poi raggiungere il terzo stadio di sonno profondo ristoratore (caratterizzato dalle onde lente sull'EEG). Sul sonno profondo si inserisce il cosiddetto sonno REM (Rapid Eye Movement) durante il quale sono visibili movimenti oculari sotto le palpebre ed è frequentemente caratterizzato dal sogno. Tali cicli si ripetono nel corso della notte.
Un buon sonno è determinato dalla sua durata (efficienza del sonno), dalla sua profondità (raggiungimento degli stadi profondi tre e quattro), dalla continuità (pochi o nulli risvegli), dalla stabilità (con ridotti microrisvegli periodici).
Una corretta successione del sonno è rappresentata da cicli di circa 90 minuti ciascuno, di cui i primi tre sono sotto il controllo gabaergico ed i secondi due sotto il controllo colinergico.
Il trattamento dell'insonnia prevede sia interventi psicologico-educazionali che interventi farmacologici.

Il **trattamento cognitivo comportamentale dell'insonnia (CBT-i)** si fonda sull'evitamento dei comportamenti inadeguati rispetto al sonno (igiene del sonno) e sull'eliminazione dei pensieri disfunzionali sul sonno (fobia del sonno).
Esistono delle precise regole sull'**igiene del sonno** che riguardano l'ambiente (luce, silenzio, temperatura), l'esclusione serotina di bevande stimolanti, l'evitamento di un esercizio fisico intenso e di attività mentali impegnative nelle ore precedenti l'addormentamento, l'impiego di orari regolari e costanti e lo spegnimento della luce solo quando si ha sonno (per evitare che la fobia di non dormire rinforzi lo stato di "arousal").
Le CBT-i dimostra un'efficacia paragonabile a quella dei farmaci ipnoinducenti ma con effetti più duraturi dei farmaci alla cessazione dell'intervento.
Il **trattamento farmacologico dell'insonnia** si avvale di molteplici classi di farmaci, in parte già validati (melatonina, benzodiazepine, Z-drug, antidepressivi, antistaminici, farmaci anticonvulsivanti, farmaci antipsicotici), sia di farmaci in fase di sperimentazione (quali gli agonisti dei recettori dell'oressina).
I farmaci più utilizzati, ma anche più abusati, sono le **benzodiazepine (BDZ)** il cui meccanismo d'azione si basa su un potenziamento dei circuiti gabaergici inibitori. Dimostrano un'azione rapida, una differente emivita fra i vari composti, risultano efficaci prevalentemente sull'insonnia di

addormentamento ed intermedia. Devono essere utilizzate per un periodo limitato (per evitare dipendenza) e con estrema cautela nell'anziano per il rischio di cadute e relative fratture. Tutte le BDZ, ad adeguato dosaggio, comportano un effetto ipnotico, ma esistono delle BDZ proposte ed utilizzate con una specifica indicazione ipnotica che si differenziano tra di loro soprattutto per l'emivita intermedio-breve (triazolam, lormetazepam, etizolam) o per un'emivita lunga (estazolam, flurazepam). Con i composti ad emivita lunga va posta particolare attenzione alla possibile presenza di un effetto sedativo protratto al risveglio (hangover) particolarmente temibile nell'anziano. Con le BDZ è indispensabile limitare la durata del trattamento, impiegando la dose minima efficace, e controllare nel tempo il trattamento prescritto per evitare un'autogestione ed un abuso.
Una seconda classe di farmaci gabaergici é rappresentata dalle cosiddette **Z drugs** (zolpidem, zaleplon e zopiclone). La molecola più utilizzata è lo zolpidem che dimostra un assorbimento rapido ed una pronta insorgenza dell'effetto. Rispetto alle BDZ agisce più efficacemente sul sonno ristorativo (fase 3 non rem). Deve essere utilizzata una dose ridotta nell'anziano per problemi farmacocinetici legati all'età. Va posta cautela sulla possibile induzione di episodi notturni inconsapevoli di sleep walking (sonnambulismo), sleep eating (assunzione involontaria di cibo) e, più raramente, di sleep violence (comportamenti aggressivi in corso di sonno).
Molto utilizzata, sia come prodotto da banco a basso dosaggio (1 mg) sia come prescrizione medica a dosaggi superiori (> 2mg) è la **melatonina**, con funzione modulatoria sul sonno, azione antinfiammatoria ed antistress. Necessita di una somministrazione regolare, precedente circa due ore la fase di previsto addormentamento e comporta l'evitamento di un'esposizione a luce forte dopo l'assunzione.
Anche i **farmaci antidepressivi** possono essere utilizzati nell'insonnia, in quanto con minor rischio di abuso rispetto alle BDZ, oppure quando il problema del sonno si associ a depressione, ansia e dolore o ancora quando l'insonnia sia di tipo terminale (risveglio precoce), correlata al disturbo dell'umore più che all'ansia. Alcuni antidepressivi risultano maggiormente efficaci e rapidi di altri, soprattutto quando posseggono una diretta azione di tipo antistaminico (trazodone, amitriptilina, citalopram, mirtazapina). L'agomelatina è invece un antidepressivo che agisce direttamente sui recettori della melatonina.
Alcuni **antipsicotici atipici**, principalmente la quetiapina, possono essere usati a basso dosaggio, sfruttandone la potente azione antistaminica, ad esempio nel Paziente anziano con disturbi cognitivi, soprattutto quando esista una risposta paradossa alle BDZ.
Alcuni **anticonvulsivanti** quali il gabapentinoidi (pregabalin e gabapentin) possono migliorare il sonno attraverso la loro azione anti-glutamatenergica
Una nuova classe di farmaci, agenti sulla regolazione del ritmo sonno-veglia (e dell'appetito) è rappresentata dagli antagonisti dei recettori dell'**oressina**. Tale neurotrasmettitore è attivo durante la veglia e riduce la sua funzione durante il sonno, soprattutto nella fase REM.: risulta coinvolto, quando carente, nella patogenesi della narcolessia. Gli antagonisti dei recettori per l'oressina sono stati quindi approvati per il trattamento dei disturbi del sonno. Tali molecole, a differenza delle BDZ, non sembrano indurre dipendenza e/o tolleranza, e quindi sono utilizzabili nel trattamento a lungo termine. In Italia di recentissima introduzione sul mercato, ma con costi particolarmente elevati, è il daridorexant.

CONCLUSIONI

Anche in ambito cardiologico la presenza di un **disturbo emozionale** deve essere seriamente presa in considerazione per la pesante influenza negativa che ansia, stress, e soprattutto depressione, possono esercitare sul funzionamento del P.te ("quoad valetudinem") e sulla prognosi stessa di malattia ("quoad vitam").
Nelle singole patologie cardiologiche i disturbi emozionali possono manifestarsi con **aspetti clinici differenti**, che devono essere riconosciuti per evitare la frequente sotto-diagnosi ed il conseguente sotto-trattamento.

INNOVARE NON È UN SEMPLICE DESIDERIO DELL'INDUSTRIA MA È SCRITTO NELLA LOGICA DELLA NATURA

Perché la continua ricerca di innovazione e progresso?

La differenza tra l'elaborazione di informazioni da parte della macchina e quella degli esseri umani sta nella creatività e nella sete di ricerca

Franco Orlandi

Ho rivolto questa domanda ad alcuni amici. Son tutti d'accordo nel vedere che l'essere umano, con la continua ricerca, vuole migliorare le sue condizioni di vita. Vuole un welfare in continua ascesa. È comprensibile che sia così. Più comodità, più possibilità, più soluzioni nel superare problemi e ostacoli sia individuali che collettivi... Fermiamoci un attimo.
Ognuno di noi cosa è nella sua ordinarietà? È desiderio autocentrato. Mi pare semplice. Questo è ciascuno di noi. Lo insegna con chiarezza Spinoza che parla di noi esseri umani, come desiderio. Il termine latino è *cupiditas*. *"Cupiditas est ipsa homini essentia"* (Ethica 3, definizione degli affetti 1) (il desiderio è esso stesso l'essenza dell'essere umano). Guardiamoci e diciamo quale è il nostro vero nome filosofico. La risposta di Spinoza è: *cupiditas*. Tutto ciò che vive e non solo noi umani, è *cupiditas*. Cioè desiderio di autoconservazione, desiderio autocentrato, vita che vuole vivere. Istinto di sopravvivenza, di affermazione. Ma anche desiderio come brama, che alcuni indicano con la metafora della "sete ", sete inestinguibile. La sua natura è triplice: sete di piacere, sete di esistenza e sete di non esistenza, cioè l'illusione che i tormenti possano almeno finire con la morte.
Noi, cupiditas, siamo i soggetti che cercano innovazione e progresso (uno sviluppo successivo della prima). Da una parte è comprensibile perché il desiderio è inarrestabile, è simile ad un costruttore che continuamente crea l'edificio delle proprie passioni e brame. Dall'altra, credo, si possa sottolineare come il tema dell'innovazione è scritto nella logica dell'Essere perché l'Essere che noi sperimentiamo, che noi stessi siamo, è stato giustamente paragonato ad un fiume. Il fiume scorre sempre necessariamente in avanti, mai indietro, magari finisce anche sotto la superficie per qualche fenomeno carsico ma non torna mai indietro. Quindi innovare non è semplicemente un desiderio dell'industria oppure una curiosità della mente ma, come ripeto, è scritto nella stessa logica della natura. Io penso che l'uomo, per quanto attiene al suo essere energia e materia, possa effettivamente considerarsi non al centro di niente, al centro di nulla. Ma noi non siamo semplicemente energia e materia. Come ogni altra parte di Essere noi siamo anche informazione. E per quanto attiene alla capacità di elaborazione delle informazioni l'uomo torna ad essere, probabilmente, al centro. Non c'è nulla attualmente nell'universo conosciuto che sia così stupefacente come la mente umana. La differenza tra l'elaborazione di informazioni da parte della macchina e quella degli esseri umani sta nella creatività, nell'indisciplina, nel caos che l'elaborazione dell'informazione a volte comporta. Il che significa da un lato errore perché magari sbagliamo di più, ma dall'altra significa anche innovazione, sorpresa, imprevedibilità, come ho detto. Significa innovazione nel vero senso della parola.

Franco Orlandi, già insegnante di matematica e fisica nei licei

Quando parliamo di progresso e innovazione includiamo anche noi stessi, dico, la nostra interiorità, la coscienza di noi stessi?
Ho visto questa scritta sopra un muro: il motivo per cui il mondo oggi è nel caos, è che si amano le cose e si usano le persone.
Spinoza conclude l'"Ethica"(questo è davvero interessante), parlando di " Amor erga Deum" e di " Amor dei intellectualis", cioè amore verso Dio o amore intellettuale di Dio. Il Dio di Spinoza non è il Dio dei cristiani, totalmente distinto da questo mondo per essenza e realtà. Per Spinoza Dio è la natura. Non solamente come natura naturata ma anche come natura naturante. Il Tutto. È questo grande fenomeno in cui siamo. È la vita. L'Essere. Insieme di tutto ciò. Ma quello che più conta è un'altra cosa. Dicendo Dio, diciamo qualcosa di più grande di ciascuno di noi, del piccolo soggetto autocentrato, quindi il passaggio da cupiditas ad amor erga Deum, da cupiditas ad amore verso Dio, fa esplodere, rompere le mura della nostra cittadella autocentrata e succede qualcosa di diverso, entra in gioco una trasformazione, un'altra dimensione. Pensiamo non più solo a partire dal nostro piccolo punto di vista, non da un punto di vista particolare ma dal punto di vista più grande, all'universale filosofico. Quando avviene questo, l'essenza che è cupiditas muta, si apre, trasmuta e questa trasformazione è riconosciuta da tutte le tradizioni spirituali, da tutte le grandi filosofie. Platone parla di "Periagogè" nel mito della caverna, che vuol dire proprio inversione di marcia, conversione, liberazione dalle catene che ci imprigionano nella caverna. Guardi il mondo e le cose e agisci in maniera diversa. Gli stoici parlavano di "prosoché", cioè completa e perfetta attenzione sul momento presente, anche, addirittura, "pratica della consapevolezza". Guardare il mondo come un bambino, in maniera candida, ingenua, attenta, per stupore, per contemplarlo e non per possederlo e impoverirlo ma entrarci per vederlo come una epifania. Plotino parla di "epistrophè" e dice la stessa cosa. Kant invece dice che siamo il "legno storto dell'umanità" della vita su questa terra e prosegue ancora dicendo che da questo legno storto può arrivare qualcosa di "pienamente diritto". Anche l'illuminazione del Buddha che cosa è se non un cambiamento di stato, un cambiamento della mente che vede le cose in modo diverso? Così pure è dal mondo ebraico con la kabhala.

"Ulisse, il più grande avventuriero di tutti i tempi, è anche il più grande nostalgico. Partì (senza grande piacere) per la guerra di Troia e vi rimase dieci anni. Poi si affrettò a tornare alla natia Itaca, ma gli intrighi degli dei prolungarono il suo periplo... Ulisse conobbe accanto a Calipso una vera "dolce vita", vita di agi, vita di gioie. Eppure fra la dolce vita in terra straniera e il ritorno periglioso a casa, scelse il ritorno. All'esplorazione appassionata dell'ignoto (l'avventura) preferì l'apoteosi del noto (il ritorno). All'infinito (giacché l'avventura ha la pretesa di non avere mai fine), preferì la fine (giacché il ritorno è la riconciliazione con la finitezza della vita). Più la loro nostalgia è forte, più si svuota di ricordi. Più Ulisse si struggeva, più dimenticava. Perché la nostalgia non intensifica l'attività della memoria, non risveglia ricordi, basta a se stessa, alla propria emozione, assorbita com'è dalla sofferenza", Milan Kundera, L'ignoranza, 2001.
As pàme spìti: Torniamo a casa.

(Ringrazio il prof Vito Mancuso, per me, fonte di ispirazione)

È SEMPRE IMPORTANTE VALUTARLA COME FATTORE CHIAVE NELLA GENESI ED EVOLUZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Colesterolo e trigliceridi Così la dislipidemia minaccia il nostro cuore

I comportamenti più difficili da modificare in ogni soggetto sono quelli riguardanti l'alimentazione e la pratica dell'attività fisica

Claudio Moretti

INTRODUZIONE

La patologia cardiovascolare aterosclerotica e le sue manifestazioni cliniche quali l'infarto miocardico, l'ictus cerebrale ischemico e la patologia aneurismatica dell'aorta rappresenta attualmente una delle principali cause di morbilità e mortalità, soprattutto nel mondo occidentale. Grazie all'ormai celeberrimo studio di Framingham sono stati identificati i fattori di rischio cardiovascolare, cioè quella serie di caratteristiche individuali (o collettive) misurabili in soggetti (o in popolazioni) esenti dalle manifestazioni cliniche della malattia e che permettono di identificare gli individui (o i gruppi) che presentano un elevato rischio di andare incontro, in un periodo di tempo definito, a una malattia cardiovascolare. I fattori di rischio possono essere di vario tipo: costituzionali, demografici, ambientali, psico-sociali, fisici, biochimici; possono essere modificabili e non modificabili; possono dare l'avvio alla placca aterosclerotica, aumentarne le dimensioni o scatenare gli eventi acuti ad essa collegati. I fattori di rischio che hanno maggior potere predittivo per le malattie cardiovascolari sono l'alto livello di colesterolo-non-HDL, l'ipertensione arteriosa, il diabete e l'abitudine al fumo. Esistono altri fattori che contribuiscono al rischio di sviluppare queste patologie, ma o non sono ancora stati studiati adeguatamente, perché di recente acquisizione (inquinamento), o risultano di difficile misurazione (stress) o sono fortemente collegati a quelli descritti (obesità). Il modo più importante per prevenire le patologie cardiovascolari è dunque seguire uno stile di vita "sano" intervenendo in particolare sui principali fattori di rischio cardiovascolare modificabili rappresentati come abbiamo visto da fumo, diabete, ipertensione e dislipidemia.

Dott. Claudio Moretti Medico chirurgo, specialista in cardiologia, dottore in fisiologia cardiovascolare, direttore della SC Cardiologia di Chivasso, ASLTO4.

Con il termine dislipidemia, in particolare, si fa riferimento ad una serie di alterazioni della quantità di lipidi (grassi) presenti nel sangue, in particolare colesterolo e trigliceridi.

È utile sapere che i lipidi nel sangue circolano legati a proteine, dette per l'appunto lipoproteine, distinte in base alle percentuali relative di colesterolo, trigliceridi e componenti proteiche che contengono. Si distinguono principalmente:

- **Chilomicroni**: trasportano i grassi ingeriti con l'alimentazione dall'intestino al fegato e sono composti principalmente

da trigliceridi;

- **HDL**: lipoproteine ad alta intensità, con bassa concentrazione di colesterolo e più elevata componente proteica, il cui compito è quello di rimuovere il colesterolo dai tessuti e trasportarlo al fegato.
- **LDL**: lipoproteine a bassa densità, composte maggiormente da colesterolo, il cui compito è proprio quello di trasportarlo ai tessuti periferici; elevati livelli di LDL aumentano il rischio di formazione delle placche aterosclerotiche.
- **VLDL**: hanno una densità ancora più bassa di proteine rispetto alle LDL e sono ricche di trigliceridi, che hanno il compito di trasferire dal fegato ai tessuti.

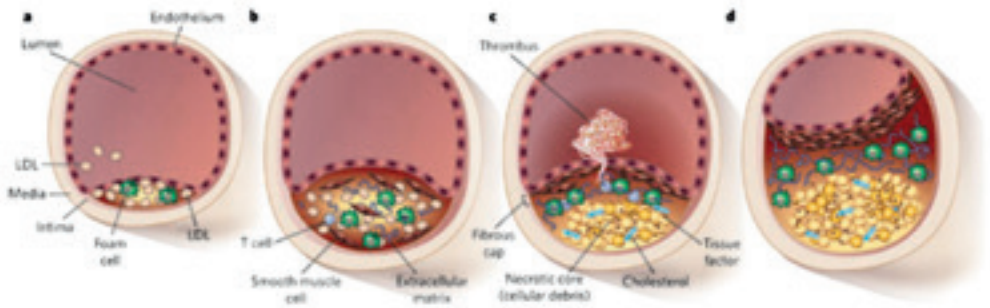
LE EVIDENZE

Tutti gli studi epidemiologici hanno dimostrato in modo inequivocabile che aumentate concentrazioni di colesterolo LDL sono associate ad un aumentato rischio di infarto miocardico e di morte cardiovascolare. I risultati di studi genetici classici suggeriscono che una esposizione precoce ad eccessive quantità di colesterolo LDL, spesso come risultato di mutazioni del recettore LDL, porta ad una atero-trombosi precoce. Rispetto ad individui sani in cui il processo aterosclerotico compare nella quinta o sesta decade, i pazienti che ereditano una copia di un gene difettoso codificante un recettore LDL (ipercolesterolemia familiare eterozigote) spesso vedranno la comparsa di sintomi all'età di 30 o 40 anni. Coloro invece i quali ereditano due copie di gene difettoso (ipercolesterolemia familiare omozigote) potranno subire un infarto miocardico anche prima dei 20 anni di età. A queste evidenze si aggiunge la chiara dimostrazione ottenuta da molteplici studi clinici randomizzati che hanno valutato l'effetto di terapie volte a ridurre i livelli di colesterolo LDL sull'occorrenza di eventi cardiovascolari. In una metanalisi di 26 studi sulle statine su oltre 170.000 pazienti pubblicata nel 2010 sulla prestigiosa rivista Lancet è stata osservata una riduzione del 22% di eventi vascolari per ogni millimole di riduzione di colesterolo su un periodo di 5 anni. La grandezza di questo effetto si è dimostrata indipendente dai valori basali di LDL-C, simile tra persone con o senza patologie cardiovascolari e consistente in tutti i sottogruppi. Vi è dunque una indiscutibile evidenza che ridurre i livelli plasmatici di LDL colesterolo impiegando una statina porta ad una riduzione dose-dipendente del rischio di eventi cardiovascolari maggiori che è proporzionale alla grandezza assoluta della riduzione del colesterolo LDL che si può ottenere.
Anche studi mediante ecografia endovascolare in pazienti trattati con statine hanno dimostrato che la progressione in volume della placca aterosclerotica può essere arrestata se si raggiungono valori di colesterolo LDL di 70 mg/dl.
Anche trattamenti farmacologici diversi dall'impiego delle statine che riducono i valori di colesterolo LDL sono stati in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in grandi trials randomizzati. Oltre alle evidenze ottenute da studi sull'ezetimibe una enorme rilevanza ha avuto la pubblicazione dello studio FOURIER che ha impiegato l'anticorpo monoclonale evolocumab: anche in questo caso una riduzione dei valori di colesterolo LDL comportava una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari e veniva dimostrata con grande chiarezza la possibilità di giungere addirittura ad una regressione della placca, fenomeno di enorme rilevanza quando si va a trattare ad esempio pazienti che hanno già subito un evento cardiovascolare e si vuole impedire una recidiva (cosiddetta prevenzione secondaria).

LA FORMAZIONE DELLA PLACCA

Poiché le alte concentrazioni di colesterolo, in particolare di lipoproteine a bassa densità (LDL colesterolo), rappresentano uno dei principali fattori di rischio per l'aterosclerosi, per molti anni si è ritenuto che tale patologia consistesse principalmente nell'accumulo passivo di lipidi all'interno della parete vascolare; in realtà, l'aterosclerosi è molto più di questo. Infatti, le lesioni aterosclerotiche rappresentano una serie di risposte cellulari e molecolari altamente specifiche che, nell'insieme, possono essere descritte come una malattia infiammatoria. Nume-

FIG.1 - Formazione e progressione della placca



rose osservazioni nell'uomo e nell'animale hanno portato a formulare l'ipotesi che enfatizza la disfunzione dell'endotelio (lo strato di cellule dei vasi a diretto contatto con il sangue circolante) come *primum movens* dell'aterosclerosi. Cause possibili della disfunzione endoteliale che conduce all'aterosclerosi comprendono un aumento delle LDL e soprattutto le loro modificazioni ossidative, i radicali liberi formatisi in seguito al fumo di sigaretta, l'ipertensione, il diabete mellito, alterazioni genetiche, l'iperomocisteinemia, microrganismi infettivi come l'*Herpes virus* e la *Clamydia pneumoniae* e soprattutto la combinazione di questi fattori. Il danno endoteliale è seguito dall'infiltrazione dei macrofagi, ossidazione ulteriore delle LDL, proliferazione delle cellule muscolari lisce e trombosi. L'orchestrazione dei processi associati alla formazione della placca, è inizialmente promossa dalle cellule endoteliali, dalle cellule muscolari lisce, piastrine, linfociti, monociti e macrofagi. In modo reciproco e interattivo, queste cellule generano un'ampia gamma di molecole quali citochine, fattori di crescita, proteasi e ROS (specie reattive dell'ossigeno), che causano un'infiammazione acuta ed eventualmente cronica nei vasi.
Se la risposta infiammatoria non è in grado di neutralizzare efficacemente o rimuovere gli agenti dannosi, essa può continuare indefinitamente portando alla progressione della placca (Figura 1).
Un ruolo di primo piano nello sviluppo della placca aterosclerotica è svolto dai macrofagi: la maggior parte di loro accumula lipidi nel citoplasma trasformandosi in *"foam cell"* o cellule schiumose: la formazione di un largo numero di *foam cell* porta alla ulteriore crescita della lesione aterosclerotica la cui parte centrale "soffice" (core) aumenta di dimensioni incrementandone la vulnerabilità, cioè la propensione alla rottura.
I macrofagi attivati, le cellule T e i mastociti nel core necrotico della placca, producono numerosi tipi di molecole come citochine infiammatorie, proteasi, fattori di coagulazione, radicali e molecole vasoattive che possono destabilizzare la lesione. Essi inibiscono la formazione della capsula fibrosa stabile, degradando il collagene che la costituisce. Tutti questi fattori possono indurre l'attivazione e la rottura della placca, con conseguente trombosi e ischemia per il rapido accumulo delle piastrine circolanti. L'occlusione acuta dei vasi porterà alle patologie che tutti ben conosciamo quali l'infarto del miocardio e l'ictus cerebrale.

COME E QUANDO VALUTARE LA DISLIPIDEMIA

La misurazione del colesterolo non a digiuno è la metodica preferita come test di screening anche se può avere dei limiti soprattutto nei pazienti diabetici ed in quelli affetti da ipertrigliceridemia.
Il colesterolo LDL viene calcolato impie-

gando la formula di Friedwald (col LDL = col totale – (HDL+ 0.2 x trigliceridi). Occorre però tenere presente che questa formula è valida solo se i trigliceridi sono inferiori a 400 mg/dl.
Si usa pertanto alternativamente il "colesterolo-non-HDL" perché non risente dell'effetto confondente di una trigliceridemia elevata ma anche delle ore di digiuno e dei comportamenti prima del prelievo (ad es. il fumo di una sigaretta).
Il colesterolo-non-HDL inoltre è un indicatore più accurato nel paziente diabetico e identifica le lipoproteine più aterogene contenute nell'apolipoproteina B. Le raccomandazioni per ridurre il rischio cardiovascolare presenti nelle Linee Guida correntemente impiegate sono però rapportate ai valori di colesterolo-LDL. Le corrispondenze fra colesterolo non-HDL e il più comune LDL e l'apolipoproteina B sono riportate in Tabella:

Colesterolo LDL	Colesterolo non-HDL	Apolipoproteina B
100 mg/dL	131 mg/dL	100 mg/dL
70 mg/dL	100 mg/dL	80 mg/dL
55 mg/dL	85 mg/dL	65 mg/dL

Al fine di decidere se e come intervenire sulla presenza della dislipidemia sia in prevenzione primaria che secondaria è necessario combinare il rischio concreto del paziente di sviluppare un evento cardiovascolare fatale o non fatale (desumibile consultando le carte del rischio o impiegando appositi calcolatori presenti nel sito u-prevent.com) con i valori attuali di colesterolo LDL.
Osservando la carta del rischio dei paesi a rischio moderato (come l'Italia) si nota

Fig. 2 - SCORE-2

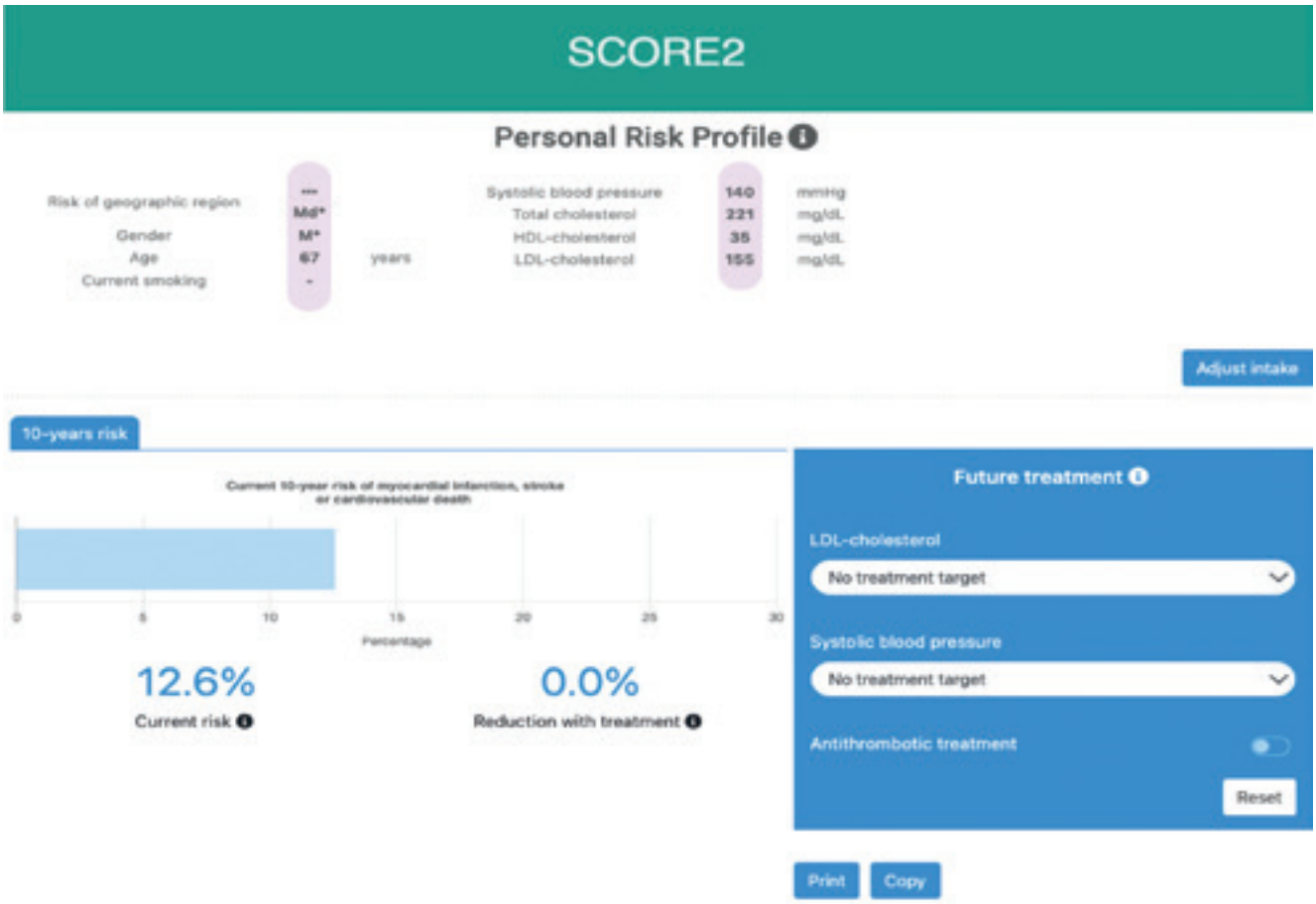
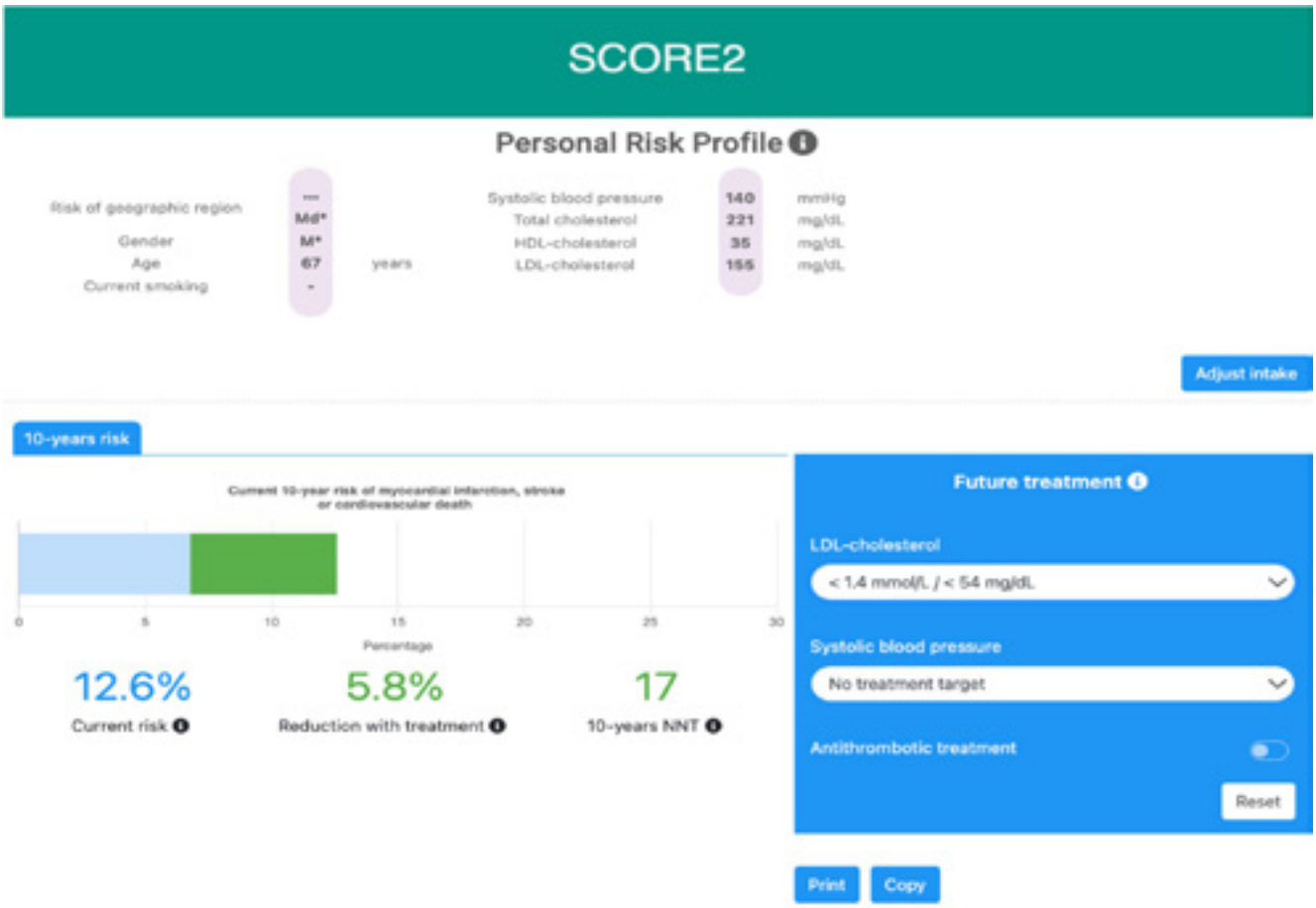


Fig. 3 - SCORE-2. Effetto della terapia



che solo le donne non fumatrici normotese sono a rischio basso (< 5%), le donne fumatrici già a 60 anni hanno rischio molto alto (> 10%). Per quanto riguarda gli uomini, i non fumatori hanno un rischio superiore al 10% sopra i 65 anni, mentre i fumatori sopra i 50 anni. Il rischio di malattie cardiovascolari nei fumatori con meno di 50 anni è 5 volte più alto che nei non fumatori e l'abitudine al fumo è più dannosa nelle donne che negli uomini.
Come per tutte le linee guida, le raccomandazioni si propongono di supportare il medico nelle decisioni da prendere durante la pratica clinica quotidiana, sottolineando che decisioni finali sul singolo paziente devono essere prese dal medico considerando anche gli altri fattori presenti e in accordo con il paziente e con l'eventuale caregiver.
È cioè sempre sbagliato chiedersi se un certo valore di colesterolo deve essere trattato. La domanda corretta è "questo paziente deve essere trattato? Con quale farmaco? Con quale obiettivo?".
Nelle persone senza malattie cardiovascolari accertate, indipendentemente dal rischio le raccomandazioni suggeriscono di mantenere il colesterolo-LDL < 100 mg/dL, portandolo < 70 mg/dl in chi è a rischio alto e < 55 mg/dl in chi è a rischio molto alto o la riduzione del 50% del valore di partenza, se già basso, nell'ottica che più basso è meglio (lower is better).
Coloro che hanno già avuto un infarto o un ictus sono considerati a rischio molto alto e i valori di colesterolo-LDL raccomandati sono inferiori a 55 mg/dl.
Il diabete mellito è considerato a rischio alto o molto alto. In questi pazienti oltre ad uno stile di vita salutare, sono raccomandati interventi che riducano i valori di emoglobina glicata < 7% (o 53 se in mmoli), di pressione arteriosa < 140 mmHg, ma con tendenza ottimale fra 120 e 130 mmHg, e valori di colesterolo- LDL < 70

mg/dl o la riduzione del 50% dei valori di partenza, se questi erano già bassi.
Nella valutazione del rischio le linee guida considerano anche altre condizioni cliniche non collegate necessariamente alla patologia ischemica, ma che aumentano la probabilità di malattie cardiovascolari o sono associate a prognosi peggiore. Sono prese in considerazione l'insufficienza renale cronica, la fibrillazione atriale, lo scompenso cardiaco, le neoplasie, la bronchite cronica, le patologie reumatiche, i disturbi del sonno e l'apnea notturna, le malattie mentali, la steatosi epatica non alcolica e condizioni sesso-specifiche (gravidanza, ovaio policistico, disfunzione erettile). Appare dunque chiaro come lo specialista deve tendere sempre più ad un approccio "sartoriale" condividendo con il paziente scelte terapeutiche e strategie.

DALLA TEORIA ALLA PRATICA

Vediamo ora, in pratica, come si utilizza il portale u-prevent.com e quanto è importante "aggredire" la dislipidemia. Si prenda ad esempio un paziente di sesso maschile di nazionalità italiana, di 67 anni di età, con una pregressa angioplastica coronarica che si presenta dal proprio medico con il seguente assetto lipidico: colesterolo totale 221, HDL 35 e trigliceridi 155. Il colesterolo LDL ottenuto dalla formula di Friedwald risulterà di 155 mg/dl. Se inserisco tutte queste informazioni sul calcolatore SCORE2 otterrò un rischio del 12,6% di eventi fatali e non fatali nell'arco dei successivi 10 anni (figura 2). Impiegando lo stesso calcolatore potrò anche valutare (figura 3) l'importanza di raggiungere il target di colesterolo LDL inferiore a 55 mg/dl proposto dalle Linee Guida: si otterrà una riduzione assoluta del 5,8%. Detto in altre parole, riuscirò ad evitare un singolo evento cardiovascolare (fatale o non fatale nei successivi 10 anni) trattando solamente 17 pazienti con statina, statina ed ezetimibe, antiPCSK9. Un risultato davvero ragguardevole. A questo punto è però indispensabile ricordare che la sola terapia farmacologica non deve generare false sicurezze. È la modifica permanente dello stile di vita il fine ultimo a cui tendere. In un recente studio condotto su persone a rischio che avevano iniziato la terapia antipertensiva e/o anticolesterolemica, è stato osservato che era aumentato il peso corporeo ed era diminuito il livello di attività fisica, mentre si era ridotto il consumo di alcool e dell'abitudine al fumo. Questo sottolinea che i comportamenti più difficili da modificare sono quelli riguardanti l'alimentazione e la pratica dell'attività fisica, nonostante l'elevato livello di conoscenza sulla sana alimentazione e sul movimento, a meno che tali comportamenti non vengano sostenuti da politiche sanitarie di comunità. Per implementare uno stile di vita sano le scelte del singolo non sono infatti sufficienti, servono azioni che incidano profondamente sulla rappresentazione del significato di comportamento salutare degli individui; rappresentazione ancora legata al fatto che in un passato, neanche troppo lontano, quando una grossa quota di persone rischiava la denutrizione, poter mangiare a sazietà era possibile solo a poche persone, le più benestanti. Anche per le persone sane è molto più difficile seguire regole salutari, per questo è importante creare una "cultura di salute" equilibrata fin dall'infanzia, dove ad esempio il cibo sano deve essere presentato come buono e accessibile e l'attività fisica non limitata allo sport agonistico. L'esperienza condotta in molti comuni italiani con l'istituzione dei cosiddetti "gruppi di cammino" è ad esempio una buona pratica che dovrebbe essere diffusa sempre più. Solo lavorando su tutti i fronti, nel campo della ricerca, modificando i comportamenti e implementando adeguati protocolli farmacologici possiamo sperare di sconfiggere le malattie cardiovascolari.

L'EVOLUZIONE DELLA RICERCA NEGLI ULTIMI 25 ANNI HA PORTATO A MODIFICARE ANCHE IL LORO LAVORO

Come sta cambiando la professionalità infermieristica nell'ambito cardiologico

Le società scientifiche hanno elaborato programmi dedicati e creati a livello europeo, declinati in ogni singolo Paese, per uniformare i livelli educativi

Tullio Usmiani

La cardiologia è una specialità medica che negli ultimi 25 anni è evoluta moltissimo; 25 anni sembrano tanti, sembra che io voglia prendere il discorso veramente troppo alla lontana, ma è più o meno il tempo di una generazione di dipendenti in un ospedale e per questo motivo volevo porre attenzione sui cambiamenti della professione infermieristica in questo ultimo quarto di secolo e poi gettare uno sguardo sul futuro.

In questo periodo, innanzitutto, la qualifica di infermiere professionale si raggiunge attraverso un percorso di studi che equivale ad una laurea breve con possibilità di integrazione con ulteriore periodo consistente in un master. L'infermiera che troviamo ai giorni nostri in ospedale è quindi a tutti gli effetti una laureata, avendo nel corso di studi per laurea infermieristica acquisito basi solide di medicina oltre alle specifiche nozioni riguardanti la specifica mansione professionale.

Veniamo a quello che è stato il mutamento nel profilo tecnico della professione: con i cambiamenti nell'assistenza al cardiopatico sono ovviamente cambiati i profili di assistenza infermieristica. In questa ampia evoluzione c'è stata quindi necessità di far evolvere progressivamente le competenze; tutte le aree della cardiologia hanno subito sostanziali avanzamenti, vediamo quindi settore per settore come è cambiata la professionalità infermieristica.

In ambito di terapia intensiva cardiologica - UTIC – se in passato era sufficiente avere nozioni di elettrocardiografia, attualmente, la complessità dei malati ricoverati nelle UTIC impone all'infermiere di avere competenze nella valutazione multiparametrica della monitorizzazazione (pressione arteriosa, venosa centrale, saturazione dell'ossigeno, frequenza degli atti respiratori), nella ventilazione non invasiva con conoscenze dell'apparecchio a disposizione, dell'allestimento del sistema, della capacità di valutazione delle curve del suo monitor, della valutazione degli allarmi e delle relative manovre in urgenza per antagonizzare i problemi rilevati dall'allarme stesso. Imprescindibilmente dalla capacità di far funzionare un ventilatore non invasivo c'è la dimestichezza con il basic dell'emogasanalisi, un esame del sangue che ci fornisce molte informazioni sulla funzionalità di cuore e polmoni, sullo scambio dei gas e sul circolo.

Dottor Tullio Usmiani Responsabile UTIC p.t., Cardiologia Città della Salute e della Scienza di Torino

Gli ammalati in UTIC hanno talora dei dispositivi applicati che sostengono la circolazione del sangue quando il cuore non ha le capacità sufficienti per farlo. Citiamo tra questi il più datato come ausilio nel circolo, il contropulsatore aortico, al quale si sono aggiunti altri devices come l'IMPELLA (si tratta di un'elica che ruotando attraverso la

Foto 1 Equipe di infermieri in sala ibrida polivalente

valvola aortica preleva il sangue dal ventricolo sinistro e lo spinge in aorta); l' ECMO che è una pompa cardiaca esterna con ossigenatore, una sorta di piccola circolazione extracorporea che supporta un cuore estremamente scompensato al di fuori dello scenario dell'intervento di cardiochirurgia. Non dimentichiamoci che c'è ormai un certo numero di pazienti portatori di un VAD (Ventricular Assist Device) cioè di un sistema impiantato nel torace di assistenza al cuore che fa da pompa, permanente o temporanea, come ponte al raggiungimento del trapianto cardiaco. L'infermiere deve avere pratica nel funzionamento, nella capacità di interpretare gli allarmi e nel mantenimento dello stato di carica delle batterie del device.
Inoltre la complessità delle patologie richiede assai spesso l'infusione di più farmaci in contemporanea quindi avere pratica del conflitto per infusione in una stessa via di più farmaci nonché capacità di inserire eventualmente, con l'ausilio dell'ecografo, e mantenere a lungo pervie e senza complicanze infettive, cannule in vasi venosi superficiali o centrali o in arterie. Inoltre esistono farmaci, come quelli per il trattamento dell'ipertensione polmonare precapillare, che hanno particolari pompe di infusione dedicate, con necessità di pratica nella loro gestione.
La cardiologia si è molto espansa nel trattamento delle cardiopatie nelle sale di emodinamica e di elettrofisiologia, come conseguenza il personale infermieristico ha adeguato le sue competenze. In emodinamica le procedure dalla fine degli anni '90 che erano sostanzialmente quelle diagnostiche e le semplici angioplastiche coronariche con impianto di stent sono evolute nell'interventistica strutturale, cioè nel trattamento di malattie delle valvole e di alcuni difetti congeniti. Tra questi ultimi il trattamento della coartazione aortica, del forame ovale pervio, del difetto del setto interatriale. La patologia valvolare, dapprima esclusivo terreno cardiochirurgico, ha ora possibilità di essere trattata con procedure interventistiche; tali procedure si svolgono in sale operatorie cosiddette ibride nelle quali vi è la dotazione radiologica per eseguire procedure interventistiche su cuore, aorta, grossi vasi e torace ma ha la possibilità di ospitare interventi di chirurgia tradizionale e di convertire in breve tempo, in caso di necessità la procedura da interventistica a chirurgica.
È ovvio che il personale infermieristico di sala deve avere capacità miste di emodinamica interventistica di assistenza al chirurgo ed all'anestesista. Anche nel campo dell'elettrofisiologia ci sono stati tanti passi avanti: ablazioni di aritmie atriali e ventricolari con materiali progressivamente più sofisticati anche con mappaggio elettrico fino al prossimo futuro dell'elettroporazione. Ciò comporta aggiornamento nella conoscenza dei materiali e delle metodiche. Inoltre bisogna considerare gli impianti di pace maker sempre più sofisticati con proprietà di resincronizzazione tra ventricolo destro e sinistro e defibrillatori nonché strumenti diagnostici di monitorizzazione e diagnosi delle aritmie (loop recorder). Negli ultimi anni, e soprattutto nel periodo della pandemia, si è molto sviluppata la prassi di effettuare il controllo dei pace maker e dei loop recorder da remoto, con un sistema di teletrasmissione dei dati da casa del paziente ad una centrale operativa e, da qui, all'ospedale di riferimento. In molte realtà l'infermiere è incaricato di eseguire una prima analisi dei dati, dei tracciati e degli allarmi per poi condividere con il medico i risultati. È cresciuta quindi per gli infermieri la capacità interpretativa dell'elettrocardiogramma.
Ultimo ma non meno importante l'ambito dello scompenso cardiaco: qualunque sia la patologia sottostante che conduce allo scompenso, questo è causa di molti ricoveri e di una scarsa qualità di vita del paziente. Tante sono le cure e le risorse da dedicare ad un paziente scompensato; il ruolo infermieristico è molteplice, dalla fase di ricovero a quella della riabilitazione a quella dei controlli ambulatoriali periodici e per finire a quella dei controlli e televisite da remoto. In molte realtà cliniche l'infermiere, oltre all'assistenza diretta si prende in carico il paziente per l'opera di informazione e istruzione sulla sua malattia e informazione della sua famiglia e in special modo del suo caregiver. È dimostrato che un paziente correttamente informato e seguito da un

Foto 2 Storica ed eroica attività di infermieri durante la pandemia

infermiere ha una maggior aderenza alla terapia, una minor incidenza di ricoveri e quindi una miglior qualità della vita ed un minor costo sociale. Va sottolineato che un ruolo come quello descritto non si improvvisa, ma è frutto di molte esperienze e di istruzione del personale infermieristico.
Ancora da considerare il ruolo degli infermieri nel mondo della ricerca: sia come sostegno a quello medico sia autonomamente, soprattutto nel campo della ricerca di tipo qualitativo.
Ricordo con piacere la crescente presenza di infermieri in molti congressi cardiologici, sia nelle sessioni a loro dedicate sia nelle sessioni comuni: i loro interventi sono sempre molto apprezzati per la qualità e lo spessore scientifico.
In ultimo c'è da tenere presente l'attività degli infermieri come docenti nel corso di laurea infermieristica.
Tutti questi aggiornamenti e progressi nella professionalità infermieristica sono frutto di diverse azioni di implementazione delle conoscenze; si parte dal corso di laurea e da un eventuale master per poi avere lezioni successive in ambito finalizzato ad una mansione. Vi è l'aggiornamento fatto in ospedale e/o ambulatori e poi vi è il ruolo delle società scientifiche che hanno dei programmi dedicati agli infermieri.
In Europa l'associazione scientifica cardiologica è l'ESC (European Society of Cardiology) che ha decretato la nascita di una associazione affiliata denominata ACNAP (Association of Cardiovascular Nursing and Allied Profession). L'ACNAP, oltre alla sua struttura associativa, si occupa attraverso la sua organizzazione di creare per infermieri e per esercenti le professioni sanitarie non mediche (fisioterapisti, sonografer, perfusionisti ad esempio) documenti di aggiornamento, diffusione degli standard professionali, dello standard delle competenze e della creazione di percorsi per il raggiungimento degli stessi con disseminazione in ciascuno dei paesi europei aderenti all'ESC e all'ACNAP. In questa ottica partirà in Italia nella primavera del 2024 un programma di formazione europea in collaborazione e con guida della Heart Failure Association per infermieri, dedicato allo scompenso. Le figure di riferimento mediche saranno il Prof. Giuseppe Rosano ed il Prof. Marco Metra mentre la figura di riferimento infermieristica per il corso in Italia è la Dottoressa Michela Barisone.
In Italia la maggior società scientifica in ambito cardiologico, l'ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri), ha una sezione dedicata agli infermieri con un programma di educazione e aggiornamento di vari aspetti della professione svolto attraverso i congressi regionali (uno all'anno per ogni regione), quello nazionale e dei webinar (riunione con esperti attraverso collegamento non in presenza) dedicati ad argomenti specifici (almeno 5 all'anno). Inoltre c'è il programma di divulgazione di sintesi delle linee guida cardiologiche tradotto in italiano.
In queste due pagine abbiamo avuto modo di capire come il ruolo infermieristico sia cambiato da semplice assistenza ad un'assistenza molto specializzata e ad un ruolo di attività sempre più legato al paziente in forma attiva non solo assistenziale tradizionale ma anche attraverso un rapporto di controllo delle sue condizioni a distanza e di autonomia di trattamento limitato alle proprie competenze. Non dimentichiamo che la programmazione della strutturazione dell'assistenza sanitaria prevista dal PNRR attraverso il famoso D.M. 77/2022 prevede un suo ruolo molto importante all'interno delle Case della Comunità e la creazione della figura dell'Infermiere di Famiglia e dell'Unità di Continuità con medico e infermiere. È intuibile che, essendo la patologia cardiovascolare, e quella con scompenso in particolare, quella con maggior incidenza nella popolazione, la formazione e la competenza in ambito cardiologico dell'infermiere avrà un'importanza molto rilevante nella funzionalità dei ruoli suddetti.
La prossima frontiera sarà quella dell'integrazione delle competenze nell'ambito dell'intelligenza artificiale.
La necessità è quindi quella di uniformare il più possibile i livelli educativi degli infermieri di cardiologia ed in questo sono impegnate, appunto, le società scientifiche con programmi dedicati e creati a livello europeo e poi declinati in ogni singolo paese.

GLI ULTIMI ANNI HANNO REGISTRATO UNA TRASFORMAZIONE NELLA TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE TIPO 2

SGLT2: come hanno cambiato la gestione del diabete e del cardiopatico diabetico

La terapia ha dimostrato efficacia anche nello scompenso cardiaco, offrendo una nuova strategia terapeutica per queste particolari condizioni

Massimo Porta - Bianca Pari - Paola Ardu

Prof. Massimo Porta
S.C. Medicina Interna 1U, Città della Salute e della Scienza di Torino e Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

INTRODUZIONE

Come noto, distinguiamo due forme principali di diabete, il tipo 1, nel quale il pancreas non produce più insulina ed è necessario sostituirla iniettandola più volte al giorno, e il tipo 2 - una patologia complessa dove il pancreas produce insulina ma in quantità insufficienti. Più del 90% delle persone con diabete ha il diabete tipo 2 e si tratta per lo più di individui medio-anziani spesso in sovrappeso o obesi. Il trattamento di questa forma diffusa di diabete richiede un approccio multifattoriale e interdisciplinare. Inizialmente è necessario correggere eventuali difetti comportamentali riguardanti lo stile di vita, quindi alimentazione e attività fisica, e solo successivamente intraprendere un percorso farmacologico mirato il cui obiettivo non si limita al solo controllo della glicemia ma deve comunque coinvolgere la gestione del peso corporeo, dei fattori di rischio cardiovascolare e delle comorbidità.1

Gli ultimi anni hanno visto un'importante trasformazione nella terapia farmacologica del diabete tipo 2. In passato l'obiettivo principale era mantenere l'emoglobina glicata (HbA1c), l'indicatore a lungo termine del grado di controllo della glicemia, a livelli più vicini possibile a quelli delle persone non diabetiche, come indicato ancora nel 2015 dalle linee guida della American Diabetes Association (ADA)2 e della European Association for the Study of Diabetes (EASD). Queste enfatizzavano soprattutto la necessità di evitare l'ipoglicemia e l'aumento di peso mentre, nei loro successivi aggiornamenti, hanno spostato il focus sulle complicanze cardiache e renali del diabete, alla cui prevenzione concorrono provvedimenti che superano il semplice controllo della glicemia.[3]

Le persone affette da diabete sono infatti a rischio elevato di infarto, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, ictus e arteriopatia periferica. Inoltre, il diabete rappresenta un importante fattore di rischio per la malattia renale cronica che, a sua volta, è gravata da aumentato rischio di patologie cardiovascolari. La presenza concomitante di diabete e comorbidità cardio-renali accresce sia il rischio di eventi cardiovascolari sia la mortalità da cause cardiovascolari e da tutte le cause.[4]

L'avvento di nuovi farmaci antidiabetici come gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i), o **gliflozine**, ha rivoluzionato l'approccio al trattamento del diabete tipo 2. Introdotti nella pratica

clinica nel 2013, questi farmaci hanno dimostrato di migliorare il controllo glicemico, abbassando l'HbA1c di 0,6-1,2 punti percentuali5 senza causare ipoglicemia, e di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e la mortalità. Una serie di studi clinici randomizzati controllati (il gold standard per dimostrare gli effetti dei nuovi farmaci) ha dimostrato che gli SGLT2i, confrontati con i farmaci precedenti - metformina e GLP-1 RA, riducono del 27-25% il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e migliorano la proteinuria e il danno renale del 24-47% secondo i vari studi. Si tratta degli studi caratterizzati dalle sigle CANVAS, DECLARE, EMPA-REG e VERITS-CV.6 7 8 9
Questi farmaci rappresentano quindi una nuova significativa strategia nella gestione globale del diabete di tipo 2, offrendo benefici sia in termini di controllo glicemico che di prevenzione delle complicanze cardiovascolari e renali.
A seguito della pubblicazione di questi importanti risultati, le linee guida 2022 della Società Italiana di Diabetologia e dell'Associazione Medici Diabetologi (SID/AMD) propongono le gliflozine come farmaci di prima scelta per i pazienti diabetici con scompenso cardiaco e insufficienza renale.

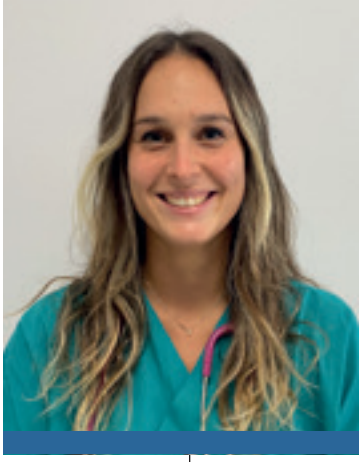
MECCANISMO D'AZIONE

Per meglio comprendere come funzionano questi farmaci occorre rivedere in che modo il nostro organismo gestisce il glucosio che arriva dal cibo attraverso l'intestino e come ne regola lo smaltimento quando quantità eccessive si accumulano nel sangue (iperglicemia, nel diabete). L'assorbimento del glucosio alimentare avviene attraverso la parete intestinale grazie a specifici trasportatori, denominati dalla sigla SGLT1. Nel rene la situazione è più complessa, perché il rene prima filtra dal sangue ogni giorno fino a 180 grammi di glucosio ma poi lo riassorbe quasi tutto grazie ai trasportatori SGLT2 *(Figura 1)*. Inibire questi ultimi significa far sì che il rene non riassorba più il glucosio e che questo si perda con l'urina. Quali sono i vantaggi? Primo, diminuisce la quantità di glucosio nel sangue (la glicemia); secondo, perdere glucosio significa perdere calorie quindi peso; terzo, uscendo con l'urina il glucosio trascina con sé acqua (diuresi osmotica) e fa calare la pressione arteriosa.
La scoperta degli inibitori dei SGLT nasce dallo studio di malattie ereditarie come la glicosuria renale familiare (dovuta a una mutazione di SGLT2) e la sindrome da malassorbimento glucosio-galattosio (da mutazione di SGLT1).

Dott.ssa Paola Ardu Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università di Torino. S.C. Medicina Interna 1U (Città della Salute e della Scienza di Torino)

A CHI? QUANDO? COME?

Correggere lo stile di vita come primo step nel trattamento del diabete, a qualsiasi età e in qualsiasi condizione clinica, è necessario ma non sempre sufficiente per un corretto controllo della glicemia. Se, dopo almeno 3 mesi, modificare lo stile di vita non risulta sufficiente, il farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete di tipo 2 rimane la metformina, cui si possono associare gli SGLT2i.
Questi ultimi, infatti, sono stati studiati sia da soli, in monoterapia, sia associati agli altri antidiabetici come metformina, sulfoniluree, pioglitazone, metformina, DPP IV inibitori e insulina in varie combinazioni di due, tre o anche quattro farmaci.
L'incidenza di ipoglicemia durante trattamento con SGLT2i è generalmente bassa, fatta eccezione per i pazienti che li ricevono in associazione a farmaci a rischio ipoglicemizzante, come le sulfoniluree e l'insulina. Un importante vantaggio degli SGLT2i nei pazienti diabetici è il calo ponderale. Una recente metanalisi, comprendente la maggior parte degli studi disponibili sugli SGLT2i, ha documentato un calo ponderale di 1,74 kg vs placebo e di 1,11 kg rispetto a trattamenti di controllo. Questo calo di peso sarebbe dovuto alla diuresi osmotica e/o alla perdita calorica conseguenti alla glicosuria, cal-



Dott.ssa Bianca Pari Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università di Torino. S.C. Medicina Interna 1U (Città della Salute e della Scienza di Torino)

Figura 1: Meccanismo d'azione degli SGLT2i

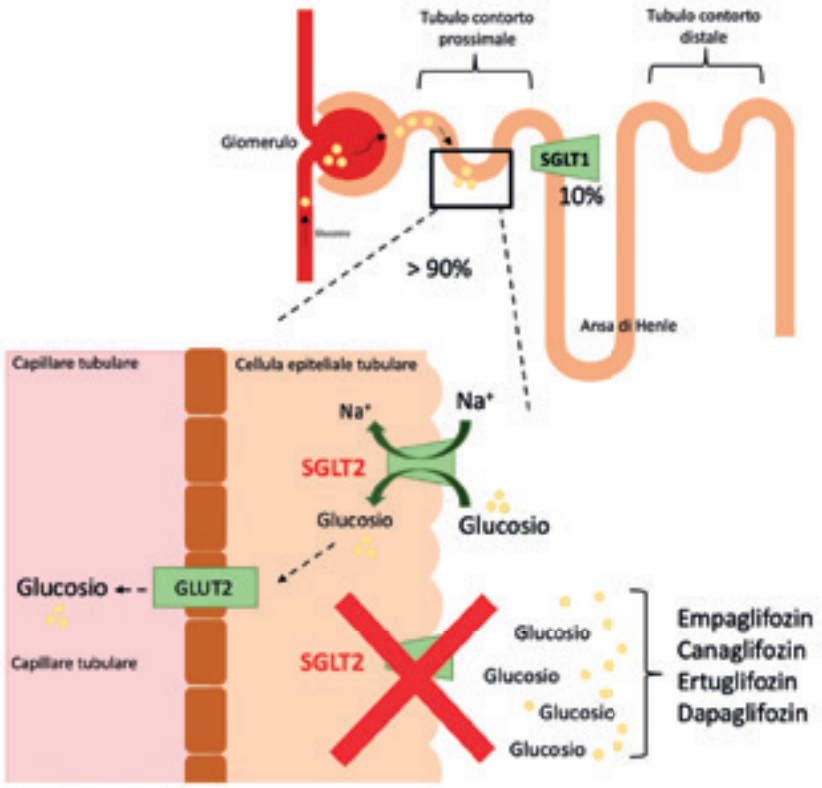


Figura 1: Meccanismo d'azione degli SGLT2i.
Il glucosio che circola nel sangue arriva al rene e viene filtrato insieme all'urina dai glomeruli. Il filtrato si raccoglie nel tubulo contorto prossimale, dove si trova il maggior numero di cotrasportatori Sodio-Glucosio 2 (SGLT2), responsabili del riassorbimento del glucosio filtrato dal glomerulo. Il meccanismo d'azione dei farmaci inibitori degli SGLT2 (SGLT2i) si basa sul blocco di questi trasportatori, con conseguente mancato riassorbimento del glucosio e sua escrezione nell'urina (glicosuria).
Gli SGLT2i inducono glicosuria attraverso tre meccanismi-chiave:

- **Riduzione della capacità tubulare massima di riassorbire glucosio a livello renale (TmG):** gli SGLT2i limitano la quantità di glucosio che può essere riassorbita dai reni, contribuendo così ad aumentarne l'escrezione.
- **Abbassamento della soglia della glicosuria:** gli SGLT2i abbassano la soglia alla quale inizia l'escrezione di glucosio nelle urine. Questo significa che maggiori quantità glucosio plasmatico possono essere eliminate con le urine quando si utilizzano questi farmaci.
- **Riduzione della velocità di riassorbimento del glucosio filtrato:** gli SGLT2i rallentano il processo di riassorbimento del glucosio filtrato nei tubuli renali. Questo consente al glucosio di rimanere nell'urina invece di essere riportato nel flusso sanguigno.

Questo effetto comporta una significativa riduzione dei livelli di glucosio nel sangue, e ciò avviene in modo indipendente dall'insulina.

Figura 2: Josef Freiherr von Mering

colabile intorno a 200-300 kcal al giorno. L'introduzione da parte di AIFA della Nota 100 (2022 – Vedi Box)) ha consegnato ai medici di Medicina Generale e agli specialisti Nefrologi e Cardiologi la facoltà di prescrivere gli SGLT2i canaglifozin, dapaglifozin, empaglifozin ed ertuglifozin come farmaci di II livello per il trattamento del diabete di tipo 2 complicato, in quanto soggetti alla rimborsabilità del SSN prevista dalla nota stessa. Questo ha facilitato la prescrivibilità di farmaci che in precedenza era ristretta ai soli centri diabetologici, migliorandone l'accessibilità e l'utilizzo.

La florizina, un composto naturale inibitore dei SGLT 1 e 2 isolato dalla corteccia del melo nel 1835, era stato descritto nel 1886 come agente glicosurico da Josef von Mering (*Figura 2*) che, 3 anni più tardi, scoprì insieme a Oskar Minkovski l'origine pancreatica del diabete10. Tuttavia, a causa della scarsa biodisponibilità per via orale e per i suoi effetti collaterali gastrointestinali (grave diarrea) la florizina non era utilizzabile per l'uso clinico. Poiché SGLT2 è espresso principalmente nei reni e SGLT1 a livello intestinale, è chiaro che diventa cruciale inibire solamente il primo perché bloccare SGLT1 porta agli effetti collaterali gastro-intestinali legati al malassorbimento dei carboidrati, osservati con la florizina, che non è selettiva. Solo più recentemente sono state sviluppate le gliflozine, dotate di selettività sempre maggiore per SGTL2 rispetto a SGLT1 e, nel novembre 2012, l'EMA ha approvato la commercializzazione del Dapagliflozin, seguita nel settembre 2013 dal Canaglifozin e nell'aprile 2014 da Empaglifozin.

NOTA 100: "Nel caso in cui un regime terapeutico che includa la metformina non sia sufficiente per raggiungere o mantenere l'obiettivo individuale stabilito di emoglobina glicata (HbA1c), oppure se si renda necessaria la sua sostituzione anche in presenza di valori di HbA1c all'interno dei target individuali o in caso di intolleranza, allora si dovrebbe prendere in considerazione l'associazione e/o la sostituzione con altri farmaci.
Un inibitore del SGLT2 dovrebbe essere considerato preferenzialmente nei seguenti scenari clinici:
- Paziente in prevenzione CV secondaria;
- Paziente in prevenzione CV primaria che presenta un rischio CV elevato;
- Paziente con malattia renale cronica (presenza di VFG <60 mL/min e/o di micro o macro-albuminuria);
- Paziente con scompenso cardiaco."

QUANDO NON SI POSSONO PRESCRIVERE LE GLIFLOZINE: LE CONTROINDICAZIONI:

L'unica controindicazione di rilievo alla prescrizione di SGLT2i è l'insufficienza renale, infatti, questi non possono essere prescritti quando la funzione dei reni (espressa come filtrato glomerulare o eGFR) è ridotta oltre certi limiti:

- Canaglifozin: non si può avviare il farmaco se eGFR inferiore a 30 ml/min/1,73 m^2; ma se il paziente è già in terapia questo può essere proseguito.
- Empaglifozin: non è raccomandato se eGFR inferiore a 30 ml/min/1,73 m^2.
- Dapaglifozin: non è raccomandato iniziare il trattamento se eGFR <25 mL/min. Inoltre, l'efficacia ipoglicemizzan-

te è ridotta quando eGFR è inferiore a 45 mL/min, ed è probabilmente assente nei pazienti con insufficienza renale grave.
- Ertuglifozin: non è raccomandato se eGFR inferiore a 45 mL/min/1,73 m^2. La terapia deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 30 mL/min/1,73 m^2.

TUTTO BENE, MA SE QUALCOSA VA STORTO? GLI EFFETTI COLLATERALI

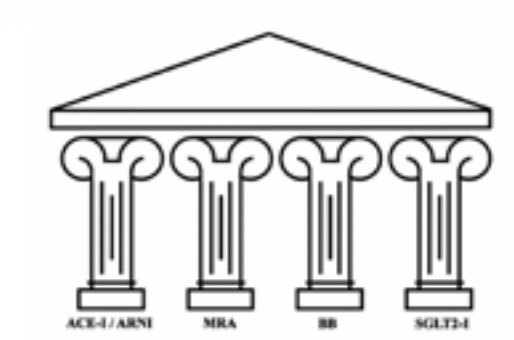
Esistono anche cautele da osservare, legate agli effetti collaterali delle gliflozine. È preferibile non prescriverle a pazienti con infezioni urinarie e genitali ricorrenti. Inoltre, è opportuno essere cauti nelle persone molto anziane, in cui aumenta il rischio di disidratazione.

- Infezioni genito-urinarie: il trattamento con SGLT2i si associa a un rischio aumentato di infezioni delle vie urinarie (UTIs) e infezioni genitali non sessualmente trasmesse come vaginiti e balaniti. Nei trial le infezioni risultavano essere più frequenti nelle donne, precoci dopo l'avvio della terapia, e rispondevano molto bene ai trattamenti standard, non conducendo a sospensione del farmaco. È importante raccomandare una stretta igiene intima alle pazienti e ai pazienti che assumono questi farmaci.
- Fascite necrotizzante del perineo: la fascite necrotizzante è una gravissima infezione dei tessuti molli che può essere un evento avverso raro ma grave e potenzialmente letale nei pazienti che assumono SGLT2i.
- Disidratazione e ipotensione: a causa della diuresi osmotica questi farmaci comportano un rischio lievemente aumentato di perdita di acqua corporea, con deplezione di volume e conseguente necessità di mantenere un adeguato apporto idrico. L'ipotensione correlata a questo fenomeno è stata osservata più frequentemente in soggetti anziani, con moderata insufficienza renale o trattati con furosemide (Lasix). Pertanto è sconsigliato l'uso delle gliflozine nei pazienti che assumono diuretici o che sono depleti di volume ed è consigliabile monitorare la volemia nei casi di malattie intercorrenti e nei mesi più caldi.
- Fratture ossee (per Canaglifozin): attualmente non ci sono chiare evidenze sugli effetti che questi farmaci possono avere sul metabolismo osseo. Potrebbero indurre demineralizzazione ossea, aumentando il rischio di fratture nei pazienti con diabete e funzione renale normale o leggermente ridotta. Si è osservato un aumento delle fratture ossee nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale (eGFR compreso tra > 30 e < 60 ml/min/1.73 m^2).
- Chetoacidosi: i pazienti esposti a un rischio più elevato di chetoacidosi comprendono quelli con una bassa riserva funzionale delle cellule beta, compresi i diabetici tipo 1, per i quali in Italia le gliflozine sono controindicate, oppure pazienti con storia di pancreatite. Bi-

TIPOLOGIE DI SCOMPENSO CARDIACO:		
HFrEF	**HFmrEF**	**HEpEF**
• FE <40% • Sintomi +/– segni	• FE41–49% • Sintomi +/– segni	• FE > 50% • Sintomi +/– segni • Evidenza di anomalie strutturali c o funzionali compatibili con una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro/ incremento delle pressioni di riempimento, incluso il rialzo dei peptidi natriuretici

Figura 3: Tipologie di scompenso cardiaco. FE: Frazione di eiezione, HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFmrEF: Heart Failure with mid-range Ejection Fraction, HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction.

Figura 4: I 4 pilastri del trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta. ARNI: angiotensin receptor neprilysin inhibitor, BB: beta-bloccanti, MRA: antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, SGLT2-I: inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2.



sogna porre attenzione alle condizioni che comportano una ridotta assunzione di cibo o una severa disidratazione, quelle che richiedono un incremento di insulina a causa di patologie intercorrenti acute, interventi chirurgici o abuso di sostanze alcoliche.

SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco può essere definito come un complesso insieme di segni e sintomi (difficoltà a respirare, edemi periferici, affaticamento) determinati da un'anomalia strutturale e/o funzionale del cuore. La terapia farmacologica rappresenta un importante pilatro del trattamento dell'insufficienza cardiaca ed è mirato a conseguire tre obiettivi-chiave: ridurre la mortalità, prevenire le ospedalizzazioni e migliorare la qualità della vita. Classifichiamo l'insufficienza cardiaca a seconda della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE). La frazione di eiezione è una misurazione medica che indica la capacità contrattile di una delle camere cardiache, individuata in corso di ecocardiografia, e misura la quantità di sangue espulsa dal cuore ogni volta che si contrae (in percentuale).
Distinguiamo 3 sottotipi di scompenso cardiaco (*Figura 3*):

- A frazione di eiezione (FE) ridotta (Heart Failure with reduced Ejection Fraction - HFrEF): si caratterizza per una diminuita capacità del cuore di espellere il sangue dal ventricolo sinistro (FE ≤ 40%).
- A frazione di eiezione preservata (Heart Failure with preserved Ejection Fraction – HFpEF): il riempimento ventricolare sinistro è compromesso, con aumento della pressione diastolica del ventricolo sinistro a riposo o durante lo sforzo. La contrattilità globale e quindi la frazione di eiezione rimangono normali (FE ≥ 50%).
- A frazione di eiezione moderatamente ridotta (Heart Failure with mid-range Ejection Fraction – HFmrEF): terza categoria di pazienti con FE tra 41 e 49%.

Lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta
Le linee guida ESC 2021 e le Linee guida AHA/ACC/HFSA 2022 indicano per il trattamento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (≤ 40%) una terapia farmacologica basata su quattro pilastri: ACE inibitori o ARNI, beta-bloccanti, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) e inibitori di SGLT2 (Figura 4).[11,12]

Gli inibitori del SGLT2 dapagliflozin ed empagliflozin, aggiunti alla terapia con ACE-I/ ARNI/ betabloccanti/ MRA, hanno ridotto il rischio di morte cardiovascolare e il peggioramento dell'insufficienza cardiaca. Questi risultati derivano da studi clinici inizialmente condotti su pazienti con diabete mellito di tipo 2 che hanno poi stimolato ulteriori indagini sul potenziale impiego di tali farmaci nella gestione dello scompenso cardiaco. Di conseguenza, è stato effettuato il trial DAPA-HF che rappresenta il primo studio mirato a valutare l'efficacia di un inibitore SGLT2 in pazienti affetti da scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione. A questo studio cruciale è seguito il trial EMPEROR-Reduced, che ha esaminato l'efficacia dell'empagliflozin.[8,9 9]
Oltre all'efficacia in termini di riduzione della mortalità e prevenzione delle ospedalizzazioni, le proprietà diuretiche/ natriuretiche degli inibitori SGLT2 possono offrire ulteriori benefici nel ridurre la con-

gestione e possono consentire una riduzione del fabbisogno di diuretici.
Lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata e moderatamente ridotta
Lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (HFpEF ≥50%) rappresenta una malattia ad elevata prevalenza, pari a circa il 50% di tutti i casi di scompenso cardiaco. L'unica terapia proposta fino a pochi mesi fa era sintomatica, con l'utilizzo dei diuretici. L'aggiornamento delle linee guida 2021 della Società Europea di Cardiologia (ESC) sullo scompenso cardiaco, pubblicato nell'agosto 2023, consacra il ruolo degli SGLT2i nella terapia dell'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata e moderatamente ridotta.
Nelle linee guida del 2021 gli esperti non avevano posto alcuna raccomandazione all'uso degli SGLT2 inibitori nei pazienti con HFmrEF e in quelli con HFpEF vista la mancanza di studi. Da allora, tuttavia, si sono resi disponibili i dati di due studi, l'EMPEROR-Preserved trial13 con empagliflozin e il DELIVER trial14 con dapagliflozin, che hanno giustificato l'aggiornamento delle raccomandazioni per entrambe le categorie.
Anche in questi trial l'effetto principale era la riduzione del peggioramento dello scompenso cardiaco (DELIVER trial14), della morte cardiovascolare e dell'ospedalizzazione (EMPEROR-Preserved trial[13]). Inoltre, Dapagliflozin ha anche migliorato il carico dei sintomi. Gli effetti in entrambi i trial erano indipendenti dalla presenza di diabete di tipo 2.
Grazie a questi studi possiamo finalmente affermare di avere un'arma efficace anche per i pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione moderatamente ridotta e preservata.

Lo scompenso cardiaco acuto
Nei pazienti con scompenso cardiaco acuto e segni di congestione, l'impiego tempestivo di un inibitore SGTL2 sembrerebbe migliorare la rimozione dei liquidi in eccesso. Sebbene i benefici degli inibitori SGLT2 nell'insufficienza cardiaca cronica siano ormai ben stabiliti, le evidenze nello scompenso acuto sono ancora poche. Alcuni studi sono stati presentati durante il congresso ESC 2023: DICTATE-AHF15 (l'inizio di Dapagliflozin precocemente durante un ricovero per scompenso cardiaco acuto nei pazienti con diabete potrebbe facilitare sia la congestione sia l'ottimizzazione delle terapie mediche croniche per l'insufficienza cardiaca) e EMPULSE16 (l'inizio del trattamento con Empagliflozin nei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto è ben tollerato e porta a significativi benefici clinici nei 90 giorni successivi all'inizio del trattamento).
Questi risultati sono molto incoraggianti, nonostante gli studi presentino diversi limiti. Anche in queste condizioni le glifozine si dimostrano promettenti, esercitando un effetto diuretico aggiuntivo. In futuro potrebbero aiutare a superare il fenomeno della resistenza ai diuretici ed agevolare la decongestione.

LE LINEE GUIDA ESC 2023 PER IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE DIABETICO

Nell'agosto 2023 sono state pubblicate le linee guida ESC per il trattamento del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico.
Queste raccomandano, nel paziente cardiopatico diabetico4:

- Modifiche dello stile di vita:
  - o Adottare una dieta mediterranea o vegetale ad alto contenuto di grassi insaturi per ridurre il rischio cardiovascolare (classe di raccomandazione: I; livello di evidenza A).
  - o Aumentare l'attività fisica di qualsiasi tipo (ad esempio 10 minuti di cammino al giorno e attività settimanale di 150 minuti di intensità moderata o 75 minuti di intensità di resistenza vigorosa) (classe di raccomandazione: I; livello di evidenza A).
  - o Smettere di fumare per ridurre il rischio cardiovascolare (classe di raccomandazione: I; livello di evidenza A).
- Terapia con SGLT2i nei seguenti casi:
  - o Pazienti con malattia aterosclerotica e diabete tipo 2 per ridurre il rischio cardiovascolare. Sia che si tratti di paziente non ancora trattato con farmaci antidiabetici, sia che si tratti di paziente già in trattamento con

metformina e indipendentemente dai livelli di HbA1c (classe di raccomandazione: I; livello di evidenza A).
- o Pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≥ 40% al fine di ridurre il rischio di ricovero per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare (dapagliflozin, empagliflozin) (classe di raccomandazione: I; livello di evidenza A).
- o Pazienti con insufficienza renale cronica (se eGFR ≥ 20 mL/min/1.73 m2) al fine di ridurre il rischio di malattia cardiovascolare e insufficienza renale (classe di raccomandazione: I; livello di evidenza A).

CONCLUSIONI

Il diabete rappresenta un'importante sfida sanitaria, considerata la percentuale di persone affette, in Italia più del 6% della popolazione e almeno il 20% delle persone sopra i 60 anni. L'obiettivo del trattamento è evoluto nel tempo, spostandosi dal semplice controllo della glicemia alla gestione complessiva dei rischi cardiovascolari e renali associati. Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2, o gliflozine, emergono come una significativa evoluzione nella terapia. Questi farmaci, oltre a migliorare il controllo glicemico, hanno dimostrato di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari gravi e la mortalità. Gli SGLT2i sono ora raccomandati come farmaci di prima scelta in presenza di scompenso cardiaco e insufficienza renale. Il loro meccanismo d'azione, incentrato sulla promozione della glicosuria, contribuisce anche alla perdita di peso e alla diminuzione della pressione arteriosa. La terapia con SGLT2i ha poi dimostrato efficacia anche nello scompenso cardiaco, con frazione di eiezione ridotta e preservata, offrendo una nuova strategia terapeutica per queste condizioni. L'ampia applicabilità delle gliflozine nel diabete e nelle malattie cardiovascolari indica un importante passo avanti nella gestione multidisciplinare di queste patologie croniche.

Bibliografia:

(1) *Davies, M. J.; Aroda, V. R.; Collins, B. S.; Gabbay, R. A.; Green, J.; Maruthur, N. M.; Rosas, S. E.; Del Prato, S.; Mathieu, C.; Mingrone, G.; Rossing, P.; Tankova, T.; Tsapas, A.; Buse, J. B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2022, 45 (11). https://doi.org/10.2337/dci22-0034.*

(2) *Inzucchi, S. E.; Bergenstal, R. M.; Buse, J. B.; Diamant, M.; Ferrannini, E.; Nauck, M.; Peters, A. L.; Tsapas, A.; Wender, R.; Matthews, D. R. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015, 38 (1). https://doi.org/10.2337/dc14-2441.*

(3) *Davies, M. J.; D'Alessio, D. A.; Fradkin, J.; Kernan, W. N.; Mathieu, C.; Mingrone, G.; Rossing, P.; Tsapas, A.; Wexler, D. J.; Buse, J. B. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018, 61 (12). https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5.*

(4) *Marx, N.; Federici, M.; Schütt, K.; Müller-Wieland, D.; Ajjan, R. A.; Antunes, M. J.; Christodorescu, R. M.; Crawford, C.; Di Angelantonio, E.; Eliasson, B.; Espinola-Klein, C.; Fauchier, L.; Halle, M.; Herrington, W. G.; Kautzky-Willer, A.; Lambrinou, E.; Lesiak, M.; Lettino, M.; McGuire, D. K.; Mullens, W.; Rocca, B.; Sattar, N.; Prescott, E.; Cosentino, F.; Abdelhamid, M.; Aboyans, V.; Antoniou, S.; Asteggiano, R.; Baumgartner, I.; Buccheri, S.; Bueno, H.; Čelutkienė, J.; Chieffo, A.; Christersson, C.; Coats, A.; Cosyns, B.; Czerny, M.; Deaton, C.; Falk, V.; Ference, B. A.; Filippatos, G.; Fisher, M.; Huikuri, H.; Ibanez, B.; Jaarsma, T.; James, S.; Khunti, K.; Køber, L.; Koskinas, K. C.; Lewis, B. S.; Løchen, M.-L.; McEvoy, J. W.; Mihaylova, B.; Mindham, R.; Neubeck, L.; Nielsen, J. C.; Parati, G.; Pasquet, A. A.; Patrono, C.; Petersen, S. E.; Piepoli, M. F.; Rakisheva, A.; Rossello, X.; Rossing, P.; Rydén, L.; Standl, E.; Tokgozoglu, L.; Touyz, R. M.; Visseren, F.; Volpe, M.; Vrints, C.; Witkowski, A.; Hazarapetyan, L.; Zirlik, A.; Rustamova, Y.; van de Borne, P.; Sokolović, Š.; Gotcheva, N.; Milicic, D.; Agathangelou, P.; Vrablík, M.; Schou, M.; Hasan-Ali, H.; Viigimaa, M.; Lautamäki, R.; Aboyans, V.; Klimiashvili, Z.; Kelm, M.; Siasos, G.; Kiss, R. G.; Libungan, B.; Durkan, M.; Zafrir, B.; Colivicchi, F.; Tundybayeva, M.; Bytyçi, I.; Mirrakhimov, E.; Trusinskis, K.; Saadé, G.; Badarienė, J.; Banu, C.-A.; Magri, C. J.; Boskovic, A.; Hattaoui, M. El; Martens, F.; Bosevski, M.; Knudsen, E. C.; Burchardt, P.; Fontes-Carvalho, R.; Vinereanu, D.; Mancini, T.; Beleslin, B.; Martinka, E.; Fras, Z.; Conde, A. C.; Mellbin, L.; Carballo, D.; Bsata, W.; Mghaieth, F.; Gungor, B.; Mitchenko, O.; Wheatcroft, S.; Trigulova, R.; Prescott, E.; James, S.; Arbelo, E.; Baigent, C.; Borger, M. A.; Buccheri, S.; Ibanez, B.; Køber, L.; Koskinas, K. C.; McEvoy, J. W.; Mihaylova, B.; Mindham, R.; Neubeck, L.; Nielsen, J. C.; Pasquet,*

A. A.; Rakisheva, A.; Rocca, B.; Rosselló, X.; Vaartjes, I.; Vrints, C.; Witkowski, A.; Zeppenfeld, K. 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes. Eur Heart J 2023. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192.

(5) M.C. Ponziani; G. Corigliano; A. Giancaterini; G. Magro; F. Strollo; F. Tuccinardi. SGLT2 Inibitori; Il Giornale di AMD 2015;18; 2S:22-48.

(6) Linea Guida Della Società Italiana Di Diabetologia (SID) e Dell'Associazione Dei Medici Diabetologi (AMD) La Terapia Del Diabete Mellito Di Tipo 2.

(7) Neal, B.; Perkovic, V.; Mahaffey, K. W.; de Zeeuw, D.; Fulcher, G.; Erondu, N.; Shaw, W.; Law, G.; Desai, M.; Matthews, D. R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2017, 377 (7), 644–657. https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925.

(8) Wiviott, S. D.; Raz, I.; Bonaca, M. P.; Mosenzon, O.; Kato, E. T.; Cahn, A.; Silverman, M. G.; Zelniker, T. A.; Kuder, J. F.; Murphy, S. A.; Bhatt, D. L.; Leiter, L. A.; McGuire, D. K.; Wilding, J. P. H.; Ruff, C. T.; Gause-Nilsson, I. A. M.; Fredriksson, M.; Johansson, P. A.; Langkilde, A.-M.; Sabatine, M. S. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2019, 380 (4). https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389.

(9) Zinman, B.; Wanner, C.; Lachin, J. M.; Fitchett, D.; Bluhmki, E.; Hantel, S.; Mattheus, M.; Devins, T.; Johansen, O. E.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.; Inzucchi, S. E. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2015. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720.

(10) Jorgens, V. Josef von Mering: The Baron Who Discovered SGLT Inhibition. Frontiers in Diabetes 2020, 29, 134–141. https://doi.org/10.1159/000506566.

(11) Heidenreich, P. A.; Bozkurt, B.; Aguilar, D.; Allen, L. A.; Byun, J. J.; Colvin, M. M.; Deswal, A.; Drazner, M. H.; Dunlay, S. M.; Evers, L. R.; Fang, J. C.; Fedson, S. E.; Fonarow, G. C.; Hayek, S. S.; Hernandez, A. F.; Khazanie, P.; Kittleson, M. M.; Lee, C. S.; Link, M. S.; Milano, C. A.; Nnacheta, L. C.; Sandhu, A. T.; Stevenson, L. W.; Vardeny, O.; Vest, A. R.; Yancy, C. W.; Beckman, J. A.; O'Gara, P. T.; Al-Khatib, S. M.; Armbruster, A. L.; Birtcher, K. K.; Cigarroa, J. E.; de las Fuentes, L.; Dixon, D. L.; Fleisher, L. A.; Gentile, F.; Goldberger, Z. D.; Gorenek, B.; Haynes, N.; Hlatky, M. A.; Joglar, J. A.; Jones, W. S.; Marine, J. E.; Mark, D. B.; Mukherjee, D.; Palaniappan, L. P.; Piano, M. R.; Rab, T.; Spatz, E. S.; Tamis-Holland, J. E.; Wijeysundera, D. N.; Woo, Y. J. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. J Card Fail 2022, 28 (5). https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.02.010.

(12) Masip, J.; Peacok, W. F.; Arrigo, M.; Rossello, X.; Platz, E.; Cullen, L.; Mebazaa, A.; Price, S.; Bueno, H. D. S.; Somma, S. Di; Tavares, M.; Cowie, M. R.; Maisel, A.; Mueller, C.; Miro, Ò. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: A Scientific Statement from the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2022, 11 (2). https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab122.

(13) Anker, S. D.; Butler, J.; Filippatos, G.; Ferreira, J. P.; Bocchi, E.; Böhm, M.; Brunner–La Rocca, H.-P.; Choi, D.-J.; Chopra, V.; Chuquiure-Valenzuela, E.; Giannetti, N.; Gomez-Mesa, J. E.; Janssens, S.; Januzzi, J. L.; Gonzalez-Juanatey, J. R.; Merkely, B.; Nicholls, S. J.; Perrone, S. V.; Piña, I. L.; Ponikowski, P.; Senni, M.; Sim, D.; Spinar, J.; Squire, I.; Taddei, S.; Tsutsui, H.; Verma, S.; Vinereanu, D.; Zhang, J.; Carson, P.; Lam, C. S. P.; Marx, N.; Zeller, C.; Sattar, N.; Jamal, W.; Schnaidt, S.; Schnee, J. M.; Brueckmann, M.; Pocock, S. J.; Zannad, F.; Packer, M. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine 2021, 385 (16). https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038.

(14) Solomon, S. D.; McMurray, J. J. V.; Claggett, B.; de Boer, R. A.; DeMets, D.; Hernandez, A. F.; Inzucchi, S. E.; Kosiborod, M. N.; Lam, C. S. P.; Martinez, F.; Shah, S. J.; Desai, A. S.; Jhund, P. S.; Belohlavek, J.; Chiang, C.-E.; Borleffs, C. J. W.; Comin-Colet, J.; Dobreanu, D.; Drozdz, J.; Fang, J. C.; Alcocer-Gamba, M. A.; Al Habeeb, W.; Han, Y.; Cabrera Honorio, J. W.; Janssens, S. P.; Katova, T.; Kitakaze, M.; Merkely, B.; O'Meara, E.; Saraiva, J. F. K.; Tereshchenko, S. N.; Thierer, J.; Vaduganathan, M.; Vardeny, O.; Verma, S.; Pham, V. N.; Wilderäng, U.; Zaozerska, N.; Bachus, E.; Lindholm, D.; Petersson, M.; Langkilde, A. M. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine 2022, 387 (12). https://doi.org/10.1056/nejmoa2206286.

(15) Cox, Z. L.; Collins, S. P.; Aaron, M.; Hernandez, G. A.; III, A. T. M. R.; Davidson, B. T.; Fowler, M.; Lindsell, C. J.; Jr, F. E. H.; Jenkins, C. A.; Kampe, C.; Miller, K. F.; Stubblefield, W. B.; Lindenfeld, J. A. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure: Rationale and Design of the DICTATE-AHF Trial. Am Heart J 2021, 232. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.071.

(16) Voors, A. A.; Angermann, C. E.; Teerlink, J. R.; Collins, S. P.; Kosiborod, M.; Biegus, J.; Ferreira, J. P.; Nassif, M. E.; Psotka, M. A.; Tromp, J.; Borleffs, C. J. W.; Ma, C.; Comin-Colet, J.; Fu, M.; Janssens, S. P.; Kiss, R. G.; Mentz, R. J.; Sakata, Y.; Schirmer, H.; Schou, M.; Schulze, P. C.; Spinarova, L.; Volterrani, M.; Wranicz, J. K.; Zeymer, U.; Zieroth, S.; Brueckmann, M.; Blatchford, J. P.; Salsali, A.; Ponikowski, P. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: A Multinational Randomized Trial. Nat Med 2022, 28 (3). https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1.

COME SUPERARE I LIMITI DELLA METODICA ANGIOGRAFICA CON LE NUOVE TECNOLOGIE E LA RICERCA

Cardiopatia ischemica Evoluzione e innovazione Il progresso è continuo

L'intelligenza artificiale al giorno d'oggi può essere anche impiegata per l'addestramento e la formazione dei cardiologi interventisti

Walter **G**rosso **M**arra - **A**lessandra **T**ruffa **G**iachet - **D**avide **P**resutti

La prevenzione e la cura delle malattie cardiovascolari ha costituito da anni un impegno prioritario di tutte le organizzazioni scientifiche nazionali ed internazionali; inoltre, negli ultimi 20 anni la cardiologia interventistica ha compiuto importanti progressi sia dal punto di vista tecnico che da quello terapeutico facendo sì che si sia assistito ad una progressiva e significativa riduzione dell'incidenza di infarto miocardico fatale.
Con l'aumento della vita media però le malattie coronariche conservano tuttora un'alta prevalenza nella popolazione generale e la cardiopatia ischemica rimane la più frequente causa di morte nei paesi industrializzati. Dalla sua introduzione nel 1959, l'angiografia coronarica è considerata il gold-standard per la visualizzazione dell'anatomia coronarica.
È corretto, tuttavia, tener conto che la metodica angiografica da sola presenta ancora alcuni limiti che le nuove tecnologie e la ricerca scientifica stanno cercando di superare. In particolare:

1. La stima della lesione coronarica rimane ancora ancora operatore-dipendente e questo può comportare interpretazioni non univoche dell'esame coronarografico.
2. La coronarografia da sola non fornisce informazioni inerenti lo "stato funzionale" ovvero l'entità di ischemia che una o più placche ateromasiche comportano al tessuto miocardico irrorato dalla coronaria malata. Questa considerazione è particolarmente importante qualora ci si trovi di fronte a lesioni coronariche definibili di grado "intermedio", ovvero placche di grado significativo (entità della stenosi intorno al 50-60%) ma non chiaramente critiche alla valutazione angiografica (entità della stenosi superiore al 70%).
3. In una percentuale considerevole di pazienti (in alcune casistiche superiore al 50%) sottoposti a coronarografia per dolore toracico tipico per angina o test d'ischemia positivi non vengono rilevate lesioni coronariche significative. Questo perché la patologia coronarica ed il corrispettivo sintomatologico non riguarda unicamente i cosiddetti vasi epicardici (ben visibili ed analizzabili all'esame coronarografico) ma può essere relata alla patologia del microcircolo coronarico (sistema vascolare non visualizzabile alla coronarografia di base) o ad un quadro di vasospasmo.

Dottor Walter Grosso Marra Direttore SC Cardiologia Ivrea ASL TO4

TECNICHE DI "IMAGING" INTRACORONARICO

Da alcuni anni **l'ultrasonografia intraco-**

Dott.ssa Alessandra Truffa Giachet Dirigente Medico - SC Cardiologia Ivrea ASL TO4

Dottor Davide Presutti SC Cardiologia Ivrea ASL TO4

ronarica (IVUS) rappresenta una nuova metodica diagnostica e terapeutica nel laboratorio di emodinamica e permette di avere informazioni aggiuntive circa la morfologia della placca aterosclerotica.

L'IVUS valuta la progressione della placca aterosclerotica che si manifesta con un aumento dello spessore intimale e permette di caratterizzare la composizione della placca stessa. Dal confronto con studi istopatologici emerge il fatto che una bassa ecodensità all'IVUS è correlata con la presenza di materiale altamente cellulare (ad esempio restenosi) di trombo o di placca ricca di lipidi; placche fibrose o fibrocalcifiche al contrario, presentano più elevata ecodensità ed il fenomeno della riverberazione identifica la presenza della calcificazione. Il rimodellamento coronarico, positivo quando si manifesta una dilatazione compensatoria da parte della parete del vaso, inverso, o negativo, se accompagnato da una riduzione critica del lume vasale totale, non può essere riconosciuta con l'angiografia, ma è ben identificato con l'IVUS. Il rimodellamento positivo si manifesta nel 35-50% dei casi, e si associa più frequentemente a infarto miocardico o angina instabile, mentre il rimodellamento negativo è relativamente più raro (15-34% dei casi) ed è tipico della restenosi dopo angioplastica.

Stenosi ostiali o in sede di biforcazioni vasali sono mal valutabili per incuneamento del catetere guida o sovrapposizione di vasi collaterali. L'IVUS non soffre di queste limitazioni e può risolvere il dilemma di stenosi angiograficamente non così chiare.

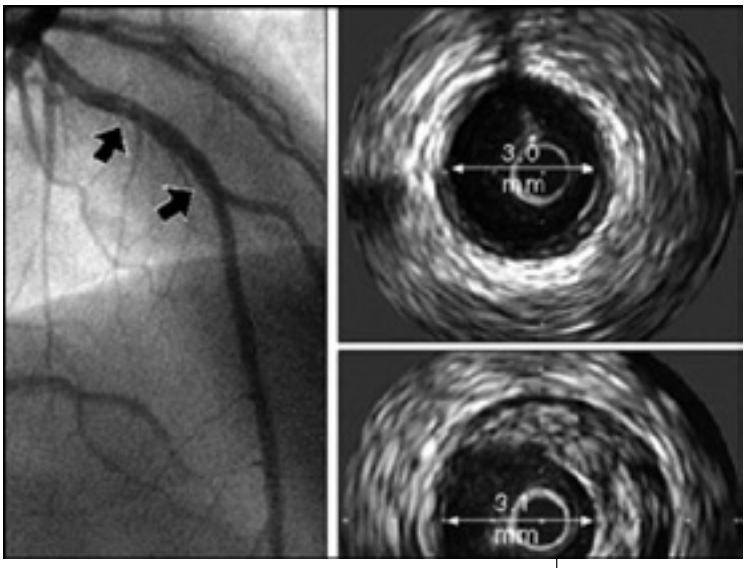
Lo studio ultrasonografico può essere eseguito con sicurezza nella gran parte dei casi e permette di valutare la composizione della placca, la sua eccentricità e lunghezza, modificando considerevolmente le strategie di trattamento. Questa informazione si traduce in un miglioramento del risultato finale, con un risparmio complessivo di tempo e costo di materiale per la scelta più adeguata di diametro e lunghezza del pallone e dello stent. Dopo angioplastica la presenza di dissezioni residue è mal evidenziata da una tecnica planare come l'angiografia che spesso mostra solo un aspetto di opacizzazione incompleta con contorni indistinti e piccoli difetti di riempimento. Questa limitazione non è presente con l'IVUS che permette di determinare con precisione la placca residua ed il diametro luminale minimo.

L'IVUS ha avuto un ruolo fondamentale nel definire la tecnica divenuta routine nell'impianto di stent: l'espansione ad alta pressione. Infatti stent ipoespansi (6-8 atm) portavano ad un'alta incidenza di trombosi intrastent, la quale non era tanto legata all'intrinseca trombogenicità della protesi quanto all'imperfetta espansione della protesi ed al mancato accollamento alla parete vasale. L'IVUS ha dimostrato che la restenosi intrastent è dovuta alla proliferazione intimale all'interno o ai bordi dello stent, mentre lo stent non ha recoil a distanza.

Altra tecnica di imaging, di più recente acquisizione, utilizzata nel laboratorio di Emodinamica è **la tomografia a coerenza ottica (Optical Coherence Tomography OCT)**, che sfrutta i raggi infrarossi. Essa avendo una risoluzione >10 volte rispetto alla IVUS permette una valutazione migliore dello spessore del cappuccio fibroso della placca, che separa il core lipidico dal circolo sanguigno. Lo spessore del cappuccio fibroso è un indice assai importante di vulnerabilità della placca.

L'OCT si può considerare complementare all' IVUS, in quanto completa le informazioni necessarie per valutare le condizioni di vulnerabilità della placca e quindi il rischio cardiovascolare del paziente. Inoltre si può indicare la terapia con cui tentare di modificarlo (per esempio le statine hanno dimostrato di aumentare lo spessore del cappuccio fibroso, rendendo così più stabile la placca).

La risoluzione spaziale di questa tecnica (15 μm) fornisce informazioni esclusive sulla microstruttura della parete coronarica. L'OCT permette la visualizzazione det-



Confronto coronarografia e IVUS

tagliata delle placche aterosclerotiche e fornisce informazioni affidabili sulla composizione della placca (lipidica, fibrosa, calcifica), sebbene la penetrazione limitata nel tessuto precluda un'analisi completa del carico totale di placca.
L'OCT è utile anche per valutare i risultati degli interventi coronarici. L'espansione e l'apposizione dello stent alla parete vasale può essere facilmente valutata grazie a questa metodica. Inoltre, grazie alla risoluzione 10 volte maggiore, l'OCT è superiore all'ecografia intravascolare nella rilevazione di gradi minori di mal posizionamento strutturale, prolasso tissutale, trombo residuo e dissezioni del bordo. Durante il follow-up dopo una procedura di angioplastica coronarica, l'OCT ha un valore unico per rilevare la presenza di ricopertura da parte di cellule della superficie dello stent (ri-endotelizzazione) e quantità lievi di proliferazione neointimale (tessuto cicatriziale legato alla risposta biologica del vaso ad un impianto di stent). Infine, l'OCT è stato utilizzato per svelare i meccanismi di base coinvolti in una risposta anomala all'impianto di stent, vale a dire ristenosi intrastent e trombosi da stent.

INNOVAZIONI DIAGNOSTICHE NELL'AMBITO DELLA FISIOLOGIA CORONARICA

Oltre alle già descritte metodiche di imaging intravascolare è interessante descrivere brevemente le metodiche basate sull'analisi della fisiologia coronarica.

FFR - FRACTIONAL FLOW RESERVE (RISERVA FRAZIONALE DI FLUSSO)

Si tratta di una metodica basata sull'analisi di un indice fisiologico mirato a valutare le lesioni coronariche indicate come "dubbie" o "intermedie" al controllo angiografico (ad esempio stenosi ateromasiche valutate di entità compresa tra il 50 ed il 70%).
Il suo obiettivo è rivelare quali placche possono essere responsabili di ischemia dove l'indagine coronarografica non riesce ad essere dirimente.
Si basa sull'utilizzo di un filo guida misuratore di pressione (Pressure Wire) in grado di analizzare il rapporto tra il massimo flusso coronarico ottenibile in un vaso coronarico stenotico ed il flusso nella stessa arteria, priva della lesione, in condizioni di massima iperemia. Tale rapporto (definibile rapporto Pd/Pa), in uno stato di massima vasodilatazione, è proporzionale alle rispettive cadute di pressione.
Lo stato di iperemia viene ottenuto mediante la somministrazione di agenti vasodilatatori per via endovenosa (in genere adenosina) o direttamente per via intracoronarica.
È disponibile una metodica alternativa un cui lo stimolo iperemico viene ottenuto mediante l'utilizzo di mezzo di contrasto (cFFR).

I cut off per considerare critica una lesione sono:
FFR < 0,80
cFR < 0,85

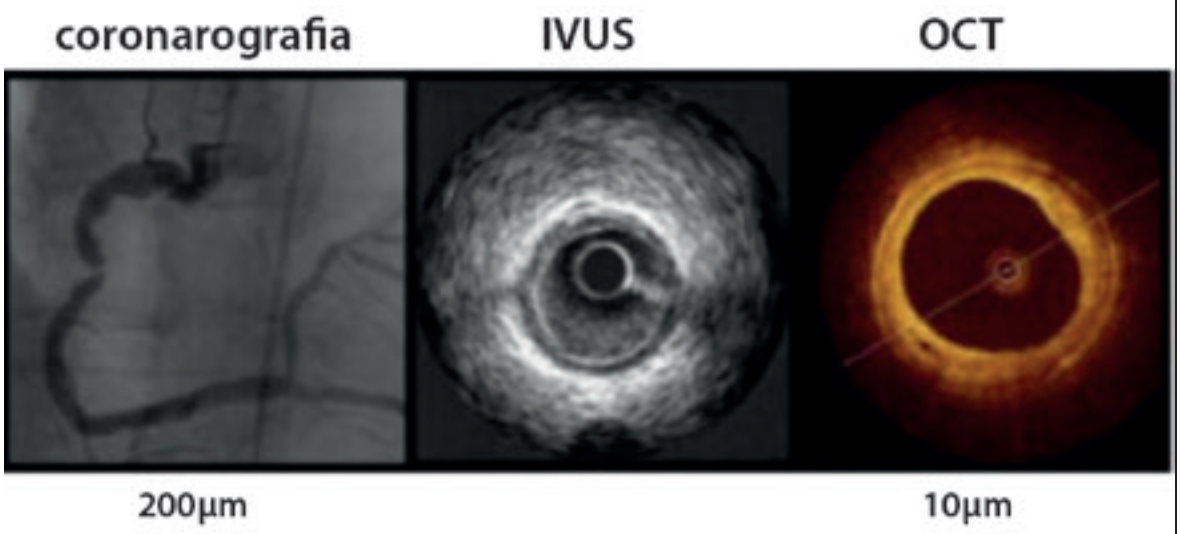
ISTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO - IFR (RAPPORTO ISTANTANEO DI MINIMA RESISTENZA)

Si tratta di una metodica nata come alternativa alla FFR in casi in cui l'utilizzo di agenti vasodilatatori dome l'adenosina può essere controindicato.
Anche in questo caso si basa su un filo guida coronarico in grado di ottenere un dato funzionale in capace di definire la criticità di placche coronariche valutate intermedie all'angiografia.
Tale parametro viene ottenuto misurando il rapporto della pressione diastolica intracoronarica, prossimalmente e distalmente alla stenosi, durante l'intervallo diastolico del ciclo cardiaco in cui le resistenze sono minime (wave-free period) anche in assenza di uno stimolo iperemico
Cut off di criticità: < 0,90

RESTING FULL CYCLE RATIO – RFR (RAPPORTO A RIPOSO DELL'INTERO CICLO CARDIACO)

Simile alla metodica iFR, si tratta di una metodica atta a misurare la significatività delle lesioni nei vasi coronarici senza la necessità di somministrare agenti vasodilatatori.
La RFR individua il rapporto più basso tra la pressione distale e la pressione aortica (Pd/Pa) durante l'intero ciclo cardiaco ed è misurata in condizione di riposo senza iperemia indotta.
Cut off di criticità: < 0,90

Studio del microcircolo:
È indicato per i pazienti con sintomi anginosi ed evidenza di ischemia inducibile ai test non invasivi (ad esempio prova da sforzo o scintigrafia miocardica) in cui non vengono rilevate placche ateromasiche significative alla coronarografia.
In questa particolare popolazione è utile indagare la possibilità che l'ischemia cardiaca possa essere attribuita ad un alterato funzionamento del microcircolo coronarico.
Nei laboratori di emodinamica, stanno prendendo piede device endovascolari deputati ad indagare tale setting clinico. Tali strumenti utilizzano il principio della termodiluizione ed utilizzano l'infusione di soluzione fisiologica all'interno dei vasi coronarici da indagare.
In breve, sono dispositivi che analizzano il tempo necessario alla soluzione fisiologica per cambiare temperatura dopo essere stata somministrata nella coronaria e quindi miscelatasi con il sangue (tempo di transizione medio).



Differenti poteri di risoluzione spaziale

Tali strumenti permettono di ottenere principalmente due indici:

Coronary Flow Reserve – CFR (riserva di flusso coronarica)

È un indice in grado di valutare la capacità dell'intero circolo coronarico (vasi epicardici e microcircolo) di adattarsi e di sopperire ad un incremento della domanda di ossigeno da parte del tessuto miocardico. Valori di CFR inferiori al 2.0 vengono considerati patologici e vengono considerati indicativi di patologia del microcircolo.

INDEX OF MICROVASCULAR RESISTANCE (INDICE DI RESISTENZA DEL MICROCIRCOLO)

È un indice specifico delle resistenze microvascolari anch'esso ottenuto mediante termodiluizione con bolo salino.

L'IMR è il risultato del prodotto tra il tempo di transito medio di un bolo salino, durante iperemia massimale, e la pressione distale coronarica. Per ottenere tale misurazione è necessario ottenere un'iperemia massimale stabile per almeno 20-30s.

Valori di IMR 25 indicano un aumento delle resistenze microvascolari e disfunzione del microcircolo coronarico.

Test di vasoreattività:

Nel sospetto di una componente vasospastica relata alla funzione endoteliale è possibile sottoporre il paziente, durante esame coronarografico, al test all'acetilcolina.

In questo caso, si tratta di una metodica utilizzata da molti anni che ha lo scopo di slatentizzare il fenomeno di vasospasmo (e i sintomi ad esso associati) somministrando dosi incrementali di acetilcolina a livello coronarico.

Questo neurotrasmettitore ha la proprietà di indurre vasocostrizione ed ipereattività vascolare agendo principalmente sulla muscolatura liscia del vaso coronarico.

È importante sottolineare che l'approccio più moderno alla patologia coronarica, definibile "fullphysiology", non utilizza i singoli test della fisiologia coronarica come rilevazioni isolate ma tende ad eseguire valutazioni multi parametriche che vanno a completare progressivamente il quadro clinico.

In questo modo si sta cercando di ottenere diagnosi sempre più accurate e strategie terapeutiche orientate e mirate al singolo paziente.

PROSPETTIVE FUTURE

Infine è importante sottolineare che di recente si sono moltiplicate le applicazioni della Intelligenza Artificiale nella cardiologia interventistica, oltre che nella diagnosi precoce di infarto miocardico acuto. Il **Machine Learning** è un sottoinsieme della intelligenza artificiale che si occupa di creare sistemi che apprendono o migliorano le performance in base ai dati che utilizzano.

Il machine learning consente la ricostruzione, l'interpretazione e l'analisi delle immagini angiografiche o ottenute con metodiche di imaging intravascolare. Questo significa avere strumenti in grado di fornire informazioni sempre più dettagliate sulle caratteristiche delle lesioni coronariche. Specifici algoritmi possono rilevare una stenosi coronarica funzionalmente significativa mediante una valutazione tridimensionale (3D) della FFR (Fractional Flow Reserve) basata sulla angiografia.

Sono attualmente disponibili delle applicazioni che combinano immagini angiografiche ed ecocardiografiche nel modello machine learning, consentendo ai cardiologi interventisti di identificare le strutture basate sui tessuti molli. Questo può consentire un orientamento anatomico più intelligente, in particolare per le procedure difficili.

L'intelligenza artificiale può avere applicazioni anche terapeutiche. Esistono infatti algoritmi che possono aiutare a prevedere i risultati a breve e lungo termine delle procedure, in modo da guidare la scelta della strategia e dei materiali più appropriati per ogni specifico paziente. L'intelligenza artificiale può essere inoltre impiegata per l'addestramento e la formazione dei cardiologi interventisti, nel corso di simulazioni di procedure strutturali complesse in un ambiente virtuale sicuro.

Liraglutide e semaglutide: gli antidiabetici per dimagrire

Medicinali sviluppati per combattere l'iperglicemia che fanno perdere peso senza sforzo e velocemente: ma non è tutto così semplice, attenzione

di **C**inzia **M**yriam **C**alabrese e **G**iorgio **C**alabrese

Grand'Uff. della Repubblica Prof. Giorgio Calabrese Ph.D. H.C. Docente di Dietetica e Nutrizione Umana Presidente Comitato Naz. Sicurezza Alimentare (C.N.S.A.) Ministero Della Salute; Presidente Del Comitato Scientifico Nazionale Alimenti Origine Animale (Cosnala) MIPAAF; Presidente del Dipartimento Ricerca Scientifica della Fondazione Internazionale Luigi Einaudi; Presidente del Comitato Tecnico-Scientifico Università di Asti; Presidente del Comitato Scientifico della Fondazione Astigiana per la Salute del Territorio (F.A.S.T.); Direttore Scientifico Roero Academy Wine & Food; Membro del Comitato Scientifico del C.R.E.A. Ministero dell'Agricoltura; Membro del CDA Fondazione Astigiana per la Salute del Territorio (F.A.S.T.); Università degli Studi Torino - Fac. Medicina Sc. Spec. Chirurgia - Osp. Molinette; Università Piemonte Orientale - Dip. Scienze e Innovazione Tecnologica (Disit)

Da mesi sui social non si parla d'altro: liraglutide e semaglutide, nuovi farmaci per dimagrire con cui star e persone comuni perdono decine di chili in pochi mesi. Si tratta di antidiabetici, medicinali sviluppati per combattere l'iperglicemia che hanno rivelato, inaspettatamente, un gradito bonus: fanno perdere peso senza sforzo, e velocemente. Non è tutto oro quel che luccica, ovviamente. Perché parliamo di farmaci a tutti gli effetti, con la loro lunga lista di effetti collaterali, che non andrebbero assunti alla leggera o lasciati al fai da te. E che possono facilmente deludere chi decide di utilizzarli senza una reale necessità medica. Sembrano infatti avere anche un lato oscuro: tra chi li ha provati c'è chi sostiene che il loro effetto sia, né più né meno, quello di provocare nausea e una sensazione di disgusto per il cibo.

AGONISTI DEL RECETTORE DEL PEPTIDE-1 SIMILE AL GLUCAGONE

Gli agonisti del peptide-1 simili al glucagone sono una classe di farmaci utilizzati nel trattamento del diabete di tipo 2 e dell'obesità (GLP-1) e sono simili al glucagone *(noti anche come agonisti del recettore del GLP-1, incretino-mimetici o analoghi del GLP-1)* rappresentano una classe di farmaci usati per trattare il diabete mellito di tipo 2 e, in alcuni casi, l'obesità. Esempi di farmaci di questa classe includono exenatide, lixisenatide, liraglutide, albiglutide, dulaglutide e semaglutide. Secondo l'American Diabetes Association, la metformina rimane la terapia di prima linea preferita per il trattamento del diabete di tipo 2, tuttavia, l'aggiunta di un analogo del GLP-1 deve essere presa in considerazione nei pazienti con controindicazione o intolleranza alla metformina, nei pazienti con un valore di emoglobina A1c superiore all'1,5% rispetto al target o nei pazienti che non raggiungono il target A1c in tre mesi, in particolare nei pazienti con aterosclerosi, insufficienza cardiaca o malattia renale cronica. Inoltre, semaglutide e liraglutide ad alte dosi sono approvati dalla FDA come trattamenti farmacologici per l'obesità o possono essere prescritti a pazienti in sovrappeso con comorbilità. Da notare che i costi più elevati, così come la tollerabilità, rimangono ostacoli significativi alla prescrizione di questi farmaci.

Strutturalmente, esistono due grandi categorie di questi agenti;
- agenti di base GLP-1 umani
- agenti di base exendin-4.

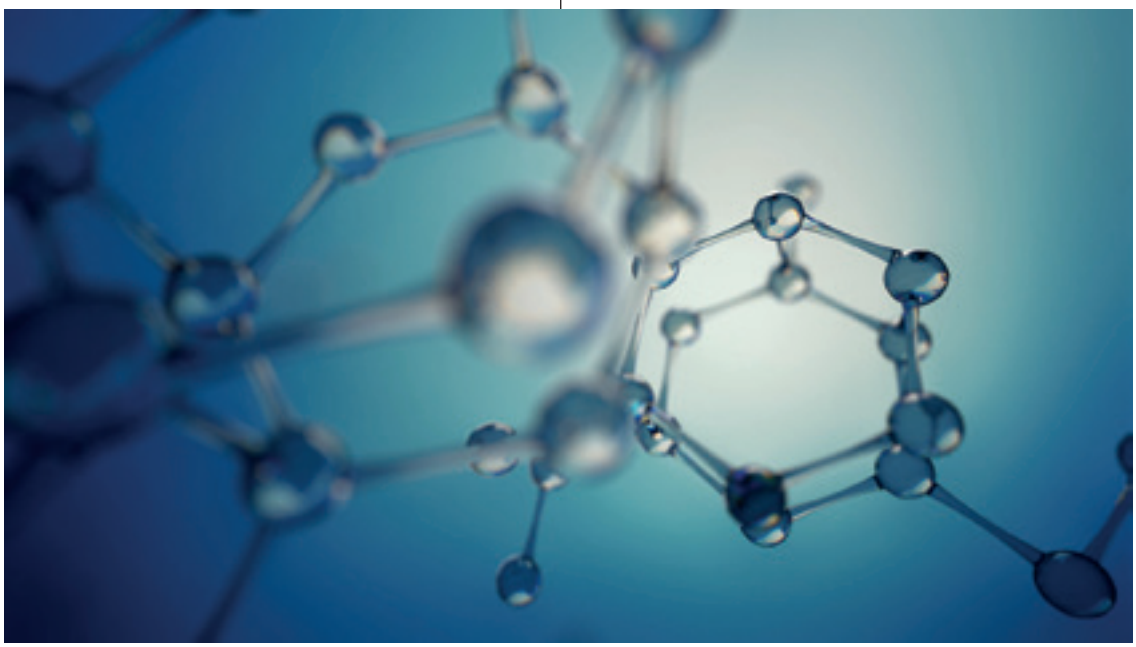
Dorsale umana GLP-1:
- Dulaglutide
- Albiglutide
- Liraglutide
- Semaglutide

Dorsale Exendin-4:
- Exenatide (due formulazioni)
- Lixisenatide

La *tirzepatide* è un analogo del GIP che attiva sia i recettori GLP-1 che GIP.
Il peptide-1 glucagone-simile e il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP), entrambi ormoni incretinici inattivati dalla dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4),

stimolano la secrezione di insulina dopo un carico orale di glucosio tramite l'effetto incretinico. Nel diabete di tipo 2, questo processo può attenuarsi o addirittura essere assente; tuttavia, l'utilizzo dei livelli farmacologici di GLP-1 può rilanciare l'escrezione di insulina. I benefici di questa forma di terapia per il trattamento del diabete di tipo 2 includono lo svuotamento gastrico ritardato e l'inibizione della produzione di glucagone dalle cellule alfa pancreatiche se i livelli di zucchero nel sangue sono elevati. Inoltre, gli agonisti del recettore GLP-1 possono diminuire l'apoptosi delle cellule beta pancreatiche promuovendone la proliferazione.
È stato anche dimostrato che questa classe di farmaci promuove *una perdita di peso media di 2,9 chilogrammi rispetto al placebo*, oltre ad abbassare sia la pressione sanguigna sistolica che diastolica e il colesterolo totale. In termini di effetti cardiovascolari, gli agonisti del GLP-1 possono migliorare la frazione di eiezione ventricolare sinistra, la contrattilità miocardica, il flusso sanguigno coronarico, la gittata cardiaca e la funzione endoteliale, riducendo al contempo le dimensioni dell'infarto e i rischi complessivi di un evento cardiovascolare. Altre funzioni del GLP-1 includono l'aumento dell'assorbimento del glucosio nei muscoli, la diminuzione della produzione di glucosio nel fegato, la neuroprotezione e l'aumento della sazietà dovuta alle azioni dirette sull'ipotalamo. Gli analoghi del GLP-1 hanno anche mostrato una mortalità inferiore per tutte le cause nonché una riduzione dell'emoglobina A1c di circa l'1% rispetto ai gruppi di controllo nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. A seconda del farmaco prescritto, il farmaco può essere fornito sotto forma di penna monodose o multidose e i pazienti potrebbero aver bisogno di una prescrizione separata per aghi con diversi requisiti di calibro dell'ago.
Gli effetti collaterali più frequentemente riscontrati dagli agonisti del GLP-1 includono nausea, vomito e diarrea che potrebbero portare a un danno renale acuto a causa della contrazione del volume. Possono verificarsi anche vertigini, lieve tachicardia, infezioni, mal di testa e dispepsia. I pazienti devono essere informati sul fatto che questa classe di farmaci aumenta la sazietà e che può verificarsi una lieve nausea transitoria se tentano di mangiare mentre si sentono sazi. L'aumento del dosaggio di questi farmaci dovrebbe avvenire lentamente se è presente nausea. Sono comuni anche prurito ed eritema nel sito di iniezione, in particolare con i farmaci ad azione prolungata di questa classe.

Dott.ssa Cinzia Myriam Calabrese Specialista in Medicina Interna e Malattie Metaboliche



IL PRIMO INTERVENTO DOCUMENTATO DI CHIRURGIA A CUORE APERTO È DEL 1945, MA LA SFIDA CONTINUA

Il cardiochirurgo che ricostruisce e non demolisce le strutture cardiache

I vantaggi della riparazione valvolare sono diversi, compresa la minor incidenza di complicanze: i pazienti possono tornare prima alla loro vita normale.

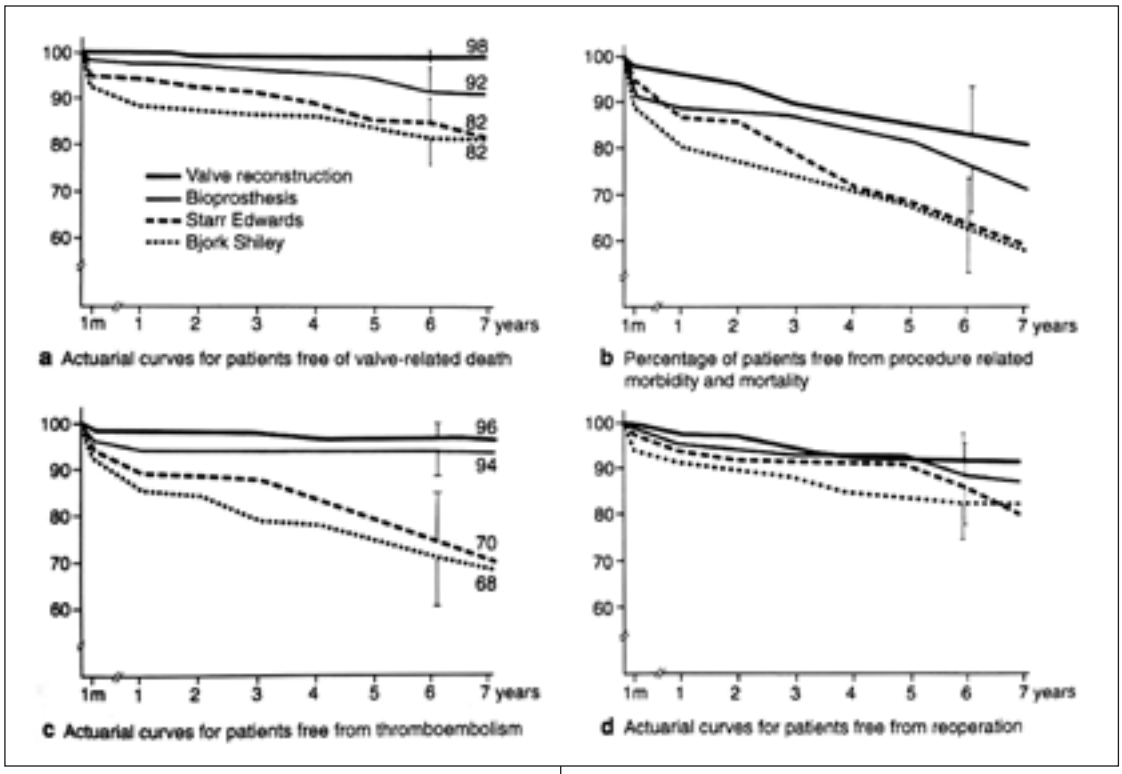
Mauro Rinaldi

Prof. Mauro Rinaldi
Direttore S.C.D.U. Cardiochirurgia
Prof. Ordinario MED/23 Chirurgia Cardiaca
Università degli Studi di Torino

Molto tempo è trascorso dal primo sopravvissuto a un intervento di chirurgia a cuore aperto: nell'estate del 1945 Dwight Harken, trentacinquenne chirurgo dell'ospedale militare statunitense in Gloucestershire (Inghilterra), estrasse con successo un proiettile all'interno del cuore di un giovane soldato: la sua casistica reciterà di 134 soldati operati per rimuovere proiettili e schegge dal torace di cui 13 dalle camere cardiache, senza alcun decesso.[1]
Negli anni '50, anche con l'affermarsi delle nuove tecniche di circolazione extra-corporea, iniziarono i primi tentativi di riparazione valvolare: C. Walton Lillehei riparò una valvola mitralica insufficiente suturando un prolasso di una commissura con un punto "edge-to-edge". Altre procedure mitraliche si incentravano sulla riduzione dell'anulus. Tutte queste riparazioni erano accomunate dal fatto di avere scarsi risultati a lungo termine.
Nel 1960 la collaborazione tra il chirurgo Albert Starr e l'ingegnere Lowell Edwards portò alla creazione della "caged ball valve", la prima protesi valvolare che ebbe ampio utilizzo; questo avvento, associato al fatto che la malattia reumatica era predominante, fece accantonare una chirurgia riparativa ancora agli albori in favore di una chirurgia sostitutiva ben più standardizzabile e che si diffuse progressivamente negli Stati Uniti e in Europa. Ancora oggi, con lo sviluppo di molteplici protesi valvolari meccaniche e biologiche, la chirurgia sostitutiva è un tassello molto importante nel trattamento di alcune patologie: dalla malattia reumatica, alle valvulopatie degenerative avanzate, all'endocardite infettiva destruente.

Da sinistra a destra: "caged ball valve" o protesi Starr-Edwards; protesi meccanica monodisco; protesi meccanica bidisco; protesi biologica

Curve comparative attuariali tra 4 serie di 100 pazienti sottoposti a riparazione e sostituzione valvolare mitralica con tre diverse protesi per insufficienza mitralica. Perier et al, Circulation 1984 3



Anche se con la sostituzione valvolare il trattamento della valvulopatia è radicale, ciò non toglie che sfide e rischi siano importanti: i sostituti artificiali necessitano di terapia anticoagulante a vita, mentre quelli biologici vanno incontro a progressiva degenerazione ed entrambi sono più suscettibili a infezioni rispetto a una valvola riparata.

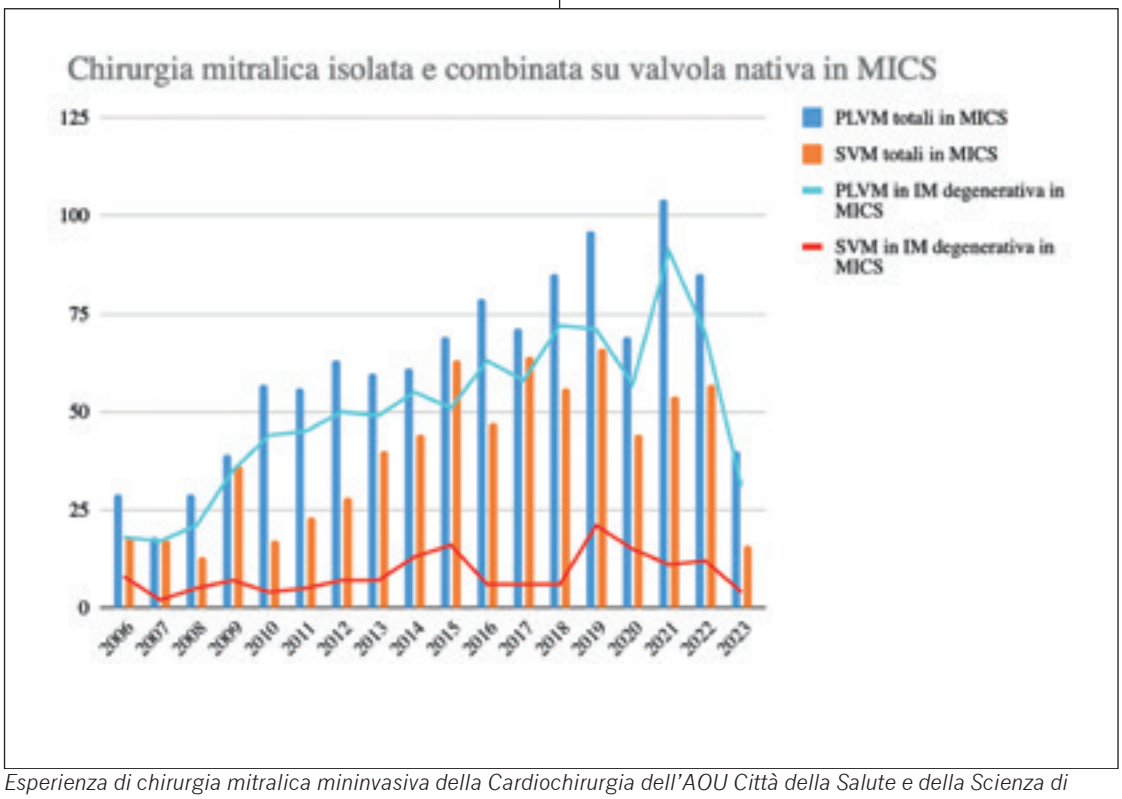
"Un paziente con una protesi valvolare mitralica è un paziente per tutta la vita."
Robert W. M. Frater, The Lancet, 1962

Dagli anni '80 un incremento delle malattie valvolari degenerative associato ad una migliore capacità diagnostica strumentale richiese nuovi approcci chirurgici. Numerosi e vari sono stati i tentativi di riparazioni valvolari, arrivando al culmine nel 1983 con la pubblicazione da parte di Alain Carpentier di una serie di nuove tecniche di riparazione valvolare, in particolare mitralica, note come "the French correction". Ciò accese prepotentemente il dibattito tra chirurgia riparativa e sostitutiva.[2] L'anno successivo Perier dimostrò la superiorità della chirurgia ricostruttiva mitralica confrontata alle protesi biologiche e meccaniche disponibili in merito a mortalità, necessità di re-intervento ed eventi tromboembolici.[3]

Questa nuova filosofia riparativa mise sicuramente in mostra capacità tecniche superiori rispetto alla chirurgia tradizionale e inoltre allargò l'armamentario chirurgico sul trattamento di patologie cardiochirurgiche sempre più complesse e a volte associate.

Il passaggio a una chirurgia riparativa non è solo una tendenza ma un progresso significativo in cardiochirurgia. Poiché le tecnologie e le tecniche sono in continua evoluzione e miglioramento, questo tipo di chirurgia sarà sempre più comune. Da un punto di vista scientifico, la ricerca in corso è focalizzata sul perfezionamento dei metodi di riparazione, come approcci minimamente invasivi e ingegneria dei tessuti, così da avere soluzioni più durevoli e biocompatibili. Queste innovazioni mirano a rendere le procedure più sicure e più accessibili a una popolazione di pazienti più ampia, ma anche a una platea di chirurghi più ampia. Inoltre, i progressi nelle tecnologie di imaging, come l'ecocardiografia 3D, le ricostruzioni TC 3D e la risonanza magnetica, consentono una pianificazione preoperatoria e una valutazione postoperatoria più accurate, miglio-

rando la precisione delle riparazioni e i risultati a lungo termine.
I vantaggi principali della riparazione valvolare sono: la conservazione del tessuto nativo, poiché si rimodellano le strutture cardiache naturali; minor incidenza di complicanze, poiché si preserva maggiormente l'integrità e l'interdipendenza delle strutture; evitamento della terapia anticoagulante a lungo termine, dato che i pazienti sottoposti a riparazione valvolare hanno meno materiale estraneo nei loro corpi; tutte ciò consente ai pazienti di tornare prima alla loro vita normale.
Non si tratta solo di mera aspettativa di vita, ma di qualità di vita.
La riparazione mitralica ha raggiunto una tale diffusione e standardizzazione da essere diventata il gold-standard nel trattamento dell'insufficienza mitralica degenerativa e un fattore di peso nelle linee guida europee, soprattutto per i centri ad alto volume di interventi valvolari in cui ci sono maggiori possibilità di riparazioni precoci e durature; è una questione epidemiologica di non poco conto, dato che parliamo della seconda valvulopatia più frequente in Europa.[4]
La chirurgia riparativa può essere integrata in un più ampio concetto di mininvasività, cioè un approccio che mira a ridurre il trauma chirurgico e i tempi di recupero associati alle tradizionali procedure a cuore aperto. I vantaggi per il paziente sono incisioni più piccole, miglior controllo postoperatorio del dolore, ricoveri più brevi e tempi di recupero più rapidi. Le cicatrici sono più piccole e ciò migliora il comfort postoperatorio, perché anche l'aspetto estetico può essere un valore importante per alcuni pazienti. Certo, non tutte le patologie cardiache possono beneficiare di approcci mininvasivi per ragioni tecniche e di sicurezza per il paziente (e.g. patologie cardiache associate e comorbidità); le specifiche condizioni del paziente, l'anatomia e l'esperienza del chirurgo svolgono un ruolo significativo nel determinare l'idoneità. Infatti, per alcuni pazienti un intervento chirurgico tradizionale non mininvasivo potrebbe essere una scelta più adatta per ottenere i migliori risultati. In

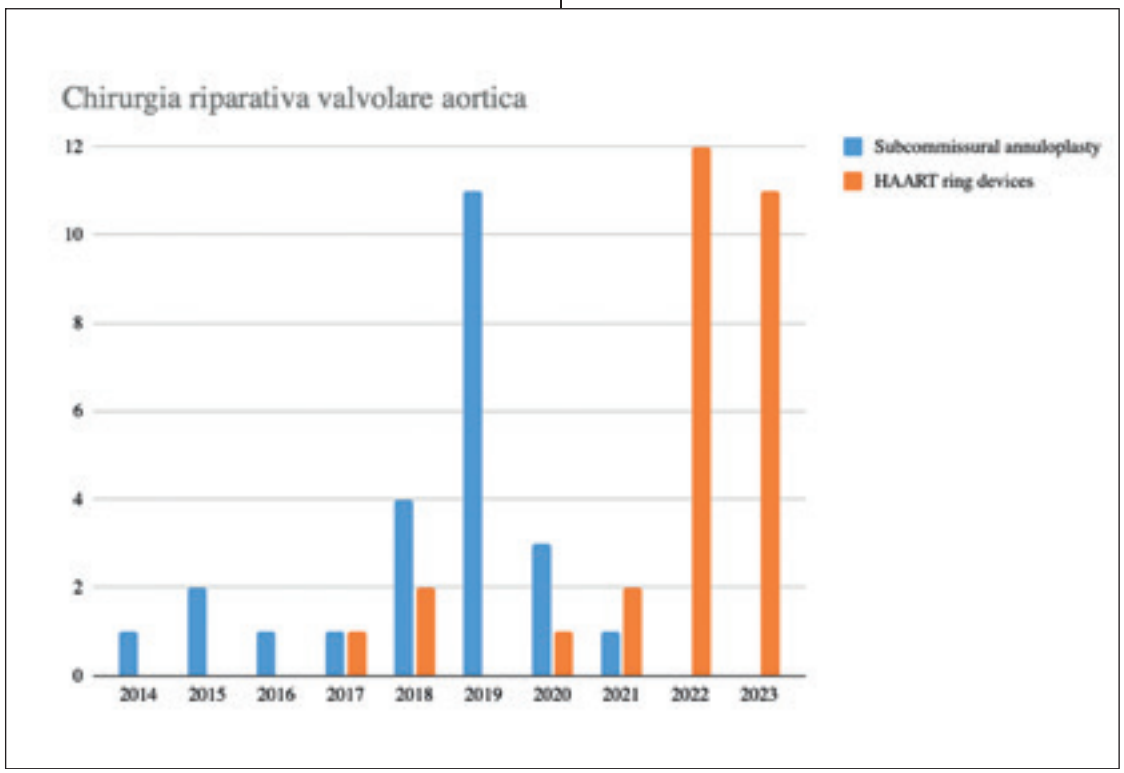


Esperienza di chirurgia mitralica mininvasiva della Cardiochirurgia dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino dal 2006 al 2023
PLVM= plastica mitralica; SVM= sostituzione valvolare mitralica; IM= insufficienza mitralica; MICS= minimally invasive cardiac surgery

questo processo decisionale deve sicuramente pesare l'esperienza del centro e del singolo chirurgo nella chirurgia mininvasiva e il confronto multidisciplinare continuo tra cardiochirurghi, cardiologi e cardio-anestesisti.
Nel report 2023 relativo alla cardiochirurgia dell'adulto della STS (società americana dei chirurghi toracici), negli oltre 50.000 pazienti sottoposti a chirurgia per insufficienza mitralica tra il 2014 e il 2020 appare evidente la tendenza ad un più largo uso degli approcci mininvasivi con un tasso di riparazione oltre il 90% e una mortalità inferiore all'1% per la maggior parte dei pazienti.[5]
Nel nostro centro è ormai solida l'esperienza nella chirurgia mininvasiva: la ministernotomia superiore è la prima scelta per la patologia valvolare aortica e dell'aorta ascendente; la minitoracotomia anterolaterale destra è invece l'approccio di prima scelta nella chirurgia mitralica, tricuspidalica e della fibrillazione atriale e la loro associazione.
Per quest'ultimo approccio mininvasivo

Anello protesico per riparazione valvolare aortica tricuspide e bicuspide

abbiamo consolidato una metodologia che ci ha permesso di performare, dal 2006 a inizio 2023, oltre 1800 interventi di chirurgia mitralica su valvola nativa in tecnica mininvasiva, di cui oltre la metà per il trattamento dell'insufficienza mitralica degenerativa con un tasso di riparazione quasi al 90%.
Per quanto riguarda la chirurgia aortica, la sostituzione valvolare rimane un caposaldo nel trattamento di quelle patologie in cui il tessuto non è rimodellabile, come



Esperienza di riparazione valvolare aortica della Cardiochirurgia dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino dal 2014 al 2023

la stenosi fibrocalcifica, e con risultati eccellenti: il più recente report americano evidenzia come la sopravvivenza a 5 anni per una sostituzione valvolare aortica (SAVR) sia superiore al 90%, arrivando a oltre il 95% a 8 per pazienti più giovani (<75 anni) e a più basso rischio (STS PROM <1%).6

Seguendo (o proseguendo?) la storia della cardiochirurgia, è tuttavia doveroso implementare tecniche che consentano di riparare la valvola aortica quando possibile. È il caso dell'intervento di David, che ci consente un trattamento radicale di sostituzione della radice aortica preservandone la valvola quando presente una patologia aneurismatica; questa è una procedura tecnicamente impegnativa, ma che ha ormai risultati consolidati in letteratura e nell'esperienza del nostro centro.

Dal 2014 abbiamo intrapreso un percorso di trattamento dell'insufficienza valvolare aortica senza malattia della radice aortica: da casi aneddotici si sta sviluppando come vero e proprio programma di prima linea. Anche in questo caso le tecniche abbondano: la nostra esperienza è iniziata con l'anuloplastica sotto-commissurale che risultava però poco standardizzabile, con risultati non sempre prevedibili.

Sulla base del percorso chirurgico riparativo iniziato da Carpentier che ha visto protagonista la valvola mitrale dagli anni '80, la recente introduzione di un anello protesico aortico che ricalca la struttura di corona a tre punte dell'anulus ha permesso un notevole passo avanti nella standardizzazione della tecnica.

Seppur giovane, la nostra casistica di riparazioni valvolari con questo anello protesico consta di 29 pazienti operati dal 2014, di cui 26 dal 2020 e ci pone come primo centro italiano e tra i primi europei in questa tecnica. I risultati sembrano promettenti anche se ancora con breve follow up, con tasso di riparazione efficace superiore all'85%.

In conclusione, poiché la tecnologia e la conoscenza continuano ad evolversi, possiamo solo immaginare ulteriori storie di successo e futuri migliori per i pazienti che affrontano patologie cardiache complesse. La chirurgia riparativa ha rivoluzionato il trattamento delle malattie valvolari con il mantenimento, quando possibile, della valvola nativa, offrendo migliori risultati a distanza e minori complicanze. La comunità cardiochirurgica accoglie di buon grado la sfida della medicina moderna: ritagliare il trattamento sulle necessità del singolo paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Morris T. The matter of the heart - The history of the heart in eleven operations
2. Carpentier A. Cardiac valve surgery - the "French correction". J Thorac Cardiovasc Surg. 1983 Sep;86(3):323-37. PMID: 6887954.
3. Perier P et al. Comparative evaluation of mitral valve repair and replacement with Starr, Björk, and porcine valve prostheses. Circulation. 1984 Sep;70(3 Pt 2): I187-92. PMID: 6744563.
4. Iung B et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. Circulation. 2019 Oct;140(14):1156-1169. PMID: 31510787.
5. Badhwar V et al. Risk of Surgical Mitral Valve Repair for Primary Mitral Regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2023 Feb 21;81(7):636-648. PMID: 36669958.
6. Thourani VH et al. Survival Following Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: A Contemporary Trial Benchmark. Ann Thorac Surg. 2023 Oct 16:S0003-4975(23)01064-0. PMID: 37858882.

Amici del Cuore
PIEMONTE O.D.V.
Associazione di volontariato
per la prevenzione delle malattie cardiovascolari

Da spedire a:
AMICI DEL CUORE PIEMONTE O.D.V. - Segreteria
Via Villa della Regina, 21 - 10131 TORINO
Cell. 392.2214972

SCHEDA ISCRIZIONE A SOCIO	
Il sottoscritto/a:	
Codice Fiscale:	
Nato a	il
Residente a	
Via/corso/piazza:	
CAP:	Telefono:
Cellulare:	
E-mail:	
Chiede di poter far parte come Socio/a della O.D.V. e provvede a versare l'importo di Euro..... Quale socio: (socio ordinario € 25 - socio sostenitore € 100+25 - socio benemerito, sopra i € 500+25)	
Verso la quota in: ☐ contanti ☐ con bonifico bancario Banca INTESA SANPAOLO - IBAN IT97L0306909606100000115399 ☐ per conto corrente postale n. 19539105 Intestato a: AMICI DEL CUORE PIEMONTE O.D.V. – Via Villa della Regina, 21 - 10131 TORINO	
N.B. Il versamento della quota per donazione deve essere effettuato a mezzo bonifico bancario	
Ho letto la Informativa per il trattamento dei dati personali stampata nella pagina sul retro ☐ ACCONSENTO ☐ NON ACCONSENTO al trattamento dei miei dati personali per l'invio della rivista Cardio Piemonte, di comunicazioni informative, istituzionali e promozionali Data ..... Firma	

Informativa resa ai sensi dell'art. 13 del regolamento UE 2016/679 (GDPR)
Questa informativa è resa da Amici del Cuore Piemonte O.D.V., con sede legale in 10131 TORINO (TO) Via Villa della Regina 21, ("Amici del Cuore") in qualità di Titolare del trattamento. I dati raccolti sono trattati conformemente ai principi di correttezza, liceità, trasparenza e di tutela della Sua riservatezza e dei Suoi diritti. Il trattamento dei dati avviene con modalità manuali, telematiche e informatiche; sono adottate misure di sicurezza atte ad evitare i rischi di accesso non autorizzato, di distruzione o perdita, di trattamento non consentito o non conforme alle finalità della raccolta.
Il conferimento dei dati personali è obbligatorio limitatamente ai soli dati strettamente necessari ad instaurare il rapporto di associazione con l'erogazione dei relativi servizi. Tale conferimento costituisce requisito necessario e la sua assenza implica l'impossibilità di instaurare il rapporto di associazione con l'erogazione dei relativi servizi.

Categorie di dati personali trattati
Amici del Cuore e tratteranno i seguenti dati personali:
- *Dati anagrafici, indirizzo di residenza o domicilio e recapiti (telefono, indirizzo email);*
- *Dati bancari e/o di pagamento.*

Finalità e base giuridica del trattamento
I dati forniti sono trattati per le seguenti finalità:
A. l'adempimento degli obblighi di legge, degli scopi istituzionali previsti dallo Statuto di Amici del Cuore;
B. la gestione del rapporto associativo e l'erogazione dei servizi previsti;
C. l'invio della rivista Cardio Piemonte, di comunicazioni informative, istituzionali e promozionali, previo consenso;
La base giuridica del trattamento è il rapporto associativo con l'erogazione dei relativi servizi.

Categorie di soggetti terzi a cui i dati possono essere comunicati
Per l'esecuzione del contratto e l'adempimento di obblighi di legge, Amici del Cuore potrà comunicare i dati personali alle seguenti categorie di soggetti:
- *soggetti che svolgono per conto di Amici del Cuore servizi di natura tecnica ed organizzativa;*
- *studi, consulenti e società nell'ambito di rapporti di assistenza e consulenza;*
- *autorità pubbliche, laddove ne ricorrano i presupposti.*

Tali soggetti tratteranno i dati in qualità di i Responsabili del trattamento per conto di Amici del Cuore.

Durata del trattamento e periodo di conservazione
I dati saranno trattati solo per il tempo necessario per le finalità elencate.
Di seguito i periodi di utilizzo e conservazione dei dati personali con riferimento alle diverse finalità di trattamento:
A. i dati trattati per l'esecuzione del rapporto associativo e per i servizi sottesi saranno conservati da Amici del Cuore per tutta la durata del contratto associativo e per un periodo di 10 anni successivo allo scioglimento del rapporto associativo, salvo sorga l'esigenza di una ulteriore conservazione, per consentire ad Amici del Cuore la difesa dei propri diritti;
B. i dati trattati per l'adempimento di obblighi di legge saranno conservati da Amici del Cuore nei limiti previsti dalla legge;
C. i dati saranno trattati per l'invio di comunicazioni informative, istituzionali e promozionali fino all'eventuale revoca del consenso prestato per tale scopo;

Diritti di accesso, cancellazione, limitazione e portabilità
Agli interessati sono riconosciuti i diritti di cui agli artt. da 15 a 20 del GDPR. A titolo esemplificativo, ciascun interessato potrà:
A. ottenere la conferma che sia o meno in corso un trattamento di dati personali che lo riguardano;
B. qualora un trattamento sia in corso, ottenere l'accesso ai dati personali e alle informazioni relative al trattamento nonché richiedere una copia dei dati personali;
C. ottenere la rettifica dei dati personali inesatti e l'integrazione dei dati personali incompleti;
D. ottenere, qualora sussista una delle condizioni previste dall'art. 17 del GDPR, la cancellazione dei dati personali che lo riguardano;
E. ottenere, nei casi previsti dall'art. 18 del GDPR, la limitazione del trattamento;
F. ricevere i dati personali che lo riguardano in un formato strutturato, di uso comune e leggibile da dispositivo automatico e richiedere la loro trasmissione ad un altro titolare, se tecnicamente fattibile.

Diritto di opposizione e di revoca del consenso in relazione al trattamento effettuato per finalità di comunicazioni informative, istituzionali e promozionali
Con riferimento al trattamento dei dati per le finalità C), di cui al suddetto paragrafo *"Finalità e base giuridica del trattamento"*, ciascun interessato potrà revocare in ogni momento il consenso eventualmente prestato ovvero opporsi al loro trattamento, attraverso apposita richiesta formulata via email all'indirizzo

Titolare, Contitolare e Responsabile della Protezione dei Dati Personali
Il titolare del trattamento dei dati personali è:
Amici del Cuore Piemonte O.D.V., con sede legale in 10131 TORINO (TO) Via Villa della Regina 21, nella persona del Presidente pro-tempore, quale Rappresentante legale.
Dati di contatto: **direzione@amicidelcuoretorino.it**

GLI EVENTI AMICI DEL CUORE

TORINO - MOLINETTE

MORIONDO

TORINO - CORSO BELGIO

CONFERENZA

TORINO - PIAZZA SAN CARLO

Amici del Cuore
PIEMONTE O.D.V.
Associazione di volontariato
per la prevenzione delle malattie cardiovascolari

Cardio Piemonte è inviata per posta elettronica o cartacea a coloro che ne hanno fatto fanno esplicita richiesta, compilando l'apposito form o comunque autorizzando Amici del Cuore al trattamento dei loro dati personali. Il conferimento dei dati è facoltativo. La revoca al trattamento dei i dati comporta tuttavia l'impossibilità di ottenere l'invio della rivista. È possibile richiedere la cancellazione del proprio indirizzo dalla lista di utenti destinatari di Cardio Piemonte via e-mail, scrivendo all'indirizzo: direzione@amicidelcuoretorino.it oppure via posta, scrivendo ad Amici del Cuore Piemonte O.D.V. 10131 TORINO (TO) Via Villa della Regina 31

LA SALUTE DEL TUO CUORE È ALLA BASE DELLA TUA VITA

Molte persone non sanno che possono ammalarsi di cuore: aiutaci a farlo capire in anticipo

dona il 5 X MILLE

Amici del Cuore

Codice Fiscale
97504090016

Il tuoi euro possono salvare la vita di tante persone

Da oltre trent'anni lavoriamo sul territorio per la prevenzione delle malattie cardiovascolari in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino, diamo assistenza ai degenti in reparto, finanziamo borse di studio e l'acquisto di attrezzature ospedaliere. Le campagne di informazione e prevenzione sono un impegno costante, portato avanti da volontari, che contribuiscono ogni anno a monitorare lo stato di salute della popolazione. Il tuo sostegno ci permetterà di potenziare questi servizi, di cui beneficiamo tutti.

Sostenendo Amici del Cuore O.D.V. sosterrai la tua salute.

Amici del Cuore
PIEMONTE O.D.V.
Associazione di volontariato
per la prevenzione delle malattie cardiovascolari

visita il sito
www.amicidelcuoretorino.it

Le nostre iniziative sono anche su