

In questo numero

PROCESSO AI GRANDI TRIAL

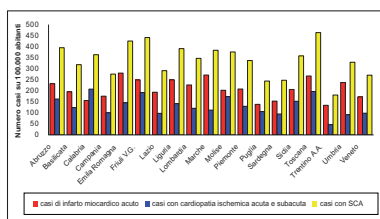
BARI 2D: il paziente diabetico e coronaropatico ha bisogno di un trattamento “su misura”. Ma restano molte incertezze



Lo studio BARI 2 Diabetes (BARI 2D) ha esaminato, mediante un disegno fattoriale, l'impatto di procedure di rivascularizzazione miocardica e di differenti strategie farmacologiche per il controllo glicemico (insulina endogena/esogena verso insulino-sensibilizzanti) in pazienti diabetici con coronaropatia stabile. Il trial ha avuto esito negativo su entrambi i fronti, con incidenza simile di morte ed eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo rivascularizzazione precoce e terapia medica ottimale verso la sola terapia medica ottimale e con i due differenti tipi di trattamento farmacologico. Inoltre, nonostante alcune interpretazioni forzate dei risultati suggeriscano il contrario, il disegno dello studio non consente di trarre alcuna conclusione affidabile sull'ipotesi generata dall'analisi dei sottogruppi del primo trial BARI, cioè l'esistenza di un vantaggio significativo della rivascularizzazione mediante bypass aortocoronarico nei confronti dell'angioplastica coronarica in pazienti diabetici. Nell'analizzare i risultati del trial, *Antonio Mafri* e *Carlo Briguori* richiamano la nostra attenzione sui limiti metodologici e non dello studio, evidenziando al contempo le importanti informazioni cliniche da esso desumibili per la gestione del paziente coronaropatico e diabetico.

RASSEGNE

Epidemiologia (e trattamento) delle sindromi coronariche acute in Italia



Le numerose e recenti modificazioni nosologiche hanno reso più disarmonici e meno chiari i dati epidemiologici delle sindromi coronariche acute (SCA). La gestione appropriata dei pazienti con SCA si basa oggi su diversi fattori che concorrono ad offrire il miglior trattamento ad ogni singolo paziente, stabilito di volta in volta sulla base della patologia specifica, del rischio individuale e delle risorse localmente disponibili. *“Questo modello per essere efficiente non può prescindere dalla conoscenza dell'epidemiologia che permetta una programmazione appropriata ed efficiente delle risorse umane ed economiche”*. *Enrica Perugini* ed alcuni tra i più insigni cardiologi italiani hanno assunto l'arduo compito di analizzare ed interpretare i dati recenti sulle SCA provenienti da fonti amministrative, studi e registri di popolazione condotti in Italia, al fine di ridefinire il panorama epidemiologico delle SCA nel nostro Paese. Al contempo, gli autori descrivono criticamente le strategie terapeutiche utilizzate e delineano indirizzi d'azione per migliorare l'aderenza alle linee guida ed in ultima analisi i risultati clinici.

Verso la medicina personalizzata: il ruolo della biologia molecolare nella diagnosi e terapia delle malattie cardiovascolari



Molti di noi avranno provato una sensazione di ignoranza ed inadeguatezza di fronte a scoperte di biologia molecolare che in un attimo hanno sovvertito vecchie cognizioni e drasticamente ridimensionato competenze cliniche faticosamente acquisite. *“Stat rosa pristina nomine, nomina nuda tenemus”*, ci ricorderebbe il novizio Adso da Melk (Il nome della rosa). Eppure, altrettanto intuitivamente, abbiamo riconosciuto in quelle nuove acquisizioni il potere dirompente di una luce accesa nel buio. Se la medicina attuale prevede forse “un braccio di ferro” con le crescenti informazioni provenienti dalla biologia molecolare e dalla genetica, l'arte medica del futuro si avvarrà sempre di più del loro supporto. In questa rassegna, *Serena Mariotti et al.* descrivono il ruolo della diagnostica molecolare e della farmacogenomica nella corretta gestione clinica dei pazienti affetti da numerose cardiopatie. Sono elencati i geni responsabili o associati a molte cardiomiopatie e fattori di rischio cardiovascolare. Inoltre, è delineato il ruolo attuale e quello futuro dei test genetici, nella direzione di una medicina personalizzata sia per quanto riguarda la definizione del rischio che per l'individuazione dei trattamenti più efficaci.

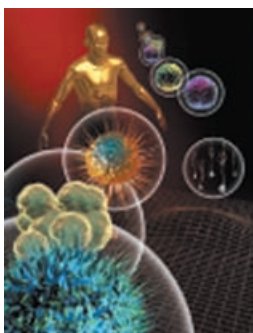
A detailed diagram of the Dystrophin complex. At the top, the SARCOLEMA is shown with a green DAPI channel. Below it, the Dystrophin complex is depicted, including Dystrophin (a large blue protein), Dystrophin-associated protein 1 (DAP-1, a yellow protein), Dystrophin-associated protein 2 (DAP-2, a yellow protein), and Dystrophin-associated protein 3 (DAP-3, a yellow protein). The complex is linked to the SARCOMERE via a T-CAP (a yellow protein) and a Z-LINE (a blue line). The Z-LINE is connected to the MYOFILAMENT (a red line) and the MYOBRIDGE (a red line). The MYOBRIDGE is connected to the MYOFILAMENT via a Z-SH (a yellow protein) and a Z-BL (a yellow protein). The MYOFILAMENT is connected to the MYOBRIDGE via a Z-SH (a yellow protein) and a Z-BL (a yellow protein). The MYOBRIDGE is connected to the MYOFILAMENT via a Z-SH (a yellow protein) and a Z-BL (a yellow protein).

denze recenti suggeriscono l'esistenza di un legame a livello molecolare tra i canali ionici e le proteine citoscheletriche coinvolte nelle alterazioni strutturali del cuore nelle cardiomiopatie. In questo articolo, **Matteo Vatta** ci guida sapientemente attraverso le nozioni di più recente acquisizione e le principali ipotesi nel campo della ricerca dei meccanismi molecolari della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con malattie del miocardio, che potrebbero portare ad una maggior comprensione dei fenomeni di aritmogenesi e di conseguenza ad un migliore trattamento.

Gli stent medicati (DES) sono associati ad una notevole riduzione della proliferazione neointimale e conseguentemente della ristenosi dopo procedure di angioplastica coronarica. Il successo nel trattamento della patologia ostruttiva coronarica ha fatto ipotizzare una possibile applicazione per i DES anche in altri distretti arteriosi. A causa delle differenze riguardo a proprietà istologiche, dinamica del flusso ematico e forze compressive estrinseche alle arterie, le caratteristiche fisiche richieste agli stent in uso in questi distretti possono tuttavia essere molto diverse, così come la quantità e la cinetica di rilascio dei farmaci applicati sul DES. *Filippo Scalise et al.* hanno esaminato i dati disponibili sull'impiego dei DES nel distretto femoro-popliteo, nelle arterie tibiali, nel circolo cerebrale, nei tronchi sovra-aortici e nelle arterie renali. I risultati clinici non sono conclusivi ed altri studi sono necessari per stabilire le combinazioni ideali stent/farmaco e le indicazioni cliniche appropriate per il corretto utilizzo dei DES nei vari distretti vascolari.

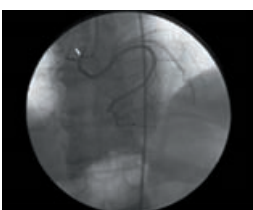
Gli ultimi decenni hanno testimoniato il trionfo della medicina basata sull'evidenza, in cui la conoscenza statistica dell'effetto di un trattamento sulla popolazione in analisi viene traslata in indicazioni omogenee per tutti i pazienti affetti dalla medesima patologia. Una medicina che ha certamente ottenuto risultati eccellenti. Più recentemente l'attenzione degli scienziati si sta spostando su un aspetto già noto ma spesso negletto: la grande variabilità di risposta individuale alle terapie farmacologiche. Com'è noto, infatti, ad una stessa sindrome clinica possono corrispondere meccanismi patogenetici diversi, con differente sensibilità al trattamento. Inoltre, la risposta ad un farmaco dipende dalla sua metabolizzazione e dalla sua azione molecolare. In ognuno di questi passaggi sono implicate proteine (enzimi, recettori, ecc.) la cui sequenza aminoacidica può presentare variazioni da paziente a paziente che ne condizionano una diversa funzione ed una diversa risposta ai medicinali. Oltre alla ridotta risposta individuale, una percentuale non trascurabile di pazienti soffre di reazioni avverse ai farmaci. La "medicina personalizzata" nasce con metodiche di analisi geniche e proteomiche ed è volta a prevedere la risposta individuale ai farmaci ed in ultima analisi a diminuire il rapporto rischio/beneficio dei trattamenti somministrati. In questa rassegna *Evasio Pasini et al.* illustrano mirabilmente questi concetti e le potenzialità di questo approccio, coadiuvati da un interessante editoriale di *Nicola Marziliano et al.*

“La terapia cellulare in Cardiologia è un approccio sicuramente affascinante da un punto di vista teorico e scientifico, ma ancora estesamente inesplorato e del tutto confinato al campo della sperimentazio-



ne clinica e della ricerca di base". Inizia così l'articolo di *Paolo Scacciarella et al.*, che hanno esaminato minuziosamente la letteratura scientifica ed il registro internazionale delle sperimentazioni cliniche per identificare tutti gli studi di terapia cellulare cardiologica in corso. Dall'analisi critica di queste sperimentazioni emerge una fotografia dai contorni sfumati: la terapia cellulare deve essere ancora considerata sperimentale ed ampiamente da esplorare, perché anche se i risultati di sicurezza nei trial clinici finora condotti sembrano incoraggianti, i risultati di efficacia sono contrastanti e di difficile interpretazione. L'articolo può inoltre fornire indicazioni utili per i centri che vogliano attivare un programma di sperimentazione clinica sulla terapia cellulare in Cardiologia. Nell'editoriale di accompagnamento, *Maurizio Capogrossi* riprende i principali quesiti aperti: quale cellula è la migliore tra tutte quelle disponibili? È possibile preconditionare le cellule *ex vivo*, prima di trapiantarle nel cuore malato, al fine di aumentare la loro potenzialità terapeutica? Qual è il modo migliore per trapiantare le cellule? Quale patologia cardiaca può essere trattata con la terapia cellulare? È possibile attivare il processo rigenerativo nel cuore danneggiato utilizzando una terapia farmacologica, evitando così il ricorso al trapianto di cellule? Nonostante le difficoltà, la strada appare comunque segnata.

Origine anomala delle coronarie



Le anomalie di origine delle arterie coronarie possono essere associate a morte cardiaca improvvisa e a sindrome coronarica acuta. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, non vi sono manifestazioni cliniche e l'anomalia viene riscontrata occasionalmente nel corso di un esame coronarografico o di una tomografia computerizzata coronarica multidetettore. In questo articolo, *Annalisa Fiorella et al.* presentano cinque casi di origine anomala delle coronarie ed un'utile revisione della letteratura.

Angioplastica coronarica *in service*: un'opportunità per offrire un miglior servizio ai pazienti, ottimizzare le risorse dei centri *hub* ... e prevenire l'impoverimento dei centri *spoke*



Le cardiologie non dotate di un laboratorio di emodinamica di solito trasferiscono i pazienti che necessitano di coronarografia e/o angioplastica coronarica (PCI) presso i centri di riferimento con modalità di accesso variabili. Accanto ad ospedali che hanno sviluppato protocolli condivisi per il trasferimento di pazienti che necessitano di PCI in tempi brevi, vi sono ospedali che si limitano ad indicare e programmare un ricovero successivo nel centro *hub*, sollevando in entrambi i casi problematiche di gestione dei posti letto, congestione degli ospedali di riferimento e, altro dato non trascurabile, un impoverimento delle funzioni degli ospedali *spoke*. In questo studio *Fabrizio Tomai et al.* hanno valutato la sicurezza di un'ampia serie di PCI effettuate *in service* in una vasta area metropolitana rispetto alle PCI effettuate in pazienti ricoverati in ospedali dotati di emodinamica. Si tratta di un sistema di gestione che prevede il ritrasferimento del paziente, al termine della procedura, nell'ospedale di provenienza, volto ad ottimizzare le risorse e la gestione dei posti letto e, al tempo stesso, ridurre il rischio derivante dal differire nel tempo le PCI urgenti. Lo studio non ha documentato differenze significative in termini di eventi clinici e complicanze tra i due gruppi di pazienti, dimostrando la fattibilità e la sicurezza della PCI eseguita *in service*. Una nuova opportunità per tutti, niente a che vedere con una catena di montaggio ...

CASO CLINICO



Quando la valvola "fischia" ...

"Un uomo di 74 anni è giunto alla nostra osservazione inviato in consulenza cardiologica dal Pronto Soccorso, per la comparsa improvvisa, da circa 1 settimana, di un soffio avvertito dal paziente come un 'fischio' e localizzato in regione precordiale". Interessante caso clinico di disfunzione acuta di una protesi valvolare biologica presentato da *Antonio Tota et al.*