

## Testi consigliati:

- Cioffi et Al.: Manuale di Diagnostica di laboratorio". Ed. Minerva Medica
- Federici: "Medicina di laboratorio" Ed. Mc Graw Hill
- Sacchetti et Al: "Medicina di laboratorio & Diagnostica Genetica" ED. Idelson Gnocchi
- Zatti et Al.: " Medicina di laboratorio" ED. Idelson Gnocchi

Emilio Chiosi 2011

## Patologie di danno cardiovascolare

- Markers di rischio cardiovascolare
- Cardiopatia Ischemica:
  - Sindrome Coronarica
  - Infarto del Miocardio (IMA)
  - Angina Instabile
  - Angina Stabile
  - Ischemia silente
- Scompenso Cardiaco (SC)

Emilio Chiosi 2011

## Sindrome Coronarica Acuta (SCA)

Definizione :

*"...improvvisa riduzione/cessazione primaria del flusso dovuta alla rottura o fissurazione di una placca aterosclerotica all'interno del vaso coronarico con successiva trombosi subocclusiva o occlusiva."*

(G. Maccaro)

Comprende:

- Infarto miocardico acuto (IMA)
- Angina instabile
- Angina stabile
- Ischemia silente

Emilio Chiosi 2011

3

## Diagnosi IMA (OMS)

### Fino ad alcuni anni fa

- Presenza contemporanea di almeno due tra i seguenti tre segni:
  - Dolore toracico tipico
  - Alterazioni caratteristiche dell'ECG
  - Aumento e successiva riduzione ematica degli enzimi cardiaci

### Attualmente

- Rialzo e graduale riduzione della troponina o rapido rialzo e caduta del CK-MB
- Associato ad almeno uno dei seguenti segni:
- Sintomatologia di tipo ischemico
  - Presenza di onde Q all'ECG
  - Sopra o sottoslivellamento del tratto ST
  - Pregresso intervento di rivascolarizzazione miocardica

Emilio Chiosi 2011

4

## Scompenso cardiaco (SC)

*“...rapida insorgenza di sintomi e segni di funzionalità cardiaca anomala...” “...critica incapacità del miocardio a mantenere un’adeguata gittata per la circolazione periferica...”*

Linee guida della Società  
europea di cardiologia (ESC)

## Caratteristiche dei markers

- Facilmente dosabili e a basso costo
- Valida predizione di rischio cardiovascolare
- Ausilio in aggiunta degli altri marcatori di rischio

## Arteriosclerosi ed Aterosclerosi

- Arteriosclerosi: indurimento della parete arteriosa dovuto ad accumulo di tessuto fibroso; è legato all'età
- Aterosclerosi: malattia infiammatoria cronica a carico di arterie di grande e medio calibro

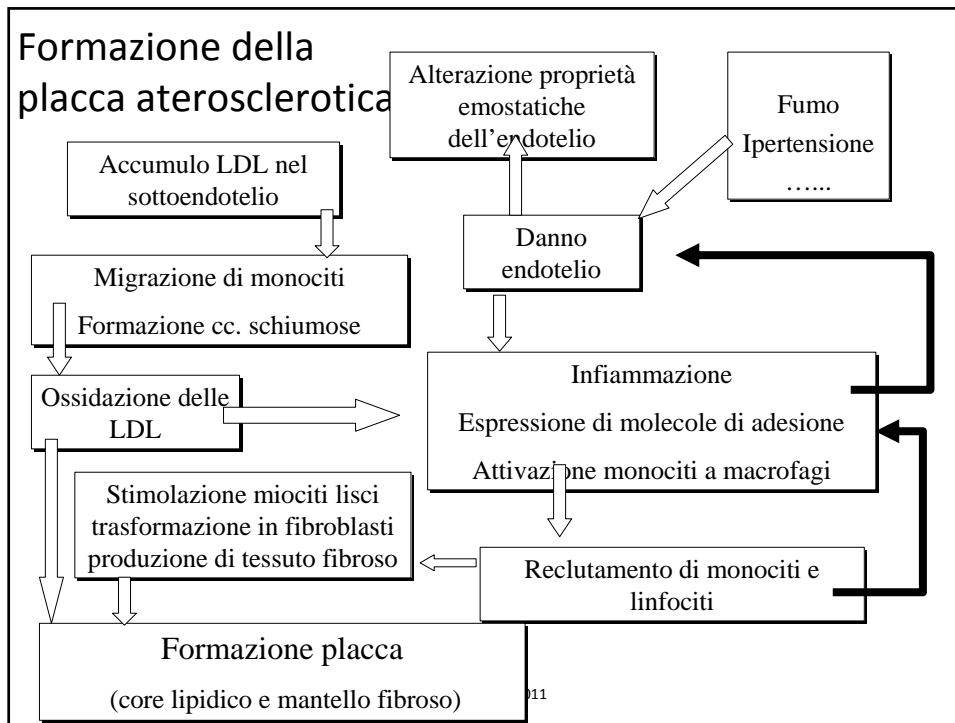
Emilio Chiosi 2011

## Fasi nella formazione della placca

1. Strie lipidiche
  - reversibili
  - compaiono fin dai primi anni di età
  - piatte, lisce, giallastre
  - progrediscono, in presenza di fattori di rischio, verso la
2. Placca fibrosa
  - ispessimento circoscritto
  - sporgente nel lume
  - bianco giallastro, lievemente scabroso, duro
  - da pochi millimetri a qualche centimetro
  - core lipidico molle, poltaceo con mantello fibroso

} Componente infiammatoria
3. Lesione complicata da:
  - ulcerazione
  - emorragia
  - trombosi
  - calcificazione

Emilio Chiosi 2011



**Aterosclerosi**  
manifestazioni cliniche

- Forma asintomatica
- Ischemia (*riduzione del flusso ematico*) acuta o cronica a carico di:
  - Cuore
  - Encefalo
  - Intestino
  - Arti inferiori

Emilio Chiosi 2011

## Aterosclerosi *fattori di rischio*

- Ipercolesterolemia
- Ipertensione
- Diabete mellito
- Fumo
- Obesità
- Vita sedentaria
- Squilibri dietetici
- Alcool
- Iperomocisteinemia
- Familiarità
- Sesso maschile
- Particolari gruppi etnici (asiatici residenti in Inghilterra)
- Malattie infettive (Chlamydia pneumoniae?)
- Cause immunologiche (?)

Emilio Chiosi 2011

## Altri esami di Laboratorio

- Polimorfismi genetici del F VII e del Fibrinogeno
- Assetto lipidico
  - Colesterolo, col HDL, col LDL, Trigliceridi
  - Lipoproteine (ApoA, ApoB, Apo E, Lp[a])
  - Fenotipo e stato ossidazione LDL (complessi oxLDL-b2GLP1)
  - Omocisteinemia
- Instabilità di placca
  - PAPP-A
  - sCD40L
- Alterazioni precoci
  - Albumina modificata dall'ischemia
- Stato infiammatorio
  - hsPCr
  - Sieroamiloide A (SAA)
  - IL6
- Scompenso cardiaco
  - Peptidi natriuretici

Emilio Chiosi 2011

## Inflammation and Atherosclerosis

- **Inflammation:**
  - a) **Fissurazione placca**
  - b) **Deposizione cellule schiumose**
- **Atherogenesis:**
  - Aumento GB**
  - Lesione Endoteliale**
  - Aumento citochine e metalloproteasi**
    - Aumento cellule infiammatorie**
    - Aumento mediatori di flogosi**

Emilio Chiosi 2011

## Markers of inflammation predictive of coronary events

- Hs-CRP
- Amiloide A sierica
- Fibrinogeno
- sICAM-1
- IL-6

Emilio Chiosi 2011

Prognosi

## PCr

- Proteina della *fase acuta*, indice di *infiammazione*
- Soggetti con S. Coronarica Acuta e PCr  $\geq 0,3$  mg/dL presentano una prognosi peggiore
- In soggetti sani il valore della PCr (anche entro il range di riferimento) correla positivamente con future (anche a lungo termine) patologie vascolari arteriose (ictus e infarto) in accordo con la natura infiammatoria dell'aterosclerosi
- Necessità di utilizzare metodiche ad alta sensibilità (hsPCr)
- Altri indici infiammatori:
  - SAA
  - IL6

Emilio Chiosi 2011

15

## Proteina C Reattiva ad alta sensibilità

- Markers di infiammazione sistemica di lieve entità
- Screening primario di patologia cardiovascolare
- Screening secondario di patologia cardiovascolare

Emilio Chiosi 2011

## Hs - CRP

- Facilmente dosabile
- Predittiva di eventi futuri

IL - 6 --- Fegato --- CRP

Emilio Chiosi 2011

## Studi epidemiologici

### Correlazione

Lieve aumento CRP  
e  
Soggetti a rischio cv.

### VPP

- Ischemia coronarica acuta
- Angina instabile
- IM non Q
- Post IMA

Emilio Chiosi 2011

## Fattore di trascrizione nucleare kappa B

- Geni coinvolti nella Infiammazione acuta (codificanti per interleuchine, TNF, ICAM, ) attivati da NFkB
- Inibizione di NFkB da antinfiammatori ed inibitori di HMG-CoA
- Attivato in pz con angina instabile e pz con angina stabile con rottura delle placche coronariche entro 24 ore dall'esordio clinico

Emilio Chiosi 2011

## Risultati di NFkB in pz con angina instabile e/o stabile seguiti per 1 anno

- L'incremento dell'attivazione dell'NFkB sistemica sono associati ad un inizio più rapido di eventi cardiaci clinici e quindi sono PREDITTIVI di eventi clinici nei singoli pazienti.
- Attivazione nel letto coronarico

Emilio Chiosi 2011

## CRP e NFkB

- CRP come fattore di rischio cardiaco
- NFkB come indicatore di attività di malattia coronarica

Emilio Chiosi 2011

Diagnosi precoce

## Albumina Modificata dall'Ischemia (IMA)

- I tessuti ischemici fin dalle primissime fasi producono radicali dell'O<sub>2</sub> che alterano il terminale NH<sub>2</sub> dell'albumina circolante modificandone la capacità di legare metalli di transizione
- L'albumina così modificata non lega il cobalto come l'albumina di soggetti non ischemici
- Si misura mediante reazione colorimetrica del Cb aggiunto al campione e non legatosi all'Alb

Emilio Chiosi 2011

22

## I-M-A

- Si forma durante la fase ischemica quando ancora non vi è danno necrotico irreversibile e conseguente rilascio di marcatori di necrosi (alta sensibilità diagnostica)
- E' indice di ischemia tissutale in generale non solo del tessuto cardiaco (bassa specificità diagnostica, ma utile nel valutare danni ad altri organi)
- Ha alto VPN
- Nell'ischemia cardiaca aumenta molto precocemente predicendo il successivo incremento di troponina

Emilio Chiosi 2011

23

Prevenzione primaria e secondaria

## Valori target di Colesterolo

*(linee guida del NCEP=national Cholesterol education program)*

- **Colesterolo LDL** (mg/dL)
  - <160 in pazienti con  $\leq$  di 1 fattore di rischio
  - <130 in pazienti con  $\geq$  2 fattori di rischio
  - <100 per prevenzione secondaria
- **Colesterolo HDL** (mg/dL)
  - > 40

Rapporto trig/col. nelle VLDL = 5 se espresso in mg/dL  
[=2,2 se espresso in mmoli/l]  
Colesterolo LDL = Col. tot. - (Col.HDL + Trig./5)  
(formula di Friedewald)

Prevenzione primaria e secondaria

## Fenotipo delle LDL

	Fenotipo B	Fenotipo A
Dimensioni	+	++
Densità	++	+
Contenuto in colesterolo	++	+
Tendenza all'ossidazione	++	+
Potenziale aterogeno	++	+

Determinazione fenotipo LDL:

- Elettroforesi su gradiente
- HPLC
- Ultracentrifugazione

Emilio Chiosi 2011

25

Prevenzione primaria e secondaria

## Ossidazione delle LDL

- Le LDL ossidate tendono a formare un complesso con la  $\beta_2$ GP I e a sua volta tale complesso determina la formazione di autoanticorpi
  - Dosaggio con tecniche ELISA
    - del complesso oxLDL- $\beta_2$ GP I
    - degli autoanticorpi anti complesso oxLDL- $\beta_2$ GP I

Emilio Chiosi 2011

26

## Iperomocisteinemia

- Fattore di rischio indipendente
- Statisticamente sovrapponibile al fumo e all'iperlipidemia
- Il rischio aumenta in presenza degli altri fattori
- Possibilità di adeguato trattamento tramite somministrazione di vitamine

## Instabilità di placca e stato protrombotico

### Proteina plasmatica A associata alla gravidanza [**PAPP-A**]

- Glicoproteina del sinciziotrofoblasto (in gravidanza)
- Utilizzata nello screening della s. di Down
- Aumenta in pazienti sia con IM e angina instabile senza troponina
- Sembrerebbe rilasciata dalla placca aterosclerotica instabile

### **sCD40L**

- Proteina transmembrana (protrombotica e proinfiammatoria)
- La stimolazione piastrinica lo fa esporre sulle cellule endoteliali e quindi passa in circolo sotto forma solubile
- Sembrerebbe utile nella valutazione del rischio in pazienti con malattia coronarica

## Ischemia cronica

- Restringimento stabile dell'arteria con difficoltà/impossibilità a rispondere ad aumentate richieste di flusso sanguigno
- Sintomatologia insorgente in seguito a richieste aumentate
  - sforzi fisici
  - digestione
- In genere è presente un circolo collaterale
- Forme cliniche:
  - angina pectoris stabile
  - claudicatio intermittens
  - angina abdominis

Emilio Chiosi 2011

## Ischemia acuta

### Fasi :

1. Rottura della placca
2. Formazione di trombo
3. Riduzione, fino ad occlusione, rapida del lume arterioso
4. Mancata irrorazione del territorio a valle

### Caratteristiche:

- Assenza di circolo collaterale
- A volte causata da vasospasmo e non da trombosi

### Forma cliniche:

- Infarto miocardico acuto
- Angina instabile (insorgenza a riposo)
- Infarto intestinale
- Ictus cerebrale

Emilio Chiosi 2011

Ieri – Oggi – Domani  
della diagnostica dell'IMA

• **Gli enzimi**

- CPK
- CK-MB
- Isoforme di CK-MB
- LDH
- $\alpha$ HBDH
- GOT (AST)

• **I marcatori**

- Mioglobina
- CK-MB massa
- Troponine

• **Proteine e genoma**

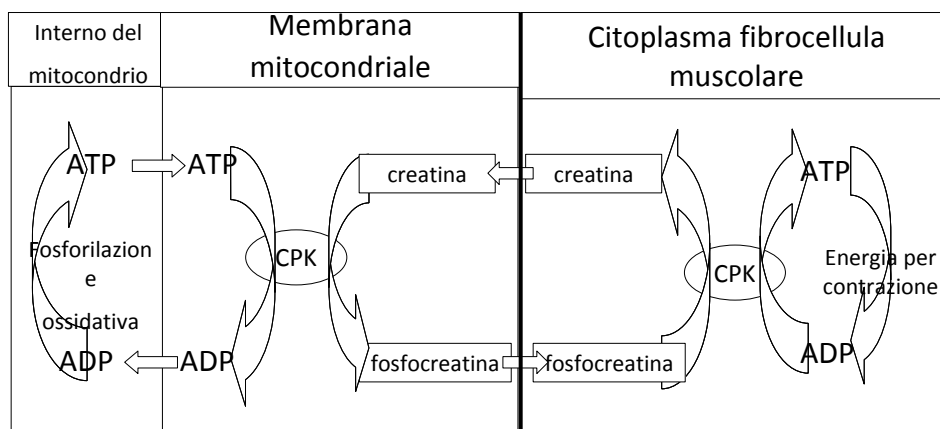
- Fenotipo LDL
- hsPCr
- IMA
- PAPP-A
- sCD40L
- SAA
- IL6
- Polimorfismi genetici
  - del F VII
  - del Fibrinogeno

Emilio Chiosi 2011

31

**Creatin-fosfo-chinasi (CPK)**

- Enzima deputato al trasporto dell'ATP dall'interno dei mitocondri al citoplasma delle cellule muscolari



Emilio Chiosi 2011

32

## CPK - isoenzimi

- Isoenzimi = molecole enzimatiche dotate di stessa specificità di azione, ma con diversa sequenza amminoacidica in quanto codificate da geni diversi
- CPK formato da due diverse sub unità M (muscle) e B (brain)
- 3 possibili combinazioni (M-M M-B B-B)



- Contenuto nei tessuti:

- Muscolatura scheletrica	96	4	0%
- Muscolatura cardiaca	80	20	0%
- Cervello			100%??

- Determinazione

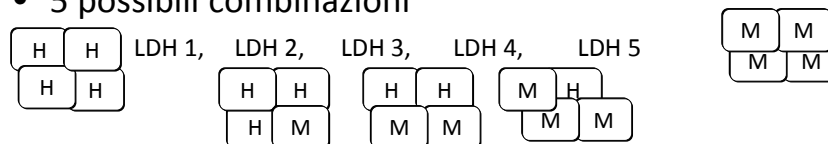
- CPK totale con metodo cinetico
- CK-MB metodo cinetico con immuno-inibizione delle subunità M e moltiplicando il risultato x 2
- Valutazione delle % del CK-MB rispetto al totale
- Positività per valori > 10 UI/L oppure > 6% del CPK totale
- Falsi positivi per presenza di varianti macro, adenilatochinasi.

Emilio Chiosi 2011

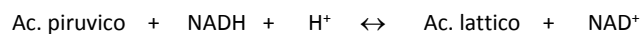
33

## LDH (lattico deidrogenasi)

- Composta da 4 subunità di 2 tipi H (heart) e M (muscle)
- 5 possibili combinazioni



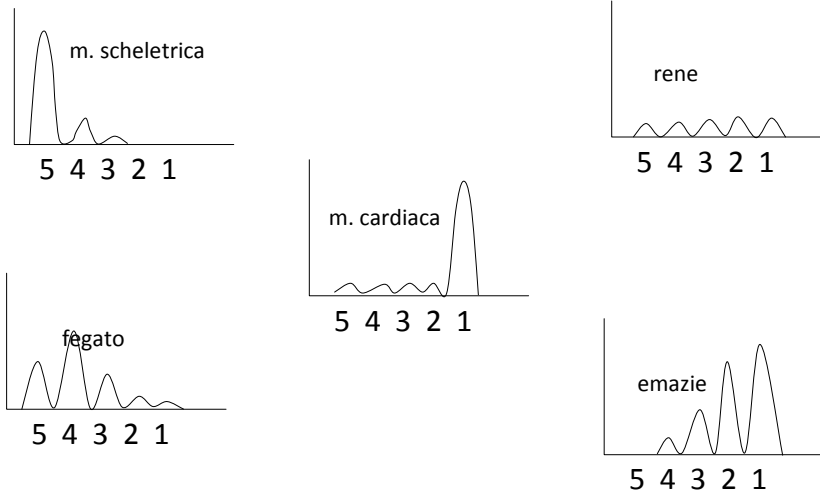
- Catalizza la reazione



Emilio Chiosi 2011

34

## Isoforme LDH e prevalenza nei tessuti



Emilio Chiosi 2011

35

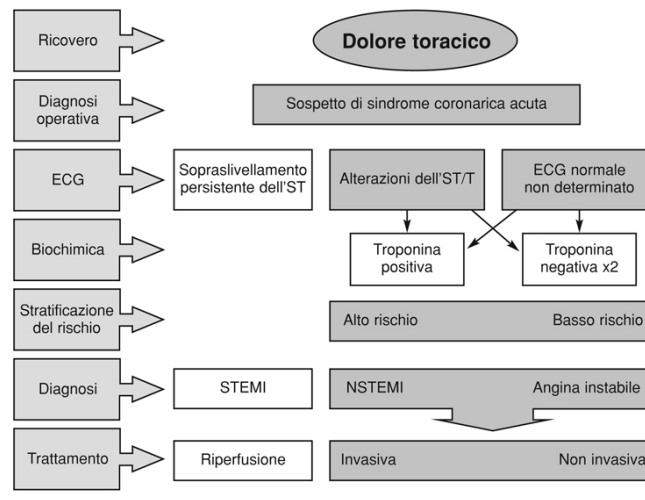
## GOT (AST)

- **Enzima presente abbondantemente nel**
  - Fegato
  - Muscolatura scheletrica
  - Muscolatura cardiaca
  - Ecc.
- **Catalizza la reazione di transaminazione**  
 $\text{Alanina} + \text{Ac. } \alpha \text{ chetoglutarico} \leftrightarrow \text{Ac. piruvico} + \text{Ac. glutamico}$
- **Positività in corso di:**
  - Epatiti con valori anche elevatissimi
  - Patologie muscolare scheletriche
  - Infarto miocardico
  - Pancreatiti, anemie emolitiche, ecc.

Emilio Chiosi 2011

36

**Figura 1. Spettro delle sindromi coronariche acute e primi passaggi nella gestione clinica dei pazienti in acuto**



Emilio Chiosi 2011

## Mioglobina

- Emoproteina globulare
- Presente nel tessuto muscolare sia scheletrico che cardiaco
- Composta da 153 aa. con P.M. 17,5 KD
- Eliminata rapidamente con urine
- Marcatore precocissimo: incremento entro 1-2 ore con picco tra 6-12 ore e rientro nei limiti entro 24 ore

Emilio Chiosi 2011

38

## Mioglobina

- Utile solo nelle prime ore
- Tempo                      Sensibilità                      Specificità
- entro 5 ore                      93%                      79%
- 4-6 ore                      86%                      97%VPN)
- Altissima sensibilità
- Scarsissima specificità
- Alto valore predittivo negativo
- Utile nel monitoraggio della riperfusione

Emilio Chiosi 2011

39

## CK-MB massa

- Alterazioni funzionali della molecola in seguito a danno cellulare e fuoriuscita dalla fibrocellula muscolare
- Il dosaggio funzionale non dosa queste forme alterate
- Il dosaggio EIA con Ab monoclonali ne permette il dosaggio insieme alle altre molecole non alterate
- Maggiore sensibilità del test immunochimico rispetto a quello di cinetica enzimatica
- Maggiore specificità dovuta ad Ab moc e mancanza di interferenze
- Vengono comunque dosate le quote di CK-MB massa provenienti dalla muscolatura scheletrica
- Marcatore sensibile, poco specifico

Emilio Chiosi 2011

40

## CK-MB massa

- Incremento tra 2-6 ore, picco 10-24 ore, rientro entro 3 gg.
- Tempo                      Sensibilità
- entro 2 ore              25-50%
- 4 ore                      50-70%
- 8-12 ore                 60-100%
- Utile (insieme alla Mioglobina) nelle prime 10 ore dall'inizio della sintomatologia (trend)
- Correla con estensione della zona infartuata
- Utile nella rilevazione del reinfarto (aumento >25%)

Emilio Chiosi 2011

41

## Complesso delle Troponine (Tpn)

- Tre proteine diverse:
  - Troponina T: lega la tropomiosina
  - Troponina I: inibisce la contrazione (ATPasi)
  - Troponina C: lega i  $Ca^{++}$
- Tpn C presente in tutti i muscoli
- Tpn T e la Tpn I: isoforme solo del muscolo cardiaco (cTpn)

Emilio Chiosi 2011

42

## cTpnT e cTpnI

- Isoforme di troponina (cTpn) cardiospecifiche
  - Altissima specificità
  - Alto valore predittivo positivo
  - Sensibilità (entro 4 ore = 50%; entro 8 ore = 95%)
  - Presente a volte in altre patologie cardiache e raramente in non cardiache
- Incremento dopo 2-8 ore, picco a 10-24 ore
- Rientro nei limiti dopo 5-14 giorni
  - Utilità nei soggetti che giungono all'osservazione dopo 10-12 ore
- Valori di riferimento vicinissimi allo zero
  - Alta sensibilità analitica
  - Alta sensibilità diagnostica relativamente alla quantità di tessuto leso (anche solo 2 grammi)

Emilio Chiosi 2011

43

## Linee Guida ESC e ACC

- cTPN >99 percentile in 24 ore
- CK-MB >99 percentile per 2 volte (nelle prime ore)  
2 volte il limite max (nelle prime ore + alto sospetto)

Prelievi: Ammissione  
6-9ore  
12-24 ore

Diagnosi

Precoce: Mio + TPN o CKMBmass

Non urgente: TPN ammissione e dopo 12 ore

Emilio Chiosi 2011

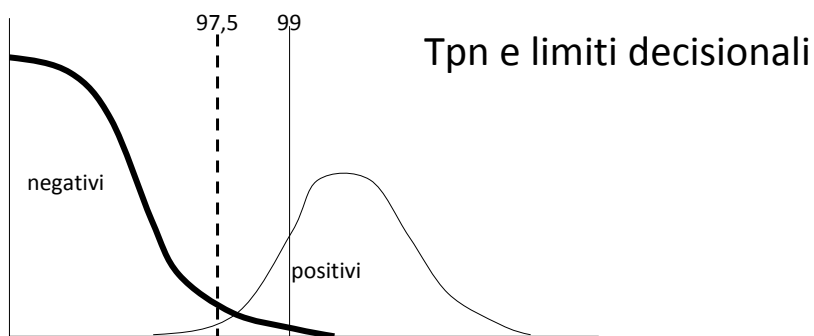
## cTPN e valori di riferimento (linee guida ESC/ACC)

- Utile nella valutazione prognostica dell'angina instabile
  - ECG negativo e cTPN positiva = prognosi sfavorevole
- Alto Valore Predittivo Positivo (VPP)
- Determinare il proprio livello decisionale
- Scegliere il livello decisionale al 99° percentile
- Scegliere come valore decisionale quel valore a cui si riesce ad avere un CV <10%\*

\*se si utilizza un metodo che non permette di ottenerlo utilizzare come limite decisionale un valore più alto ma a cui il CV sia < 10%

Emilio Chiosi 2011

45



Il valore decisionale al 99° perc. invece che al 97,5 fa:

- aumentare i falsi negativi
- diminuire i falsi positivi
- riduce la sensibilità diagnostica
- aumenta la specificità diagnostica
- aumenta il VPP

$$\text{Sensibilità} = \frac{\text{veri positivi}}{\text{totale positivi (malati)}}$$

$$\text{Specificità} = \frac{\text{veri negativi}}{\text{totale negativi (sani)}}$$

$$\text{VPP} = \frac{\text{VP}}{(\text{VP} + \text{FP})} \times 100$$

Emilio Chiosi

## Aumento di cTpn per cause non ischemiche

- Patologie cardiache
  - Scompenso cardiaco
  - Traumi cardiaci
  - Miocardite
  - Pericardite
  - Cardioversione elettrica
  - Cardiopatia ipertensiva
- Non cardiache
  - Embolia polmonare
  - Insufficienza renale cronica
  - Emolisi
  - Iperbilirubinemia
  - Shock settico
  - Chemioterapia
  - Fattori reumatoridi
  - Presenza di Ab anti-topo (uso terapeutico di Ab moc di topo)

Emilio Chiosi 2011

47

## IMA e BNP/NT-proBNP

### Rilascio per:

- Stress ventricolo
- Ischemia e/o ipossia

**Picco** dopo 24 ore  
2° picco a 5 giorni

### Prelievi:

- Ammissione (<24ore)
- Dopo 2-5 giorni

IMA



Rilassamento Ventricolo  
(Scompenso diastolico)



Aumento  
BNP o NTproBNP  
(prima di angina e/o  
slivellamento ST)

Emilio Chiosi 2011

## Cause di scompenso cardiaco

(principali)

### Cardiache

- Sindromi coronariche acute
- Aritmia acuta
  - tachicardia ventricolare
  - fibrillazione ventricolare
  - fibrillazione o flutter atriale
  - ecc.
- Miocardite acuta

### Non cardiache

- Ipertensione
- Infezioni, specie polmonite
- Setticemia
- Asma
- Ipertiroidismo
- Anemia

Emilio Chiosi 2011

49

## Peptidi natriuretici

- Isolati da diversi tessuti:
  - muscolare atriale (ANP) [non utilizzabili a fini diagnostici per variabilità nella secrezione]
  - ventricolare (BPN isolato inizialmente a livello celebrale)
  - cerebrale
  - renale
- Azione ormonale:
  - Controbilanciamento del sistema renina-angiotensina-aldosterone
  - Attività natriuretica (eliminazione del Na con le urine)
  - Attività diuretica
  - Attività vasodilatatrice e ipotensiva
- Secrezione causata da:
  - Distensione delle pareti cardiache
    - Aumento del ritorno venoso a livello degli atri
    - Ipertrofia e fibrosi ventricolare

Emilio Chiosi 2011

50

## Utilità dei peptidi natriuretici

- Altre cause di aumento
  - Insufficienza renale
  - Setticiemia
  - Età
  - Sesso femminile
  - Obesità
- Buon VPN per escludere lo SC in pazienti dispnoici
- Conferma di SC con Ecodoppler cardiaco

Emilio Chiosi 2011

51

## Azione del TNF

### **Sull'ipotalamo:**

aumenta il rilascio di CRH (Ormone di liberazione della corticotropina)  
sopprime l'appetito (cachessia)  
induce la febbre (pirogeno endogeno, inducendo l'ipotalamo a produrre prostaglandine)

### **Sul fegato:**

stimola la risposta della fase acuta  
Induce insulino-resistenza promuovendo la fosforilazione della serina del substrato recettore dell'insulina-1 (IRS-1), che blocca il sistema di segnalazione dell'insulina (ad alte concentrazioni di TNF sopravviene iperglicemia).

### **Sui Leucociti:**

Attrae potentemente neutrofili e li aiuta ad agganciarsi all'endotelio per extravasare.  
Sui macrofagi: stimola la fagocitosi, la produzione di ossidanti dell'IL1 e PGE2.

### **Sul sistema cardiocircolatorio:**

diminuisce la pressione (vasodilatazione e inotropismo negativo sul miocardio)  
induce la formazione di trombi

### **Sugli altri tessuti:**

aumenta la resistenza all'insulina.  
aumenta il catabolismo proteico nel muscolo e quello lipidico nel tessuto adiposo  
induce l'apoptosi di vari tipi cellulari.  
Alte concentrazioni di TNF possono indurre sintomi shock-simili,  
Prolungata esposizione a basse concentrazioni di TNF può portare a cachessia.

(Cardwell et al 11/1985)

## Proteina C Reattiva

Proteina pentamerica a simmetria radiale.

La CRP si lega una vasta gamma di sostanze come:  
la fosfocolina, cromatina, istoni, fibronectina e ribonucleoproteine.

Costituisce un ligando per recettori specifici sui leucociti,  
Attiva monociti, macrofagi e complemento.

La CRP plasmatica è la classica proteina della fase acuta, ed aumenta  
in risposta a stimoli infiammatori.

La CPR è un fattore di rischio indipendente per numerose patologie  
cardiovascolari e renali.

*(Westhuyzen and Healy, 2000)*

Emilio Chiosi 2011

## Interleuchine

- Proteine secrete dai leucociti durante la risposta immunitaria.
- Innescando uno dei più importanti meccanismi di comunicazione cellulare
- consentendo il monitoraggio di altri leucociti.
- Permettono di stimolare le cellule a differenziarsi.
- Nel 2006 erano conosciute 31 forme di interleuchine.

Emilio Chiosi 2011

## **IL-6: citochina infiammatoria di 26.000 dalton, a notevole pleiotropia**

Ruolo:  
- Regolazione di processi metabolici, endocrini, infiammatori;  
modula anche la spermatogenesi, la formazione degli osteoclasti, il tono della muscolatura vasale  
dell'endometrio durante il ciclo mestruale, la proliferazione e differenziazione delle cellule nervose.  
- Coinvolta nella patogenesi di diverse malattie croniche associate con l'età, comprese osteoporosi, malattie di Alzheimer, aterosclerosi, neoplasie, declino funzionale, depressione, morte.  
- Stimolata da TNF-alfa e IL-1. la IL-6. inibisce la secrezione di IL-1 e di TNF-alfa, attiva la produzione di proteine di fase acuta nel fegato, stimola l'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale per controllare l'infiammazione.  
- IL-6 svolge un ruolo nella risposta immunitaria innata ed acquisita:  
Stimola la produzione di: proteina C reattiva, amiloide A nel siero, fibrinogeno, complemento, alfa2-antitripsina. Induce la proliferazione e la maturazione di linfociti B attivati (portando alla produzione di Ab) e coinvolge la proliferazione dei linfociti nel timo e nel sangue periferico; stimola la proliferazione dei linfociti T a linfociti T citotossici ed attiva le cellule natural killer.  
*(Ershler, 2003)*

Emilio Chiosi 2011

## **L' interleuchina 1**

**IL-1: citochina secreta da vari tipi di cellule (sistema immunitario fibroblasti e cellule endoteliali)**

Prodotta in risposta a infezioni batteriche (stimolata soprattutto dall' LPS), alla presenza di TNF e dai linfociti T - CD4 positivi.

Effetti:

Favorisce i processi infiammatori in risposta ad infezioni batteriche (vasodilatazione, crampi e febbre).

Stimola la produzione di prostaglandine

Stimola la produzione di altre citochine (IL-2).

Stimola l'attivazione e il reclutamento di altre cellule del sistema immunitario.

*(Dinarelo, 1988)*

Emilio Chiosi 2011

## L' interleuchina 1(2)

Stimola la vasodilatazione dei vasi sanguigni (per mezzo delle prostaglandine),

Favorisce la migrazione di cellule immunitarie (macrofagi e linfociti)

Aumenta l'espressione di molecole di adesione ('endotelio, vasi sanguigni e leucociti).

Contribuisce ad attivare linfociti T helper e dei linfociti B.

Stimola la produzione nel fegato delle proteine di fase acuta.

Stimola la febbre, anche in assenza di altri stimoli (antigeni batterici).

Si lega a recettori nelle cellule endoteliali dell'ipotalamo e sembra "resettare" il suo centro termoregolatore.

*(Dinarello, 2002).*

Emilio Chiosi 2011

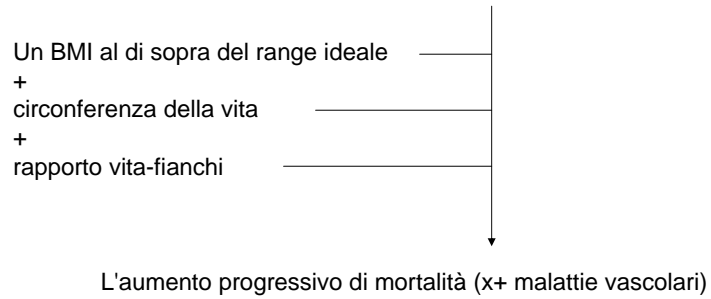
## DISLIPIDEMIA

Le indicazioni più dettagliate derivano dal NCEP-ATPIII americano.

- se 2 o più fattori di rischio associati: terapia farmacologia con LDL > 160mg/dl (dopo terapia dietetica) con l'obiettivo di raggiungere LDL < 130mg/dl.
- In presenza di 0-1 FR: il trattamento farmacologico viene considerato opzionale per livelli di LDL compreso fra 160 e 189 mg7dl, obbligato se > 190 conobiettivo di raggiungere LDL<160mg7dl.
- se presenza di multipli FR con rischio a 10 anni > 20% è raccomandato un trattamento ipolipemizzante con l'obiettivo di raggiungere livelli di LDL<100mg7dl.

Emilio Chiosi 2011

### BMI e cuore



Lancet online 2009

Emilio Chiosi 2011

### L'obesità e cuore

#### Nelle donne:

maggior circonferenza della vita  
+  
Insufficienza cardiaca

#### Negli uomini:

circonferenza della vita  
e  
BMI → VPP per IC

Rischio della sovradiagnosi dell'insufficienza cardiaca a causa della presenza di dispnea ed edemi dovuti alla stessa obesità.

- Circ Heart Fail online 2009

## **Adipe addominale ed eventi cardiovascolari**

**Obesità addominale:** fattore predittivo indipendente di ospedalizzazione per attacchi cardiaci e di eventi cardiovascolari (cv).

979 pazienti nel corso di 5 anni:

Associazione non mediata da preesistenti condizioni di comorbidità, severità della cardiopatia, resistenza insulinica, infiammazione, livelli di neurormoni e di adipochine.

incremento di un'unità di deviazione standard del rapporto vita-fianchi è risultato associato a un aumento del 30% del rischio di ospedalizzazione e del 20% di eventi cv.

Nessuna correlazione tra BMI e incidenza di ospedalizzazione e di episodi cv.

*American Journal of Cardiology 2009, 7, 883-889*

Emilio Chiosi 2011

## **Rischio dell'obeso giovane**

Aterosclerotici precoci nelle carotidi in adolescenti e giovani adulti obesi.

↑ Per diabete m. 2

Aumento dello spessore intima-media delle arterie carotidi interne

*(Circulation online 2009)*

Emilio Chiosi 2011

## Ruolo del grasso viscerale

Sviluppo dei disturbi associati all'obesità  
( diabete mellito, iperlipidemia, ipertensione )

Gli adipociti secernono:

Il TNF-alfa,  
PAI-1  
fattore di crescita HBEGF-simile

Il rischio di patologie croniche:

livelli ematici di marcatori di infiammazione sistemica

hs-CRP

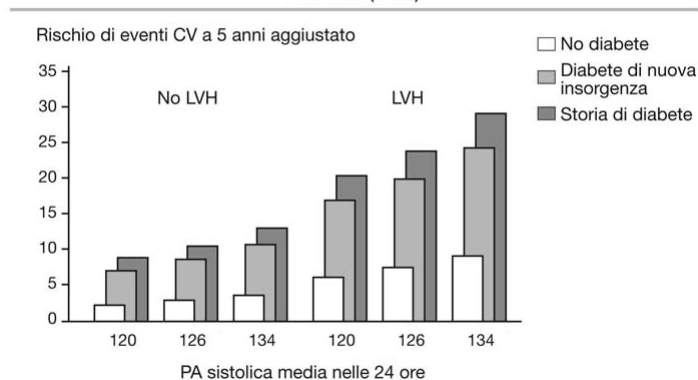
- IL-6
- TNF-alfa-R2

Utilità:

prevenzione  
screening mirato

Emilio Chiosi 2011

**Figura 1.** Rischio di eventi cardiovascolari a 5 anni in funzione dei valori di pressione arteriosa sistolica media nelle 24 ore in pazienti con e senza diabete, con e senza ipertrofia ventricolare sinistra (LVH)



Modificata da Östergren J. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76S:S13-S21.

Emilio Chiosi 2011

**TABELLA 1.**

Criteria per la diagnosi di diabete mellito indicati dall'ADA  
nelle raccomandazioni 2009

Criteria	Note
Glicemia a digiuno ( <i>fasting plasma glucose</i> , FPG) $\geq 126$ mg/dl (7,0 mmol/l)	Il digiuno è definito dall'assenza di assunzione di cibo nelle precedenti 8 ore
Sintomi di iperglicemia e riscontro casuale di valori di glucosio plasmatico $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/l)	La casualità corrisponde al dosaggio in qualunque momento della giornata senza tenere in considerazione il tempo trascorso dal pasto I sintomi classici di iperglicemia sono poliuria, polidipsia e calo ponderale non altrimenti spiegato
Valori di glucosio plasmatico $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/l) a 2 ore dalla prova da carico (test di tolleranza al glucosio orale [ <i>oral glucose tolerance test</i> , OGTT])	In base alle indicazioni OMS, il test deve essere eseguito con un carico di glucosio contenente un equivalente di 75 g di glucosio anidro dissolti in acqua

Modificata da American Diabetes Association Practical Recommendations. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S6-S12.

Emilio Chiosi 2011